

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACIÓN

**“REVISIÓN MONOGRÁFICA DE LA INTERACCIÓN DE
FÁRMACOS EN LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS
A PACIENTES GERIÁTRICOS ENFERMOS CON
DIABETES MELLITUS”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

CUELLAR ROMERO SANDRA SOLEDAD

MÉXICO, D.F. 2007



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente **Prof. Inés Fuentes Noriega**
Vocal **Prof. Rafael Rion Arriola**
Secretario **Prof. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado**
1er. Suplente **Prof. Lauro Misael Del Rivero Ramírez**
2do. Suplente **Prof. Maria Eva González Trujano**

**Laboratorio de Biofarmacia 112, conjunto E, FQ.
Ciudad Universitaria s/n.**

Asesor:

Dra. Inés Fuentes Noriega

Sustentante:

Cuellar Romero Sandra Soledad

Agradecimientos

Dios, no tengo palabras para agradecerte todo lo que en esta vida me has brindado, las oportunidades, las experiencias y sobre todo por poner en mi fe y esperanza. Por darme la oportunidad de vivir en este mundo con esta familia maravillosa que destinaste fuera mía, por escoger mi país, mi ciudad, no es casualidad eres tu señor. Muchas gracias.

Maria, mi madre eres una gran mujer, mi ejemplo a seguir, mis pasos falsos y acertados han sido gracias a ti. Nunca acabare de pagarte por todo, ya que todo y mi vida te la debo aún, gracias por estar siempre a mi lado, por enseñarme todo lo que ha estado a tu alcance, por tus consejos, tu compañía, por tu valor y por enseñarme que siempre la vida nos espera con lo mejor, por ser mi madre, por siempre gracias.

Papa gracias por estar siempre a nuestro lado, por ser fuerte, por que ha pesar de todo lo que has pasado aun tienes cariño para compartirlo, por creer en mí, en tus hijos, aunque a veces no este tan claro, sabemos que nos amas. Gracias por todo, por tu tiempo, por tu experiencia, por esas peleas, porque de todo aquello hoy solo quedan buenos recuerdos, infinitamente te agradezco el ayudarme a crecer y estar siempre a mi lado.

Ale, Hugo, mis hermanos, mis cómplices, mis compañeros de vida, muchas gracias por enseñarme el significado de decir "hermano", por luchar juntos, por crecer juntos, por nuestros juegos, por aprender de las responsabilidades juntos.

Ale de la vida juntos hemos aprendido muchas cosas buenas, sonreír siempre y tomar todo con justa medida han sido unas de las más importantes, que puedo decirte a ti solo gracias, por darme una hermosa sobrina, por saber escucharme y preguntar siempre que es necesario. Sabemos que nada aquí ha sido fácil pero lo hacemos. Nunca dudes que estaré ahí, para ustedes siempre, gracias por la esperanza de creer, por enseñarme a confiar en la gente, por enseñarme un poco a tu manera la forma correcta de vivir, de querer vivir y sonreír siempre a la vida, que por cierto es lo único nuestro.

Hugo gracias por enseñarme que la gente puede cambiar un poco, pero no de raíz, gracias por todas aquellas peleas, creo que de todas gane yo, pues aprendí y trato de aplicar lo bueno y lo malo, cuesta trabajo seguir, pero seguimos, mi madre nos ha enseñado a nunca darnos por vencidos, porque todos los esfuerzos tienen su recompensa, ve aquí una de ellas para mí, gracias por tener ese carácter tan tuyo que a pesar de ser muy difícil aprendimos muchas cosas del mismo.

A mi Universidad, a mi facultad, gracias a todos. A mis Profesores, que desde la preparatoria los recuerdo bien y con mucho cariño, para aquellos que algunas vez pensaron que sus palabras se las llevo el viento, quiero decirles que yo las llevo presentes todos los días de mi vida y se resumen en vida y esfuerzo, Muchas gracias.

A la Dra. Inés, quien me ha apoyado incondicionalmente a pesar de no ser una tesista normal ni de investigación, Gracias por orientarme y enseñarme que el esfuerzo tiene sus resultados solo hay que ser constantes, como comúnmente dicen; lenta pero segura.

A mis amigos y compañeros, ya vamos todos, un poco desperdigados, un poco solos, pero con todo lo bueno de nuestra Universidad; Javier, Alberto, Hugo, Gabriela, sé que la vida da muchas vueltas y en esas estaremos viéndonos, muchas gracias por su apoyo, su confianza por saber y querer seguir. Sin duda a Miguel Montiel, ahora sabemos que vale la pena continuar.

Amor como decirlo de otra forma, lo importante que eres para mi y lo importante que fue llegar hasta aquí para ti, gracias por cambiar mi vida de forma tan radical, digamos por enderezar mi camino, por confiar, por poner tus esperanzas en mi, por hacerme sentir amada cada día, por dejarme compartir todos los días mis triunfos y mis tristezas contigo, por ser fuerte para mi; tu familia, por ser el papa de mis hijos, ya vamos en buen paso, veras que la vida seguirá siendo igual de generosa. No desesperes que gracias a Dios estamos juntos y veras que todo será mejor. Nunca olvides que te amo, que yo lo recuerdo a cada instante y eso es lo que me va valor y fuerza.

Y para ti que aun no te conozco pero siempre serás parte de mi vida, ya lo eres; por algo mejor y por la vida misma te dedico mis victorias y mi esfuerzo.

A toda la gente linda y buena, que durante mi camino me ha correspondido con una sonrisa, infinitamente gracias, a Emifarma, por la confianza, y todas las posibilidades, con toda su gente; mil Gracias. Somos parte del mismo proyecto.

INDICE	Página
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Capítulo I El proceso del envejecimiento	4
Envejecimiento a nivel celular.....	5
Procesos extrínsecos reguladores.....	6
Sistema nervioso.....	7
Sistema endocrino.....	7
Sistema inmune.....	8
Capítulo II Enfermedades en el anciano.....	11
Enfermedades y geriatría.....	12
Tipos de enfermedades.....	12
Anciano enfermo.....	12
Pluripatología.....	12
Plurifarmacia.....	13
Sintomatología atenuada.....	14
Tendencia a la cronicidad e invalidez.....	15
Pronostico menos favorable.....	15
Características en el diagnostico y tratamiento.....	16
Enfermedades más frecuentes en geriatría.....	16
Enfermedades más frecuentes en geriatría por grupos.....	17
Complicaciones de las enfermedades.....	18
Capítulo III Fármacos y geriatría.....	20
Farmacología geriátrica.....	21
Farmacología clínica.....	21
Absorción y biodisponibilidad.....	22
Distribución y volúmenes corporales.....	22
Metabolismo biotransformación.....	24
Excreción.....	24
Reacciones adversas.....	25
Efectos específicos de algunos fármacos.....	26
Indicaciones para la administración de fármacos.....	29
Iatrogenias.....	30
Capítulo IV Diabetes mellitus.....	31
Diabetes mellitus y geriatría.....	32
Tratamiento de la hiperglucemia.....	33
Bases del tratamiento integral de la diabetes mellitus en el anciano.....	37
Sulfonilureas.....	37
Secretagogos de acción rápida.....	38
Biguanidas.....	39
Glitazonas.....	40
Inhibidores de alfa glucosidasas.....	40
Tratamiento combinado con fármacos orales.....	41
Insulina.....	42
Uso combinado de insulina y fármacos orales.....	42

Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.....	43
Capítulo V Interacciones Farmacéuticas en diabetes mellitus.....	46
Bases farmacológicas de las reacciones adversas a los fármacos.....	47
Tipos de reacciones adversas.....	48
Determinantes de las reacciones adversas.....	49
Bases etiológicas de las reacciones adversas.....	50
Interacciones farmacológicas de importancia clínica.....	51
Mecanismos de las interacciones farmacológicas.....	52
Interacciones farmacológicas in vivo.....	53
Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación.....	55
Medicamentos indicados para la diabetes mellitus tipo II.....	62
Diabetes Mellitus tipo 1.....	62
Diabetes Mellitus Tipo 2.....	63
Diabetes Mellitus Tipo 3.....	63
Diabetes Mellitus Tipo 4.....	63
Insulina.....	64
Secreción de insulina.....	65
Degradación de la insulina.....	66
Determinación de la insulina circulante.....	66
Receptores de insulina.....	67
Efectos de la insulina sobre sus blancos.....	68
Características de las preparaciones disponibles de insulina.....	69
Insulina de acción rápida.....	70
Insulina de acción corta.....	71
Insulinas de acción intermedia y de acción prolongada.....	71
Mezclas de insulina.....	73
Especies de insulina, la insulina de origen bovino y porcino.....	73
Insulinas humanas.....	74
Antidiabéticos orales.....	75
Sulfonilureas.....	75
Meglitinidas.....	80
Derivados de D- Fenilalanina.....	81
Biguanidas.....	82
Tiazolidinedionas.....	84
Inhibidores de alfa glucosidasas.....	86
Tratamiento combinado con medicamentos antidiabéticos de administración oral e insulina.....	88
Tratamiento combinado en diabetes mellitus tipo 2.....	88
Tratamiento combinado en diabetes mellitus tipo 1.....	88
Interacciones de los medicamentos indicados en diabetes.....	90
Interacciones de los medicamentos indicados en diabetes combinados.....	101
Capítulo VI Discusión de las interacciones farmacéuticas en el anciano.....	104
Discusión de las interacciones farmacéuticas en el anciano.....	105
Interacciones fármaco – enfermedad en las personas mayores.....	105
Interacciones fármaco – fármaco en las personas mayores.....	106

Consideraciones para un tratamiento farmacológico eficaz.....	110
Conclusiones.....	120
Glosario de términos.....	122
Bibliografía.....	140

INDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1: Cuadro representativo de la biología del envejecimiento.....	9
Tabla 2: Propuesta de clasificación de los fármacos.....	56
Tabla 3: Células pancreáticas.....	62
Tabla 4: Características de las sulfonilureas y de los fármacos antihiper glucemiantes.....	89
Tabla 5: Insulinas interactuando con.....	90
Tabla 6: Insulina lispro interactuando con.....	90
Tabla 7: Tolbutamida interactuando con.....	91
Tabla 8: Clorpropamida interactuando con.....	92
Tabla 9: Tolazamida interactuando con.....	92
Tabla 10: Gliburida interactuando con.....	93
Tabla 11: Glipizida interactuando con.....	94
Tabla 12: Glimepirida interactuando con.....	95
Tabla 13: Gliclazida interactuando con.....	95
Tabla 14: Repaglinida interactuando con.....	96
Tabla 15: Nateglinida interactuando con.....	96
Tabla 16: Metformina interactuando con.....	97
Tabla 17: Pioglitazona interactuando con.....	98
Tabla 18: Rosiglitazona interactuando con.....	98
Tabla 19: Acarbosa interactuando con.....	99
Tabla 20: Miglitol interactuando con.....	100
Tabla 21: Interacciones fármaco- fármaco en las personas mayores.....	107
Tabla 22: Interacciones fármaco- enfermedad en las personas mayores.....	109
Tabla 23: Relación de los medicamentos utilizados para diabetes mellitus que indican las dosis o ajustes para pacientes geriátricos.....	117

INDICE DE FIGURAS	Página
Figura 1; Estructura de la proinsulina humana y sus análogos.....	65
Figura 2; Modelo de control de la liberación celular de insulina.....	66
Figura 3; Diagrama esquemático del receptor de insulina.....	68
Figura 4; Evolución temporal de los preparados de insulina.....	74

Introducción.

En el transcurso del siglo XXI se hace evidente el incremento de población geriátrica a nivel mundial y en México, lo que conduce al estudio cada vez más necesario de las características normales y patológicas de este grupo delicado¹.

Durante milenios el crecimiento de la población ha sido lento e irreversible. La esperanza de vida media de las personas casi se ha duplicado¹.

Actualmente se enfrenta un fenómeno de envejecimiento poblacional a nivel mundial, de tal manera que ha surgido la necesidad de conocer acerca del proceso de envejecimiento del ser humano, a fin de crear métodos eficaces de apoyo a la población que envejece, tanto a nivel mundial como en México¹.

Los censos de 1990 y del 2000 muestran que, en tan solo una década, la población de la Republica Mexicana, se incrementó en 16.2 millones de personas (en febrero del 2000 la población del país alcanzo 97.4 millones de personas)².

De la misma manera se ha presentado un incremento paulatino de personas Adultas Mayores, que en el censo de 1995 registro un 6.9%, y para el 2005 se determino un 8.2%, y se proyecta que para el año 2030 cerca del 11.8% y así para el año 2050 el 21.2% de la población tendrán más de 60 años, tendencia que en algunas décadas ubicará a México como un país con población envejecida^{1, 107}.

En 1982 se realizó La Asamblea Mundial de Envejecimiento, en Viena Austria, organizada por la ONU, en la que se estableció el inicio de la vejez a partir de los 60 años con base en tres criterios: edad promedio de expectativa de vida a nivel mundial, edad promedio de jubilación a nivel mundial, edad promedio de aparición de padecimientos geriátricos.³ Esta etapa de vida se ha clasificado en base a grupos de edad; de los 60 a los 74 años se ubica la vejez joven o inicial, de los 75 a los 89 se denomina vejez media y de los 90 en adelante se ubica la senilidad¹.

La creciente proporción de personas en edades avanzadas propicia que un número cada vez mayor de personas experimente una transición social que caracteriza el paso de la edad madura a la vejez. Este cambio tiene implicaciones en el ámbito económico, social y de la salud tanto para el sujeto que experimenta la transición como para quienes lo rodean.

De igual manera, cabe mencionar; que se ha registrado un incremento en la esperanza de vida de las personas^{3,4,5,7}.

El envejecimiento se ha conceptualizado como: la suma de las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos. Proceso biológico universal, endógeno, intrínseco, deletéreo y psicológico con disminución de las capacidades de adaptación al medio externo e interno (homeostasis), que culmina con la detención de los sistemas autorreguladores y que determina la muerte³. La transformación ordenada que le ocurre a un organismo con el transcurrir del tiempo, bajo determinadas condiciones ambientales⁷.

Entre las demandas crecientes que acarrea este proceso de envejecimiento sobresalen las de salud centradas en las enfermedades crónico-degenerativas e incapacitantes. La información existente señala que las condiciones de salud e incapacidad tienen incidencias mayores a partir de los 75 años de edad, y que son más tempranas e importantes en la población femenina.

De los atributos que definen a la geriatría, la edad es uno de los menos específicos. La complejidad y la fragilidad son las características más importantes, las cuales complican el tratamiento geriátrico. El anciano típico de 75 a 85 años de edad sufre múltiples problemas. Lo que mejor define el tratamiento óptimo en la geriatría es la capacidad para hacer juicios que tomen en cuenta las enfermedades coexistentes así como las limitaciones sociales y psicosociales. El médico de atención primaria debe comprender que el respaldo social puede ser tan importante como los fármacos para esta población, y la vulnerabilidad o la resistencia psicológica es tan importante como los trastornos orgánicos.⁸

El concepto y el ejercicio de la atención farmacéutica son enriquecedores. La atención farmacéutica esta ahora en las manos de personas comprometidas en la mejora de la evolución de los pacientes al asumir la responsabilidad de un tratamiento farmacológico apropiado, eficaz, seguro y cómodo.⁹

Es por ello que en el presente trabajo se evaluarán los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus en la población geriátrica y se estudiarán las interacciones que estos pueden tener.

Objetivos

General

- Analizar la dispensación de medicamentos para la población geriátrica que presenta Diabetes Mellitús, considerando las interacciones medicamentosas en el tratamiento que puede haber con otros medicamentos del mismo grupo o por la combinación con otros en presencia de una pluripatología.

Particulares

- Se revisara si los ancianos necesitan un ajuste de dosis en general de acuerdo a su edad con las terapias establecidas.
- Determinar las interacciones medicamentosas que pueden ocurrir en el tratamiento de la diabetes mellitus cuando se usan más de dos medicamentos hipoglucemiantes.
- Ejemplificar el grupo de fármacos más adecuados para el tratamiento de la diabetes mellitus en ancianos.
- Proponer un plan a seguir para optimizar el tratamiento de la diabetes mellitus en el anciano.

CAPITULO I

EL PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO

Envejecimiento a nivel celular o del desgaste

Teorías estocásticas

Algunas investigaciones clínicas e epidemiológicas sobre el envejecimiento celular, tuvieron cierta complejidad al tratar de separar por un lado, el envejecimiento como tal aisladamente, y el envejecimiento con las enfermedades que lo acompañan. Para la primera proposición, estos hechos pueden reducirse a una unidad como es la célula, y en estas condiciones estudiar la vejez independiente de las enfermedades.¹⁰ Esta observación se le conoce como el fenómeno de Hyflick¹¹; este fenómeno consiste en el potencial de duplicación en cultivos de tejidos que tienen los fibroblastos de la piel del ser humano. Los cultivos de tejidos a título de información, solamente se llegan a duplicar en no más de 50 ocasiones. La edad del sujeto, está en razón inversa a las duplicaciones, a mayor edad menos posibilidades de duplicaciones. En algunas enfermedades como la diabetes, el síndrome de Werner (progeria) son enfermedades que aceleran el envejecimiento (dan menos duplicaciones). Esta última enfermedad tiene el defecto de un gen, lo que ocasiona una aceleración del envejecimiento verdaderamente dramático.¹²

El aparato genético de las células se ha considerado como un índice de la senectud o senescencia, ya que cualquier alteración de la información y de cualquier punto del DNA o RNA, a la síntesis de proteínas y degradación de las mismas, se involucran los genes en el proceso del envejecimiento. Por otro lado la teoría de Szliard, se basa en la hipótesis de que al acumularse mutaciones somáticas de DNA, causarían una inactivación cromosomal y muerte celular.¹²

Teoría de la catástrofe por errores

Por otra parte existe la teoría de los errores acumulados en la formación del RNA, o también interpretada como errores progresivos en “translación”. A todos estos hechos se les ha conocido como resultado de una “catástrofe por errores”. Este fenómeno a fin de cuentas son mutaciones, las que han tratado de explicarse como manifestaciones de envejecimiento y probablemente con aumento de la autoinmunidad; sin embargo los efectos de las mutaciones no son necesarios para este proceso; pero sí la capacidad del DNA en las reparaciones de los fibroblastos y la cantidad de reserva o excesos en la dinámica, han sido íntimamente relacionados con la longevidad.¹⁰

Teoría de los radicales libres

Finalmente esta la teoría de la acumulación de los “radicales libres”.¹³ El radical libre es una molécula cargada eléctricamente, en cuyo núcleo el numero de electrones es mayor que la de

los protones, esta circunstancia hace a la molécula altamente inestable y con tendencia a combinarse con otra molécula para equilibrar la proporción electrón – protón. Al “robar” así a la segunda molécula la convierte en un radical libre, el cual a su vez se combina con una tercera molécula, y así sucesivamente. Este proceso es continuo, y es altamente destructivo por lesionar células, y a la vez pueden reprogramar genes de toda clase de tejidos; es por tanto la base de numerosas patologías. Después de diversos estudios se encontró que la acumulación de radicales está ligada a la actividad de la dismutasa superoxidasa, la que con su presencia ocasiona una disminución en la resistencia de los tejidos a las lesiones tanto intra como extracelulares. Con esta teoría de los radicales libres, ahora están involucradas en su patogenia padecimientos como son la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer, el cáncer, las cataratas, algunas variedades de artritis y cardiopatías; así mismo manifestaciones generales propias del anciano como son: la debilidad general, la reducción en la función sensorial y cognoscitiva, entre otras.¹²

De acuerdo con observaciones histológicas se ha visto que las células tienen ritmos diferentes de envejecimiento^{11,14} fenómeno demostrado *in vitro* con fibroblastos, a través con su capacidad de proliferación. Por estas características se han dividido en tres grupos: 1) células cuya división mitótica se hace en forma continua y en intervalos que van de días a meses; estas células se encuentran en la piel, en el sistema hematopoyético y en el tubo digestivo. 2) células que se localizan en el riñón y en el hígado y su poder de sustitución es más lento e intermitente lo que se demuestra en el caso de una lesión de estos órganos. Y 3) células que conocidas como posmitóticas, y se encuentran en el sistema nervioso y en el músculo estriado; en ellas, no existen divisiones, por eso, cuando se pierden en una agresión, ésta es definitiva o irreparable. Este hecho para estos tejidos refleja el porque de la vulnerabilidad y las consecuencias que se acarrearán en estos órganos cuando son lesionados.¹²

Finalmente existen otras células con capacidad mitótica continua como son las cancerosas; sin embargo, a pesar de esta característica el tejido donde se encuentren estas células también morirá. Se sabe que existen células que tienen un potencial de regeneración y duplicación variable, como pueden ser las células normales, y si éstas llegan a perder su capacidad de proliferación, será el reflejo definitivo de un déficit funcional del organismo y a la vez la manifestación de su vulnerabilidad y que finalmente esta situación lo llevará hacia la muerte¹⁴.

Procesos extrínsecos reguladores

Existen otros procesos reguladores conocidos como extrínsecos, porque su acción no es universal para todas las células y tejidos, por lo tanto su efecto está dado por factores

ambientales. Se citaran a continuación las respuestas a estos factores principalmente a tres aparatos o sistemas, como es el sistema nervioso, el endocrino, y el inmunológico.¹⁵

Sistema nervioso

En el sistema nervioso se han estudiado la acción de sustancias como son las monoaminas, la norepinefrina, la serotonina y especialmente la dopamina. Estas sustancias se les conoce como neurotransmisores y juegan un papel muy importante en determinadas enfermedades neurológicas del anciano; por ejemplo en la enfermedad de Parkinson ya existe una comprobación clínica con respuesta farmacológica. En esta enfermedad existe una deficiencia de una monoamina como es la dopamina y la administración de levodopa, tiene un efecto muy favorable sobre la sintomatología de esta enfermedad. También se sabe que en el cerebro del anciano normal existen alteraciones en el catabolismo de las catecolaminas, por tal motivo cuando se administra fenotiacina, la sintomatología de la enfermedad de Parkinson aumenta.¹²

La dopamina actúa sobre el catabolismo de las catecolaminas, por lo que se puede elevar el umbral para los fármacos como son las catecolaminas antagonistas. Su administración puede enmascarar los síntomas posencefálicos tardíos de una virosis. Otra manifestación atribuible a monoaminas en el sistema nervioso del anciano, son los cambios en los patrones del sueño, los ciclos circadianos, los cambios de la función sexual y la termorregulación.¹²

Las alteraciones en el sistema nervioso a través del sistema colinérgico podrían ser la causante de ciertos cuadros en la función mental y en la conducta. De ahí la utilidad de la acetilcolina para tratar algunas demencias.¹²

Sistema endocrino

Endocrinológicamente se ha observado en los ancianos una intolerancia a los hidratos de carbono y en diabéticos ancianos no presenta sintomatología evidente de su enfermedad; estos hechos aunque no muy claros, probablemente sean debidos a los neurotransmisores. También en el anciano diabético, son frecuentes los estados hiperosmolares, que se caracterizan por una falta de sed y que se atribuye a alteraciones por osmorreceptores.¹²

Respecto a la glándula tiroidea, es frecuente su hipofunción, a través de una falta de hormona tiroidea. La diabetes y el hipotiroidismo pueden ser secundarios a una enfermedad autoinmune. Otra disfunción endocrina vista en la vejez, es la insuficiencia ovárica y la menopausia. En estos casos no está claro si la cesación de la ovulación es por limitaciones ováricas intrínsecas o por cambios en la regulación neuroendocrina del ovario que ha perdido oocitos *per se* como elemento primario de la insuficiencia ovárica en la menopausia. Cualquier etiología que se

propionga, está causada desde luego por una falta en la secreción de estrógenos y una retroalimentación negativa del hipotálamo, la que compensa el aumento de la secreción de FSH (foliculo estimulante hormonal) y LS (luteinizante estimulación), las que provocan una termorregulación alterada (aunque secundaria), pero que tienen profundas consecuencias, tanto fisiológicas como psicológicas. Los cambios endocrino-gonadales en el hombre, son importantes aunque menos dramáticos, estos incluyen para ambos sexos como es una ligera disminución de la testosterona plasmática y también con un ligero aumento del estrógeno plasmático, este hecho hace paradójicamente una feminización en el hombre anciano y paralelamente una producción de andrógeno en la mujer.¹²

Sistema inmune

El sistema inmunitario es imprescindible para la salud y su funcionamiento armónico permite el mantenimiento de ésta, basándose en el principio del reconocimiento de lo propio y la respuesta frente a lo extraño.¹⁵ El sistema inmune juega un papel importante en el envejecimiento. El timo en los niños de corta edad es de gran tamaño, pero casi desaparecerá en la pubertad. Por otro lado se observa que algunos tejidos linfáticos llegan a tener un máximo crecimiento posterior a la pubertad para algunos años después evolucionar hacia una atrofia gradual. Esta atrofia está caracterizada por una disminución de células linfoides y que son sustituidas por tejido conectivo lo que ocasiona una disminución de las células T, así como de su función. Otro cambio de la función inmune es la respuesta de las células B, especialmente las que requieren la interacción con células T. Los cambios específicos que se van a presentar con estas alteraciones, van a ser una disminución de la respuesta proliferativa a mutágenos, como es la fitohemaglutinina y la concavalina A, más la supresión de linfocitos B por células T y una actividad citotóxica de células T. Estos cambios pueden ser los causantes de ciertas enfermedades caracterizadas por diferentes niveles de inmunodepresión como es el cáncer y la tuberculosis. Estas enfermedades son más frecuentes de 4 a 5 veces en los ancianos y la mortalidad por neumonía, debido a la misma causa, es mayor en los ancianos que en los adultos jóvenes.¹²

Los cambios y las alteraciones en los neurotransmisores, tienen íntima relación en la función endocrina y en el sistema inmune. La disminución de las células tímicas hormonales, está ligada a la regulación neuroendocrina. La alteración endocrina en la respuesta a glucocorticoides puede estar relacionada con alteraciones en la respuesta inmune ante el estrés.¹²

La regulación de estos sistemas en su totalidad puede ser considerado en el organismo del anciano muy importante y sobre todo en lo referente a la eficiencia de su "homeostasis", así como la relación y su cuantificación de ésta en sus aparatos y sistemas; por lo tanto, ante un

estrés o una enfermedad aguda, esta producen una morbilidad y una mortalidad extrema. Las deficiencias simultáneas múltiples sistémicas pueden explicar la “cascada catastrófica” de las complicaciones, a menudo iniciadas por hechos calificados como triviales en el paciente anciano y que tienen un riesgo exponencial en cifras de mortalidad.¹⁵

TABLA 1: Cuadro representativo de la biología del envejecimiento.

Cambios en las estructuras morfológicas y celulares de los diferentes aparatos y sistemas con sus respuestas clínicas.¹²

Órgano o sistema	Cambios con la edad	Respuestas clínicas
Piel	Atrofia, disminución de la grasa subcutánea, atrofia de las glándulas sudoríparas, las uñas y pelo, y aumento de la fragilidad vascular.	Arrugas, resequedad, susceptibilidad a los traumas, úlceras por decúbito, prurito y encanecimiento, caída de pelo.
Ojos	Presbiopía, opacificación del cristalino, cambios en vítreo y retina.	Disminución de la acomodación, cataratas, glaucoma, degeneración macular senil, ceguera.
Oídos	Cambios en las células vellosas. Tendencia a la obstrucción de las trompas de Eustaquio. Atrofia del conducto auditivo externo. Pérdida de neuronas auditivas.	Disminución de la audición para las frecuencias altas y la falta para distinguir gamas de sonidos.
Nariz	Atrofia de la mucosa pituitaria.	Disminución del sentido del olfato.
Aparato respiratorio	Disminución de la elasticidad pulmonar y ciliar bronquial.	Reducción de la capacidad respiratoria máxima, volumen respiratorio fijo y de la capacidad de difusión máxima, disminución del reflejo tusígeno.
Aparato cardio_Vascular	Perdida de células miocárdicas, aumento de la rigidez arterial y valvular.	Disminución del gasto cardiaco, pobre respuesta al estrés, aumento de la presión arterial máxima.
Aparato gastro-intestinal	Caída de dientes, disminución de las papilas gustativas, disminución del flujo salival y de secreción de pepsina, tripsina, clorhidria, poca motilidad, cambios en las enzimas hepáticas, disminución de la absorción del calcio.	Mal nutrición, constipación, diverticulosis, intoxicaciones. Osteoporosis.

Órgano o sistema	Cambios con la edad	Respuestas clínicas
Aparato genito-Urinario	Hipogonadismo, atrofia y resequedad de la mucosa vaginal, disminución del tono y de la capacidad vesical, crecimiento de la próstata, disminución del número de glomérulos, disminución del flujo sanguíneo renal y de la osmolaridad máxima de la orina.	Respuesta sexual lenta, atrofia de mamas, vagina, etc., dificultades a la micción, disminución de la filtración y reabsorción tubular.
Sistema endocrino	Intolerancia a la glucosa, disminución de la actividad tiroidea y suprarrenal, aumento de la respuesta ADH, disminución de la secreción de estrógenos y de la respuesta de aldosterona y renina.	Aumento de la glucosa posprandial a las 2 horas. Disminución del metabolismo basal y menor respuesta al estrés.
Sistema nervioso	Disminución del tamaño y peso de cerebro, pérdida de neuronas de la corteza cerebral, cambios de los ganglios basales. Alteraciones del reflejo de incorporación.	Actividad psicomotora más lenta, reducción de los reflejos de escritura, alteraciones en el tiempo del sueño y movimientos oculares rápidos. Alteraciones en la memoria. Caídas.
Sistema músculo-esquelético	Disminución de la masa muscular y ósea, disminución del calcio óseo y el osteoide.	Disminución de la estatura y de la fuerza, aumento de la vulnerabilidad a las fracturas.
Sistema inmune	Ausencia de secreción de hormona tímica, disminución de la función de células T aumento de autoanticuerpos y de la autoinmunidad.	Aumento de la susceptibilidad a infecciones y neoplasias.
Sistema regulador	Disminución del agua corporal total, disminución de la homeostasis.	Disminución del peso y estatura, hipotermia, hipotensión postural, deshidratación.

CAPITULO II

ENFERMEDADES EN EL ANCIANO

Enfermedades y geriatría

Tipos de enfermedades.

Los procesos del envejecimiento resultan a veces difíciles de diferenciar de la enfermedad. Es difícil determinar en un anciano donde termina lo fisiológico y donde empieza lo patológico.¹⁶

No existen enfermedades propias del anciano. Aunque a algunas de ellas se les nombre de seniles (demencia senil, enfisema senil, osteoporosis senil, etc.), estas mismas enfermedades se pueden producir en edades más tempranas. Las enfermedades de los jóvenes también pueden ser padecidas por el anciano. Lo que cambia no es la enfermedad sino: a) “terreno” donde se asienta la enfermedad, ya que es un organismo disminuido en sus defensas y en su capacidad de adaptación y de reserva, b) situaciones de la enfermedad, como repercusión funcional, psíquica y social que sobre el anciano comporta la enfermedad.¹⁷

Las enfermedades del corazón, la diabetes mellitus, los tumores malignos y los padecimientos cerebrovasculares son las principales causas de muerte entre la población adulta mayor.

Anciano enfermo

Es difícil encontrar ancianos que no presenten enfermedad. Si se pregunta a los propios ancianos, solo refieren enfermedad el 50 %. Mientras que si se hacen estudios longitudinales en la población anciana se encuentran enfermedades en el 80%.¹⁶

Pluripatología

Es difícil que un anciano presente sólo una enfermedad. Esto es habitual en el adulto o en el joven. Lo probable es encontrar afectados varios órganos y sistemas que a veces se interrelacionan, pero que en muchas ocasiones son independientes. En la consulta ambulatoria, la media de enfermedades encontradas, cuando se examinan amplios sectores de la población anciana, es de 3% a 4%. En el hospital la media de enfermedades es algo superior, entre 5% y 6%. Si nos referimos a autopsias la media de enfermedades encontradas se duplica con respecto a la última (de 10% a 12%).¹⁶

Los principales factores que favorecen la aparición de esta patología múltiple son:¹⁶

- Alteración de la homeostasis o capacidad de mantener constante el medio interno, a pesar de los cambios externos. En situaciones basales o de reposo el anciano es capaz de mantener su homeostasia. Pero si sometemos a un estrés o padece una enfermedad

o una intervención quirúrgica, la homeostasia se deteriora y puede variar el pH plasmático, la presión osmótica, el volumen plasmático, los niveles de glucemia, etc.

- La interacción entre unos sistemas del organismo con otros, precisamente por el deterioro de este control de homeostasia y de la capacidad funcional. Por ejemplo, una isquemia cerebral puede estar originada por alteraciones del ritmo cardiaco: una infección respiratoria puede originar una insuficiencia cardiaca, etc.
- Los largos periodos de latencia de muchas enfermedades geriátricas que hacen que en un momento determinado se pueda superponer cualquier otro proceso agudo.
- Alteraciones inmunitarias que hacen que algunas enfermedades de este tipo incidan de alguna manera más frecuente en el anciano.
- La inmovilidad en el anciano que origina graves alteraciones en diversos órganos y sistemas.
- La iatrogenia en el anciano, mayor que en cualquier otra edad y que en muchas ocasiones viene a contribuir a esta pluripatología que encontramos.

Plurifarmacia

Como consecuencia de esta pluripatología es frecuente encontrar a un anciano que toma más de 4 o 5 fármacos diferentes. Ante este arsenal terapéutico es difícil que no exista interacción entre un fármaco y otro. Por otra parte, las alteraciones propias del envejecimiento hacen que estén alteradas la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos, por lo que es muy común que se produzcan efectos iatrogénicos. El 10 al 15% de todos los ancianos se automedican abusando fundamentalmente de analgésicos y tranquilizantes, y al menos el 50% no realizan correctamente el tratamiento prescrito por el médico.¹⁷

A continuación se resumen las normas para la terapéutica farmacológica en geriatría que los médicos siguen;^{16, 17}

- Tratamiento enfocado a la causa de la enfermedad o enfermedades.
- Prioridad hacia la enfermedad o condiciones más graves del anciano.
- Emplear dosis mínimas eficaces que en general deben ser menores que en el adulto joven.
- Tener en cuenta la posible interacción de los fármacos.
- Conocer la absorción, distribución y eliminación del medicamento a utilizar.
- Considerar la función de los órganos del anciano.
- Emplear una mínima cantidad de fármacos, los más eficaces y con menor efecto secundario.

- Utilizar la vía de administración adecuada, siempre considerando que sea la más eficaz y la más sencilla.
- Utilizar un plan terapéutico lo más sencillo posible con pocos fármacos y pocas tomas diarias para facilitar al anciano su correcta realización.
- Los fármacos se utilizarán estrictamente solo el tiempo necesario.

Sintomatología atenuada

Los ancianos enfermos suelen tener sintomatología escasa o nula. Ya que sus síntomas son poco expresivos y en general están atenuados con respecto al joven. Una neumonía puede aparecer sin fiebre ni dolor torácico y manifestarse únicamente con una disnea o polipnea. Una endocarditis puede producirse sin fiebre. Un infarto puede manifestarse por cierto grado de disnea y confusión mental sin que aparezca dolor torácico o shock.^{16, 17}

En general algunos de los síntomas que cambian son:

- **Fiebre**; suele ser menor que en el adulto joven, pero también puede existir una fiebre en “agujas”, en “meseta” u “ondulante”, y aparecer en enfermedades infecciosas, neoplasias, enfermedades vasculocerebrales, enfermedades del colágeno, deshidrataciones, fracturas, etc. Frente a este cuadro de hipertermia, puede aparecer con frecuencia lo contrario: la hipotermia debida al deterioro de los mecanismos homeostáticos ya mencionados y desencadenada por diversos factores o enfermedades (condiciones sociales inadecuadas, factores meteorológicos, alteraciones neurológicas, alcoholismo, hipotiroidismo, etc.).
- **Taquicardia**; es un síntoma frecuente en el anciano y no solo aparece en enfermedades cardiorrespiratorias, sino también en procesos digestivos, infecciones, etc. A veces es el síntoma principal o el único en la enfermedad, pero puede ser también poco valorable, dada la gran frecuencia de bloqueos o arritmias.
- **Taquipnea**; es frecuente en enfermedades cardiorrespiratorias, anemias y también en enfermedades infecciosas, pero hay que tener muy en cuenta que una taquipnea moderada puede ser fisiológica en el anciano.
- **Dolor**; en el anciano es por lo general atenuado o inexistente, cuando existe, las características no son las habituales del adulto. Son frecuentes los infartos sin dolor, el tromboembolismo sin dolor, la apendicitis sin dolor, etc. Es como si el anciano tuviese el umbral del dolor más elevado o que se hubiese hecho renuente a él o, por lo menos, que se adaptara mejor que el joven o el adulto. Las enfermedades cuyo principal síntoma es el dolor se puede traducir en el anciano por estados de shock, taquicardias, estados

confusionales, trastornos digestivos, etc. Existe, sin embargo, el polo opuesto, con respecto al dolor, ancianos que exageran o se inventan este síntoma para que se ocupen más de ellos.

- **Tos y expectoración;** son síntomas difíciles de valorar en un anciano. La disminución de la sensibilidad del centro de la tos, la lentitud en la conducción del impulso y la disminución de la secreción bronquial son las causas.
- **Estreñimiento;** es un síntoma habitual en los ancianos. La mayoría de las veces es de origen funcional. Hay que descartar la causa orgánica. Otras veces se trata de falso estreñimiento.
- **Estados confusionales;** estos estados agudos son frecuentes en el anciano y, la mayoría de las veces, originados en órganos diferentes al cerebro. Aparecen con frecuencia en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, metabólicas, etc. El cuadro es reversible en pocas horas o días.

Tendencia a la cronicidad e invalidez.

Las enfermedades que se encuentran en el anciano son fundamentalmente crónicas, pero las enfermedades agudas se hacen a menudo de difícil sanación y con frecuencia se transforman en subagudas o crónicas. Los procesos crónicos terminan muchas veces en una enfermedad invalidante, que origina en el anciano limitaciones funcionales que le impide realizar actividades normales de su vida diaria, necesitando ayuda de otra persona. Existen diversos grados de invalidez y diferentes escalas de valoración. El 15% de todas las personas adultas mayores de 65 años presentan algún tipo de invalidez. El 1% presentan grandes invalideces.¹⁶

A continuación se mencionan las enfermedades más incapacitantes en el anciano.¹⁶

Enfermedades del aparato locomotor (artrosis, osteoporosis, fracturas, etc.).

Enfermedades vasculocerebrales (incluyendo los diversos tipos de demencias).

Cardiopatías (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, etc.).

Enfermedades respiratorias (bronconeumopatía crónica, enfisemas, etc.).

Enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas no vasculares.

Neoplasias en fases terminales.

Pronóstico menos favorable.

En general, el pronóstico en geriatría es menos favorable que en el adulto. Ello es lógico de suponer al saber que la enfermedad se asienta sobre un organismo disminuido en sus defensas y quizá con otras enfermedades crónicas. El anciano es agradecido a la terapéutica cuando se

incorpora correctamente después de un diagnóstico también correcto. El pronóstico pues, guarda una estrecha relación con el diagnóstico y la terapéutica, además, de considerar el estado previo del paciente, su estado nutricional y funcional, y la coexistencia o no de enfermedades acompañantes.^{16, 17}

La ilusión del anciano por recuperarse y por tanto, su colaboración (algo muy importante en el pronóstico), no suelen ser las de una persona joven; la problemática sociofamiliar influye directamente. Cuando el anciano está en el hospital, generalmente no quiere salir de él, porque está mejor atendido que en su domicilio e incluso recibe más afecto que de sus familiares y amigos.¹⁶

Características en el diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico en general debe realizarse como a cualquier enfermo, lo más correctamente posible empleando todos los medios para llegar a él. En algunos casos se deberá valorar la oportunidad o no de someter a un anciano a diagnósticos complicados o peligrosos y para ello hay que valorar el riesgo, el posible tratamiento y el pronóstico del enfermo.¹⁶

De cualquier forma, en todo anciano se debe realizar un diagnóstico y un tratamiento cuádruple de seguimiento, cuádruple porque debe abarcar aspectos clínico, funcional, psíquico y social, de seguimiento porque estas cuatro facetas deben valorarse periódicamente a lo largo del tiempo.^{16, 17}

Enfermedades más frecuentes en geriatría.

Las enfermedades más frecuentes en el anciano son las de tipo degenerativo, que son precisamente las que mayores cronicidades e invalideces originan: enfermedades cardiovasculares, artrosis, osteoporosis, etc.¹⁶

Son también frecuentes las enfermedades metabólicas: diabetes, obesidad, gota.

Las infecciones son más frecuentes en el anciano que en cualquier otra edad, sobre todo las respiratorias y urinarias. La tuberculosis constituye un problema sanitario de primer orden, ya que en anciano no da síntomas y puede transmitirse a otras personas que conviven con él, sobre todo a los niños.¹⁶

Las enfermedades neoplásicas, las carenciales, las de los órganos de los sentidos (vista y oídos) y las mentales son otros grupos de patología muy frecuente en esta edad.^{16, 17}

Enfermedades más frecuentes en geriatría por grupos.

Enfermedades degenerativas:

- Arteriosclerosis en todas sus formas
- Artrosis
- Osteoporosis
- Hipertensión

Enfermedades metabólicas y endocrinas:

- Obesidad
- Diabetes
- Gota
- Hipotiroidismo

Enfermedades infecciosas de diversos tipos:

- Aparato respiratorio (víricas y bacterianas); procesos infecciosos de vías altas, neumonías, bronconeumonías, bronquitis, tuberculosis, etc.
- Aparato urinario
- Corazón

Neoplasias:

- Digestivas (gástricas, de colon y recto, de hígado, de páncreas, etc.)
- Broncopulmonar y de laringe
- Genitourinaria (próstata, mama, útero y vejiga)
- Sangre (leucosis y mieloma)

Enfermedades carenciales:

- Deshidratación
- Anemias ferropénicas o por déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico
- Hipoproteinemias

Enfermedades de los sentidos:

- Vista: cataratas, entropión y ectropión, glaucoma
- Oídos: otosclerosis, presbiacusia, etc.

Enfermedades mentales:

- Depresión
- Demencias, etc.

Complicaciones de las enfermedades

El anciano enfermo presenta una serie de complicaciones graves que en ocasiones llegan a ser más importantes que la propia enfermedad y que pueden llevarle a la cronicidad, a la invalidez o a la muerte. Las complicaciones más importantes son:^{16, 17}

Peligros de la inmovilidad.

Muchas de las complicaciones del anciano proceden de no movilizarlo precoz y adecuadamente. Al anciano hay que levantarlo lo más pronto posible y movilizarlo pasiva y activamente. Algunas de las complicaciones que comporta esta inmovilidad son;

- Contracturas articulares. La inmovilidad prolongada origina en el anciano alteraciones del aparato locomotor, que se traducen en atrofiás musculares y tendinosas con fibrosis interarticular o capsular, deformidad de la articulación e incapacidad o invalidez. Las enfermedades osteoarticulares que determinan posiciones viciadas para calmar el dolor, los procesos vasculocerebrales y neurológicos, las fracturas, etc., son algunos ejemplos.
- Ulceras por decúbito. Las alteraciones que se producen en la piel del anciano hacen que las úlceras por decúbito aparezcan con extraordinaria frecuencia en ancianos encamados e inmovilizados y cuando la piel es sometida a una hiperpresión continuada. Si a ello añadimos la falta de higiene, las incontinencias y la deficiente alimentación tenemos el resto de las causas que provocan la aparición de estas úlceras.
- Tromboembolismo. La inmovilidad produce estasis venosa, que unida a otras enfermedades frecuentes en el anciano, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia respiratoria o los tumores etc. hacen que las trombosis venosas y el tromboembolismo pulmonar sean extraordinariamente frecuentes.
- Alteraciones en otros aparatos o sistemas. La inmovilidad produce alteraciones en la mayor parte de órganos y sistemas. En el aparato digestivo: digestiones lentas, dispepsias y estreñimiento. En el aparato respiratorio: neumonías y bronconeumonías. En el aparato circulatorio: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis e insuficiencia venosa. En el sistema nervioso falta de automatismo y disminución de los reflejos. En el aparato locomotor: alteraciones óseas, musculares y articulares. En el metabolismo: alteraciones de las proteínas y del calcio. En el psiquismo influye la inmovilidad produciendo alteraciones afectivas, depresiones, etc.

Deshidratación.

Otra de las complicaciones de las enfermedades de los ancianos es la deshidratación. Con la edad el reflejo de la sed disminuye. Muchas enfermedades hacen perder exceso de líquido. Factores meteorológicos y ambientales, iatrogenias, problemas en la deglución, etc., son otras causas de esta deshidratación.

Incontinencia de orina y heces.

Las incontinencias en los ancianos son producidas por múltiples causas y enfermedades. Las lesiones en el sistema nervioso central o a nivel periférico son causas de la vejiga neurógena. Pero puede haber otras causas locales de incontinencia urinaria o fecal: hipertrofia de próstata, cálculos vesicales, infecciones, tumores, fecalomas, prolapsos o desgarros de esfínteres. En la incontinencia fecal no hay que descartar el abuso de laxantes u otras causas iatrogénicas.

Estreñimiento.

Es común en el anciano, pero puede ser una complicación de otras enfermedades geriátricas. Hay que descartar una causa orgánica. Es frecuente en ancianos de vida sedentaria y en los que sufren invalidez, y muchas veces es de origen iatrogénico.

Dependencia física y psíquica.

En el 15% de los enfermos ancianos se produce algún tipo de dependencia física o psíquica. Por todos los medios se debe evitar esta dependencia y hacer que el anciano se valga por sí mismo. Es necesario evitar el "hospitalismo", porque, a demás de originar riesgos, hace a los ancianos dependientes de él. El anciano debe permanecer en el hospital solamente el tiempo justo.

Trastornos iatrogénicos.

Otra complicación que suele sumarse a las enfermedades del anciano es esta. Alrededor del 5% de los ingresos en un servicio de geriatría son debidos a estas causas. Dentro del hospital, entre el 15 y el 20% de los ancianos ingresados sufren de algún efecto iatrogénico.

CAPITULO III
FARMACOS Y GERIATRIA

Farmacología geriátrica

Ya ha sido señalado que con la edad el número de padecimientos será mayor, es comprensible por lo tanto que el anciano reciba (aunque no necesariamente) un mayor número de medicamentos. En los países desarrollados, una tercera parte de los sujetos de más de 65 años consume regularmente de 2 a 3 medicamentos que se expenden en forma libre. Una de las características habituales del anciano es sentirse “que anda mal” y que tiene “muchos achaques”, en estas condiciones existe una demanda tanto de él como de sus familiares para que el médico le prescriba medicamentos, sabiendo de antemano que “estos achaques” no constituyen un verdadero problema clínico. El incremento en la demanda de fármacos no solamente es por el aumento de ancianos enfermos, sino también es de orden social, económico y cultural; pero a la vez con la aparición de fármacos terapéuticamente más efectivos, habrá más consumo por más prescripciones. La necesidad del uso de medicamentos es entonces una relación directa con factores psicológicos y sociales y a la vez menos médicos. La politerapéutica aumenta la frecuencia en lo que respecta a reacciones adversas por interacciones farmacológicas. Existen experiencias de que las reacciones adversas a medicamentos son de 3 a 7 veces más en la población de ancianos que en los jóvenes¹⁸; pero además estas interacciones a fármacos son graves y es causa de mortalidad en los ancianos (anticoagulantes, fármacos cardiovasculares, etc.) por iatrogenia. En el anciano hay cambios en su peso y en la composición bioquímica de su cuerpo. La respuesta a medicamentos tiende a modificarse por disfunciones hepáticas y renales, más las enfermedades preexistentes aunadas a la sensibilidad de receptores y lo precario de su homeostasis. Todas estas circunstancias favorecen aún más la aparición de efectos colaterales y toxicidad a los fármacos. El resultado final será la pérdida de los beneficios terapéuticos y la posibilidad de oscurecer el advenimiento de una nueva enfermedad la que no podrá diagnosticarse correctamente por estar agregando más medicamentos a los ya prescritos inicialmente.¹⁹

Farmacología clínica.

En el uso de cualquier medicamento en cualquier edad y sus respuestas se debe tomar en cuenta la farmacocinética, la farmacodinamia, los efectos secundarios y la toxicidad. La farmacocinética de un medicamento son las propiedades de disponibilidad de éstos en el cuerpo, es decir lo que hace el fármaco en el organismo. Para esto es necesario hacer el seguimiento del medicamento y se hace a través de términos fisiológicos y con modelos matemáticos, es decir, cómo se absorbe, se distribuye, se metaboliza y se excreta en el cuerpo. En forma descriptiva se incluyen términos como naturaleza, extensión y rapidez de absorción,

volúmenes de distribución, compartimentos de distribución, constantes de rapidez de intercompartimientos y de eliminación, así como vida media de eliminación y de depuración.²⁰ La farmacodinamia se relaciona y se describe como la respuesta del organismo al fármaco, por ejemplo será el efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de los fármacos sobre los receptores, tejidos y órganos y/o sistemas. La respuesta última del fármaco refleja la capacidad de la concentración libre capaz de reaccionar específicamente con los componentes celulares e iniciar su acción. La acción es modificada por factores como pueden ser: control en los mecanismos de la homeostasis, la influencia de enfermedades o estados patológicos y medicamentos ya existentes en el organismo.¹²

Absorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la fracción de una dosis administrada por vía oral que llega a la circulación general para distribuirse por todo el cuerpo. Existen dos factores principalmente cuando un fármaco se administra por vía oral para afectar la biodisponibilidad: uno, la fracción de la dosis adsorbida por el aparato gastrointestinal y el otro, es el grado del metabolismo hepático (primer paso).²¹ Este factor es fundamental para medicamentos que tienen un cociente elevado de extracción hepática.²¹ La rapidez y la extensión de la absorción por el aparato gastrointestinal dependen de los siguientes elementos biológicos: 1) índice en el cual el estómago vacía su contenido en el intestino delgado, 2) tiempo del tránsito de las sustancias en el intestino delgado, 3) grado de la mezcla en el estómago e intestino que permite que las sustancias se pongan en contacto con la superficie de absorción, 4) área de superficie disponible para la absorción, y 5) vascularidad y riego sanguíneo del aparato gastrointestinal para recibir sustancias hacia la circulación. Con la edad aparece cierta atrofia anatómica y fisiológica del aparato gastrointestinal. Puede decirse que la absorción de fármacos es menos completa y más lenta y en general menos confiable y predecible al aumentar la edad.²² Sin embargo, existe el consenso general de que los cambios en la absorción de los medicamentos no están ligados necesariamente a la edad, parece ser que la presencia de varias enfermedades y la administración simultánea de fármacos son los causantes de que existan alteraciones en la absorción.¹²

Distribución y volúmenes corporales.

El concepto de distribución de un fármaco comprende el movimiento de éste desde la sangre hacia los tejidos. Este movimiento depende de factores fisiológicos más las propiedades

fisicoquímicas del fármaco. Los factores fisiológicos son principalmente: la perfusión tisular y la permeabilidad de membrana.¹²

En lo que respecta a las propiedades fisicoquímicas de un fármaco tienen como base un coeficiente de distribución entre grasas y agua. En el torrente circulatorio, la mayor parte de los fármacos se conjugan a proteínas plasmáticas. El poder y la velocidad de esta unión dependerá de un índice que será la cantidad de fármaco que distribuirá al sitio de acción en un tiempo determinado y solamente el fármaco no conjugado "libre" será el disponible a difundirse desde el plasma a los órganos efectores. No hay mucha información acerca de la conjugación de los fármacos a proteínas en los ancianos; sin embargo parece ser diferente en este grupo de edades.¹²

La albúmina baja, más que las proteínas totales séricas, tienen una gran importancia para la distribución de los medicamentos fuertemente conjugados, o sea, que cuando existe una pequeña disminución de las proteínas plasmáticas se puede prácticamente duplicar o triplicar la concentración del fármaco libre disponible para los órganos efectores. Los ancianos con albúmina baja son más susceptibles a los efectos colaterales de los medicamentos y sobre todo cuando esta en tratamiento con varios fármacos simultáneamente.^{23,24} Un menor volumen de distribución en los sujetos ancianos es secundario a una menor masa muscular corporal, sobre todo en cuanto al porcentaje de este tejido que tienen los ancianos. La composición corporal modifica la distribución del fármaco fuera del aparato circulatorio. Se ha demostrado que el agua corporal total disminuye del 10 al 15% entre los 30 y 80 años de edad. También con la edad la masa corporal magra disminuye en proporción con el peso corporal y la grasa corporal parece aumentar con la edad en proporción con la masa corporal total. Estos cambios tienen un efecto muy importante sobre la distribución de medicamentos y con la concentración disponible en el sitio de acción. Esta concentración se observa en los ancianos donde el pico más alto de etanol por ejemplo, se ha relacionado con la mayor proporción de la masa corporal adiposa y con un volumen pequeño de agua a causa de la liposolubilidad alta del etanol. Por tanto el volumen de distribución (Vd), o sea el compartimiento corporal total en el cual se distribuye un medicamento, dependerá de factores como es la solubilidad del medicamento en líquidos y grasas corporales. El volumen de distribución alto indica una distribución amplia de un medicamento, ya sea en sangre o fuera de ella. Un volumen de distribución bajo indica que el fármaco se circunscribe en la sangre. Por tanto existen muchos factores que modulan el volumen de distribución (cantidad), sobre todo con la edad.¹²

Metabolismo- biotransformación

El mayor sitio del metabolismo de los fármacos es el sistema microsomal enzimático del hígado, el que va a actuar a través de una biotransformación para producir metabolitos menos activos o hacerlos totalmente inactivos, o sea que el hígado produce metabolitos menos liposolubles que el fármaco original. El efecto de las enzimas metabolizadoras consiste en disminuir la cantidad total del fármaco en la circulación, lo que provocará una disminución en la cantidad utilizable para las interacciones con órganos blanco. Si el metabolismo hepático disminuyera con la edad, esto ocasionaría una concentración sanguínea muy alta del fármaco con efectos colaterales marcados y con resultados terapéuticos inciertos. Se han observado cambios anatómicos (áreas de vacuolización con desorganización de hepatocitos) y funcionales del hígado del anciano. La circulación hepática con la esplácnica también disminuye y se agrava cuando hay insuficiencia cardiaca congestiva. Existen algunos fármacos que son inactivados en el primer paso por esta vía, y por lo tanto dependerá de la circulación hepática, pero en etapas posteriores dependerá de la conjugación a proteínas (por ejemplo: cloropromacina, teofilina, diazepam, etc.). Con la edad casi siempre hay una disfunción hepática, aunque clínicamente no son muy reconocibles. Es importante hacer notar que la mayoría de los fármacos son metabolizados por oxidación microsomal. Ahora existen sujetos que son acetiladores rápidos comparados con otros independientemente de la edad. Finalmente puede decirse que los procesos metabólicos se modifican con la edad y a esto se agregan nuevamente las enfermedades, además de la exposición a medicamentos y también contaminaciones ambientales. Se deben reconocer estos factores y evaluar su efecto acumulativo, ya que esto puede ayudar a disminuir o hasta eliminar la variabilidad en la reacción medicamentosa e impedir o prevenir interacciones farmacológicas.²⁵

Excreción

Es un proceso muy importante en la depuración y responsable en la eliminación de fármacos y de sus metabolitos activos, siendo a través del riñón. En este proceso participan tres componentes básicos como parte de la función renal y son: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular activa. La eliminación de fármacos por el riñón solamente ocurre si los medicamentos que pasan por éste son sustancias polares hidrosolubles. La fracción del gasto cardiaco que pasa por los riñones es del 20% y por eso la mayor parte de los medicamentos es eliminada por esa vía. Al modificarse la función renal por la edad, también cambia la eliminación de los medicamentos. Con la edad la capacidad de concentrar orina disminuye durante la abstinencia de agua, así como la conservación del sodio.¹²

También se ha observado que el anciano tiene un aumento de la sensibilidad a la hiperosmolaridad. Por lo tanto la disminución de la función renal dependerá de los cambios hemodinámicos y de las nefronas mismas. Todas estas modificaciones tienen implicaciones importantes farmacocinéticas. Cuenta además de la edad, el sexo, peso y tejido magro. Aparte de estas consideraciones como “normales” hay que agregar posibilidades de deshidratación, de insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedades renales. En estas condiciones por ejemplo, la vida media de la digoxina en ancianos sanos, aumenta de 36 a 72 horas.²⁶ Fármacos similares a la benzodiazepina, el fluracepan, presentan una acumulación de sus metabolitos por la reducción en la depuración renal, con insuficiencia renal la vida media es de 10 horas, se convierte a 25 horas. Por tal motivo los patrones de posología para los ancianos están en constantes modificaciones.¹²

Reacciones adversas

En la práctica diaria, de los médicos a pesar de su experiencia, existe siempre cierta expectación y se muestran reacios con los pacientes ancianos por temor a las reacciones adversas en el momento de las prescripciones. Estas actitudes son el reflejo de no tener una evolución suficientemente completa en cuanto están ante un anciano enfermo para hacerle indicaciones, o si debe continuarlas o suspenderlas, o aún más, no indicárlas. Muchas veces los medicamentos causan gran deterioro a un órgano o a un sistema, o pueden enmascarar a una enfermedad preexistente o bien una que inicie. Esta última posibilidad puede llevar al desarrollo de una enfermedad medicamentosa en espiral.²⁷ Cuando se administra un solo medicamento hay riesgo de reacciones indeseables, pero si se prescriben más de dos, aumenta considerablemente la probabilidad de interacción medicamentosa. Esta interacción de fármacos es propia de una politerapéutica y son situaciones frecuentes en sujetos con más de 60 años.^{28,12}

A continuación se enlista a los fármacos que causan reacciones adversas, y que consumen frecuentemente los ancianos.

Analgésicos (aspirina principalmente)

Antiácidos

Antiartríticos (AINEs)

Anticoagulantes

Antihipertensivos

Antimicrobianos

Glucósidos cardiacos

Fármacos de acción en el sistema nervioso central

Diuréticos

Esteroides

Efectos específicos de algunos fármacos

Los fármacos que a continuación se mencionan, se comentan tanto por la frecuencia en sus prescripciones y a la vez para enfatizar las reacciones adversas y colaterales con sus efectos terapéuticos principales.²⁹

Analgésicos

Por la frecuencia de padecimientos artríticos en el anciano los analgésicos son ampliamente prescritos. Los más empleados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), de los que existe una gran variedad de ellos, la farmacocinética de estas fármacos se caracteriza principalmente por tener un poder de unión alto a la proteínas plasmáticas y por la presencia de esteroisómeros (principalmente del ácido propiónico), la acumulación de estos metabolitos en pacientes con daño renal, puede hidrolizar el medicamento y “reaparecer” como el fármaco inicial en el plasma. La depuración para los salicilatos, el oxaprozen y el naproxén, esta disminuido en los ancianos. Las complicaciones más frecuentes en todos los AINEs, son molestias digestivas, desde gastritis, hasta sangrados digestivos por úlcera gástrica; estos efectos colaterales se observan muchas veces con la primera dosis, y cuando se incrementa la dosificación. Deberán monitorearse solicitando creatinina sanguínea, especialmente para los pacientes con insuficiencia cardiaca y/o renal, cirrosis con ascitis, depresión de volúmenes y cuando se combinan con diuréticos.¹² Ya que también los AINEs pueden ocasionar lesión renal, aunque con riesgo bajo.

Antihipertensivos

La indicación para estos medicamentos será siempre individualizada, los bloqueadores beta están contraindicados en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades vasculares cerebrales y periféricas, en diabéticos e insuficiencia cardiaca. Los diuréticos tiazídicos; en los diabéticos. La clonidina, la reserpina y la metildopa; en cuadros depresivos. Los vasodilatadores y, bloqueadores alfa en los casos cuando existe hipotensión ortostática de causa desconocida. Algunos bloqueadores de canales de calcio no se indican cuando hay insuficiencia cardiaca o trastornos en la conducción (bradicardias bloqueos). Los

antihipertensivos que mayor seguridad ofrecen al anciano son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina. Todos los antihipertensivos, se inician con dosis bajas, para ir las dosificando según la respuesta.¹²

Diuréticos

Estos medicamentos son indicados para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, en algunos síndromes que cursan con retención de líquidos y en la hipertensión arterial. En la hipertensión arterial las dosis siempre serán bajas, la hidroclorotiazida y la clortalidona se indican como dosis máximas de 12.5 y 25mg al día, respectivamente; siempre se vigilará evitar hipocalcemia, hiperglucemia, retención de azoados (ácido úrico) e hipotensión postural. La furosemida y similares tienen una respuesta diurética disminuida, a través de una reducción de la secreción de este fármaco en los túbulos renales (sitio de acción). Las dosis serán según la respuesta.¹²

Antiarrítmicos

En general los antiarrítmicos deben ser vigilados, por el alto riesgo de efectos indeseables, se controlarán con monitoreo de trazos electrocardiográficos para observar dosis respuesta. La indicación generalmente deberá ser por un cardiólogo. La digoxina esta indicada en los casos de insuficiencia cardiaca que cursan con frecuencias ventriculares altas y con arritmia y/o fibrilación auricular. Las dosis de digoxina son bajas, cuando existe cardiotoxicidad por digoxina se manifestará por un aumento en el automatismo y en la conducción cardiaca. La toxicidad de la digoxina aumenta en los pacientes más ancianos, en los portadores de cardiopatías severas, en la insuficiencia renal, en enfermedad pulmonar obstructiva cronica, hipotiroidismo, hipocalcemia y alteraciones ácido-base. Otras manifestaciones tóxicas no cardiacas son: anorexia, náusea, vomito, diarrea, fatiga, mareo, confusión, alucinaciones. La intoxicación se trata suspendiendo el medicamento y la corrección de la hipocalcemia si es que existe.¹²

Anticoagulantes

Por la frecuencia de fibrilación auricular en los ancianos se utiliza la warfarina para la prevención de émbolos. La farmacocinética de este fármaco se altera; sin embargo, hay una sensibilización a los sangrados. No hay contraindicación para emplearlo a largo plazo. Existen contraindicaciones para los pacientes ancianos (pluripatología), los hipertensos arteriales no controlados (sin indicaciones terapeuticas), los que presentan marchas inestables y con historia

de caídas, la enfermedad ácido péptica con o sin hematemesis, convulsiones, síncope, alcoholismo o antecedentes de incumplimiento en las prescripciones. Los derivados salicílicos y los antiinflamatorios no esteroideos potencializan la acción de los anticoagulantes.¹²

Hipoglucemiantes

Los hipoglucemiantes tanto la insulina como los orales, deberán manejarse con gran cuidado ya que pueden ocasionar hipoglucemias. La hipoglucemia es muy grave en el anciano y a veces puede ser mortal. Este cuadro con frecuencia no es identificado correctamente y se puede explicar por la respuesta metabólica no muy clara, como podría ser por la reducción en la depuración de insulina y variaciones en su resistencia periférica de aprovechamiento, (diabéticos tipo II). Con esta aclaración por lo tanto la dosis de insulina será variable. La medicación oral, también causa hipoglucemias, los hipoglucemiantes recomendados son: la tolbutamina y el glizipide. La clorpropamida tiene el inconveniente de ocasionar hiponatremia y por su periodo de latencia aumenta las probabilidades de hipoglucemias. La ingesta de alcohol más ayuno e hipoglucemiantes orales puede ocasionar una hipoglucemia mortal.¹²

Fármacos psicoactivos

Estos medicamentos se prescriben con cierta soltura a pacientes con cuadros no definidos como pueden ser: estados de agitación, confusión, paranoias, depresiones, etc. Muchas de estos fármacos, tienen efectos anticolinérgicos, por lo que pueden empeorar la confusión y/o delirio existentes. La dosis de antipsicóticos deberá ser baja (1/4 de lo usual para el adulto) y suspenderlos en cuanto hay mejoría. Estos medicamentos tienen el riesgo de provocar caídas y efectos colaterales cardiovasculares como son: hipotensión ortostática, alteraciones observadas en electrocardiogramas, arritmias y muerte súbita. Otro efectos secundarios son; resequedad en boca, constipación, atonía vesical, hipotensión arterial y tensión ocular aumentada (glaucoma).¹²

Fármacos antiparkinsonianos

Uno de los medicamentos más utilizados y como uno de los neurotransmisores más identificado en la enfermedad de Parkinson es la levodopa, precursor de dopamina. Este medicamento tiene propensión a la hipotensión ortostática y la confusión, por lo que deberá hacerse una vigilancia continua. Existen otros medicamentos que se asocian a la levodopa como es la carbidopa y disminuyen en un 10% los efectos indeseables de la levodopa. Existe un nuevo agente dopaminérgico como es la bromocriptina; sin embargo, este medicamento no es bien tolerado a pacientes confusos que tomaban levodopa. La flufenazina (antidepresivo) tiene actividad

antagonista dopaminérgica, por lo que exacerba la enfermedad de Parkinson. Los medicamentos indicados para Parkinson pueden ocasionar náuseas, alucinaciones, confusión, somnolencia, malestar abdominal, alteraciones visuales, constipación y vértigo. Deben administrarse a dosis pequeñas y progresivas hasta un efecto deseado, un 80% de los pacientes ancianos con Parkinson obtienen bastante mejoría.¹²

Indicaciones para la administración de fármacos

Se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones para la administración y prescripción de los fármacos a ancianos, además de las ya mencionadas que los médicos comúnmente siguen (Pág. 14).¹²

1. Los ancianos son particularmente susceptibles a las reacciones farmacológicas adversas y no soportan el embate de los efectos medicamentosos.
2. El clínico debe tener la certeza absoluta de que muchas enfermedades que sufren los ancianos no necesariamente necesitan tratamiento medicamentoso.
3. La decisión, en cuanto al tipo de fármaco prescrito, la preparación y la dosis, debe hacerse tomando en cuenta la edad y el estado general del paciente.
4. La farmacoterapia solamente debe indicarse cuando los beneficios de ésta sobrepasen el riesgo inherente de la misma.
5. La dosis debe ser suficiente, perfectamente calculada e iniciarla siempre con una dosificación menor que la habitual, la que habrá de incrementarse en caso necesario.
6. Solo deben recetarse los medicamentos que en realidad necesita el enfermo, la probabilidad de errores al prescribir y la aparición de reacciones adversas o interacciones aumenta de acuerdo al número de fármacos recetados.
7. No utilizar combinaciones, es decir, no administrar más de un medicamento. Solamente se aumentarán cuando se hallan conocido los beneficios y tolerancia de cada fármaco.
8. Indicar un esquema de dosificación y horario de los más simple posible. Se tomarán en cuenta los colores, tamaños y formas de los comprimidos. Hacer esquemas escritos sobre papel, para completar las indicaciones verbales. Se harán extensivas estas recomendaciones al responsable del anciano enfermo.
9. Se harán ajustes de acuerdo con las costumbres, tradiciones, horarios del número de comidas al día, etc.
10. Finalmente, tomando en cuenta la protección que hace la industria farmacéutica respecto a los niños, ésta hace envases con tapones de lo más difícil de abrir, sobre todo para el anciano, lo que constituye un obstáculo y un verdadero problema.^{30, 31, 32}

Iatrogenias

Donde más iatrogenias existen es en geriatría. Iatrogenia del griego: *iatros*= médico y *génesis*= origen; es decir, lo que es producido y engendrado por el médico en el enfermo, en sus familiares y/o en la sociedad. Iatrogenia es todo lo que hace el médico tanto bueno acertado y positivo como lo malo (los errores) y lo negativo. La costumbre ha hecho que el vocablo iatrogenia se utilice y se emplee para las actuaciones negativas del médico. Algunas iatrogenias y en defensa un tanto racionalizada del médico en geriatría, es por falta de conocimiento de la estructura de un organismo que envejece. Una de las principales fallas del médico es la resistencia que tiene para ver a un anciano enfermo (gerontofobia). El anciano con sus cambios anatómicos, fisiológicos y su multipatología lo hacen un ser muy vulnerable, por lo tanto es un terreno propicio para las iatrogenias. El médico considera a un anciano enfermo como un ser humano que está en las postrimerías de su existencia y al que hay que dejarlo morir, no porque no vaya a responder espectacularmente a un tratamiento, sino porque sencillamente ya tiene muchos años. Esta postura es una iatrogenia y grave. El geriatra en cambio tiene la total convicción de que las enfermedades del anciano pueden ser tratadas de forma eficaz y que la aparente cronicidad de sus enfermedades es producto exclusivo de negligencias y desconocimiento de posibilidades curativas reales y efectivas. Estos hechos son iatrogenias. Es una iatrogenia el desconocer que la vejez no es una enfermedad y que además ningún anciano esta enfermo sin causa justificada. Así los conocimientos en medicina geriátrica evitaran muchas iatrogenias.¹²

CAPITULO IV
DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus y geriatría

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de enfermedades (un síndrome) caracterizado por hiperglucemia, y que resulta de un defecto en la secreción de insulina, acción de la insulina, o ambos.³³

La importancia de la diabetes mellitus radica en su alta prevalencia, en la posibilidad de una clínica específica si la hiperglucemia es significativa, y sobre todo en la posibilidad de desarrollar complicaciones tardías, por un lado específicas microvasculares, por otro lado aterosclerosis acelerada (complicaciones macrovasculares), contribuyendo todo ello a un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad en la persona diabética y un importante problema social y de costo sanitario.³⁴

En el anciano la diabetes mellitus plantea una situación especial: hoy en día se considera que el tratamiento idóneo de la diabetes es el intensivo, intentando conseguir valores normales de glucemia, con el objetivo principal de prevenir las complicaciones tardías. Sin embargo en muchos ancianos este tratamiento puede ser peligroso por el riesgo de hipoglucemias, ineficaz para prevenir las complicaciones e inadecuado por empobrecer la calidad de vida. En estos pacientes puede estar indicado un tratamiento exclusivamente sintomático. Sin embargo esta justificación de tratamiento solo sintomático en algunos ancianos no debe llevarnos a una actitud inhibicionista. Una actitud contraria, intervencionista, es a la luz de los conocimientos actuales importante de implementar en el tratamiento del anciano diabético, en unos casos para buscar una glucemia normal, en otros para mejorar un mal control glucémico actual, en todos para evitar síntomas de hiperglucemia, siendo también fundamental la prevención y tratamiento de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y en general mejorar la calidad de vida.³⁴

Prevalencia

La diabetes mellitus, sobre todo la de tipo 2 (90% de los casos), es una enfermedad en franca expansión, probablemente la epidemia del siglo XXI. Se calcula que para el año 2025 afectara a 300 millones de personas en todo el mundo, un incremento del 122% respecto a 1990. Esta amplio aumento de la enfermedad se explica, pues aunque la diabetes mellitus tipo 2 tiene una clara base genética, en su aparición influyen de forma significativa el sedentarismo, la obesidad y la longevidad, todo ello asociado al desarrollo económico.³⁴

A partir de los 65 años un 20-25% de las personas padecen diabetes mellitus, aunque muchas lo desconocen. Una proporción similar presentan intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas alterada, ambas asociadas con riesgo cardiovascular y riesgo de diabetes.³⁵

Tratamiento de la hiperglucemia

La diabetes mellitus se caracteriza por dar síntomas si la hiperglucemia es significativa, y por un aumento a largo plazo de las complicaciones macro y microvasculares.³⁴

Los síntomas de la hiperglucemia surgen en general a partir de un valor de glucemia superior a 180 mg/dL, que corresponde con el umbral para la aparición de glucosuria. Si la hiperglucemia es significativa se producirá una clínica cardinal (polidipsia, poliuria, astenia, puede que pérdida de peso) que incluso puede ser llamativa y comprometer la vida del paciente si se avanza a una situación hiperosmolar o cetoacidótica. Controlar los síntomas de la diabetes es en general fácil, con medidas dietéticas y el amplio arsenal de fármacos disponible podemos en la mayoría de los casos disminuir la glucemia en ayunas a menos de 200-220 mg/dL, desapareciendo los síntomas, y con poco riesgo de hipoglucemias. Esto correspondería a un valor de Hemoglobina glucosilada del 9 %. Existen no obstante algunos pacientes en los que es difícil incluso un tratamiento sintomático, en general diabetes mellitus asociada a obesidad o a poco interés por la enfermedad, pero estos casos son los menos frecuentes. Si el problema fuera solo evitar los síntomas, la diabetes mellitus sería un problema de salud poco relevante, fácil de controlar.³⁴

Sin embargo el gran problema de la es el aumento a largo plazo de las complicaciones macro y microvasculares.³⁴

Las complicaciones microvasculares son específicas de la diabetes mellitus, y son altamente prevalentes. Retinopatía proliferativa, edema macular o ambos ocurren en el 40-50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo la diabetes mellitus la principal causa de ceguera en países desarrollados. La nefropatía diabética es menos prevalente en ancianos, pero en cualquier caso la asociación de diabetes mellitus con hipertensión arterial es fuerte, así como importante el beneficio a obtener con su control. Neuropatía diabética, autonómica y periférica ocurre en el 50-60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y está asociada con muerte súbita, complicaciones anestésicas, disfunción eréctil, trastornos digestivos, dolores neuropáticos y disestesias, y un largo etcétera; la neuropatía periférica, asociada a vasculopatía explica que la mayoría de amputaciones no traumáticas ocurran en pacientes con diabetes mellitus.³⁴

Las complicaciones microvasculares están relacionadas con el grado de control glucémico y con el tiempo de evolución de la enfermedad.^{36, 37} Por eso la edad en la que se inicia la diabetes es un factor crucial para establecer el pronóstico a largo plazo. Por ejemplo el riesgo de ceguera por retinopatía diabética en un paciente con Hemoglobina glucosilada media del 10 % será, a lo largo de su vida, del 5 % si comenzó la diabetes con 45 años, pero solo del 1 % si comenzó a los 65 años, y del 0.3 % si comenzó a los 75 años.³⁷ Esto introduce un concepto muy importante: no es lo mismo un anciano con una diabetes que arrastra desde edad media, que un anciano con una diabetes recién iniciada, siendo en este caso el pronóstico mucho más favorable.³⁴

El aumento de las complicaciones macrovasculares significa que el paciente con diabetes mellitus tiene una aterosclerosis acelerada (más intensa, más extensa, a edad más precoz, sin respetar al sexo femenino) en comparación con la población no diabética, siendo el riesgo de estas complicaciones (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y vasculopatía periférica) 2-4 veces superior en pacientes con diabetes mellitus, y claramente la primera causa de morbilidad y mortalidad en esta población.^{38, 39}

La relación de estas complicaciones con el control de la glucemia está claramente demostrada, y sobre todo también está demostrado, al menos para las complicaciones microvasculares, que un control estricto de la glucemia ayuda a prevenir su aparición. Dos grandes estudios al respecto, el DCCT (efecto del tratamiento intensivo en el desarrollo y progresión de complicaciones a largo plazo en diabetes mellitus insulino- dependiente)⁴¹ (para diabetes mellitus tipo 1) y el UKPDS (estudio Prospectivo sobre diabetes del reino unido)⁴² (para diabetes mellitus tipo 2) han demostrado que a mayor hiperglucemia (medible a largo plazo con determinaciones seriadas de Hemoglobina glucosilada) mayor frecuencia de complicaciones, y que cuando implementamos tratamiento intensivo con objeto de normalizar la glucemia prevenimos en gran medida su aparición: en general podemos disminuir un 25% las complicaciones por cada 1% de disminución de Hemoglobina glucosilada, siendo mayores los beneficios cuanto más alto es el valor de Hemoglobina glucosilada sobre el que actuamos. Sin embargo un tratamiento intensivo supone unas molestias, una mayor dedicación por parte de paciente y médico, un aumento en gasto sanitario, y sobre todo supone un riesgo: el aumento de hipoglucemias graves, potencialmente importantes sobre todo en ancianos, y que parece un precio obligado cuando se intenta la normoglucemia. El equilibrio a conseguir entre riesgos y beneficios de tratamiento intensivo debe individualizarse en cada paciente particular, sobre todo en población anciana. Un criterio muy utilizado es el propuesto por la ADA (American Diabetes

Association) para población con diabetes mellitus en general, y que considera un buen control un valor de Hemoglobina glucosilada < 7% (glucemia basal < 120, posprandial < 140), y que en cualquier caso debería actuarse ante un valor de Hemoglobina glucosilada > 8% (glucemia basal > 140, posprandial > 160).⁴²

En el anciano es difícil decidir el tipo de tratamiento intensivo o sintomático a continuación se presentan ambos.

El tratamiento intensivo puede ser peligroso, por provocar un aumento de la incidencia de hipoglucemias graves a las que son especialmente susceptibles los ancianos⁴⁰ (comas hipoglucémicos más frecuentes y más prolongados, mayor susceptibilidad a las fracturas por caídas, exacerbación de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular, más posibilidad de hipoglucemia no advertida por deterioro neurológico, o no resueltas por aislamiento e incapacidades, etc.). Es un argumento sólido y nos obliga a ser especialmente precavidos en ancianos más susceptibles y en el uso de fármacos más implicados en hipoglucemias (sulfonilureas e insulina). Considerar no obstante que a mayores niveles de Hemoglobina glucosilada su reducción conseguirá mejores resultados, y en estas cifras no está aumentado el riesgo de hipoglucemias: así pues bajar la Hemoglobina glucosilada de 11% a 9% presenta una buena relación beneficio/riesgo, mucho mayor que intentar disminuirla de 8% a 6 %.³⁴

El tratamiento intensivo puede incidir de forma negativa en la calidad de vida (necesidad de autocontroles y visitas medicas frecuentes, cambios en la alimentación y actividad física, frecuente uso de insulina y terapias combinadas, etc.). Es una posibilidad en algunos casos. Sin embargo, es más frecuente que el paciente con diabetes mellitus tipo 2 este súper tratado, y con síntomas habituales quizás inespecíficos como debilidad, mejorando notablemente al intensificar el tratamiento, aunque no necesariamente intentando llegar a la normoglucemia.⁴³ Considerar también que en el deterioro habitual de la diabetes a lo largo de su evolución influye el mal control de la glucemia (teoría de la glucotoxicidad), y que por tanto intentar un tratamiento intensivo desde el principio puede disminuir este deterioro de la diabetes, con notable beneficios a largo plazo.³⁴

El tratamiento intensivo puede ser inútil. Esta argumentación se basa por una parte en que no hay ensayos clínicos específicamente realizados en ancianos que demuestran prevención del riesgo con tratamiento intensivo. Esto es así, pero en el estudio UKPDS estudio Prospectivo sobre diabetes del reino unido) se incluyeron pacientes de hasta 65 años, no siendo menor el beneficio obtenido en los pacientes de mayor edad.⁴⁰

No se sabe si el tratamiento intensivo puede beneficiar a los pacientes con morbilidad importante asociada a diabetes mellitus, o con complicaciones avanzadas, ambos casos frecuentes en ancianos frágiles, pueden beneficiarse de un tratamiento intensivo. Probablemente no, y en estos pacientes los riesgos y molestias del tratamiento intensivo sí pueden ser especialmente significativos.

Otro argumento sólido es que la prevención de las complicaciones tardías solo ocurre tras años de un tratamiento intensivo. Si la expectativa de vida del anciano es limitada, sea por la propia edad o por otras enfermedades, sería inadecuado someterlo a un tratamiento que no le supondrá beneficios. No obstante las expectativas de vida del anciano no son necesariamente bajas⁴⁴: se calcula de unos 15 años para un varón de 65 años (9 para un varón de 75) y de unos 19 años para una mujer de 65 años (12 para una mujer de 75), y estas altas expectativas están en un rango de años de obtener beneficios.

Otro argumento sólido es que en el estudio UKPDS (estudio Prospectivo sobre diabetes del reino unido) fue mayor el riesgo de complicaciones macrovasculares (20 % a los 9 años) que microvasculares (9% a los 9 años), pero el beneficio del control intensivo de la glucemia fue solo claro para las complicaciones microvasculares.⁴⁰ Considerar también que el riesgo absoluto de complicaciones microvasculares severas es menor cuando la diabetes mellitus se inicia a edad avanzada, como se expuso previamente.

Esto implica que un tratamiento adecuado de la diabetes es incorrecto si sólo se orienta al control de la glucemia, siendo al menos en diabetes mellitus tipo 2 en ancianos incluso más importante el control del riesgo vascular, que incluye el uso de aspirina, abandono del tabaco, control de la hiperlipemia, y control estricto de la tensión arterial, en este caso también de gran importancia para prevención de la retinopatía diabética.³⁴

Así en ancianos el aplicar un tratamiento sintomático o intensivo sólo depende del paciente ya que se puede prever con generalidades, como son las observaciones previas. Sin embargo, ante un paciente concreto sí podemos responder con más claridad conociendo fundamentalmente tres datos: edad al inicio, nivel de hiperglucemia, y estado de salud/expectativas de vida. Es obvio que se intensificará el tratamiento en los sujetos más jóvenes, con mayores hiperglucemias, y con mejores expectativas de vida, y muchos ancianos cumplen estas características. Lo que si es inadecuado en cualquier circunstancia es no conseguir al menos el control de síntomas (glucemia < 200-220, Hemoglobina glucosilada < 8-9%). Lo ideal sería ante cualquier paciente fijar que objetivo de Hemoglobina glucosilada es apropiado para él, y luego intentar conseguirlo.³⁴

En muchos pacientes con diabetes mellitus, sobre todo en estadios iniciales de su enfermedad, puede fácilmente conseguirse la normoglucemia, y sin riesgo de hipoglucemias sin requerir del uso de sulfonilureas o insulina. En estos paciente el optimo de control de glucemia (Hemoglobina glucosilada < 6%) es también el mejor, se conseguirá no sólo la optima prevención de las complicaciones, sino también disminuir el deterioro de la diabetes mellitus, al disminuir la glucotoxicidad.³⁴

Bases del tratamiento integral de la diabetes mellitus en el anciano

- A.-Educación diabetológica (*)
- B.-Dieta y actividad física (*)
- C.-Fármacos orales(**)
- D.-Insulina(**)
- F.-Prevención del riesgo cardiovascular(*)
- Detección precoz y tratamiento de las complicaciones microvasculares(*)

(*) Aplicar siempre, al inicio y en la evolución de la diabetes mellitus

(**) Aplicar solo cuando sea necesario

Disponemos de 5 grupos de fármacos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus ⁴⁵:
Aquellos que estimulan la secreción de insulina (secretagogos de la insulina).

1. sulfonilureas

2. Secretagogos de acción rápida

Los que mejoran la acción periférica de la insulina

3. Biguanidas

4. Glitazonas

Y los que retrasan la absorción de hidratos de carbono

5. Inhibidores de alfa-glucosidasas.

1. Sulfonilureas ⁴⁶

Mecanismo de acción (principal): estimular la liberación de insulina por las células beta pancreáticas.

Son muy eficaces logran disminuir la glucemia entre 60-70 mg/dL (fundamentalmente basal) y descenso de la Hemoglobina glucosilada de 1.5-2 %.

Principal efecto secundario: riesgo de hipoglucemias, sobre todo en ancianos, que presentan glucemias basales poco elevadas, pacientes inapetentes o con insuficiencia renal. Mayor

riesgo con gibenclamida (el fármaco más usado, teniendo a su favor que es barato), menor con tolbutamida y glimepirida.^{47,48}

También provocan aumento de peso. Por otra parte son muy bien tolerados. Se suelen administrar unos 30 minutos antes de las tres comidas, excepto la glimepirida que puede administrarse con las comidas y en dosis única. Iniciar los tratamientos a dosis bajas. Contraindicados en insuficiencia renal o hepática importante, en insuficiencia renal moderada no son recomendables ya que los metabolitos inactivos o de desecho no pueden ser eliminados por esta vía y puede causar toxicidad, es mejor utilizar gliguidona (no comercial en México), de eliminación biliar.

Perfil de uso más adecuado: diabetes mellitus tipo 2 en delgados, donde se supone predomina el déficit en la secreción de insulina más que la resistencia. Ser precavidos en ancianos y cuando la glucemia basal es poco elevada, por el riesgo de hipoglucemia.

Preparados comerciales

Tolbutamida

Clorpropamida

Tolazamida

Gibenclamida

Glipizida

Gliclazida

Glimepirida

No se recomienda el uso de clorpropamida para el tratamiento en ancianos, por el riesgo de provocar acidosis láctica a largo plazo.

2. Secretagogos de acción rápida^{45,49}

Mecanismo de acción: estimula la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, activando un receptor distinto al de las sulfonilureas. Su principal diferencia clínica con éstas es su rápida acción y vida media corta, por lo que actúan fundamentalmente sobre la glucemia posprandial.

Son muy eficaces, disminuyen la glucemia entre 60-70 mg/dL (fundamentalmente posprandial) y logran descender la Hemoglobina glucosilada de 1.5-2 %

El principal efecto secundario es el riesgo de hipoglucemias, pero menor que las sulfonilureas, por actuar preferentemente sobre la glucemia posprandial. Por tanto es más indicados en ancianos, cuando hay glucemias basales poco elevadas y en pacientes inapetentes (no administrar el fármaco si no hay ingesta de alimentos).

Pueden administrarse en insuficiencia renal (ya que son de eliminación biliar) a diferencia de otros antidiabéticos orales, no producen aumento de peso. Son además muy bien tolerados. Administrar inmediatamente antes de las 3 o 4 comidas.

Perfil de uso más adecuado: cuando no se pueden utilizar las sulfonilureas, debido a insuficiencia renal y sobre todo cuando se trata de minimizar sus efectos secundarios.

Preparados comerciales

Nateglinida

Repaglidina; no comercial en México.

3. Biguanidas⁵⁰

Mecanismo de acción (principal): reducción de la producción hepática de glucosa mediante disminución de la gluconeogénesis hepática.

Muy eficaces: disminución glucemia 60-80 mg/dL (fundamentalmente basal), descenso Hemoglobina glucosilada de 1.5-2 %.

Principal efecto secundario: riesgo de acidosis láctica, pero ésta es muy rara si se evita su uso cuando están contraindicados.

Su mayor ventaja es que no provocan hipoglucemias (en monoterapia) ni aumento de peso. Su precio es muy razonable.

Su tolerancia no siempre es buena, provocando con cierta frecuencia problemas digestivos como diarreas, en general dosis-dependiente.

Se suelen administrar con las comidas. Iniciar los tratamientos a dosis bajas para mejorar la tolerancia.

Contraindicados sobre todo en insuficiencia renal, por ser de eliminación renal ya que en estas circunstancias se pueden acumular el fármaco y provocar acidosis láctica. No se recomienda su uso si el nivel de creatinina > 1.5, o por extensión en ancianos de > 80 años. También contraindicado si hay insuficiencia hepática, alcoholismo crónico y déficit de vitamina B12 (puede dificultar su absorción) y en general en situaciones graves (insuficiencia cardíaca o respiratoria) o potencialmente graves (previsión de cirugía mayor, infecciones severas, etc.).

Perfil de uso más adecuado: diabetes mellitus tipo 2 asociada a obesidad, donde se supone predomina la resistencia a la insulina. De hecho es el único fármaco que ha demostrado una reducción en las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS (estudio Prospectivo sobre diabetes del reino unido).⁵² Dado que la diabetes mellitus habitualmente se asocia a obesidad, el bajo precio, y su utilidad tanto en

monoterapia como en tratamiento combinado con otros fármacos orales y con insulina, la metformina debería ser el fármaco más utilizado en diabetes mellitus tipo 2. No obstante se debe ser precavido en ancianos, descartando antes de su uso las posibles contraindicaciones.

Preparado comercial

Metformina

No se recomienda el uso de fenformina ni de butformina (pueden provocar acidosis láctica)

4. Glitazonas⁵²

Mecanismo de acción (principal): aumentan la captación y uso de glucosa en tejidos, básicamente músculo y tejido graso.

De eficacia intermedia: disminución de glucemia de 35-40 mg/dL (fundamentalmente basal), descenso de Hemoglobina glucosilada de 0.5-1.5 %.

Su principal limitación es el riesgo de hepatitis toxica, que obligó a la retirada de la troglitazona (primer fármaco del grupo), y que obligará por precaución a monitorear la función hepática al menos al inicio del uso de las nuevas glitazonas.⁵³

No provocan hipoglucemias (en monoterapia), aunque sí aumento de peso y a veces edemas (tener precaución si existe insuficiencia cardíaca).

Su tolerancia en general es buena, y su administración cómoda: 1 o 2 veces al día.

Perfil de uso más adecuado: en diabetes mellitus tipo 2 donde predomine la resistencia a la insulina, como una alternativa a la metformina o asociada a ella.

Preparados comerciales.

Rosiglitazona (Avandia, 4 y 8 mg).

Su uso está limitado al considerarse una especialidad de diagnostico hospitalario, no indicado en monoterapia, sólo en tratamiento combinado metformina o sulfonilureas, y requiriéndose monitorización periódica de enzimas hepáticos (inicialmente cada 2 meses).

Preparado comercial

Pioglitazona

5. Inhibidores de la alfa-glucosidasas⁵⁴

Mecanismo de acción: inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas de las microvellosidades intestinales, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos, disminuyendo el pico de glucemia posprandial.

Son el grupo de fármacos menos eficaces: disminución de glucemia de 50-60 mg/dL (fundamentalmente posprandial), descenso de Hemoglobina glucosilada de 0.5-1 %.

Principal efecto secundario: flatulencia, bastante habitual y que en ocasiones obliga a suspender el fármaco. Es dosis-dependiente y más frecuente si se asocia a dietas ricas en hidratos de carbono complejos.

Su mayor ventaja es que no provocan hipoglucemias (en monoterapia) ni aumento de peso. Cuando se asocian a insulina o sulfonilureas considerar que éstas sí pueden provocar hipoglucemias, que deberían resolverse con glucosa pura, pues la sacarosa (azúcar común) es un disacárido.

Se administran al inicio de las comidas, y es prudente para minimizar los efectos secundarios empezar con dosis muy bajas (25 mg) e ir subiendo progresivamente hasta la dosis máxima, 100 mg antes de las tres comidas.

Contraindicados en enfermedades intestinales crónicas, insuficiencia renal (Creatinina >2), y cirrosis hepática.

Perfil de uso más adecuado: en diabetes mellitus tipo 2 donde predomine la hiperglucemia posprandial (Hemoglobina glucosilada elevada con glucemias basales más aceptables). O en casos donde el uso de secretagogos de insulina o metformina es más problemático o no tolerado, como ocurre en algunos ancianos.

Preparados comerciales.

Acarbosa

Miglitol

Tratamiento combinado con fármacos orales.^{45, 55}

Su uso está muy extendido en la actualidad, no sólo para evitar pasar a insulina cuando fracasa la monoterapia con fármacos orales, sino también, y avalado por múltiples estudios, por ser eficaz y plausible la base teórica del uso de terapia combinada: vamos a aprovechar el efecto sinérgico de medicamentos que actúan a distintos niveles, e incluso nos va a permitir utilizar dosis menores de los fármacos, lo que puede reducir la frecuencia o gravedad de los efectos adversos. En un futuro es posible se indique al inicio del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 un tratamiento combinado y no en monoterapia.

Las combinaciones utilizadas han sido múltiples, evitando en cualquier caso la asociación de fármacos de perfil similar como sería sulfonilureas con repaglinida. La combinación más eficaz, dentro de los fármacos disponibles, sería sulfonilureas o repaglinida con metformina, bien asociar la segunda cuando fracasa la primera, o viceversa. Incluso se ha propuesto,

cuando es necesario, la combinación de tres fármacos, aunque habría que ser cauto antes de implementar combinaciones tan complejas.

INSULINA⁵⁶

Solo tres laboratorios en México fabrican y comercializan la insulina, disponemos de 3 tipos de insulina en el mercado, lo que facilita los tratamientos, o lo complica (según se mire). En esencia, y pretendiendo simplificar:

En general en diabetes mellitus tipo 2 (y en ancianos) es preferible el uso de jeringas (plumas) precargadas desechables, al uso más complicado de insulina en viales para cargar en jeringas.

En diabetes mellitus tipo 2 la pauta más extendida es usar insulina de acción intermedia dos veces al día, antes de desayuno y cena. Es muy frecuente el uso de NPH (protamina neutra Hahagedorn o isófana) pero esta insulina no controla bien los picos posprandiales, por lo que debería utilizarse solo ante glucemias basales elevadas con Hemoglobina glucosilada poco elevada, que hace sospechar escasa hiperglucemia posprandial. En otras circunstancias es más aconsejable el uso de mezclas de insulina rápida (un 20-30%) con insulina NPH (un 70-80%), disponible comercialmente como insulinas humulin 20:80 o 30:70, en estos casos administrar 30 minutos antes de la ingesta, o bien la más reciente humalog mix 25 a administrar poco antes de la ingesta. A veces estas pautas no controlan la glucemia tras la comida del medio-día, requiriéndose una dosis extra de insulina rápida (humalog) antes de ella.

Una sola dosis al día de insulina de acción intermedia no suele ser eficaz por durar la acción de este tipo de insulina solo unas 12 horas. Sin embargo si es útil para uso combinado con fármacos orales.

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 requieren para su control un régimen de múltiples dosis de insulina (3-4 al día), o incluso de administración de insulina en perfusión continua (bombas de insulina). Son paciente complejos, cuyo tratamiento recomendamos sea realizado por endocrinólogos.

Uso combinado de insulina y fármacos orales^{45, 55}

Un trago amargo para muchos ancianos con diabetes mellitus es cuando se le indica la necesidad de insulina. Es importante informarles bien de que el uso de insulina, hoy día, es cómodo y casi indoloro, desde luego menos doloroso que la determinación de glucemia digital. Una vez dado el paso a la insulina parece lo más coherente suspender toda la

medicación antidiabética oral, poner dos dosis de insulina y ajustar las dosis. Como habitualmente son pacientes multimedcados, el paso a insulina supone el alivio adicional de prescindir de la toma de varios comprimidos al día. No obstante hay circunstancias, teóricas o practicas, en las que puede ser conveniente el uso combinado de insulina y fármacos orales. Y estas son:

-Cuando hay un fracaso al uso de fármacos orales, pero no se desea poner dos dosis de insulina, quizás por dificultad es su implementación (la insulina debe aplicarla un familiar o un profesional solo disponible una vez al día, etc.).

-Porque se plantea sólo un uso temporal de insulina (para mejorar a corto plazo el control de glucemia y evitar la glucotoxicidad).

En estos casos puede mantenerse un grupo de los fármacos orales utilizados (sulfonilureas, repaglinida o metformina) y asociar insulina en dosis única, preferentemente NPH (protamina neutra Hahagedorn) o NPL (protamina neutra lispro) al acostarse, aunque también podría utilizarse antes de la cena, desayuno o almuerzo. Suelen iniciar la insulina a dosis de 10-12U., y ajustar la dosis según los controles de glucemia por la mañana; si se uso esta insulina antes de la cena o al acostarse.

Cuando se desea disminuir la dosis de insulina, por ser excesiva. Esto puede conseguirse tanto con la combinación de insulina con sulfonilureas o repaglinida, como con la combinación insulina con metformina. Esta última combinación puede ser particularmente beneficiosa en pacientes obesos para evitar la escalada de; aumento de glucemia...aumento de insulina...aumento de peso.

Estudios en marcha nos indicaran en un futuro si hay otras ventajas adicionales al uso combinado de insulina y fármacos orales.

Los requerimientos de insulina son muy variables, siendo lo común iniciar la insulinización por pruebas, con ajuste progresivo guiándonos por los perfiles de glucemia digital. Es importante al inicializar la insulinización evitar dosis altas que provoquen hipoglucemias. Un pauta habitual es indicar una dosis inicial de 0.2-0.3 u/Kg./día (el doble en obesos), repartiendo la dosis en un 60% antes del desayuno, un 40% antes de la cena.⁵⁷

Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus produce una gran cantidad de complicaciones agudas y crónicas, la mayor parte de estas puede evitarse o modificarse. Su identificación en la etapa inicial es importante, ya que así puede cambiarse el curso de la enfermedad. En etapas avanzadas las complicaciones crónicas más frecuentes son: microangiopáticas en especial renales y

oculares (retinopatía, neuropatía y neuropatía); macroangiopáticas (enfermedad cardiovascular) con afectación de arterias coronarias; enfermedad vascular periférica.^{58,59}

La cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico^{60,61} y la hipoglucemia⁶² son las complicaciones agudas metabólicas más graves de la diabetes mellitus; representan dos extremos en el espectro de la diabetes mellitus descompensada. Estas complicaciones son la primera causa de admisión hospitalaria y están dentro de las emergencias metabólicas que requieren manejo en las unidades de cuidados intensivos.^{58, 60, 61}

El promedio anual para incidencia para cetoacidosis diabética es de 4.6 a 8 episodios por cada 1,000 pacientes con diabetes mellitus, y es causa del 4 al 9% de los ingresos hospitalarios por esta enfermedad.⁶³ Es difícil determinar la incidencia del estado hiperosmolar no cetósico, debido a los diversos padecimientos encontrados al mismo tiempo en estos pacientes.⁶¹ En México no hay estadísticas precisas; sin embargo se estima que en los hospitales generales el 10% de los pacientes que ingresan con descontrol en la glucemia manifiesta dichas complicaciones.⁶⁴

La hipoglucemia se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que reciben tratamiento intensivo de insulina.⁶² El riesgo de hipoglucemia severa en los diabéticos tipo 2 es menor y depende del fármaco y del tratamiento utilizado.⁶⁵ La hipoglucemia prolongada y recurrente es el efecto secundario adverso más importante y frecuente de las sulfonilureas. En un estudio realizado en el Reino Unido, 20% de los pacientes tratados con sulfonilureas experimento al menos un episodio sintomático de hipoglucemia en un periodo de 6 meses. La glibenclamida y la clorpropamida son las que más se relacionan con dichos episodios, son mortales en 3.4 y 0.9% de los casos respectivamente.^{66,67}

Es evidente que la presencia de enfermedades crónicas como la intolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y la asociación de estas que básicamente conforman al síndrome metabólico tiene gran relevancia como causas de morbilidad, mortalidad y disminución en la funcionalidad en el adulto mayor. La prevalencia del síndrome metabólico actualmente se estima en un 48.5% en las personas mayores de 60 años y es mayor en mujeres que en hombres.⁶⁸

La hipertensión arterial tiene gran relación con la diabetes mellitus tipo 2 ya que es dos veces más frecuente en estos pacientes que en aquellos que tienen otra afección. La asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 incrementa significativamente el

riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral y daño renal, y triplica el riesgo de muerte cardiovascular prematura.⁶⁹

Estos pacientes suelen manifestar simultáneamente otros factores de riesgo cardiovascular, como: trastornos de los lípidos (con aumento de lipoproteínas de baja densidad y disminución de las de alta densidad), sobrepeso, alteraciones de la coagulación y del sistema fibrinolítico, aumento de las concentraciones séricas del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y de la lipoproteína (a), todo lo cual contribuye a elevar el riesgo cardiovascular del enfermo y debe tomarse en cuenta al diseñar el manejo de estos pacientes.⁷⁰

CAPITULO V

INTERACCIONES FARMACÉUTICAS EN DIABETES MELLITUS

Bases Farmacológicas de las Reacciones Adversas a los Fármacos y de las Interacciones Medicamentosas

Bases Farmacológicas de las Reacciones Adversas a los Fármacos.⁷¹

- Los fármacos son capaces de modificar significativamente diversos procesos biológicos y como consecuencia su empleo está asociado al desarrollo de reacciones adversas.
- Los riesgos y los beneficios, o el balance costo/beneficio, de todo tratamiento farmacológico deben ser conocidos y evaluados cuidadosamente antes de que se adopte la decisión de prescribir un fármaco.
- Quienes se encuentran involucrados de manera directa (Médico) e indirecta (farmacéutico) en la prescripción de un fármaco, son los socios naturales del paciente en cuanto a su terapia medicamentosa.

Ya que el paciente sólo debe obtener beneficios de ella, a pesar de los riesgos que afronta, riesgos que en la mayoría de los casos no puede evitar por cuenta propia, los involucrados en la prescripción y el dispensado de los fármacos están obligados por razones éticas, morales y legales a conocer completamente los términos de la ecuación riesgos/beneficios y su "cinética", para obrar en consecuencia.⁷²

- Como norma general que evitará cometer errores por omisión, considérese que las reacciones adversas a los medicamentos constituyen un riesgo inevitable de la farmacoterapia, aún de aquella que pueda ser vista como muy "inocente".
- El potencial que posee un fármaco para causar una reacción adversa, las características y la seriedad de estas, dictan la elección del fármaco y los riesgos que son aceptables ante su empleo. Sin embargo, existen casos en los cuales un fármaco es más tóxico o menos efectivo que el ideal, pero puede ser la única alternativa viable.
- Todas las reacciones adversas son el resultado de complejas interacciones entre el fármaco en cuestión, el paciente, la enfermedad y factores extrínsecos que pueden modificar la respuesta al tratamiento farmacológico.
- Algunas reacciones adversas pueden evitarse a partir del conocimiento de las propiedades farmacológicas del fármaco en cuestión, de los mecanismos implicados en sus reacciones adversas y del grado de alerta que se posea respecto de los factores predisponentes, particularmente de aquellos que determinan una susceptibilidad especial para el paciente.

- Las reacciones adversas pueden ser respuestas idiosincráticas (alergias, factores genéticos, variables farmacológicas) por parte del paciente, de enfermedades adquiridas (ya sea aquella que está siendo tratada, otras asociadas o intercurrentes), como consecuencia de interacciones farmacológicas y como consecuencia de una terapéutica equivocada.
- Tenga en cuenta que algunos de los factores predisponentes generales más notables incluyen: sobredosis del fármacos en cuestión al no existir una dosificación individual, dosificaciones que no toman en cuenta, las edades extremas (recién nacidos, infantes, ancianos) de los pacientes sometidos al tratamiento en cuestión y las alteraciones naturales ("fisiológicas") y adquiridas de los sistemas metabólicos (hígado) y excretores (riñón) de los fármacos y sus metabolitos.
- La incidencia de reacciones adversas aumenta con el número de fármacos prescritos, aunque, afortunadamente un número relativamente pequeño de reacciones adversas puede ser ocasionado por interacción entre los fármacos administrados.
- Si una posible reacción adversa es predecible, la misma debe ser evitada restringiendo su prescripción y no teniendo en cuenta que podría ser factible suavizar sus consecuencias mediante el empleo concurrente de otros fármacos.
- Todos los profesionales vinculados al fármaco tienen la responsabilidad dentro del marco de sus responsabilidades, de reconocer la presencia de posibles reacciones adversas y de proceder a ponerlas en conocimiento de quien corresponda.

Tipos de reacciones adversas

Si en todo momento tenemos presente los perfiles farmacológicos de un fármaco, las reacciones adversas inducidas por este podrían ser una consecuencia "casi natural" de su farmacología intrínseca, aunque su severidad no sea deseada.⁷³

Las reacciones adversas pueden ser de origen idiopático (esencial) o alérgico, de carácter fuerte y esencialmente impredecibles. Algunas son consecuencia de las acciones tóxicas de los fármacos y/o sus metabolitos. A su vez, algunos fármacos podrían causar alteraciones del genoma que no se pondrían en evidencia al nacimiento un sujeto, pero se expresaría en una segunda generación. También son conocidos los efectos teratogénicos inducidos por fármacos. Debe siempre tenerse presente que algunas reacciones adversas podrían derivar de los efectos inducidos por los excipientes que, por diversas razones, son parte del medicamento administrado.⁷³

El abuso de fármacos (excepto cuando el mismo se ha originado en una adecuada prescripción inicial), los efectos inducidos por el consumo accidental o con propósitos suicidas, no califican, en cuanto a sus consecuencias, como una reacción adversa. Dado que una reacción adversa es toda respuesta no intencional, tras el uso de un fármaco, que tiene lugar ante el empleo de dosis farmacológicamente aceptables y con propósitos de profilaxis, tratamiento o diagnóstico, o bien para modificar a una función fisiológica. Si la naturaleza y/o severidad de la reacción adversa va más allá de lo esperado en cuanto a las estipulaciones oficiales para su empleo, o no condice con sus características farmacológicas, estamos frente a una reacción adversa inesperada. Este punto merece ser profundamente reflexionado, en especial de cara a la multitud de ofertas acerca de "nuevos fármacos". Por último, no debe pensarse que cada evento que acompaña el empleo de un fármaco y que escapa en mayor o menor grado al efecto primario que persigue la terapia se constituye por sí mismo en una reacción adversa. Así, algunos efectos que no son los principales de la farmacoterapia podrían ser "bienvenidos". Por ejemplo, la euforia que se asocia, en algunos pacientes, al empleo de los analgésicos opiáceos, podría adicionarse al valor terapéutico intrínseco que estas sustancias poseen. Sin embargo, tengamos en cuenta que ese mismo efecto euforizante contribuye al potencial adictivo de los opiáceos en otras circunstancias.⁷³

Determinantes de las reacciones adversas

Inherentes al fármaco

- Características fisicoquímicas y farmacocinéticas
- Farmacodinamia
- Formulación
- Dosis
- Administración (vías, esquemas)

Inherentes al paciente

- Edad
- Sexo
- "estado fisiológico" (embarazo)
- Estado nutricional
- "estado fisiopatológico"

- Enfermedades intercurrentes
- Predisposición genética
- Estado inmune-humoral

Factores extrínsecos

- Otros fármacos
- Alcohol, fármacos, hábitos alimenticios, contaminantes ambientales, etc.

Debemos tener siempre presente que:

- Las reacciones adversas pueden manifestarse en cualquier momento del curso del tratamiento.
- Las reacciones adversas pueden ser dosis-dependientes; sin embargo, cada paciente debe siempre ser considerado como un individuo (sexo, edad, estado fisiopatológico, etc.), ya que una dosis tolerada por un paciente en particular, podría causar una reacción adversa en otro, aún cuando éste pudiese pertenecer a una misma población definida por sus características fisiopatológicas.
- La incidencia de reacciones adversas aumenta con el número de fármacos prescritos y/o dispensados. En este sentido, al adicionar fármacos a los ya prescritos implica revisar dicha medicación, los posibles actos de automedicación, el consumo de "medicinas alternativas", las actitudes del paciente frente a las prescripciones e instrucciones que ha recibido para su empleo y la(s) forma(s) en que los medicamentos han sido manejados (ej. Cómo han sido "almacenados").

Si bien frente al empleo de los medicamentos todo tipo de población afronta riesgos que son típicos a partir de su propia condición, los pacientes de edad avanzada y aquellos que reciben una medicación crónica, son ciertamente los más vulnerables.⁷³

Reflexionemos acerca de las responsabilidades que nos competen al respecto y de la labor de esclarecimiento que podemos y debemos realizar para beneficio de nuestros pacientes.

Bases etiológicas de las reacciones adversas ⁷⁵

- Anomalías inherentes al paciente (idiosincrasia, alergia, genética, edad, sexo, embarazo, obesidad, etc.).

- Anomalías adquiridas (enfermedades asociadas o intercurrentes).
- Anomalías derivadas de las dosis administradas y de las vías de administración utilizadas.
- Interacciones farmacológicas.
- Reacciones secundarias (madre-feto, flora saprofita intestinal).

Interacciones farmacológicas de importancia clínica ⁷⁴

Tengamos presente que:

- La farmacoterapia pluri-farmacológica es un hecho establecido, difícil de superar y que, como toda otra forma de terapéutica conlleva riesgos y beneficios.
- Los efectos de un fármaco pueden ser aumentados, disminuidos y, en algunos casos puntuales, convertidos en un nuevo, ante la administración previa, concurrente o subsecuente de otro fármaco.
- Se denomina interacción farmacológica (IF) a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cualitativo y/o cuantitativo en sus efectos primarios.
- En gran medida, las interacciones farmacológicas pueden ser previstas a partir del conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos implicados y así evitadas si ello es necesario.
- Existen también interacciones de carácter farmacéutico, del dominio de la farmacotécnica, que se refieren a las incompatibilidades de la naturaleza fisicoquímica del fármaco, que condicionan el preparado de determinadas combinaciones de fármacos. Los servicios de farmacia son los más idóneos e indispensables para la solución de estos problemas.
- Las interacciones farmacológicas farmacodinámicas involucran acciones de los fármacos a nivel de un mismo sistema "efector" (receptores) o modificaciones de una respuesta, como resultado de la actividad de mecanismos homeostáticos compensatorios que se tornan reactivos ante los cambios inducidos por los fármacos.
- Las interacciones farmacológicas farmacocinéticas son consecuencia de los cambios que un fármaco produce sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro(s).

- Las interacciones farmacológicas que pueden verificarse in vitro (p.ej. en tejidos, cultivos celulares, enzimas, receptores, etc.), aún cuando estas determinaciones se efectúen con "material de origen humano", así como aquellas que puedan observarse in vivo en los animales de laboratorio, no necesariamente deberán ocurrir en los seres humanos. Sin embargo, constituyen un llamado de atención.
- Las interacciones farmacológicas, en especial las cinéticas, no sólo dependen de la combinación de los fármacos administrados y no necesariamente se expresan clínicamente (o a través de un cambio de un parámetro bioquímico-clínico) en todos los pacientes sometidos a dicha combinación.
- Las interacciones farmacológicas verificadas para una combinación de fármacos pertenecientes a un grupo farmacológico definido, no deberían, en primera instancia, extrapolarse a otra combinación farmacológicamente relacionada. Sin embargo, verificada la primera interacción farmacológica, el empleo de otras combinaciones implica obrar con la cautela necesaria y de ser posible, evitar tal farmacoterapia.
- Las interacciones farmacológicas más comunes son aquellas que involucran potenciaciones farmacodinámicas mutuas de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central (benzodiazepinas, barbitúricos, antidepresivos, etanol, opiáceos, antihistamínicos, antiepilépticos, etc.).
- Las interacciones farmacológicas más obvias que implican cambios farmacocinéticos involucran a los anticoagulantes orales, los antidiabéticos, los glucósidos cardíacos, antihistamínicos, inmunosupresores y citotóxicos.
- Definiremos como interacción farmacológica a toda aquella "respuesta farmacológica o clínica que ante la administración de una combinación de fármacos resulta diferente de aquella que es anticipada a partir de los efectos conocidos para cada uno de los miembros de la combinación, cuando éstos se administran individualmente".
- Repare que la definición anterior deja abierta la posibilidad de que la interacción farmacológica pueda o no ser considerada adversa.⁷⁴

Mecanismos de las interacciones farmacológicas

Se resumen los posibles mecanismos que subyacen en las interacciones farmacológicas, teniendo en cuenta que éstas pueden tener lugar tanto in vitro como in vivo.⁷⁵

A pesar de que se trata de un problema que debe ser encarado desde un punto de vista farmacotécnico, se hace un breve comentario con relación a las interacciones in vitro. Es

obvio que se trata de aquellas que ocurren fuera del organismo y por lo tanto comprenden a las interacciones entre fármacos debidas a incompatibilidades farmacéuticas (ej. Interacción Dosis – Dosis en una infusión intravenosa), interacciones entre una Dosis con su sistema de envasado (ej. Interacción Dosis-bolsa de infusión), interacciones entre fármacos y material de laboratorio e interacciones entre fármacos debidas a alteraciones de la formulación.⁷⁵

Las interacciones in vitro invariablemente conducen a una reducción de la biodisponibilidad (y por ende de la eficacia) durante la administración del fármaco en cuestión.

Interacciones farmacológicas in vivo

Farmacocinéticas

- Interacciones Dosis- Dosis y Dosis- Nutrientes al nivel de sitios y mecanismos de absorción.
- Interacciones a nivel de los procesos de distribución (unión a proteínas plasmáticas y elementos de la sangre).
- Interacciones a nivel de los procesos metabólicos.
- Interacciones a nivel de los procesos excretorios.

Farmacodinámicas

- Interacciones a nivel de sitios receptores.
- Interacciones a nivel de otros sitios activos (canales iónicos, transportadores).
- Interacciones a nivel de mecanismos homeostáticos de regulación (hemodinamia renal).

Al igual que los expresados para las reacciones adversas, deben tomarse en cuenta las influencias que ejercen ciertos factores como: edad, sexo, factores genéticos, estados fisiológicos (embarazo) y la propia enfermedad que está siendo tratada.⁷⁷

A modo de resumen y como una reflexión. En un estudio realizado sobre un total aproximado de 31000 pacientes hospitalizados, el 3.7% de ellos presentaron problemas debidos a sus terapias.⁷⁸ de estos problemas, el 19% fueron causados por fármacos, constituyéndose así en el grupo más común de reacciones adversas.⁷⁷

La relación riesgo/beneficio es utilizada usualmente como un término vinculado al empleo de los fármacos. Balancear los riesgos y los beneficios en el contexto que nos ocupa, es un ejercicio complejo. Usualmente los riesgos que conlleva el empleo de los fármacos, son totalmente diferentes en cuanto a su naturaleza y frecuencia, comparados con los beneficios que se logran. Para un paciente individual, usualmente existe un único beneficio, pero los riesgos potenciales son diversos. La percepción de los riesgos comparada con los beneficios está notablemente influenciada por el contexto en el cual ellos tienen cabida, y es posible que dicha percepción sea distinta de los reales riesgos. Sin embargo, la relación riesgo/beneficio jamás puede manejarse en términos de precisión matemática.⁷³

Asimismo, es difícil establecer la verdadera incidencia y la significación clínica definitiva de las interacciones farmacológicas. "los reportes clínicos representan sólo la porción visible de un iceberg y, así es sumamente difícil conocer que tan frecuentemente aquellas son la causa de fracasos terapéuticos". Por otra parte, es casi utópico pensar que podríamos estar familiarizados con todas las interacciones farmacológicas, aunque debemos prestar particular atención a los pacientes que reciben anticoagulantes, antidiabéticos, digitálicos, antihipertensivos, antiepilépticos, psicotrópicos, inmunosupresores y citotóxicos.⁷²

Por último, un capítulo de tremenda importancia y que guarda estrecha relación con los temas aquí resumidos, se tiene en las influencias (metodológicas y biológicas) que los fármacos y sus interacciones ejercen sobre los parámetros bioquímico-clínicos que se determinan en el laboratorio bioquímico clínico.⁷⁶

Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación

El 80% de la población geriátrica sufre de enfermedades crónicas que los lleva al consumo de múltiples fármacos⁷⁹, lo cual los pone en riesgo de problemas, como efectos adversos de los medicamentos, interacciones o toxicidad farmacológica. Estos problemas son más frecuentes en el anciano que en los adultos jóvenes, debido a cambios en la farmacocinética y en la farmacodinamia relacionados con la edad (mayor distribución de fármacos liposolubles por el aumento de la grasa corporal y menor cantidad de masa magra; aumento de la cantidad de fármaco libre secundario a hipoalbuminemia; aumento de la vida media de los fármacos por disminución en el metabolismo hepático y deterioro de la excreción renal), así como la reserva orgánica reducida, las múltiples comorbilidades y el número de medicamentos tomados.

Las reacciones farmacológicas adversas son siete veces más comunes en personas de 70 a 79 años de edad que en las de 20 a 29 años de edad.⁸¹ Además, éstas tienden a ser más graves en los ancianos que en los pacientes jóvenes. En las personas adultas mayores se han reportado de 17 a 28% ingresos hospitalarios relacionados con reacciones farmacológicas adversas.⁸¹ Los fármacos que se venden sin receta médica son responsables, incluso, del 20% de los efectos adversos.

Se calcula que más de 240,000 muertes por año pueden deberse a reacciones farmacológicas adversas. Si se aceptara como causa de muerte en un certificado de defunción sería la quinta causa de muerte en Estados Unidos.⁸²

Otra desventaja de la población geriátrica es que las reacciones farmacológicas adversas tienen una manifestación clínica atípica. Los síntomas pueden ser muy inespecíficos y manifestarse como caídas, confusión, sedación, constipación, retención urinaria, hiporexia, etc. Dado que estos problemas son comunes en los ancianos es frecuente que el médico trate un efecto farmacológico adverso con otro fármaco, lo que provoca la cascada farmacológica.⁸³

Definir fármaco inapropiado puede ser difícil. Sin embargo en este concepto se abarca cualquier medicamento que tenga gran potencial de provocar un daño que sobrepase el beneficio esperado para su indicación.⁸⁴ Los fármacos de alto riesgo no producen efectos adversos en todos los ancianos, pero su alto potencial de causar problemas justifica la restricción en su prescripción.⁸⁵ Se calcula que hasta el 40% de los ancianos que residen en asilos reciben uno o más medicamentos inapropiados como parte de su tratamiento habitual.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

En ancianos que viven en la comunidad se ha reportado entre el 14 y el 23.5%; los pacientes más ancianos y quienes toman múltiples fármacos son los que parecen estar en mayor riesgo de recibirlos. En 1991 Mark Beers describió una relación de fármacos inapropiados,⁸⁶ inicialmente dirigida a ancianos residentes de asilos. En 1997 fue modificada por el mismo autor, apoyado por un panel de expertos en farmacología geriátrica,⁸⁷ y sus criterios se extendieron a la población geriátrica en general (residentes de asilos y en la comunidad); hasta la fecha es la clasificación más utilizada para categorizar los fármacos inapropiados en los ancianos. En el 2001 un grupo de expertos, organizado por Chunliu Zhan,⁸⁸ dividió los fármacos de la lista de Beers en tres grupos: medicamentos que siempre deberían de evitarse, medicamentos raramente apropiados y medicamentos con algunas indicaciones para su uso en pacientes ancianos pero a menudo mal utilizados. La última actualización de dicha clasificación la publicó Beers en el 2003.

Las razones para considerar algunos fármacos como inapropiados se relaciona sobre todo con el tiempo de vida media, los efectos secundarios (muchos de ellos anticolinérgicos) y la existencia en el mercado para tratar la misma enfermedad, sin los efectos indeseables.⁸⁹

TABLA 2: Propuesta de la clasificación de fármacos:

Categoría del fármaco	Descripción	Ejemplos
1	Fármaco seguro	Todo medicamento con mínimos efectos adversos potenciales.
2	Combinaciones contraindicadas.	Mezcla de analgésicos antipiréticos no esteroideos. (AINES) Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) más inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
3	Interacciones de Riesgo.	Asociación de depresores del sistema nervioso central. Diurético ahorrador de potasio + inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
4	Medicamentos riesgosos por efectos indeseables	Reserpina, Metildopa, Doxazocina, Clonidina, Ticlopidina, Diazepam, Amitriptilina, orfenadrina, analgésicos antipiréticos no esteroideos (AINES),

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

5	Medicamentos/ combinaciones riesgosas solo en situaciones clínicas específicas.	Tiazidas en pacientes con antecedentes de gota. Valdecoxib en operación de revascularización. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en casos de anorexia.
6	Medicamentos contraindicados por enfermedad de base.	β - bloqueadores en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). β - bloqueadores en caso de bloqueo auriculoventricular (BAV) de segundo y tercer grado.
7	Medicamentos / asociaciones inútiles.	Bloqueador H ₂ + inhibidor de bomba de protones para enfermedad ácido-péptica.

1.- Fármaco seguro: todo medicamento con mínimos efectos adversos potenciales (ningún medicamento esta exento de efectos adversos secundarios), pero con buen perfil de seguridad.⁸⁹

2.- Combinaciones contraindicadas: fármacos que no deben administrarse juntos,⁸⁹ por ejemplo:

- Mezcla de analgésicos antipiréticos no esteroideos. Mismo mecanismo de acción, efecto analgésico no aditivo. Se potencializan los efectos adversos (riesgo de sangrado gastrointestinal, hipertensión, nefrotoxicidad, etc.).
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina más inhibidores de la monoaminooxidasa. Pueden extenderse los efectos adversos de los ISRS.

3.- Interacciones de riesgo: fármacos cuya combinación no se encuentra formalmente contraindicada pero que pueden favorecer efectos adversos cuando se administran juntos.⁸⁹

Por mencionar algunas:

- Asociación de depresores del sistema nervioso central: por ejemplo dos benzodicepinas, aun cuando ambas sean de vida media corta; asociación de cualquier medicamento cuyo efecto secundario sea somnolencia, incluyendo fitofármacos, otro tipo de medicina alternativa, etc., ya que aumentan el riesgo de confusión y caídas.
- Diurético ahorrador de potasio asociado con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina: aumenta el riesgo de hipercalemia.
- Anticoagulante más antiagregante plaquetario: potencializa el riesgo de sangrado.

- Analgésicos antipiréticos no esteroideos en pacientes con anticoagulante: puede incrementar el riesgo de sangrado.
- Cimetidina en pacientes con Warfarina: puede inhibir el metabolismo de la warfarina e incrementar el riesgo de sangrado.
- Fibratos más estatinas: incrementa el riesgo de rabdomiolisis.
- Verapamilo más digoxina: el verapamilo puede incrementar significativamente las concentraciones séricas de digoxina, por lo que se deben ajustar las concentraciones de esta última.

4.- Medicamentos riesgosos por efectos indeseables: fármacos cuyo riesgo de efectos adversos supera los posibles beneficios de su administración.⁸⁹ Ejemplos:

- Antihipertensivos. Reserpina: puede causar depresión y efectos extrapiramidales en dosis elevadas. Metildopa puede causar bradicardia y exacerbar la depresión en ancianos. Doxazocina: potencial causa de hipotensión, retención urinaria, sequedad de boca. Clonidina. Potencial efecto de hipotensión ortostática y efectos adversos en el sistema nervioso central.
- Antiplaquetarios. Ticlopidina: no se ha demostrado superioridad con respecto a la aspirina en la prevención del evento vascular cerebral y puede ser más toxica (agranulocitosis y otras alteraciones hematológicas, diarrea, mareo, náusea, vómito, anorexia, potencial efecto nefrotóxico y hepatotóxico).
- Benzodiacepinas de vida media larga. Diazepam, flurazepam, clordiazepóxico, clorazepato: pueden causar confusión y dependencia. Aumentan el riesgo de caídas y fracturas.
- Antidepresivos tricíclicos. Amitriptilina, doxepina, imipramina: poseen fuertes efectos anticolinérgicos. Pueden causar confusión, sedación, agravar el glaucoma, causar retención urinaria, agravar un bloqueo cardiaco y empeorar la situación de pacientes con antecedentes de hipotensión postural. Debe tenerse especial cuidado en los individuos con metabolitos activos (imipramina, amitriptilina).
- Barbitúricos: pueden causar depresión respiratoria, caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de abstinencia.
- Antipsicóticos de primera y segunda generación. Clorpromacina, tioridazina, haloperidol: tienen efectos anticolinérgicos, extrapiramidales y ocasionan discinesia tardía.
- Ansiolíticos. Metrobamato: puede causar depresión respiratoria, caídas, tolerancia.

- Analgésicos antipiréticos no esteroideos: pueden causar gastropatía y episodios de sangrado de tubo digestivo. Tienen efecto potencial nefrotóxico y pueden exacerbar la hipertensión. La indometacina puede ocasionar toxicidad en el sistema nervioso central y la fenilbutazona puede causar depresión de la medula ósea.
- Analgésicos opioides. Meperidina, dextropropoxifeno, pentazocina: pueden causar confusión, sedación, constipación.
- Relajantes musculares. Carisoprodol, clordoxazona, ciclobenzaprina, metaxolona, metocarbamol, orfenadrina: pueden causar somnolencia, sedación, agitación, desorientación y efectos anticolinérgicos secundarios.
- Antihistamínicos de primera generación. Clorfenhidramina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, prometazina: pueden causar confusión, sedación, hipotensión ortostática, caídas.
- Antiespasmódicos / anticolinérgicos. Flavoxato: causa confusión, sedación, hipotensión ortostática.
- Antieméticos. Trimetobenzamida, tietilperazina, metoclopramida: tienen potenciales efectos extrapiramidales y anticolinérgicos.
- Bloqueadores de receptores H₂. Ranitidina, famotidina, cimetidina. Los efectos adversos incluyen cefalea, confusión, depresión. La dosis debe ajustarse en casos de insuficiencia renal.
- Antiespasmódicos gastrointestinales. Dicycloverina, alcaloides de belladona: poseen efectos anticolinérgicos y su efectividad es baja.
- Anticoagulantes. Dipiridamol: en ancianos se ha asociado con hipotensión.
- Antiarrítmicos. Disopiramida: tiene efectos inotrópicos negativos y anticolinérgicos. Puede desencadenar glaucoma, retención urinaria e hipoglucemia. Tiene potencial efecto hepatotóxico y nefrotóxico.
- Hipoglucemiantes. Clorpropamida: su vida media es muy larga puede producir hipoglucemia prolongada.
- Hormonales. Estrógenos: incrementan el riesgo de proliferación de cáncer de endometrio, así como de trombosis.

5.- Medicamentos riesgosos en situaciones clínicas específicas: fármacos que sólo tienen potenciales efectos adversos en pacientes con situaciones o comorbilidades específicas, sin llegar a ser contraindicaciones precisas.⁸⁹ Se pueden incluir:

- Tiazidas en pacientes con antecedentes de gota. Pueden precipitar o empeorar la misma.

- Valdecoxib en pacientes con antecedentes de operación de revascularización. En estudios recientes se ha demostrado incremento de la mortalidad, sobre todo en su utilización a largo plazo.
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) en caso de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Pueden exacerbar o causar analgésicos antipiréticos no esteroideos.
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en caso de anorexia /hiporexia. Pueden causar o exacerbar la hiporexia como efecto secundario.
- Bupropión, clorpromacina en casos de crisis convulsivas. Pueden disminuir el umbral para crisis convulsivas.
- Olanzapina en casos de obesidad. Pueden estimular el apetito y provocar aumento de peso.
- Bloqueadores de canales de calcio, anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos en pacientes con constipación crónica. Pueden exacerbar la constipación.
- Antidepresivos tricíclicos en caso de arritmias cardíacas. Pueden tener efectos proarrítmicos y producir cambios en la actividad eléctrica del miocardio.
- Metoclopramida, cinarizina y antipsicóticos convencionales en caso de enfermedad de Parkinson. Tienen efectos colinérgicos/ antidopaminérgicos, por lo que exacerba el temblor y los efectos extrapiramidales.
- Benzodiazepinas por periodos largos y β - bloqueadores en pacientes con depresión. Pueden producir o exacerbar la depresión.

6.- Medicamentos contraindicados por enfermedad de base: fármacos con contraindicación formal por la afección de base del paciente,⁸⁹ por ejemplo:

- β - bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con antecedentes de asma, enfermedad pulmonar crónica obstructiva o insuficiencia arterial. Pueden provocar o exacerbar el broncoespasmo y la insuficiencia arterial.
- β - bloqueadores en personas con antecedentes de bloqueo aurículo- ventricular de segundo y tercer grados. Pueden provocar un bloqueo aurículo- ventricular completo.
- Verapamilo en casos de bloqueo aurículo- ventricular de segundo y tercer grados. Puede desencadenar bloqueo cardíaco completo.

7.- Medicamentos/ asociaciones inútiles: fármacos solos o combinados que no tienen suficiente soporte clínico para el tratamiento de las enfermedades por las que han sido indicados.⁸⁹ Por ejemplo:

- Bloqueadores H₂ combinado con inhibidor de bomba de protones para el tratamiento de la enfermedad ácido- péptica. El efecto no es aditivo y tiene el mismo mecanismo fisiológico de acción.
- Mezcla de dos o más antibióticos con el mismo espectro de acción. Asociación no inútil para el efecto esperado, puede juntar los efectos adversos de cada uno de los antibióticos utilizados.

Es un hecho que gran parte de los ancianos requieren gran número de fármacos para tratar las múltiples enfermedades que generalmente se manifiestan en esas edades. Sin embargo, siempre deben tenerse en cuenta alternativas más seguras; por ejemplo, paracetamol para el dolor, si éste es leve a moderado. Existe contraindicación para analgesicos antipiréticos no esteroideos en insuficiencia renal, hipertensión de difícil control, enfermedad ácido- péptica, si lo que se busca es analgesia y no propiamente efecto antiinflamatorio. Otro ejemplo incluye el uso de benzodiazepinas de acción corta (evitando las de vida media larga) para el manejo de la ansiedad o los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en lugar de antidepresivos tricíclicos o los antipsicóticos atípicos de nuevas generaciones, como risperidona, olanzapina, quetiapina, etc., con efectos extrapiramidales mucho menores que el haloperidol u otros de las primeras generaciones.⁸⁹

Si bien no existe un fármaco sin efectos adversos, es obligación del médico conocer los efectos de cada medicamento que prescribe, tanto los buscados como los indeseables.

El médico debe considerar no sólo el fármaco que prescribe, sino también los posibles efectos adversos e interacciones con el resto de los medicamentos que toma el paciente. Medidas tan sencillas como hacer una lista de todos los fármacos que consume un paciente cada vez que se extiende una nueva receta, puede hacer reflexionar de las posibles reacciones indeseables o interacciones del nuevo fármaco que se está prescribiendo, así como de tomar en cuenta que cualquier síntoma inespecífico de nueva aparición en un anciano puede ser un efecto farmacológico indeseable hasta no demostrarse lo contrario.⁸⁹

Medicamentos indicados para la diabetes mellitus tipo II

El páncreas endocrino en el adulto humano está formado aproximadamente por un millón de islotes de Langerhans dispuestos entre la glándula pancreática. Dentro de los islotes se encuentran al menos cuatro células productoras de hormonas. Los productos hormonales de tales células son: Insulina, que constituye la hormona de almacenamiento anabólica del organismo; Polipéptido amiloide del islote (IAPP o Amilina), cuya función metabólica no se ha definido; Glucagón el factor hiperglucémico que produce la movilización de los depósitos de glucógeno; Somatostatina, un inhibidor universal de las células secretoras y el Péptido pancreático, una pequeña proteína que facilita los procesos digestivos a través de un mecanismo que no se ha aclarado.⁹¹

TABLA 3: CELULAS PANCRETICAS

Células de los islotes pancreáticos y sus productos de secreción		
Tipos celulares	Porcentajes aproximado de masa de islotes	Productos secretados
Células A (α)	20	Glucagón, Proglucagón
Células B (β)	75	Insulina, Péptido C, proinsulina, polipéptido amiloide del islote (IAPP)
Células D (δ)	3 a 5	Somatostatina
Células F (célula PP) ¹	<2	Polipéptido pancreático

¹ Dentro de los lóbulos pancreáticos ricos en polipéptidos de islotes de adultos que se localizan solo en la porción posterior de la cabeza del páncreas humano, las células secretoras de glucagón son escasas (<0.5%) y las células F constituyen hasta 80% de las células.

La elevación de la glucosa asociada a la Diabetes Mellitus se origina de la ausencia o de la secreción ineficiente de insulina en el páncreas con o sin alteración de la acción de la insulina. Estos estados de enfermedad que subyacen al diagnóstico de la Diabetes Mellitus se clasifican en cuatro categorías: tipo 1 “Diabetes dependiente de insulina”, tipo 2 “Diabetes no dependiente de insulina”, tipo 3 “otros”, y tipo 4 “diabetes gestacional”.⁹⁰

Diabetes Mellitus Tipo 1

El dato distintivo de la diabetes tipo 1 es la destrucción selectiva de las células B y la deficiencia severa o absoluta de insulina. La administración de insulina es esencial en pacientes con diabetes tipo 1. La diabetes tipo 1 se divide a su vez en causas inmunitarias e idiopáticas. Aunque la mayoría de los pacientes son menores de 30 años al momento del

diagnostico, el inicio se puede presentar a cualquier edad. La diabetes tipo 1 se presenta en todos los grupos étnicos.⁹¹

Diabetes Mellitus Tipo 2

Se caracteriza por resistencia tisular a la acción de la insulina en combinación con una relativa deficiencia de la secreción de la insulina. Un determinado individuo puede tener más resistencia o más deficiencia de la célula B, por lo que las alteraciones pueden ser leves o severas. Aunque la insulina se produce en las células B en estos pacientes, es inadecuada para vencer la resistencia, incrementando las concentraciones de glucosa. La alteración en la acción de la insulina también tiene efecto sobre el metabolismo, lo que origina aumento del flujo de ácidos grasos libres y de triglicéridos, recíprocamente con descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Los pacientes con diabetes tipo 2 pueden no requerir insulina para sobrevivir, aunque el 30% o más se beneficiarán del tratamiento con insulina para control de los valores de glucosa sanguínea. Es probable que 10 a 20% de los pacientes en los que la diabetes tipo 2 se diagnóstico inicialmente, ahora estén cursando con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, o que progresen lentamente hacia diabetes tipo 1 y que finalmente requieran tratamiento total con insulina. Aunque las personas con diabetes tipo 2 por lo general no desarrollarán cetosis, la cetoacidosis puede ocurrir como resultado de estrés ocasionado por infección o por uso de medicamentos que incrementan la resistencia, por ejemplo esteroides. La deshidratación en pacientes tipo 2 no controlados o con control deficiente puede ocasionar un trastorno que pone en peligro la vida, llamado “coma hiperosmolar no cetósico”. En esta enfermedad la glucosa sanguínea puede tener incrementos hasta de 6 a 20 veces sobre el intervalo normal, y en pacientes puede desarrollar alteraciones del estado mental o pérdida de la conciencia. Se requiere cuidado médico urgente y rehidratación.⁹¹

Diabetes mellitus tipo 3

La designación del tipo 3 se refiere a otras causas múltiples específicas que incrementan las concentraciones de glucosa: enfermedades que no se originan en el páncreas, tratamientos farmacológicos, etc.⁹¹

Diabetes mellitus tipo 4

La diabetes mellitus gestacional (GMC) se define como cualquier alteración en los valores de glucosa que se observan durante el primer trimestre de embarazo. Durante el embarazo la

placenta y las hormonas placentarias crean un estado de resistencia a la insulina que es más pronunciado en el último trimestre. Se sugiere evaluar el riesgo de diabetes al inicio de la primera evaluación prenatal. Los individuos de alto riesgo deben estudiarse de inmediato. La detección se puede diferir en las mujeres de bajo riesgo hasta la semana 24 o 28 de la gestación.

INSULINA

En la especie humana la insulina (ver figura 1) es una proteína pequeña con peso molecular de 5808. Contiene 51 aminoácidos ordenados en dos cadenas (A y B) que se unen a través de puentes disulfuro; existen diferencias de especie en los aminoácidos de ambas cadenas. La proinsulina, una molécula proteínica de una cadena, se procesa en el aparato de Golgi y se empaca en gránulos, donde se hidroliza en insulina y en un segmento conector residual denominado péptido C, a través de la remoción de cuatro aminoácidos.⁹¹

La insulina y el Péptido C se secretan en cantidades equimolares en respuesta a todos los secretagogos de insulina; también se secreta una pequeña cantidad de proinsulina no procesada o parcialmente hidrolizada. Mientras que la proinsulina puede ocasionar algún efecto hipoglucemiante leve, no se conoce función fisiológica del péptido C. Los gránulos dentro de las células B almacenan la insulina en forma de cristales consistentes en dos átomos de Zinc y seis moléculas de insulina. El páncreas humano contiene hasta 8 mg de insulina, lo que representa alrededor de 200 U biológicas. Originalmente se definió a la unidad sobre la base de la actividad hipoglucemiante de la insulina en conejos. Con el mejoramiento de las técnicas de purificación, en la actualidad la unidad se define sobre la base del peso, y los estándares actuales de la insulina que se usan para fines de pruebas contienen 28 U por miligramo.⁹¹

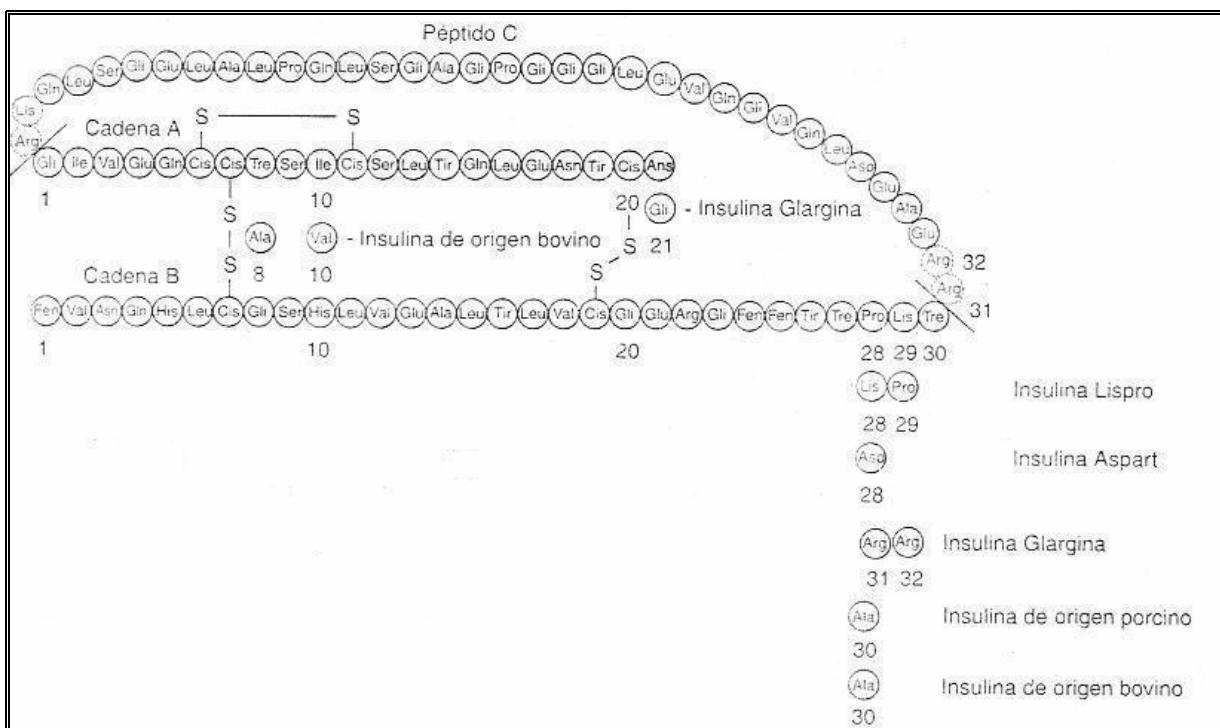


Figura 1; Estructura de la proinsulina humana y de los análogos de insulina disponibles comercialmente. Se hacen notar las diferentes especies en las cadenas A y B y en las modificaciones de aminoácidos que componen la insulina aspart, lispro y glargina.

Secreción de insulina

La insulina se libera de las células B del páncreas a una velocidad basal baja, la cual es mayor en respuesta a varios estímulos, como otros azúcares (por ejemplo; manosa) ciertos aminoácidos (por ejemplo; Leucina y Arginina) y la actividad vagal. (Ver figura 2).

La hiperglucemia incrementa los valores intracelulares de ATP, con cierre de los canales del potasio dependientes de ATP. La disminución del flujo de potasio hacia el exterior de la célula ocasiona despolarización de la célula B y apertura del canal de calcio abierto por voltaje. El incremento de la concentración intracelular de calcio dispara la secreción de la hormona. De esta manera los medicamentos secretagogos de insulina (Sulfonilureas, meglitinidas, y D-fenilalanina) explotan partes de este mecanismo.⁹¹

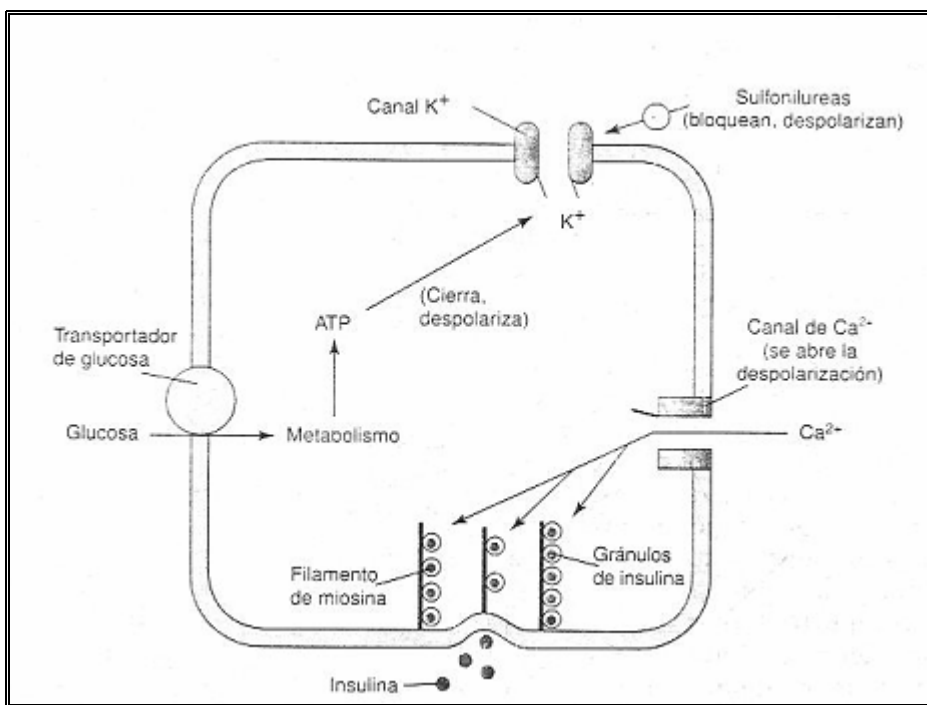


Figura 2; Modelo del control de la liberación de insulina por la célula B mediado por glucosa y sulfonilureas. En la célula en reposo con valores normales (bajos) de ATP, el potasio disminuye su gradiente de concentración a través de los canales de potasio sensibles de ATP, manteniendo el potencial intracelular a un nivel negativo y completamente polarizado. La liberación de insulina es mínima, si hay aumento de las concentraciones de glucosa, se incrementa la producción de ATP, se cierra el canal de potasio y ocurre la despolarización de las células. En el músculo y en los nervios, los canales de calcio sensibles a voltaje abren en respuesta a la despolarización, lo que permite que más calcio entre a las células. El incremento de las concentraciones intracelulares de calcio aumenta la secreción de insulina. Los secretagogos de insulina cierran el canal de potasio dependiente de ATP, despolarizando la membrana e incrementando la liberación de insulina a través del mismo mecanismo.

Degradación de la insulina

El hígado y el riñón son los dos órganos principales que eliminan a la insulina de la circulación. El hígado normalmente elimina de la sangre el 60% de la insulina proveniente del páncreas, en virtud de su localización como el sitio terminal del drenaje venoso de la vena porta; el riñón se encarga de excretar 35 a 40% de la hormona endógena. Sin embargo en pacientes tratados con insulina por vía subcutánea, la proporción se invierte, y hasta 60% de la insulina exógena es removida por el riñón y no más del 30 a 40% por el hígado. La vida media de la insulina circulante es de 3 a 5 min.

Determinación de la insulina circulante

La prueba de radioinmunoanálisis de insulina permite la detección de esta en cantidades picomolares. La prueba se basa en anticuerpos desarrollados en cobayos dirigidos contra la

insulina ovina o porcina. Debido a las semejanzas existentes entre estas dos insulinas y la insulina humana, la prueba mide exitosamente la hormona proveniente de humanos.

Con esta prueba se encuentran valores básales de insulina de 5 a 15 $\mu\text{U/mL}$ (30 a 90 pmol/L) en humanos sanos con un incremento máximo de 60 a 90 $\mu\text{U/mL}$ (360 a 540 pmol/L) con los alimentos. Se han desarrollado pruebas similares para determinación de todas las hormonas conocidas en el páncreas endocrino (incluyendo péptido C y proinsulina).⁹¹

Receptores de insulina

Una vez que la insulina ha entrado a la circulación, se une a receptores especializados que se encuentran en las membranas de la mayor parte de los tejidos. Las respuestas biológicas promovidas por estos complejos insulina- receptor se han identificado en los tejidos blancos primarios, es decir hígado, músculo y tejido adiposo. Los receptores se fijan a la insulina con gran especificidad y afinidad en el rango picomolar. El receptor completo de insulina está formado por dos heterodímeros unidos de forma covalente, cada uno de ellos contiene una subunidad α , completamente extracelular, y constituye el sitio de reconocimiento y por la subunidad β que es transmembranal. La subunidad β contiene una tirocinasa (ver figura 3). La unión de la molécula de la insulina a las subunidades α en la superficie externa de la célula produce la activación del receptor, y a través de un cambio conformacional atrae las asas catalíticas de las subunidades β citoplasmáticas opuestas a la proximidad, lo que facilita la fosforilación de los residuos de tirosina y la actividad de la tirosinacinasas.

Las primeras proteínas que se fosforilan por la activación de la tirosinacinasas del receptor son las proteínas puerto, sustratos de receptor de insulina tipo 1 y 2 (IRS-1, IRS-2). Luego de la fosforilación de la tirosina en varios sitios críticos, el IRS-1 y el IRS-2 se unen y activan otras cinasas, lo que produce mayores fosforilaciones hasta una proteína adaptadora como la proteína de unión del receptor del factor de crecimiento tipo 2 que traduce la señal de la insulina al factor liberador del nucleótido guanina, que finalmente activa la proteína ras de unión a guanosintrifosfato (GTP), y el sistema cinasa de proteínas activadas por mitógenos (MAPK).

Las cinasas de tirosina fosforiladas por sustrato de receptor de insulina (IRS), tienen especificidad de unión con moléculas en cascada que se basan en sus secuencias de 4 a 5 aminoácidos que la rodean o motivadoras que reconocen dominios específicos de homología 2 (SH2) Src en las otras proteínas. Esta red de fosforilación dentro de la célula representa el segundo mensaje de la insulina y ocasiona múltiples efectos, incluyendo la translocación de los transportadores de glucosa (especialmente GLUT-4) a la membrana celular con

incremento en la captación de glucosa, de la actividad de la sintetasa de glucógeno e incremento de la formación de glucógeno; múltiple efectos sobre la síntesis de proteínas, lipólisis y lipogénesis, y activación de factores de transcripción que aumentan la síntesis de DNA, así como de crecimiento y división celular.

Varios agentes hormonales (por ejemplo; Glucocorticoides) disminuyen la afinidad de los receptores de insulina por la insulina; el exceso de hormona de crecimiento produce un incremento ligero de esta afinidad. La serina aberrante y la fosforilación de treonina de las subunidades β del receptor de insulina o de moléculas sustrato de receptor de insulina (IRS) pueden ocasionar resistencia a la insulina y regulación a la baja del receptor funcional.⁹¹

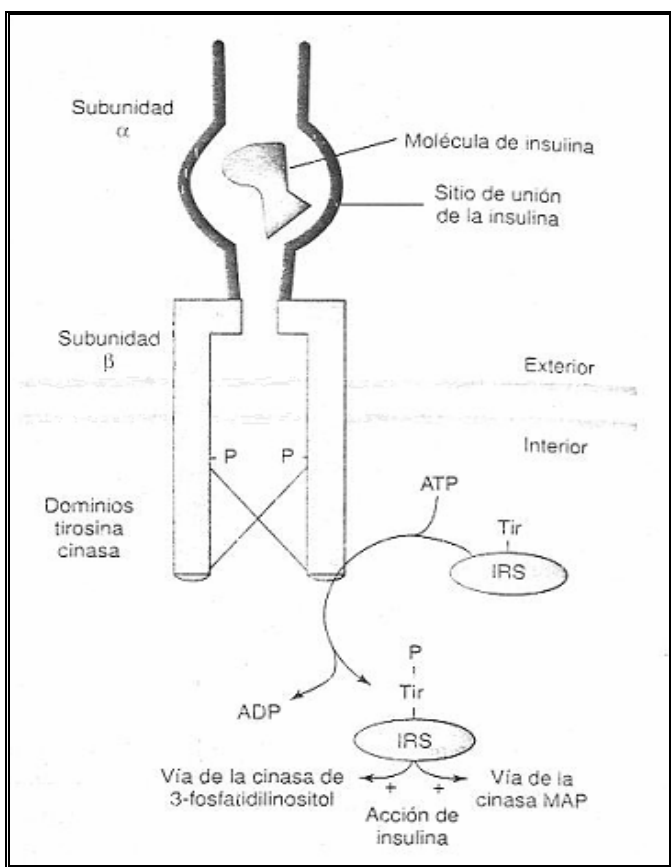


Figura 3; Diagrama esquemático del heterodímero receptor de insulina en estado de activación. IRS, sustrato del receptor de insulina; Tir, tirosina; P, fosfato.

Efectos de insulina sobre sus blancos

La insulina promueve el almacenamiento de grasa así como el de glucosa (ambas fuentes de energía) dentro de células blanco especializadas, e influye en el crecimiento celular y en las funciones metabólicas de gran cantidad de tejidos.⁹¹

Efecto sobre el hígado:

Revisión de características catabólicas de deficiencia relacionadas con falta de insulina.

- Inhibición de glucogénesis
- Inhibición de la conversión de ácidos grasos y aminoácidos a cetoácidos
- Inhibición de la conversión de aminoácidos a glucosa

Acción anabólica

- Promoción de almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno (induce la gluconasa y sintasa, inhibe la fosforilasa)
- Incremento de la síntesis de triglicéridos y la formación de lipoproteínas de muy baja densidad.

Efecto sobre el músculo:

- Incremento de la síntesis proteínica
- Incremento del transporte de aminoácidos
- Incremento de la síntesis ribosomal de las proteínas
- Incremento de la síntesis de glucógeno
- Incremento del transporte de glucosa
- Inducción de la sintasa de glucógeno e inhibición de la fosforilasa

Efecto sobre el tejido adiposo

- Incremento del almacenamiento de triglicéridos
- La lipasa de lipoproteínas se induce y activa a través de insulina para hidrolizar los triglicéridos provenientes de las lipoproteínas
- El transporte de glucosa a las células proporciona fosfato de glicerol para permitir la esterificación de los ácidos aportados por el transportador de lipoproteínas
- La lipasa intracelular se inhibe a través de insulina

Características de las preparaciones disponibles de insulina

Las preparaciones comerciales de insulina difieren de varias maneras, incluyendo diferencias en las técnicas de producción con ADN recombinante, secuencia de aminoácidos, concentración, solubilidad, tiempo de inicio de acción y duración de su efecto biológico.

Hay cuatro tipos principales de insulina: 1) de acción rápida, con inicio de acción muy rápido y duración corta; 2) de acción corta con inicio de acción rápido; 3) de acción intermedia y 4) de acción prolongada, con inicio de acción lento.^{91,92}

1. Insulinas de acción rápida. Comercialmente hay dos análogos de insulina de acción rápida: **insulina lispro** e **insulina aspart**. Las insulinas de acción rápida permiten más el reemplazo prandial de insulina debido a que su rápido inicio y máximo de acción simulan la secreción prandial endógena de insulina como la insulina regular y, además, tiene beneficio adicional de que la insulina puede administrarse inmediatamente después de los alimentos sin sacrificar el control de la glucosa. Su duración de acción en raras ocasiones es mayor 3 a 5 h, lo que disminuye el riesgo de la hipoglucemia posprandial tardía. Tienen la menor variabilidad de absorción entre todas las formulaciones disponibles de insulina.

La insulina lispro, el primer análogo monomérico de insulina en comercializarse, se produce a través de tecnología recombinante en donde dos aminoácidos cercanos al carboxilo terminal de la cadena B hay sido invertidos en su posición: un residuo de prolina en la posición B28 ha sido invertida a la posición B29 y el residuo de lisina en B29 ha sido invertido a B28. El intercambio de estos dos aminoácidos no interfiere de ninguna manera con la unión de insulina lispro al receptor de insulina, con su vida media en la circulación ni con su inmunogenicidad, todas estas son propiedades semejantes a las de la insulina regular de origen humano. Sin embargo la ventaja de este análogo es su muy baja propensión a diferencia de la insulina humana para asociarse de forma antiparalela para formar dímeros. Para incrementar la vida de conservación de la insulina en los frascos la insulina lispro se estabiliza en hexameros mediante un conservador de cresol. Cuando se aplica por vía subcutánea y el medicamento se disocia rápido en monómeros y se absorbe rápido, con un inicio de acción dentro de 5 a 15 min, alcanzando su actividad máxima 1 h después de su aplicación. El tiempo para alcanzar la acción máxima es relativamente constante a pesar de la dosis. Su duración en raras ocasiones es de 3 a 5 h.

La insulina lispro tiene una baja variabilidad de absorción (5%) entre todas las preparaciones comerciales de insulina en comparación con 25% de la insulina regular y 25 a 50% o más para las formulaciones de acción intermedia y de acción prolongada.^{91,92}

La insulina aspart se crea mediante la sustitución de prolina B28 con un ácido aspártico con carga negativa. Esta modificación reduce la interacción normal monómero- monómero ProB28 y GlyB23, por lo que se inhibe la agregación de la insulina. La insulina aspart se fragmenta rápido en monómeros después de su aplicación por vía subcutánea tiene un inicio de acción dentro de 10 a 20 min, y tiene actividad máxima de 1 h después de su administración y con una duración de acción promedio no mayor de 3 a 5 h. Su absorción y su perfil de actividad es similar a la de la insulina lispro, y más reproducible que el de insulina

regular, pero su unión, actividad y características de mitogenicidad son similares a las de la insulina regular, también es equivalente en inmunogenicidad.

2. Insulina de acción corta. La insulina regular es un insulina zinc cristalina soluble de acción corta que se fabrica a través de técnicas DNA recombinante, cuyo producto es una molécula idéntica a la insulina humana. Su efecto se manifiesta en 30 min, su máximo se presenta entre 2 y 3 h después de la aplicación por inyección subcutánea y por lo general dura de 5 a 8h. En altas concentraciones por ejemplo en el frasco las moléculas de insulina regular se agregan de forma antiparalela para formar dímeros que se estabilizan a través de los iones de zinc, para crear hexameros de insulina. La naturaleza hexamérica de la insulina regular causa un inicio de acción retardada y prolonga el tiempo en que se logra el máximo de acción. Después de la aplicación por vía subcutánea, los hexameros de insulina son demasiado grandes y pesados para transportarse a través del endotelio vascular y después hacia la circulación sanguínea. Al ocurrir la dilución del deposito de insulina en el líquido intersticial y las concentraciones comienzan a descender, los hexameros se fragmentan en dímeros y después en monómeros. Esto da lugar a diferentes velocidades de absorción de la insulina que se aplicó, la fase final de los monómeros es la que tiene la captación más rápida desde el sitio de inyección. Como ocurre con todas las formulaciones de insulina, tanto el inicio de acción como el tiempo de inicio y la intensidad del máximo de acción tienen incremento proporcional a la dosis. Clínicamente ésta es una cuestión crítica debido a que la farmacocinética y la farmacodinamia de las dosis pequeñas de las insulinas regular, NPH, lenta y ultralenta difieren de gran forma respecto a las dosis mayores. La insulina soluble de acción corta es el único tipo de insulina que se puede administrar por vía subcutánea lo que origina que la insulina hexamérica se disocie de inmediato a monómeros. Es particularmente útil para tratamiento intravenoso en el manejo de la cetoacidosis diabética cuando los requerimientos de insulina cambian rápido, como ocurre después de la cirugía o durante las infecciones agudas. ^{91,92}

3. insulinas de acción intermedia y de acción prolongada; a. Insulina lenta. La insulina lenta es una mezcla de 30% de insulina semilenta (Un precipitado amorfo de insulina con iones de zinc en un amortiguador de acetato que tiene un inicio de acción relativamente rápido) con 70% de insulina ultralenta (insulina zinc cristalina con solubilidad eficiente que tiene inicio de acción retardada y mayor duración de acción). Estos dos componentes proporcionan una combinación de una absorción relativamente rápida con una acción

sostenida, lo que hace de la insulina lenta un agente terapéutico útil. Como ocurre con la insulina regular, el tiempo de inicio de acción, tiempo para el máximo de acción y la duración de acción dependen de la dosis.

b. Insulina NPH (Protamina Neutra Hahagedorn o isófana). La insulina NPH es una insulina de acción intermedia en la que la absorción e inicio de acción se ven retardados a través de la combinación de cantidades de la insulina y protamina, de forma que ninguna esta presente de forma no compleja ("isófona"). Para formar este complejo se requiere aproximadamente una proporción en peso de 1: 10 de protamina e insulina, lo que representa alrededor de 6 moléculas de insulina por cada molécula de protamina. Las enzimas titulares después de la aplicación subcutánea degradan la protamina para permitir la absorción de la insulina. El inicio y duración de acción de la insulina NPH es similar al de la insulina lenta; por lo general se mezcla con la insulina lispro regular o con insulina aspart.

c. Insulina ultralenta. Recientemente ha resurgido el uso de esta insulina, en combinación con aplicaciones múltiples de insulina de acción rápida, para el control óptimo en pacientes con diabetes tipo 1. La insulina humana (Humilin U, Lilly). Es la única insulina ultralenta disponible. Tiene menor duración de acción y un efecto máximo mas pronunciado.

d. Insulina Glargina. Es un análogo de insulina de acción ultralenta "sin elevaciones" (Amplia concentración plasmática en meseta). Este producto fue diseñado para proporcionar un reemplazo de soporte reproducible y conveniente. La adición de dos moléculas de Arginina al extremo carboxilo de la cadena B y la sustitución de una glicina por asparagina en al posición A21, da lugar a un análogo soluble en solución, pero que se precipita en el pH neutro del cuerpo después de la aplicación subcutánea. Las moléculas individuales de insulina se disuelven rápido en su depósito cristalino y proporciona un nivel continuo y lento de insulina circulante. Tiene un inicio lento de acción (de 1 a 1.5h) y alcanza un efecto máximo después de 4 a 5h. Esta actividad máxima se mantiene por 11 a 24h o más. La insulina glargina no debe mezclarse con ninguna otra insulina, este medicamento se asocia con menor riesgo de inmunogenicidad que la insulina humana en estudios en modelos de experimentación en animales.^{91,92}

e. Insulina Determir, representa una nueva clase de análogo de insulina soluble con una acción prolongada, producida por tecnología ADN recombinante desarrollada para cubrir las necesidades de insulina basal de pacientes con diabetes mellitus. Se desarrollo con el objetivo de mejorar la predicción de acción y reducir el riesgo de hipoglucemia, en comparación con otras preparaciones de insulina basal como la insulina NPH. Esta formulada como una solución acuosa clara y que no se precipita al momento de la inyección, motivo por

el cual no se tiene que “redisolver” en el tejido subcutáneo después de la inyección, por lo que se espera que la absorción a nivel del tejido celular subcutáneo presente menos variación en comparación con la insulina NPH. Es derivada de la insulina humana por supresión del residuo B30 y acilación del grupo amino- serie lado LysB29 por la ocurrencia natural del ácido tetradecanoico. La acción prolongada de insulina Determir es mediada por la fuerte autoasociación de sus moléculas al sitio de inyección y la unión albumina vía el ácido graso cadena lateral.⁹³

4. Mezclas de insulina. Debido a que las insulinas de acción intermedia requieren varias horas para alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas, su uso en pacientes diabéticos tipo 1 requiere complemento con insulina lispro, aspart o con insulina regular antes de la ingesta de alimentos. Hay formulaciones premezcladas de insulina NPH e insulina regular en proporción 70/30% y de insulina regular e insulina NPH en proporción 50/50%. La insulina aspart y la insulina lispro se pueden mezclar rápido ya sea con insulina NPH, lenta o ultralenta sin que se vea afectada su rápida absorción. Se han desarrollado insulinas intermedias compuestas de complejos isófanos de protamina con insulina lispro y aspart. Estas insulinas intermedias se han designado como NPL (protamina neutra lispro) y NPA (protamina neutra aspart), tienen la misma duración de acción que la insulina NPH. Tienen la ventaja de permitir formulaciones como combinaciones premezcladas de NPL e insulina lispro y de NPA e insulina aspart, mostrando ser eficaces y seguras en estudios clínicos.^{91,92}

Especies de insulina

La insulina de origen bovino y porcino.

La insulina bovina difiere en tres aminoácidos de la insulina humana, mientras que un solo aminoácido distingue a la insulina porcina de la humana. La hormona bovina es ligeramente más antigénica que la insulina porcina en los humanos. De las insulinas manufacturadas a partir de fuentes animales, en la actualidad se dispone de insulina porcina altamente purificada y requiere una prescripción especial.

La insulina humana, que ahora es menos costosa que las monoespecies de insulina de origen porcino y también menos inmunogénica, ha suplantado las insulinas de origen porcino purificadas.⁹¹

Insulinas Humanas

La producción en masa de insulina humana a través de técnicas ADN recombinante se lleva a cabo a través de la inserción del gen humano de la proinsulina a la bacteria *Escherichia coli* o a levaduras y posteriormente mediante tratamiento de la proinsulina para formar a la insulina humana.

La insulina humana proveniente de *E. coli* esta disponible para uso clínico y se comercializa bajo el nombre de Humulin (Lilly), y esta disponible como insulina regular, NPH, lenta o ultralenta. La insulina humana preparada bajo biosíntesis en levaduras se comercializa bajo la denominación de Novo Nordisk como insulina humana para aplicación mediante inyección en forma regular, lenta y NPH: Novolin R, insulina humana Monotard (Novolin L) y Novolin N. La misma compañía también produce una insulina humana comercializada como Velosulin (regular) y contiene un amortiguador fosfato. Esto reduce la agregación de moléculas de insulina regular al usarse en bombas de infusión.

Las insulinas humanas parecen ser tan eficaces como (y considerablemente menos inmunogénicas en pacientes diabéticos) las mezclas de insulina de origen porcino y ligeramente menos inmunogénicas que la insulina de origen porcino.⁹¹

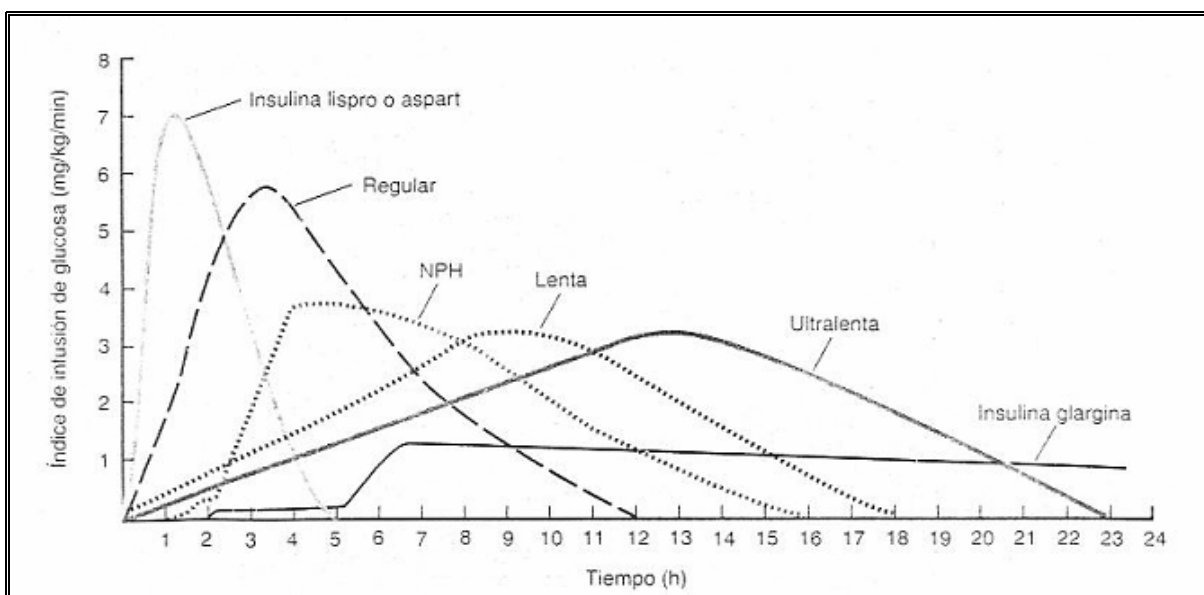


Figura 4; Extensión y duración de la acción de varios tipos de insulina según se indica por los índices de infusión de glucosa (mg/Kg/min) requeridos para mantener una concentración constante de glucosa. Las duraciones de acción mostradas son típicas de una dosis promedio de 0.2 a 0.3 U/Kg; con excepción de la insulina lispro e insulina aspart, la duración de acción tiene incremento considerable con el aumento de la dosis.⁹¹

ANTIDIABÉTICOS ORALES

A veces el ejercicio y la alimentación no son suficientes para normalizar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2, por esto el medico puede recetar medicamentos de administración oral y/o la aplicación de insulina.

Hoy en día existen diferentes tipos de antidiabéticos orales y su principal función es disminuir los niveles de glucosa en sangre hasta limites normales (70-100 mg/dL) para prevenir complicaciones a largo plazo.

Cada grupo de antidiabéticos funciona de manera distinta para disminuir los niveles de glucosa en sangre, algunos ayudan a que el páncreas produzca más insulina (hipoglucemiantes) y otros a que el organismo utilice mejor la glucosa (anti-hiperglucemiantes).

Hipoglucemiantes (secretagogos de insulina)

- Sulfonilureas
- Meglitinidas
- Derivados de D- fenilalanina

Anti-hiperglucemiantes

- Biguanidas
- Tiazolidenidionas
- Inhibidores de alfa glucosidasa

SULFONILUREAS

El mayor efecto de las sulfonilureas es incrementar la liberación de insulina del páncreas. Se han propuesto dos mecanismos de acción; reducción de las concentraciones séricas de glucagón y cierre de los canales de potasio en los tejidos extrapancreáticos.

Las sulfonilureas se unen a un receptor de sulfonilureas de alta afinidad de 140 kDa que se asocia al canal de potasio rectificador de corriente de la célula B que es sensible a ATP. La unión de la sulfonilurea inhibe la salida de iones de potasio a través del canal y ocasiona la despolarización, la cual abre un canal de calcio sensible a voltaje y origina la entrada de calcio y la liberación de la insulina preformada.

La administración crónica de las sulfonilureas a diabéticos tipo 2 reduce las concentraciones séricas de glucagón, lo que puede contribuir al efecto hipoglucémico de estos medicamentos. El mecanismo de este efecto supresor de las sulfonilureas sobre los valores de glucagón es

poco claro, pero parece implicar inhibición indirecta debido al incremento de la liberación de insulina y somatostatina, que inhiben la secreción de las células A.^{91,92}

Los secretagogos de insulina se unen a receptores de sulfonilureas en canales de potasio en tejidos extrapancreáticos, aunque la afinidad de dicha unión es variable entre las diferentes clases de medicamentos, y es de mucho mejor avidez que para los receptores de las células B. No se conoce el significado clínico de la unión extrapancreática.

Las sulfonilureas se dividen en dos grupos; de primera y segunda generación.^{91,92}

Sulfonilureas de primera generación:

Tolbutamida

Clorpropamida

Tolazamida

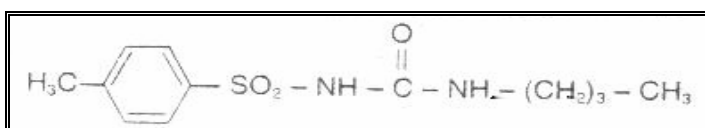
Sulfonilureas de segunda generación:

Gliburida

Glipizida

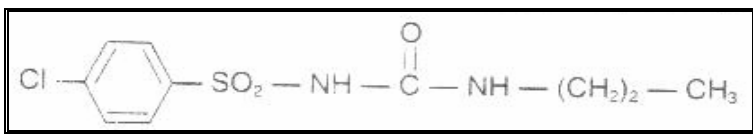
Glimepirida

Tolbutamida



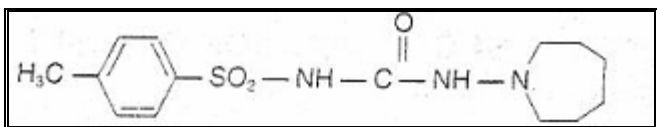
Se absorbe bien pero se metaboliza demasiado rápido en el hígado. La duración de su efecto es relativamente corto, con una vida media de eliminación de 4 a 5 horas y se administra mejor en dosis divididas. **Debido a su corta vida media, es la sulfonilurea más segura para usarse en ancianos diabéticos.** Pocas ocasiones se ha reportado hipoglucemia prolongada, principalmente en pacientes tratados con ciertos medicamentos (por ejemplo, Dicumarol, Fenilbutazona, algunas Sulfonamidas) que inhiben el metabolismo de la tolbutamida.^{91,92}

Clorpropamida



Tiene una vida media de 32 horas y se metaboliza lentamente en el hígado en productos que conservan cierta actividad biológica; aproximadamente el 20 a 30% se excreta sin cambios en la orina. La clorpropamida también interactúa con los medicamentos mencionados antes, que dependen de catabolismo hepático oxidativo, y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las dosis diarias mayores de 500 mg/día incrementan el riesgo de ictericia. La dosis promedio de mantenimiento es de 250 mg/día en una sola dosis matutina. **Las reacciones de hipoglucemia prolongada son más comunes en pacientes ancianos, por lo que el medicamento esta contraindicado en estos pacientes.** Otros efectos adversos incluyen la aparición de una coloración rojiza en la piel, después de la ingesta de alcohol en pacientes predispuestos genéticamente e hiponatremia dilucional. La toxicidad hematológica (leucopenia transitoria, trombocitopenia) se presenta en menos del 1% de los pacientes.^{91,92}

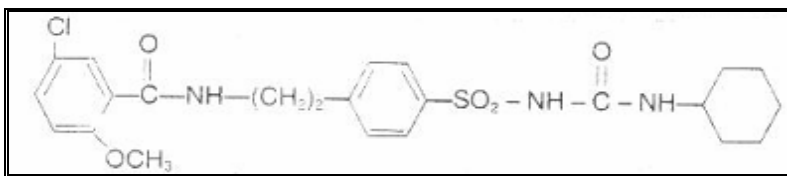
Tolazamida



Es comparable con la clorpropamida en potencia, pero tiene menor duración de acción. La tolazamida se absorbe más lentamente que otras sulfonilureas y su efecto sobre la glucosa sanguínea no aparece durante varias horas. Su vida media es cercana a 7 horas; se metaboliza en varios compuestos que mantienen el efecto hipoglucémico. Si se requieren más de 500 mg/día, la dosis se debe dividir y administrarse dos veces al día. Las dosis mayores de 1000 mg/día mejoran el grado de control de la glucosa.

La segunda generación de sulfonilureas se prescribe más que los compuestos de la primera generación debido a que tienen menos efectos adversos e interacciones medicamentosas. Estos potentes compuestos se deben usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o en pacientes ancianos, en los que la hipoglucemia podría ser especialmente peligrosa.^{91,92}

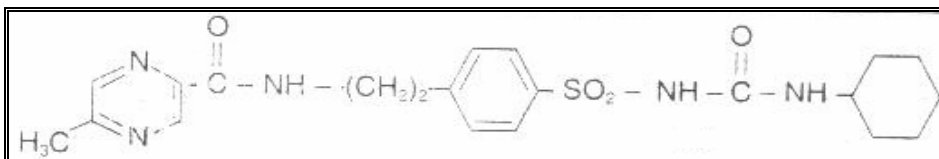
Gliburida



Se metaboliza en el hígado en productos con muy poca actividad hipoglucemiante. La dosis de inicio común es de 2.5 mg/día o menos, la dosis promedio de mantenimiento es de 5 a 10 mg/día administrada en una dosis única matutina; no se recomienda las dosis de mantenimiento mayores a 20 mg/día. Hay una formulación de gliburida “micronizada” en varias concentraciones en tableta. Sin embargo existe cierta duda en torno a su bioequivalencia con las formulaciones no micronizadas, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) recomienda vigilancia estrecha para realizar ajustes de dosis cuando se cambie de tratamiento con gliburida convencional o con otras sulfonilureas.

La gliburida tiene pocos efectos adversos que no sea su potencial de causar hipoglucemia. En raras ocasiones se ha reportado rubor después de la ingesta de alcohol, el medicamento también produce ligero incremento de la depuración de agua libre; **esta contraindicado cuando hay insuficiencia hepática y en pacientes con insuficiencia renal.**^{91,92}

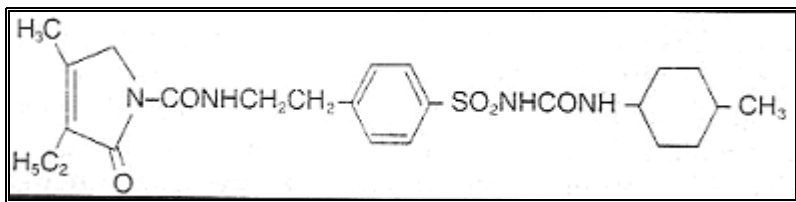
Glipizida



Tiene la vida media más corta (2 a 4 h) de los medicamentos con mayor potencia. Para lograr el máximo efecto en reducir la hiperglucemia posprandial, el medicamento se debe ingerir antes del desayuno, dado que su absorción se retarda cuando el medicamento se consume con alimentos. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día hasta 15 mg/día en dosis única. Cuando se requieren dosis más altas, debe administrarse en dosis divididas y darse antes de la ingesta de alimentos, la dosis máxima recomendada por el fabricante es de 40 mg/día, aunque algunos estudios indican que el efecto terapéutico máximo se logra con 15 a 20 mg del medicamento. La preparación de liberación prolongada (Glucotrol XL) proporciona acción de 24 h después de la dosis única matutina (máximo 20 mg/día). Sin embargo, esta formulación parece sacrificar su baja propensión a causar hipoglucemia en comparación a gliburida de acción prolongada, sin demostrar ninguna ventaja terapéutica sobre la última (que puede obtenerse como medicamento genérico).

Debido a su vida media más corta, es mucho menos probable que la glipizida produzca hipoglucemia severa. Al menos 90% de la glipizida se metaboliza en el hígado a productos inactivos, y 10% se excreta sin cambios en la orina. **Por tanto, el tratamiento con glipizida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa, lo que los pondría en riesgo grave de hipoglucemia.**^{91,92}

Glimepirida



Está aprobada para administrarse una vez al día como monoterapia o en combinación con insulina. Éste fármaco logra descensos de la glucosa sanguínea con las dosis más bajas entre todos los compuestos tipo sulfonilurea. La dosis diaria de 1 mg ha mostrado ser eficaz, y la dosis máxima recomendada es de 8 mg. Tiene una duración de efecto prolongado con una vida media de 5 h, lo que permite la dosificación una vez al día y favorece al apego al tratamiento. Se metaboliza completamente en el hígado en compuestos inactivos.^{91,92}

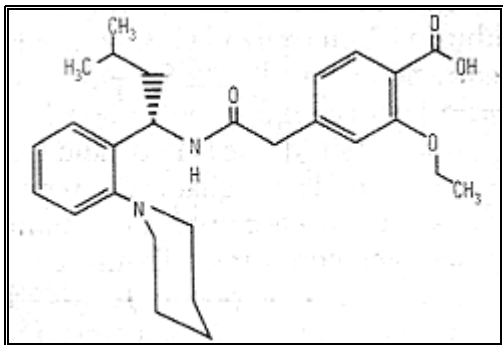
Falla secundaria y taquifilaxia a sulfonilureas

La falla secundaria, es decir la falta de mantenimiento de una buena respuesta al tratamiento con sulfonilureas a largo plazo, permanece como un problema desconcertante en el tratamiento de la diabetes tipo 2. El descenso progresivo de la masa de células B, la reducción de la actividad física, el descenso de la masa magra muscular o el incremento de los depósitos ectópicos de grasa en diabetes tipo 2 de evolución crónica también son factores que contribuyen a la falla secundaria.⁹¹

MEGLITINIDAS

Las meglitinidas son una clase relativamente nueva de secretagogos de insulina.

Repaglinida

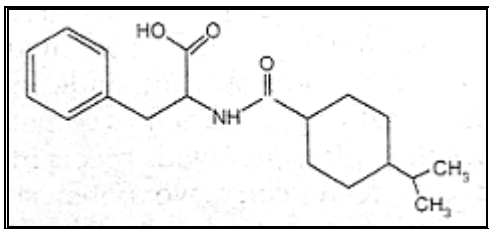


El primer miembro del grupo, fue aprobada para su uso clínico en 1998. Estos medicamentos modulan la liberación de insulina de las células B a través de la regulación de la salida de los canales de potasio. Existe sobreposición con las sulfonilureas en sus sitios de acción molecular debido a que las meglitinidas tienen dos sitios de unión en común con las sulfonilureas y un solo sitio de unión. A diferencia con las sulfonilureas no tienen efecto directo con la exocitosis de insulina.

La repaglinida tiene un inicio de acción muy rápido, con una concentración y efecto máximo aproximadamente 1 h después de su ingesta, aunque la duración de acción es de 5 a 8 horas. Se metaboliza por vía hepática a través de CYP3A4 con una vida media plasmática de 1h. Debido a su rápido inicio de acción, la repaglinida está indicada para uso en el control de las excursiones de glucosa posprandiales. El medicamento debe ingerirse justo antes de cada alimento en dosis de 0.25 a 4 mg (máximo 16 mg por día); la aparición de hipoglucemia es un riesgo si se retarda u omite la ingesta de alimentos o si éste contiene cantidades inadecuadas de carbohidratos. **El medicamento debe usarse con precaución en individuos con insuficiencia renal o hepática.** La repaglinida está aprobada como monoterapia o en combinación con biguanidas. No hay sulfuros en su estructura de modo que puede usarse en individuos con diabetes tipo 2 con alergia a sulfuros o sulfonilureas.^{91,92}

DERIVADOS DE D- FENILALANINA

Nateglinida



La nateglinida, un derivado de D- fenilalanina, es el último secretagogo de insulina clínicamente disponible. Este fármaco estimula la liberación muy rápida y transitoria de insulina en las células B a través del cierre de canal de potasio (K⁺) sensible a adenosin trifosfato (ATP). También restaura parcialmente la liberación de insulina en respuesta a la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa. Esto puede constituir una ventaja significativa del medicamento debido a que la diabetes tipo 2 se asocia con pérdida de esta repuesta inicial de la insulina. La restauración de una secreción de insulina más normal puede suprimir la liberación temprana de glucagón al momento de la ingesta de alimento y ocasionar menor producción endógena de glucosa hepática. La nateglinida puede tener un papel especial en el tratamiento de individuos con hiperglucemia posprandial aislada, pero tiene efecto mínimo sobre la glucosa nocturna o la glucosa en ayuno. Es eficaz cuando se administra sola o combinada con medicamentos orales que no son secretagogos (como la metformina). Al contrario de otros secretagogos de insulina no se requieren ajustes de dosis.

La nateglinida se administra justo antes de los alimentos; se absorbe a los 20 minutos después de la administración por vía oral, tiene un tiempo para lograr su concentración máxima menor a 1 h, y se metaboliza en el hígado a través del CYP2C9 y CYP3A4, con una vida media de 1.5 h. La duración total de la acción es menor de 4 h.

La nateglinida amplifica la respuesta secretora de la insulina a la carga de glucosa, pero tiene marcadamente peor efecto en condiciones de normoglucemia. **La incidencia de hipoglucemia puede ser la más baja entre todos los secretagogos, y tiene la ventaja de ser un medicamento seguro en individuos con función renal muy deteriorada.**^{91,92}

BIGUANIDAS

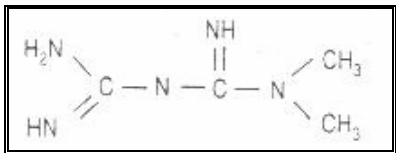
La fenformina (una biguanida vieja) fue retirada del mercado en debido a su asociación con la aparición de acidosis láctica, y a que no hubo ninguna documentación del beneficio de su empleo a largo plazo.

Mecanismo de acción

La explicación completa del mecanismo de acción de las biguanidas se desconoce. Su acción hipoglucemiante no depende de la presencia de células funcionales tipo B pancreáticas. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen considerablemente menores índices de hiperglucemia posprandial después de haber iniciado tratamiento con biguanidas; sin embargo, esencialmente no se conoce la hipoglucemia después de estar bajo tratamiento con biguanidas. Por tanto estos medicamentos se denominan de forma más correcta como “euglucemiantes”. Los mecanismos de acción actualmente propuestos incluyen: 1) estimulación directa de glucólisis en los tejidos, con incremento en la captación de glucosa del torrente sanguíneo; 2) menor grado de gluconeogénesis renal y hepática; 3) disminución de la absorción de glucosa en el aparato gastrointestinal, con incremento de la conversión de glucosa a lactato por los enterocitos, y 4) reducción de las concentraciones plasmáticas de glucagón.

Metabolismo y excreción

Metformina



La metformina tiene una vida media de 1.5 a 3 h, no se une a proteínas plasmáticas, no se metaboliza y se excreta por vía renal como compuesto activo. Como consecuencia del bloqueo de la gluconeogénesis por la metformina, el medicamento puede desacoplar el metabolismo hepático del ácido láctico. **En pacientes con insuficiencia renal existe acumulación de biguanidas con el consiguiente aumento del riesgo de presentar acidosis láctica, que parece ser una complicación que depende de las dosis.**

Uso clínico

Las biguanidas a menudo han sido prescritas para pacientes en quienes la hiperglucemia se debe a acción ineficaz de la insulina, es decir, en el síndrome de resistencia a la insulina. Debido a que la metformina es un medicamento ahorrador de insulina y no produce incrementos de peso ni causa hipoglucemia, ofrece ventajas obvias sobre la insulina o las sulfonilureas en el tratamiento de la hiperglucemia en tales individuos. El estudio Prospectivo

sobre diabetes del Reino Unido (UKPDS) reportó que el tratamiento con la metformina disminuye el riesgo de la enfermedad macrovascular y microvascular; esto contrasta con otros tratamientos, que solo modifican de la morbilidad por enfermedad microvascular. Las biguanidas también están indicadas para usarse en combinación con secretagogos de insulina o tiazolidinedionas en los diabéticos del tipo 2 en los que la monoterapia por vía oral es inadecuada. La metformina es útil en la prevención de la diabetes tipo 2; el programa de referencia "Diabetes prevention program" concluyó que la metformina es eficaz para prevenir la diabetes tipo 2 en sujetos de edad media, individuos con obesidad, con intolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayuno. La metformina no previene la diabetes en ancianos o en sujetos con pérdida de masa magra.

La dosis de metformina es de 500 mg a un máximo de 2.55 g/ día, la dosis más baja es la recomendada. Un esquema común podría ser; empezar con una tableta de 500 mg al momento del desayuno durante varios días. Si el medicamento se tolera sin la aparición de síntomas gastrointestinales y persiste la hiperglucemia, se puede añadir una tableta de 500 mg a la hora de la comida, o puede prescribirse la tableta de 850 mg dos veces al día o incluso tres veces al día (la máxima dosis recomendada) en caso necesario. La dosis siempre debe dividirse, dado que el consumo de más de 1000 mg en cualquier momento habitualmente provoca síntomas gastrointestinales adversos significativos.

Toxicidad

Los efectos tóxicos más frecuentes de metformina son de naturaleza gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómito, malestar abdominal, diarrea) y se presentan hasta en 20% de los pacientes tratados. Estos efectos dependen de la dosis, tienden a presentarse al inicio del tratamiento y a menudo son transitorios. Sin embargo puede ser necesario suspender el tratamiento en 3 a 5% de los pacientes debido a diarrea persistente. Parece ser que hay disminución de la absorción de vitamina B₁₂ durante el tratamiento a largo plazo, por lo que el fabricante aconseja la detección anual de concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y de parámetros de citología hemática para determinar la necesidad de aplicación de inyecciones de vitamina B₁₂. En ausencia de trastornos de hipoxia o de insuficiencia renal o hepática, la acidosis láctica es menos frecuente con el tratamiento de metformina que con fenformina.

El tratamiento con biguanidas está contraindicado en pacientes con enfermedad renal, alcoholismo, enfermedades hepáticas o en enfermedades que predisponen a anoxia tisular (por ejemplo, insuficiencia cardiopulmonar crónica), debida al incremento del riesgo de acidosis láctica inducida por biguanidas en presencia de tales enfermedades.^{91,92}

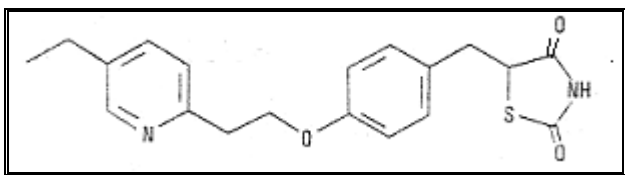
IAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas (Tzds) disminuyen la resistencia a la insulina. Su acción primaria es la regulación nuclear de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa, lípidos y en la diferenciación de adipocitos. Las tiazolidinedionas son ligandos de los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), parte de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides y hormonas tiroideas. Estos receptores PPAR γ se encuentran en el tejido muscular, en el tejido graso y en el hígado. Los receptores PPAR γ son complejos y modulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de glucosa y lípidos, traducción de la señalización de insulina y diferenciación de adipocitos y otros tejidos. Las tiazolidinedionas disponibles no tienen efectos clínicos idénticos, y el nuevo desarrollo de medicamentos se enfoca en la definición de los efectos sobre los PPAR y en el diseño de ligandos que tengan acción selectiva – a semejanza de los ligandos selectivos de los receptores de estrógenos. Además de tener como células blanco los adipocitos, miocitos y hepatocitos, las tiazolidinedionas tienen efectos significativos en el endotelio vascular, el sistema inmunitario, ovarios y células tumorales. Algunas de estas respuestas pueden ser independientes de la vía PPAR γ .

En personas con diabetes el principal sitio de acción de las tiazolidinedionas es el tejido adiposo, donde el medicamento promueve la captación y utilización de glucosa además modulan la síntesis de hormonas lipídicas o de citocinas y de otras proteínas implicadas en la regulación energética. Las tiazolidinedionas también regulan la apoptosis y la diferenciación de los adipocitos. Se han documentado numerosos efectos en estudios en animales, pero su aplicabilidad a los tejidos humanos no se ha determinado.

Actualmente hay dos tiazolidinedionas: pioglitazona y rosiglitazona. Sus distintas cadenas laterales crean diferencias en su acción terapéutica, metabolismo, perfil de metabolitos y efectos adversos. Un tercer componente, troglitazona, fue retirado del mercado debido a la aparición de toxicidad hepática relacionada con su cadena lateral.^{91,92}

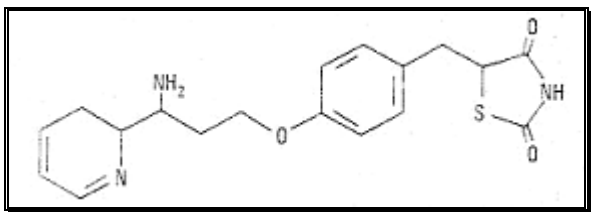
Pioglitazona



Puede tener actividad PPAR α y PPAR γ . Se absorbe 2 horas después de la ingesta, y aunque los alimentos pueden retrasar la absorción, la biodisponibilidad total no cambia. La

pioglitazona se metaboliza a través de CYP2C8 y CYP3A4 a metabolitos activos. La biodisponibilidad de numerosos medicamentos que también se degradan a través de estas enzimas puede verse afectada por el tratamiento por pioglitazona, incluyendo anticonceptivos orales a base de estrógeno, por lo que se recomienda el uso de métodos adicionales de anticoncepción. La pioglitazona se puede administrar una vez al día, la dosis inicial habitual es de 15 a 30mg. El efecto hipolipemiante sobre los triglicéridos es más significativo de lo que se observa con la rosiglitazona. El tratamiento con pioglitazona está probado como monoterapia o combinado con metformina, sulfonilureas e insulina en el manejo de la diabetes tipo 2.^{91,92}

Rosiglitazona



Se absorbe rápido y se une fuertemente a proteínas. Se metaboliza en el hígado a metabolitos con mínima actividad biológica, predominantemente a través de CYP2C8 y en menor grado a través de CYP2C9. Se administra 1 o 2 veces al día; la dosis habitual es de 4 a 8mg; comparte los efectos adversos comunes de la Tzds, pero no parece tener interacciones medicamentosas significativas. El medicamento está aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como monoterapia o combinado con biguanidas o sulfonilureas.

Las tiazolidinedionas son consideradas como “euglucemiantes” y son eficaces en cerca de 70% de los usuarios nuevos. La respuesta global es similar a la monoterapia con sulfonilureas o biguanidas. Los individuos que experimentan falla secundaria a otros medicamentos de administración por vía oral podrían beneficiarse con la adición (más que la sustitución) de una tiazolidinediona. Debido a que su mecanismo de acción comprende regulación de genes, las tiazolidinedionas tienen un inicio y fin de acción bajo durante semanas o incluso meses. El tratamiento combinado con sulfonilureas puede precipitar hipoglucemia y puede hacer necesario el ajuste de dosis. El tratamiento a largo plazo se asocia con una caída de los valores de triglicéridos y ligero incremento de las concentraciones de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL). Un efecto adverso común a ambas tiazolidinedionas es la retención hídrica, que se presenta como anemia leve y edema periférico, especialmente cuando se usa

combinando con insulina o con secretagogos de insulina. Muchos usuarios presentan ganancia de peso relacionada con la dosis (1 a 3 Kg), que puede tener relación con la retención hídrica. Estos medicamentos no deben de usarse durante el embarazo, si hay enfermedad hepática o si existe insuficiencia cardiaca. Las mujeres en tratamiento con anovulatorios pueden volver a presentar ovulación, por lo que debe aconsejarse sobre el incremento de riesgo existente de embarazo. La food and drug administration (FDA) recomienda requerir con determinada periodicidad pruebas de función hepática durante el primer año de tratamiento posterior al inicio de tiazolidinedionas. A la fecha, la aparición de hepatotoxicidad no se ha asociado con el uso de rosiglitazona o pioglitazona.

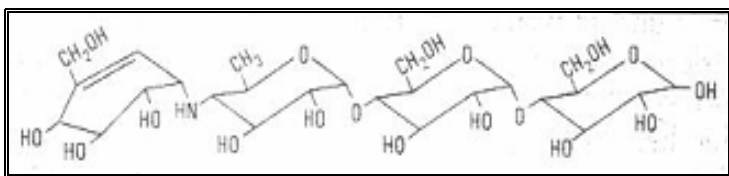
INHIBIDORES DE ALFA GLUCOSIDASAS

Solo los monosacáridos como glucosa y fructosa pueden ser transportados desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo. Los almidones complejos, oligosacáridos y disacáridos deben fraccionarse en monosacáridos antes de su absorción en el duodeno y yeyuno proximal. Este proceso de digestión se facilita a través de la acción de las enzimas intestinales, incluyendo la amilasa α pancreática y la α glucosidasa que se encuentran unidas al borde en forma de cepillo de las células intestinales. La **acarbosa** y **miglitol** son inhibidores competitivos de las α glucosidasas intestinales y reducen la digestión y absorción posprandial de almidones y disacáridos. El miglitol difiere estructuralmente de la acarbosa, y es seis veces más potente inhibiendo la sucrosa. Aunque la capacidad de unión de los dos compuestos difiere, tanto la acarbosa como el miglitol tienen como blanco las α glucosidasas: sucrosa, maltasa, glucoamilasa y dextranasa. El miglitol solo tiene efecto sobre la isomaltasa y sobre las β glucosidasas, la cuales fraccionan azúcares como la lactosa. La acarbosa solo tiene un pequeño efecto sobre la amilasa α . La consecuencia de la inhibición enzimática es minimizar la digestión intestinal alta y diferir la digestión (y de esta forma la absorción) en el intestino distal de los almidones y disacáridos consumidos, disminuyendo de esta forma las excursiones glucémicas hasta valores de 45 a 60 mg/dL y creando un efecto ahorrador de insulina la monoterapia con estos medicamentos se asocia con una leve caída (0.5 a 1%) en los valores de hemoglobina glucosilada y de 20 a 25 mg/dL en los valores de glucosa en ayuno. Ambos medicamentos están aprobados por la FDA para usarse en individuos con diabetes tipo 2 como monoterapia y combinados con sulfonilureas, donde el efecto es aditivo. Tanto la acarbosa como el miglitol se administran en dosis de 25 a 100 mg justo antes de la ingesta de la primera porción de cada alimento; el tratamiento debe iniciar con la dosis más baja y hacer ajustes lentamente.

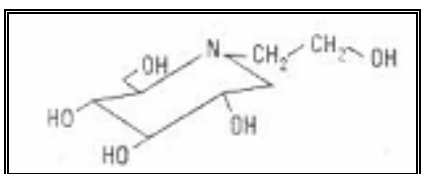
CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

Los efectos adversos prominentes incluyen flatulencia, diarrea y dolor abdominal, y se originan por la aparición de carbohidratos no digeridos en el colon que posteriormente se fermenta en ácidos grasos de cadena corta, liberando gas. Estos efectos colaterales tienden a disminuir con el uso debido a que la exposición crónica a carbohidratos induce la expresión de α glucosidasa en yeyuno e íleon, incrementando la absorción de glucosa en el intestino delgado y minimizando el paso de carbohidratos al colon. Aunque no es un problema con la monoterapia o la combinación con una biguanida, la hipoglucemia puede aparecer con el uso simultáneo con sulfonilureas. La hipoglucemia debe tratarse con glucosa (dextrosa) y no con sucrosa cuyo rompimiento puede estar bloqueado. Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con cualquier trastorno intestinal que pudiera empeorar con la formación de gas y distensión. Debido a que el miglitol y la acarbosa se absorben en el intestino, estos medicamentos no deben prescribirse en individuos con insuficiencia renal. El uso de acarbosa se ha asociado con aumento reversible de las concentraciones de enzimas hepáticas, y debe usarse con precaución cuando hay enfermedades hepáticas.

El estudio STOP-NIDDM demostró que el tratamiento con inhibidores de α glucosidasas en individuos prediabéticos previno exitosamente un número significativo de nuevos casos de diabetes tipo 2, y ayudó a restaurar la función de las células B. la prevención de diabetes puede llegar a ser una indicación adicional para esta clase de medicamentos.^{91,92}



Acarbosa



Miglitol

TRATAMIENTO COMBINADO CON MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS DE ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL E INSULINA.

Tratamiento combinado en diabetes mellitus tipo 2

Se ha sugerido la aplicación de insulina al acostarse como un esquema de tratamiento adjunto al tratamiento antidiabético administrado por vía oral en pacientes que no responden al tratamiento con dosis máximas por vía oral. La practica clínica ha evolucionado para incluir sulfonilureas, meglitinidas, derivados de D- fenilalanina, biguanidas, tiazolidinedionas o inhibidores de α glucosidasa junto con insulina.

Los individuos en los que no es posible lograr el control de la glucemia con la administración nocturna de insulina, generalmente requieren reemplazo total con esquemas de múltiples aplicaciones de insulina. Los secretagogos de insulina son abundantes cuando un paciente recibe múltiples dosis de insulina diario, aunque en raras ocasiones algunos casos que cursan con resistencia grave a la insulina se pueden beneficiar agregando una de las biguanidas, tiazolidinedionas o inhibidores de α glucosidasa. En algunas ocasiones se requieren esquemas con múltiples agentes por vía oral administrados junto con insulina. Cuando se añaden medicamentos por vía oral al esquema de un paciente que ya es tratado con insulina, las concentraciones de glucosa sanguínea deben vigilarse estrechamente y disminuir la dosis de insulina según se requiera para evitar hipoglucemia.^{91,92}

Tratamiento combinado en diabetes mellitus tipo 1

No hay indicación para combinar la insulina con secretagogos en pacientes con diabetes tipo 1. Los diabéticos tipo 1 que consumen dietas con alto contenido de almidón se pueden beneficiar de la adición de inhibidores de α glucosidasa. Pero esto no constituye una práctica común.^{91,92}

TABLA 4: CARACTERISTICAS DE LAS SULFONILUREAS Y DE LOS FARMACOS ANTIHIPERGLUCEMIANTES⁹⁴

NOMBRE GENERICO	INTERVALO DE DOSIS DIARIA (mg)	DURACION DE LA ACCION (Horas)	COMENTARIOS
SULFONILUREAS			
Tolbutamida	500- 3000	6-12	Se aplican como monoterapia o en tratamiento de combinación, junto con otros agentes orales o insulina. Tiene riesgo de hipoglucemia.
Clorpropamida	250-500	60	
Tolazamida	500-1000	12-24	
Gliburida	2.5-20	12-24	
Glipizida	5-20	24	
Glimepirida	1-8	24	
MEGLITINIDAS			
Repaglinida	0.25-4 en cada comida hasta 16	5-8	Se administra como monoterapia, eliminación principalmente fecal.
DERIVADOS DE D-FENILALANINA			
Nateglinida	120-180 en cada comida hasta 720	4	Incidencia de hipoglucemia baja y tiene ventaja de ser un medicamento seguro en pacientes con función renal muy deteriorada.
BIGUANIDAS			
Metformina	500-2550 repartidos en las comidas	6-10	Se administra como monoterapia o en tratamiento en combinación con sulfonilurea. Contraindicada en enfermedades renales y hepáticas y cuando existe riesgo de acidosis láctica.
TIAZODILINEDIONAS			
Pioglitazona	15-30	12-24	Se administra como monoterapia o en tratamiento en combinación con sulfonilurea.
Rosiglitazona	4-8	6-12	
INHIBIDORES DE ALFA GLUCOSIDASAS			
Acarbosa	25-100 en cada comida	4	Aumentan el riesgo de hipoglucemia en combinación con otro hipoglucemiante oral o insulina. efectos adversos indeseables en el tracto gastrointestinal.
Miglitol			

INTERACCIONES DE LOS MEDICAMENTOS INDICADOS EN DIABETES^{95,96,93}

TABLA 5: Insulinas interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Incrementa el riesgo de hipoglucemia.	Monitoreo estrecho de las cifras de glucosa. Se puede necesitar ajuste de dosis de uno o ambos medicamentos.
<u>Acetilsalicílico, ácido.</u>	Hipoglucemia	Vigilar glucosa sanguínea y si se puede cambiar a paracetamol.
<u>Etanol.</u>	Hipoglucemia	Contraindicado.
<u>Fenelzina.</u>	Hipoglucemia, convulsiones, depresión del SNC	Determinar glucemia central y reducir dosis de hipoglucemiante.
<u>Fenfluramina.</u>	Hipoglucemia	Vigilar datos de hipoglucemia y reducir dosis de insulina, si se requiere.
<u>Levobunolol.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia, hipertensión	Toma de glucemia central; utilizar un betabloqueador más selectivo como atenolol o metoprolol.
<u>Metenolona.</u>	Se modifican los requerimientos de insulina	Ajustar dosis de acuerdo a la respuesta.
<u>Moclobemida.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC, convulsiones	Vigilar glucemia central, disminuir dosis de insulina.
<u>Propranolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central; evitar la combinación, y usar otro fármaco como atenolol o metoprolol que son cardioselectivos.
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Somatropina.</u>	Resistencia a la insulina	Ajustar dosis de insulina.
<u>Timolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia y cambiar a atenolol o metoprolol.

TABLA 6: Insulina lispro interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 7: Tolbutamida interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Hipoglucemia	Vigilar glucemia central y ajustar dosis.
<u>Acetilsalicílico, ácido.</u>	Hipoglucemia	Vigilar glucemia central y ajustar dosis.
<u>Carvedilol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central y usar bloqueadores cardioselectivos como atenolol, metoprolol.
<u>Cimetidina.</u>	Hipoglucemia	Vigilar glucemia central y ajustar dosis.
<u>Cloranfenicol.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC; convulsiones	Determinar periódicamente la glucosa sérica y ajustar dosis.
<u>Esmolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Tomar periódicamente las cifras de glucosa sérica, cambiar a betabloqueador cardioselectivo (atenolol, metoprolol); el propranolol está contraindicado.
<u>Etanol.</u>	Hipoglucemia prolongada, reacciones tipo disulfiram	No combinar.
<u>Fenitoína.</u>	Toxicidad por fenitoína	Vigilar concentraciones y datos de toxicidad de fenitoína.
<u>Metoprolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central.
<u>Moclobemida.</u>	Hipoglucemia, depresión de SNC y convulsiones	Vigilar glucemia central y disminuir dosis de tolbutamida.
<u>Pindolol.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia, hipertensión.	Vigilar control glucémico; usar cardioselectivos como atenolol, metoprolol.
<u>Profimer.</u>	Daño intracelular grave en tejidos fotosensibilizados	Evitar la exposición a la luz solar directa o su reflejo a los ojos o piel 30 días después de tratamiento con profimer.
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, convulsiones, depresión del SNC	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Sulfametoxazol.</u>	Aumentan los efectos hipoglucémicos	No combinar; si no, vigilar glucemia.
<u>Tabaco.</u>	Disminuye concentraciones de tolbutamida	Aumentar dosis de tolbutamida en fumadores.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 8: Clorpropamida interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia	Vigilar estrechamente las concentraciones de glucosa cuando se combine acarbosa con sulfonilurea. Se deben ajustar las dosis y el paciente debe llevar consigo dulces o líquidos azucarados cuando lleven este tratamiento. No utilizar sucrosa, pues la acarbosa inhibe su hidrólisis a glucosa o fructuosa.
<u>Cloranfenicol.</u>	Hipoglucemia	Deben tomarse la glucosa sérica al iniciar y suspender cloranfenicol. Aumentar el intervalo de la administración entre cada fármaco, si se dan más de 2 gramos de cloranfenicol al día.
<u>Clortalidona.</u>	Disminuye la eficacia de clorpropamida	Vigilar glucemia sérica y ajustar dosis de clorpropamida.
<u>Cotrimoxazol.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitoreo estrecho de los valores de glucosa. Evitar la combinación de antibióticos de la clase sulfonamidas con sulfonilureas.
<u>Esmolol.</u>	Hipotensión y/o bradicardia	Vigilar la función cardiaca, sobre todo en pacientes predispuestos a insuficiencia cardiaca.
<u>Ginseng.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitorear los valores de glucemia en pacientes que reciben ginseng con agentes antidiabéticos de forma simultanea. En pacientes que presenten dificultad para controlar los valores de glucosa, se recomienda evitar la combinación de ginseng y agentes antidiabéticos.
<u>Levobunolol.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia, hipertensión	Toma de glucemia central; utilizar un betabloqueador más selectivo como atenolol o metoprolol.
<u>Sodio, bicarbonato de.</u>	Disminuye la eficacia de clorpropamida	No se recomienda la combinación, sino vigilar glucemia y aumentar dosis de clorpropamida.
<u>Sulfadiazina.</u>	Aumenta el efecto hipoglucémico	Evitar combinar, vigilar glucemia.
<u>Timolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia y cambiar a atenolol o metoprolol.

TABLA 9: Tolazamida interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Metoprolol</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central.
<u>Selegilina</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 10: Gliburida interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Hipoglucemia	Vigilar la glucemia central e instruir a los pacientes para que lleven consigo dulces (glucosa), no así fructosa o sucrosa que no funcionarían.
<u>Ciprofloxacina.</u>	Hipoglucemia grave	Vigilar concentraciones séricas de glucosa y ajustar gliburida.
<u>Clorgilina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar la glucemia central y reducir dosis de hipoglucemiante si se requiere.
<u>Etanol.</u>	Hipoglucemia prolongada y reacciones tipo disulfiram	Los diabéticos deben limitarse a sólo tres o menos bebidas al día; en conjunto con alimentos para evitar hipoglucemia; evitar el alcohol con clorpropamida o gliburida ya que producen reacción tipo disulfiram más grave.
<u>Fenelzina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar la glucemia central y reducir dosis de hipoglucemiante si se requiere.
<u>Gemfibrozil.</u>	Hipoglucemia.	Monitorar los valores de glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis de gliburida (reducción).
<u>Ginseng.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitorear los valores de glucemia en pacientes que reciben ginseng con agentes antidiabéticos de forma simultánea. En pacientes que presenten dificultad para controlar los valores de glucosa, se recomienda evitar la combinación de ginseng y agentes antidiabéticos.
<u>Hidroclorotiazida.</u>	Disminución de la eficacia de gliburida	Vigilar glucemia central y electrolitos.
<u>Moclobemida.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC, convulsiones	Vigilar glucemia central, disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Propranolol.</u>	Hipo/hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central; usar bloqueadores cardioselectivos (atenolol, metoprolol). Evitar propranolol en lo mayor posible.
<u>Sulfametoxazol.</u>	Aumenta los efectos hipoglucémicos	Evitar sulfonilureas y sulfonamidas; si no es posible , vigilar estrechamente glucemia central.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 11: Glipizida interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Hipoglucemia	Vigilar la glucemia central e instruir a los pacientes para que lleven consigo dulces (glucosa), no así fructosa o sucrosa que no funcionarían.
<u>Alimentos.</u>	Retrasa liberación de insulina	Dar glipizida 30 minutos antes de cada alimento.
<u>Ciclosporina.</u>	Toxicidad por ciclosporina	Vigilar concentraciones de glipizida y ajustar dosis, así como vigilar signos de toxicidad por ciclosporina.
<u>Cimetidina.</u>	Hipoglucemia	No se recomienda la combinación; sino, vigilar glucemia central y datos de hipoglucemia; reducir dosis de glipizida o cambiar a sucralfato.
<u>Colestiramina.</u>	Disminuye la eficacia de glipizida	Separar la dosis de ambos medicamentos dos o más horas. Monitorear los niveles de glucosa.
<u>Etanol.</u>	Hipoglucemia prolongada y reacciones tipo disulfiram	Los diabéticos deben limitarse a sólo tres o menos bebidas al día, en conjunto con alimentos para evitar hipoglucemia; evitar el alcohol con clorpropamida o glipizida, ya que puede producir reacción tipo disulfiram más grave.
<u>Ginseng.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitorear los valores de glucemia en pacientes que reciben ginseng con agentes antidiabéticos de forma simultánea. En pacientes que presenten dificultad para controlar los valores de glucosa, se recomienda evitar la combinación de ginseng y agentes antidiabéticos.
<u>Hidroclorotiazida.</u>	Disminuye la eficacia de glipizida	Vigilar estrechamente glucemia central, así como electrolitos.
<u>Levobunolol.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia, hipertensión	Toma de glucemia central; utilizar un betabloqueador más selectivo como atenolol o metoprolol.
<u>Moclobemida.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC, convulsiones	Vigilar glucemia central, disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Ranitidina.</u>	Hipoglucemia	No se recomienda la combinación; sino, vigilar glucemia central y datos de hipoglucemia; reducir dosis de glipizida o cambiar a sucralfato.
<u>Trifusal.</u>	Potencializa la acción anticoagulante	Ajustar la dosis de trifusal.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 12: Glimepirida interactuando con:

Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Ginseng.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitorear los valores de glucemia en pacientes que reciben ginseng con agentes antidiabéticos de forma simultánea. En pacientes que presenten dificultad para controlar los valores de glucosa, se recomienda evitar la combinación de ginseng y agentes antidiabéticos.
<u>Isocarboxazida.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia sérica y reducir dosis de hipoglucemiantes.
<u>Miconazol.</u>	Hipoglucemia grave	Vigilar signos de hipoglucemia y concentraciones de glucosa.
<u>Procarbazina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia sérica y reducir dosis de hipoglucemiantes.
<u>Propranolol.</u>	Hipo/hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central; usar bloqueadores cardioselectivos (atenolol, metoprolol). Evitar propranolol en lo mayor posible.
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.

TABLA 13: Gliclazida interactuando con:

Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acarbosa.</u>	Incremento del riesgo de hipoglucemia.	Las dosis de uno o ambos medicamentos deben ser ajustadas para evitar la hipoglucemia.
<u>Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).</u>	Incremento del riesgo de hipoglucemia.	Pueden ser necesarias dosis menores de sulfonilureas.
<u>Bloqueadores beta adrenérgicos.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión.	Monitoreo cuidadoso de los valores de glucemia.
<u>Cimetidina.</u>	Hipoglucemia.	La administración de estos dos medicamentos de forma simultánea no se recomienda.
<u>Etanol.</u>	Hipoglucemia, reacciones tipo disulfiram.	Limitar la ingesta de alcohol.
<u>Gatifloxacina.</u>	Alteraciones en los valores de glucemia.	Monitoreo cuidadoso de los valores de glucemia.
<u>IMAOs.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC, convulsiones.	Monitoreo cuidadoso de los valores de glucemia, se puede requerir un ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

<u>Levofloxacin.</u>	Alteraciones en los valores de glucemia.	Monitoreo cuidadoso de los valores de glucemia.
-----------------------------	--	---

TABLA 14: Repaglinida interactuando con:

Medicamentos	Efectos
<u>Salicilatos los AINES la insulina los inhibidores de la monoaminoxidasa los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina el fluconazol el ketoconazol la octreotida el alcohol y algunos esteroides anabólicos.</u>	Pueden potencializar el efecto hipoglucemiante de la repaglinida.
<u>Anticonceptivos que contienen estrógenos las tiazidas la rifampicina la fenitoína el danazol los glucocorticoides la ACTH las hormonas tiroideas y los agentes simpaticomiméticos.</u>	Pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida.
<u>Los bloqueadores betaadrenérgicos.</u>	Pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
<u>Inhibidores potentes del citocromo P-4503A4 como la claritromicina.</u>	Pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa sanguínea de la repaglinida aumentando el riesgo de la hipoglucemia
<u>El uso de repaglinida en asociación con gemfibrozil un agente hipolipemiante.</u>	Está contraindicado debido a que existen reportes de eventos de hipoglucemia severa.

TABLA 15: Nateglinida interactuando con:

Medicamentos	Efectos
<u>Antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, inhibidores de la monoaminoxidasa y los beta-bloqueadores adrenérgicos no selectivo.</u>	Acción hipoglucémica potenciada.
<u>Tiazidas, corticosteroides, productos tiroideos y simpaticomiméticos</u>	Pueden disminuir el efecto hipoglucemiante

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 16: Metformina interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Betaadrenérgicos</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central; usar bloqueadores cardioselectivos como atenolol, metoprolol.
<u>Bloqueadores</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Vigilar glucemia central; usar bloqueadores cardioselectivos como atenolol, metoprolol.
<u>Cimetidina</u>	Aumentan las concentraciones de metformina con riesgo de acidosis láctica	Reducir dosis de metformina o cambiar la cimetidina.
<u>Clorgilina</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia central y ajustar dosis de hipoglucemiantes.
<u>Cotrimoxazol</u>	Aumenta el riesgo de acidosis láctica.	Monitoreo de los niveles séricos de glucosa y concentraciones plasmáticas de metformina. Puede ser necesario ajustar la dosis de metformina.
<u>Digoxina</u>	Aumenta el riesgo de acidosis láctica	Determinar glucemia central y concentraciones de glucosa, así como ajustar dosis.
<u>Esmolol</u>	Aumentan las concentraciones de metformina con riesgo de acidosis láctica	Reducir dosis de metformina o cambiar el esmolol.
<u>Etanol</u>	Aumenta el riesgo de acidosis láctica	Informar al paciente sobre las precauciones que debe tomar con respecto al consumo de alcohol.
<u>Iproniazida</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia central y ajustar dosis de hipoglucemiantes.
<u>Isocarboxazida</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia central y ajustar dosis de hipoglucemiantes.
<u>Oxilofrina</u>	Disminuye la eficacia de hipoglucemiante	Vigilar concentraciones de glucosa y ajustar dosis.
<u>Ranitidina</u>	Aumenta el riesgo de acidosis láctica	Vigilar glucemia central y disminuir dosis de metformina.
<u>Selegilina</u>	Hipoglucemia, convulsiones, depresión del SNC	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Tranilcipromina</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia central y ajustar dosis de hipoglucemiantes.
<u>Triamtereno</u>	Acidosis láctica	Vigilar glucemia y disminuir dosis de metformina.
<u>Trimetoprima</u>	Aumenta el riesgo de acidosis láctica	Vigilar glucemia central y disminuir dosis de metformina.
<u>Vancomicina</u>	Aumenta riesgo de acidosis láctica	Vigilar glucemia y concentraciones de metformina y disminuir dosis.

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

TABLA 17: Pioglitazona interactuando con:	
Medicamentos	Efectos
<u>Sulfonilureas o insulina</u>	Puede presentarse hipoglucemia. No parece afectar la farmacocinética de la sulfonilurea.
<u>Con digoxina, warfarina, fenprocomon y metformina.</u>	No presenta ningún efecto relevante sobre la farmacocinética o farmacodinamia de estos medicamentos.

TABLA 18: Rosiglitazona interactuando con:	
Medicamentos	Efectos
<u>Fármacos metabolizados por el citocromo P-450</u> <u>Nifedipino y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona)</u>	Rosiglitazona (en 4 mg dos veces al día) ha mostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética del nifedipino y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona) que son metabolizados principalmente por el CYP3A4.
<u>Glibenclamida.</u>	Rosiglitazona (2 mg dos veces al día) tomada concomitantemente con glibenclamida (3.75 a 10 mg/día) durante 7 días no alteró la media de las concentraciones de glucosa plasmática de 24 horas en estado estable en pacientes diabéticos estabilizados con terapia de glibenclamida.
<u>Metformina</u>	La administración concomitante de Rosiglitazona (2 mg dos veces al día) y metformina (500 mg dos veces al día) en voluntarios sanos durante 4 días no tuvo efecto sobre la farmacocinética de estado estable ni de metformina ni de rosiglitazona.
<u>Acarbosa</u>	La coadministración de acarbosa (100 mg tres veces al día) durante 7 días en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una sola dosis oral de Rosiglitazona.
<u>Digoxina</u>	La dosificación oral repetida de Rosiglitazona (8 mg una vez al día) durante 14 días no alteró la farmacocinética de estado estable de digoxina (0.375 mg una vez al día) en voluntarios sanos.
<u>Warfarina</u>	La dosificación repetida con Rosiglitazona no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de estado estable de los enantiómeros de warfarina

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

<u>Etanol</u>	Una sola administración de una cantidad moderada de alcohol no aumentó el riesgo de hipoglucemia aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Rosiglitazona.
<u>Ranitidina</u>	El pretratamiento con ranitidina (150 mg dos veces la día durante 4 días) no alteró la farmacocinética de las dosis simples ni orales ni intravenosas de rosiglitazona en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la absorción de rosiglitazona oral no se ve alterada en condiciones acompañadas por aumento en el pH gastrointestinal.

TABLA 19: Acarbosa interactuando con:

Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Acetohexamida.</u>	Incrementa el riesgo de hipoglucemia.	Monitoreo estrecho de las concentraciones de glucosa. Se puede requerir en algunas ocasiones el ajuste de dosis de uno o ambos medicamentos para minimizar los efectos hipoglucémicos.
<u>Bloqueadores beta adrenérgicos.</u>	Hipoglucemia, hiperglucemia, o hipertensión.	Monitoreo estrecho de los valores de glucemia. Los beta bloqueadores cardioselectivos (atenolol, metoprolol) causan menos alteraciones del metabolismo de la glucosa y menos enmascaramiento de los efectos hipoglucémicos.
<u>Clorpropamida.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia	Vigilar estrechamente las concentraciones de glucosa cuando se combine acarbosa con sulfonilurea. Se deben ajustar las dosis y el paciente debe llevar consigo dulces o líquidos azucarados cuando lleven este tratamiento. No utilizar sucrosa, pues la acarbosa inhibe su hidrólisis a glucosa o fructuosa.
<u>Digoxina.</u>	Disminuye la efectividad de la digoxina	Indicar al paciente seguir estrictamente el horario de la digoxina y determinar sus concentraciones antes de iniciar acarbosa.
<u>Esmolol.</u>	Hipo-hiperglucemia, hipertensión	Tomar periódicamente las cifras de glucosa sérica, cambiar a betabloqueador cardioselectivo (atenolol, metoprolol); el propranolol está contraindicado.
<u>Gatifloxacina.</u>	Hipo-hiperglucemia	Monitoreo estrecho de las cifras de glucosa.
<u>Ginseng.</u>	Aumenta el riesgo de hipoglucemia.	Monitorear los valores de glucemia en pacientes que reciben ginseng con agentes antidiabéticos de forma simultanea. En pacientes que presenten dificultad para controlar los valores de glucosa, se recomienda evitar la combinación de ginseng y agentes antidiabéticos.
<u>Gliburida.</u>	Hipoglucemia	Vigilar la glucemia central e instruir a los pacientes para que lleven consigo dulces (glucosa), no así fructosa o

CAPITULO V INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN DIABETES MELLITUS

		sucrosa que no funcionarían.
<u>Gliclazida.</u>	Incremento del riesgo de hipoglucemia.	Las dosis de uno o ambos medicamentos deben ser ajustadas para evitar la hipoglucemia.
<u>Glipizida.</u>	Hipoglucemia	Vigilar la glucemia central e instruir a los pacientes para que lleven consigo dulces (glucosa), no así fructosa o sucrosa que no funcionarían.
<u>Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).</u>	Hipoglucemia, convulsiones, depresión del SNC.	Control estrecho de las cifras de glucosa. Puede ser necesario disminuir la dosis del agente antidiabético.
<u>Insulina.</u>	Incrementa el riesgo de hipoglucemia.	Monitoreo estrecho de las cifras de glucosa. Se puede necesitar ajuste de dosis de uno o ambos medicamentos.
<u>Levofloxacina.</u>	Hipo-hiperglucemia.	Control de las cifras de glucosa y posible ajuste de dosis del agente antidiabético.
<u>Pancreatina.</u>	Disminuye la eficacia de acarbosa	Evitar combinación.
<u>Psyllium.</u>	Incrementa el riesgo de hipoglucemia.	Controlar los niveles de glucosa. Prestar atención a la presencia de síntomas y signos de hipoglucemia después de la administración del agente antidiabético y de las comidas.
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, convulsiones, depresión del SNC	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.
<u>Tolbutamida.</u>	Hipoglucemia	Vigilar glucemia central y ajustar dosis.

TABLA 20: Miglitol interactuando con:

Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Pancreatina.</u>	Disminución de la eficacia de miglitol	Evitar la combinación.
<u>Ranitidina.</u>	Disminuye la biodisponibilidad de ranitidina	Vigilar eficacia clínica de ranitidina.
<u>Selegilina.</u>	Hipoglucemia, depresión del SNC y convulsiones	Vigilar glucemia y disminuir dosis de hipoglucemiante.

COMBINADOS ^{95,96,93}

Rosiglitazona y metformina

Está contraindicado en pacientes con: historia previa de hipersensibilidad a la rosiglitazona la metformina o los excipientes de la fórmula. Cetoacidosis diabética o precoma. Insuficiencia renal (por ejemplo concentraciones de creatinina sérica > 135 µmol/l en los hombres y > 110 µmol/l en las mujeres).

Uso geriátrico: Se sabe que la metformina es excretada sustancialmente por el riñón y como el riesgo de reacciones adversas serias al fármaco es mayor en los pacientes con insuficiencia de la función renal esta combinación sólo debe usarse en pacientes con función renal normal. Como el envejecimiento está asociado con la función renal disminuida este medicamento debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad.

La selección de la dosis debe hacerse con gran cuidado y con base en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal. Generalmente los pacientes de edad avanzada no deben ser tratados con la dosis máxima de este medicamento.

Glibenclamida y metformina

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser aumentada por el dicumarol y sus derivados, IMAO, sulfamidas, fenilbutazona, probenecid, feniramidol y salicilatos; así como por miconazol oral, sulfinpirazona, perhexilina y por ingestión de alcohol en grandes cantidades; en cambio puede ser disminuida por adrenalina, corticosteroides, anticonceptivos orales y diuréticos tiazídicos, y barbitúricos. También se debe tener mucha precaución al administrar simultáneamente betabloqueadores. La metformina potencia el efecto de los anticoagulantes y de los fibrinolíticos. Inhibe la absorción de la vitamina B₁₂.

Glimepirida y metformina

Las interacciones medicamentosas que se presentan con este producto, no son exclusivas de esta combinación, ya que son compartidas por otras sulfonilureas y biguanidas.

Medicamentos que potencializan la acción hipoglucemiante: Ácido tioctánico, antiinflamatorios no esteroideos, beta-bloqueadores adrenérgicos, biguanidas, bezafibrato, clofibrato, cloranfenicol, 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.

Medicamentos que disminuyen la acción hipoglucemiante: Ácido nicotínico (altas dosis), acetazolamida, inhibidores de canales de calcio, barbitúricos, corticoides, clonidina, estrógenos, fenotiazina y derivados, glucagón, gestágenos, hormonas tiroideas, isoniacida, laxantes (altas dosis), rifampicina, simpaticomiméticos, tiazidas.

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.

Los inhibidores de los receptores histamínicos H₂ pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucemiante.

La ingesta de bebidas alcohólicas con medicamentos sulfonilureicos o biguanídicos puede provocar una reacción disulfirámica, independientemente de que pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucémico de ellos.

El efecto de los anticoagulantes y los fibrinolíticos son potencializados por la metformina.

Glibenclamida y fenformina

El 95% de una dosis se elimina en forma no activa por vía renal; por esta razón el fármaco no es recomendable administrarlo ante la presencia de una insuficiencia renal de cualquier grado de severidad.

Esta combinación esta contraindicada en Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente) coma y precoma alteraciones metabólicas diabéticas (por ejemplo cetoacidosis) insuficiencia renal insuficiencia hepática infecciones severas procesos febriles intervenciones quirúrgicas mayores enfermedades consuntivas edad avanzada pancreatitis desnutrición importante trastornos pulmonares o cardiacos patologías que predispongan o causen hipoxia tisular. Hipersensibilidad a la glibenclamida o fenformina. Pacientes mayores de 65 años.

Se potencializa el efecto hipoglucemiante del medicamento si se administra conjuntamente con alguno de los siguientes medicamentos: hipoglucemiantes orales sulfonilureicos y biguanídicos así como insulina betabloqueadores bezafibrato clofibrato cloranfenicol derivados de la cumarina esteroides anabolizantes fenfluramina feniramidol inhibidores de la MAO miconazol pentoxifilina (por vía parenteral en dosis altas) fenilbutazona fosfamida salicilatos sulfinpirazona sulfamidas y tetraciclinas. El efecto hipoglucemiante se disminuye si se administra en forma conjunta con: ácido nicotínico (dosis altas) corticosteroides estrógenos fenotiazina y derivados gestágenos hormonas tiroideas laxantes progestágenos saluréticos y simpaticomiméticos.

El alcohol puede disminuir o intensificar el efecto hipoglucemiante del medicamento por lo que el médico deberá determinar en qué cantidad de acuerdo con su criterio le permite ingerirlo al paciente.

Metformina y clorpropamida

Está contraindicado en hipersensibilidad a los componentes de la fórmula no deberá emplearse en diabetes mellitus insulino dependiente, sepsis, insuficiencia renal y/o hepática, alcoholismo y durante el embarazo, disfunción cardiopulmonar crónica cirugía cetoacidosis coma y precoma diabético diabetes descompensada.

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser potenciada por ciertas drogas sobre todo aquellas que se unen fuertemente a las proteínas que incluyen: agentes antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecida, anticoagulantes tipo coumadin, inhibidores de la monoaminoxidasa y agentes betabloqueadores.

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control.

Estos medicamentos incluyen a las tiazidas y otros diuréticos corticosteroides, fenotiacidas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio y la isoniazida.

CAPITULO VI
DISCUSIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACÉUTICAS EN EL
ANCIANO

DISCUSIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACÉUTICAS EN EL ANCIANO

La **polifarmacia** (uso relacionado de muchos fármacos) sola no es una medida precisa de confirmación de tratamiento, ya que las personas mayores frecuentemente padecen muchas enfermedades que requieren tratamiento; sin embargo, puede reflejar una prescripción inapropiada. Muchas personas mayores hospitalizadas o en clínicas reciben fármacos rutinariamente (como hipnóticos, analgésicos, bloqueadores de los receptores histaminérgicos H₂, antibióticos y laxantes) que no siempre son necesarios y que pueden producir daño directamente o a través de interacciones. Una simple revisión generalmente puede reducir el número de fármacos utilizados y mejorar la calidad de vida del paciente.⁹⁴

La **falta de utilización** de algunos fármacos es también un problema importante entre las personas de edad avanzada. Por ejemplo, el uso de antidepresivos en clínicas es mucho menor que la alta prevalencia de depresión. También se puede observar la falta del uso de fármacos para la incontinencia y tratamientos preventivos (p. ej., fármacos para el tratamiento del glaucoma, vacunas para la influenza o la infección por neumococos).⁹⁴

Reacciones adversas

Cerca de 1/3 de las hospitalizaciones relacionadas con los fármacos y la mitad de las muertes relacionadas con los fármacos ocurren en personas por encima de los 60 años. Las personas mayores tienen un riesgo mayor de toxicidad con ciertos fármacos, especialmente con benzodiazepinas de acción larga, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, heparina, aminoglucósidos, isoniazida, dosis altas de tiazidas, antineoplásicos y la mayoría de los antiarrítmicos. No se ha demostrado un aumento de riesgo de toxicidad con otros fármacos (como β -bloqueadores, lidocaína, propafenona). El incremento de la susceptibilidad puede derivarse de cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos relacionados con la edad o de enfermedades agravadas por fármacos (como prostatismo por anticolinérgicos o hipotensión postural por diuréticos). El riesgo de una reacción adversa a un fármaco se incrementa de forma exponencial con el número de fármacos utilizados, en parte porque la polifarmacia refleja la presencia de muchas enfermedades y da la oportunidad de interacciones fármaco-enfermedad y fármaco-fármaco.⁹⁴

Las **interacciones fármaco-enfermedad** (exacerbación de una enfermedad por el uso de un fármaco) pueden ocurrir en cualquier grupo de edad, pero son especialmente importantes

en las personas mayores debido al incremento de la prevalencia de la enfermedad y la dificultad de diferenciar entre los efectos adversos de los fármacos y los efectos de la enfermedad. Los anticolinérgicos son una causa común de tales interacciones.⁹⁴

Interacciones fármaco-fármaco. Son muy abundantes. Las interacciones pueden ser farmacocinéticas (alteraciones de la disposición del fármaco) o farmacodinámicas (alteraciones de los efectos farmacológicos). Hay pocos estudios prospectivos de interacciones farmacológicas en las personas mayores. Un estudio muestra que el 40% de los pacientes mayores ambulatorios están en riesgo de padecer las consecuencias de las interacciones farmacológicas, de los cuales un 27% son potencialmente graves (p. ej., quinidina-digoxina). La inhibición del metabolismo de un fármaco por otro no parece modificarse con la edad; por ejemplo, cimetidina o ciprofloxacino inhiben el metabolismo de la teofilina en un 30% tanto en personas jóvenes como en mayores. El efecto de la edad en la inducción metabólica de un fármaco varía; por ejemplo, la inducción del metabolismo de teofilina por la difenilhidantoína es similar tanto en jóvenes como en mayores; sin embargo, la inducción del metabolismo de fármacos por dicloralfenazona, glutetimida y rifampicina puede estar disminuida en personas mayores.⁹⁴

El uso concomitante de más de un fármaco con toxicidad similar puede producir un incremento importante de la toxicidad en las personas mayores. Por ejemplo, el uso concomitante de fármacos anticolinérgicos, tales como antiparkinsonianos (p. ej., benztropina), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina e imipramina), antipsicóticos (p. ej., tioridazina), antiarrítmicos (p. ej., disopiramida) y antihistamínicos (p. ej., difenhidramina, clorfeniramina), pueden causar o agravar la sequedad de boca, enfermedad de las encías, la visión borrosa, el estreñimiento, la retención urinaria y el delirio.⁹⁴

TABLA 21: INTERACCIONES FARMACO- FARMACO EN LAS PERSONAS MAYORES⁹⁴

Mecanismo	Fármaco	Interacción farmacológica	Efecto
Interacciones farmacocinéticas			
Disminución de la absorción	Digoxina	Antiacidos, coletiramina, colestipol	Disminución del efecto de la digoxina
	Ciprofoxacino	Sucralfato	Disminución de la respuesta del antibiótico
Alteración del vaciado gástrico	La mayoría de los fármacos	Metoclopramida	Incremento de la absorción del fármaco.
	La mayoría de los fármacos	Anticolinérgicos	Disminución de la absorción del fármaco.
Desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas	Warfarina	Aspirina, furosemida	Posible incremento del efecto anticoagulante
Inhibición del metabolismo del fármaco	Warfarina	Cimetidina, metromidazol, omeprazol, trimetoprima-sulfametoxazol	Incremento del efecto anticoagulante, hemorragia
	Teofilina	Cimetidina, ciprofloxacino, disulfirral, enoxacino, eritromicina, mexiletina	Toxicidad por Teofilina
Inducción del metabolismo del fármaco	Warfarina	Barbitúricos, carbamazepina, rifampicina	Disminución del efecto anticoagulante
	Difenilhidantoína	Barbitúricos, rifampicina	Pérdida del control de las convulsiones
	Teofilina	Carbamazepina, difenilhidantoína, rifampicina, hábito de fumar	Incremento de la disnea
Disminución de la secreción tubular activa renal	Metotrexato	Penicilinas, Probenecit, Salicilatos, otros ácidos orgánicos	Toxicidad por metotrexato
Disminución del aclaramiento renal o no renal	Digoxina	Amiodarona, Diltiazem, Quinidina, Verapamil	Toxicidad por digoxina

TABLA 21 CONTINUACIÓN: INTERACCIONES FARMACO- FARMACO EN LAS PERSONAS MAYORES⁹⁴

Mecanismo	Fármaco	Interacción farmacológica	Efecto
Interacciones farmacodinámicas			
Efecto aditivo en receptores colinérgicos	Benztropina	Otros anticolinérgicos (p. ej. Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, tioridazina)	Confusión, retención urinaria.
Bloqueo competitivo de beta- receptores	Albuterol	Beta- bloqueantes	Disminución de la respuesta broncodilatadora
Efecto en la conducción cardíaca	Beta- bloqueantes	Digoxina, Diltiazem, Verapamil	Braquicardia, bloqueo cardíaco.
Hipocalemia	Digoxina	Diuréticos	Toxicidad por digital
Hipotensión ortostática	Diuréticos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina alfa- bloqueadores, levodopa, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores	Caída, debilidad, síncope
Perfusión renal reducida	Diuréticos	Analgesicos antiinflamatorios no esteroideos	Insuficiencia renal
Efectos en la función plaquetaria, coagulación e integridad de las mucosas	Aspirina	Warfarina	Hemorragia gastrointestinal

TABLA 22: INTERACCIONES FARMACO-ENFERMEDAD EN LAS PERSONAS MAYORES⁹⁴

Enfermedad	Fármacos	Reacción adversa
Alteraciones de la conducción cardíaca	Beta- bloqueantes, digoxina, diltizem, antidepresivos tricíclicos, varapamil	Bloqueo cardíaco
Demencia	Amantadita, anticolinergicos, anticonvulsivantes, levodopa, fármacos psicoactivos	Incremento de la confusión delirio
Depresión	Alcohol, benzodiacepinas, beta-bloqueantes, antihipertensivos centrales, corticoesteroides	Precipitación o exacerbación de la depresión
Diabetes	Corticoesteroides, diuréticos	Hiperglucemia
Enfermedad periférica vascular	Beta- bloqueantes	Claudicación intermitente
Enfermedad pulmonar crónica obstructiva	Beta- bloqueantes Opiáceos	Broncoconstricción Depresión respiratoria
Glaucoma	Anticolinergicos	Exacerbación del glaucoma
Insuficiencia cardíaca	Beta- bloqueantes, diltiazem, disopiramida, verapamilo	Exacerbación de insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal crónica	Aminoglucosidos, analgesicos antiinflamatorios no esteroideos, medios de radiocontraste	Insuficiencia renal aguda
Hipertensión	analgesicos antiinflamatorios no esteroideos	Incremento en la presión arterial
Hipocalcemia	Digoxina	Toxicidad cardíaca
Hipotensión ortostática	Antihipertensivos, antipsicóticos, diureticos, levodopa, antidepresivos tricíclicos	Mareo, caídas, síncope
Osteopenia	Corticoesteroides	Fracturas
Prostatisimo	Alfa- agonistas, anticolinergicos	Retención urinaria
Úlcera péptica	Anticoagulantes , analgesicos antiinflamatorios no esteroideos	Hemorragia del tracto gastrointestinal superior

CONSIDERACIONES PARA UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EFICAZ

Entre los principales intereses clínicos se incluyen la eficacia y seguridad, la dosis, la complejidad de las pautas, el número de fármacos, el costo y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.⁹⁴

Las **dosis** en las personas mayores deben reducirse por lo general con relación a las dosis habituales en los adultos, aunque los requerimientos de las dosis varían considerablemente, hasta cinco veces, de una persona a otra. En general, están indicadas dosis de inicio de 1/3 a 1/2 de la dosis habitual del adulto para fármacos con índices terapéuticos bajos. Si un paciente tiene un problema clínico que puede agravarse por un fármaco, la dosis de inicio debería reducirse en un 50%, especialmente si la eliminación del fármaco está reducida por la edad.⁹⁴

El **cumplimiento** está afectado por muchos factores, pero no por la edad *per se*. Sin embargo, cerca del 40% de las personas mayores no cumplen con la prescripción directamente, y por lo general toman menos dosis que la prescrita.

Hipoglucemiantes. Las dosis de los hipoglucemiantes, tanto la insulina como las sulfonilureas, deben ser ajustadas para prevenir hiperglucemias sintomáticas sin producir hipoglucemias. La edad puede reducir el aclaramiento de la insulina, pero las dosis requeridas dependen de los niveles de resistencia a la insulina que varían mucho entre los pacientes con diabetes tipo II. La incidencia de hipoglucemias secundarias al uso de sulfonilureas aumenta con la edad. La clorpropamida no está recomendada, ya que los pacientes mayores tienen un riesgo elevado de hiponatremia y porque la prolongada duración de acción del fármaco es peligrosa si existe toxicidad o hipoglucemia.

La **metformina**, una biguanida excretada por el riñón, incrementa la sensibilidad periférica de los tejidos a la insulina y por tanto puede ser eficaz en pacientes mayores, administrada sola o en combinación con sulfonilureas. Sin embargo, no está bien establecida la seguridad y eficacia de tratamientos a largo plazo en pacientes mayores. El riesgo de acidosis láctica, una complicación rara pero grave, aumenta con el grado de insuficiencia renal y con la edad del paciente.

La **troglitazona**, que puede utilizarse con insulina y con hipoglucemiantes orales, sensibiliza los tejidos periféricos a los efectos de la insulina. Los pacientes mayores parece que lo

toleran bien. Sin embargo, la hepatotoxicidad que puede producir obliga a clasificar al fármaco como de reserva. Debe retirarse si la troglitazona no es eficaz (p. ej., reducción de HB A_{1c} por encima del 1%).

La **acarbose**, administrada con los alimentos, reduce las elevaciones posprandiales de la glucosa y en combinación con otros hipoglucemiantes puede ayudar a controlar la glucemia en algunos pacientes. La intolerancia gastrointestinal puede ser un problema.⁹⁴

Como se observa en las tablas anteriores de interacciones la administración conjunta de acarbose con algunos hipoglucemiantes orales e insulina produce hipoglucemia, por lo que se recomienda que los pacientes lleven un control y monitoreo estricto de los niveles de glucosa en sangre por los riesgos que puede causar la combinación.

Otros medicamentos indicados para la diabetes no presentan interacciones farmacéuticas relevantes entre si y es muy común el uso de fármacos combinados, así como el uso de insulina con hipoglucemiantes orales, sin que se reporten interacciones farmacológicas de gran importancia, más que la hipoglucemia, sin embargo esta complicación de la enfermedad o estado inducido por el uso incorrecto de los fármacos, ya sea por la dosis, ajuste de dosis, o por la dieta es muy común, y puede ser sumamente peligrosa en los pacientes, sobre todo en la población geriátrica.

Factores de riesgo de la hipoglucemia en el adulto mayor con diabetes.⁹⁷

- Tratamiento con sulfonilureas o insulina
- Insuficiencia renal
- Disfunción Hepática
- Deterioro Cognitivo
- Neuropatía autonómica y fármacos bloqueadores adrenérgicos
- Nutrición deficiente
- Alcohol
- Fármacos Sedantes
- Regímenes Complejos
- Multifarmacia (polifarmacia)
- Control glucémico estricto
- Hospitalización reciente

TRANSTORNOS FRECUENTES EN LA VEJEZ

Algunos trastornos aparecen casi exclusivamente en la vejez y otros se presentan en todas las edades, aunque son más frecuentes en el anciano. Dichos trastornos suelen coexistir en la vejez.⁹⁴

TRANSTORNOS MULTIPLES

Las personas mayores presentan unas necesidades sanitarias cualitativamente diferentes. En el anciano coexisten un promedio de seis enfermedades, aunque el médico de cabecera puede no ser consciente de la mitad de ellas. La enfermedad de un sistema orgánico debilita a otro sistema, lo que supone el deterioro de ambos y conduce a la enfermedad, la dependencia y, si no se interrumpe, a la muerte. La acumulación de múltiples enfermedades se complica por los inconvenientes sociales, la vulnerabilidad emocional y la pobreza (ya que los pacientes sobreviven a sus recursos y medios de sostén).⁹⁴

Es necesario establecer mecanismos de vigilancia activos debido a que la multiplicidad de trastornos en los ancianos complica el diagnóstico y el tratamiento. La historia, la exploración física y las pruebas de laboratorio permiten la detección de trastornos frecuentes susceptibles de tratamiento (p. ej., anemia ferropénica o por déficit de B₁₂, hemorragia gastrointestinal, diabetes mellitus incontrolada, tuberculosis activa, enfermedades que interfieren con la movilidad, trastornos orales que dificultan la alimentación, defectos visuales y auditivos corregibles, demencia, depresión) que con frecuencia no se diagnostican en el anciano. Es muy importante efectuar con frecuencia una revisión de los fármacos y productos OTC empleados. Una detección precoz permite una intervención rápida, lo que permite prevenir el deterioro y mejorar la calidad de vida a través de medidas menos drásticas y costosas.⁹⁴

El cuidado de las personas mayores con múltiples trastornos requiere una gran habilidad diagnóstica, analítica, sintética e interpersonal. Con frecuencia la familiarización del médico con la conducta y la historia del paciente (incluyendo su estado mental) es la base de un reconocimiento precoz de un trastorno, lo que permite tomar decisiones que pueden suponer un ajuste del estilo de vida. Con frecuencia, los primeros signos de una enfermedad física todavía en fase tratable son mentales y emocionales, lo que tiende a confirmar el estereotipo de "senilidad" y dificulta el diagnóstico y el tratamiento si se acepta como tal.⁹⁴

Cuando coexisten múltiples trastornos, el reposo en cama, la cirugía y los fármacos pueden ser desastrosos si no se integran y se controlan escrupulosamente. El reposo en cama es una causa de morbilidad en el anciano: el reposo total en cama conduce a una pérdida de un 5 a 6% de masa muscular y fuerza por día. El tratamiento de un trastorno sin tratar sus asociados puede acelerar el deterioro.⁹⁴

Desafortunadamente, la información que existe sobre el uso de fármacos en los ancianos es una mera extrapolación de los estudios realizados en los adultos jóvenes, por lo que es inexacta si no se tienen en cuenta determinados cambios fisiológicos que aparecen con la edad. La edad por si misma no es un factor de riesgo independiente sino la asociación de varios factores lo que provoca mayor número de reacciones adversas a medicamentos en la personas de edad.⁹⁸

Con la edad se produce una disminución en el aclaramiento renal y alteraciones del metabolismo hepático, que pueden prolongar la vida media de algunos fármacos, lo que requerirá un ajuste de la dosis. Es importante recordar que tres cuartos de las reacciones adversas a medicamentos son dependientes de las dosis.⁹⁸

En cuanto al sexo, en diferentes estudios se ha comprobado que las mujeres consumen mayor número de fármacos (en promedio 5.7 siendo la media general 3.2).

La polifarmacia, provocada por patología o síntomas múltiples, y en ocasiones por la consulta a varios especialistas, es uno de los factores más importantes, existiendo el peligro de la duplicación de principios activos. No es despreciable el uso de fármacos “no preescritos” y que se compran libremente. Se ha sugerido que tres fármacos es el número máximo que un paciente podría manejar correctamente sin embargo se sabe que se prescribe más a los ancianos (12.8 fármacos/año) que los jóvenes (6.7 fármacos/año) y que la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos aumenta exponencialmente con el número de fármacos: 4% cuando se toman hasta cinco fármacos; 10% cuando se toman de 6- 10 fármacos y 28% cuando se toman de 11-15 fármacos. En el hospital el 30% de los ancianos toman más de 5 fármacos y casi la mitad recibe hipnóticos o sedantes. En residencias asistidas, los ancianos toman en promedio siete fármacos (el 30% toma más de ocho).⁹⁸

CAPITULO VI DISCUSIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACEUTICAS EN EL ANCIANO

La prescripción inadecuada está considerada como el primer factor causal pues es responsable del 50% de las reacciones adversas a medicamentos. Se consideran fármacos inadecuados los que tienen contraindicación absoluta, los que son innecesarios, los utilizados en dosis excesivas, durante demasiado tiempo, sin control adecuado, en ausencia de un diagnóstico o en anticipación a una reacción adversa de otro fármaco.⁹⁸

La falta de cumplimiento del tratamiento se sitúa entre el 35 y el 50% en los ancianos.

El estado nutricional y la ingesta de alcohol son dos factores que hay que tener en cuenta. La albúmina es la proteína más importante de transporte y disminuye en los pacientes mal nutridos y en los hospitalizados.⁹⁸

La diabetes mellitus se define como un conjunto de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que se produce cuando existe la deficiencia absoluta o relativa de insulina, que a su vez se manifiesta como hiperglucemia. Las funciones principales de la insulina son las de favorecer la captación de glucosa por parte de los tejidos periféricos que son sensibles a ella y la inhibición de la producción hepática de glucosa. Cuando estos mecanismos fallan se elevan los niveles de glucosa en sangre, o que por varios mecanismos se induce la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a distintos niveles, las cuales son las causas del deterioro de la calidad de vida de los pacientes que padecen de esta enfermedad.⁹⁹

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 varía de acuerdo al grupo étnico estudiado. El promedio mundial es de aproximadamente 4 a 5% de la población general.¹²

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundial; es la enfermedad endocrina más frecuente en todo el mundo y se ha consolidado como causa importante de muerte y discapacidad.¹⁰⁰

La encuesta nacional de salud (ENSA, 2000) mostró prevalencia global del 10.7%, ésta predominó en el sexo masculino.¹⁰¹

Hasta el 2004 la diabetes mellitus en México es la segunda causa de muerte con un 16.3% de defunciones generales entre población de 30 a 64 años de edad, siendo los hombres menos afectados con un porcentaje global de 13.3%, mientras que las mujeres son afectadas hasta en un 21.1%.¹⁰²

Hasta el 2004 en México la diabetes mellitus ocupa el segundo lugar en causa de defunciones en personas mayores de 65 años, siendo de igual manera más afectada la población femenina.¹⁰²

El tratamiento de la diabetes mellitus debe ir encaminado en forma inicial a la corrección de los factores de riesgo, esto es el sobrepeso y la inactividad física. Si existe el consumo de algún fármaco que predisponga a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, éste de ser posible, debe suspenderse o cambiarse por otro que no afecte la homeostasis de los carbohidratos.¹²

El tratamiento inicial y piedra angular del mismo, será una dieta encaminada a conseguir la pérdida de peso, principal factor que condiciona la resistencia a la insulina. Asimismo, esta medida disminuye el riesgo de padecer otras enfermedades como son: la hipertensión arterial o la dislipidemia.¹²

Cuando estas medidas no son suficientes para lograr el control de la diabetes ya sea por no ser efectivas o por falta de apego del paciente, es necesario el uso de fármacos con actividad hipoglucemiante.¹²

Las Sulfonilureas son fármacos que inducen la secreción de insulina en la célula pancreática. Los más utilizados son los de primera generación (Clorpropamida y tolbutamida). El riesgo más importante de estos medicamentos es el desarrollo de hipoglucemia que puede estar relacionada en su duración con la vida media del fármaco que la indujo. Se indican en pacientes con peso cercano al ideal o menor a éste. Ya que otro efecto indeseable es la hiperinsulinemia que puede incrementar el peso y a su vez, la resistencia a la insulina.¹⁰³

Otro grupo de fármacos son las biguanidas representadas por metformina. Su mecanismo de acción es disminuir la resistencia a la insulina, parece también disminuir la absorción intestinal de monosacáridos y tener efectos benéficos en el perfil de lípidos. Se indica en pacientes con sobrepeso y que no presentan compromiso importante en órganos como el hígado, riñón o corazón, ya que en pacientes con función anormal de éstos, el riesgo de desarrollar acidosis láctica y pérdida de peso.¹⁰⁴

Los inhibidores de alfa glucosidasa como la acarbosa y el miglitol, disminuyen la absorción de monosacáridos a nivel intestinal. Son útiles en pacientes en donde se identifica la dieta como causa del descontrol.¹⁰⁵

Las tiazolidinedionas funcionan disminuyendo la resistencia a la insulina.

Las meglitinidas aumentan la secreción de insulina en forma rápida.

De todos estos fármacos se han utilizado mezclas muy variadas, siempre cuando la terapéutica farmacológica inicial no ha dado resultado. Las mezclas más comunes son la sulfonilureas con la biguanidas, las cuales tienen ventaja de actuar sobre dos mecanismos distintos, sobre la secreción de insulina y sobre la sensibilidad, que en la mayor parte de los pacientes diabéticos, coexisten al momento del desarrollo de la diabetes. Algunos autores han propuesto esta mezcla como terapia inicial y no hasta que ocurra la falla secundaria con alguno de ellos.¹⁰⁶

En los pacientes en los que la terapia farmacológica no ha sido suficiente para lograr el control de la glucosa, se debe utilizar insulina ya sea combinada con algunos de estos fármacos o en forma aislada.

Las complicaciones crónicas detectadas se deberán tratar en forma oportuna y adecuada, generalmente con apoyo de especialistas.

TABLA 23: RELACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA DIABETES MELLITUS QUE INDICAN LAS DOSIS O AJUSTES PARA PACIENTES GERIATRICOS.^{93,}

95, 96

TIPO	MEDICAMENTO	INDICACION PARA GERIATRIA	DISPONIBLE EN EL MERCADO
Sulfonilureas	Tolbutamida	No indica.	Solo.
	Clorpropamida	Inicio con dosis menor a la indicada, ajuste de dosis.	Solo y combinado con metformina.
	Tolazamida		No comercial en México.
	Gliburida (glibenclamida)	Dosis igual que para adultos jóvenes.	Solo y combinado con metformina y fenformina.
	Glipizida	Dosis inicial menor y ajuste de dosis.	Solo.
	Glicazida	Dosis inicial menor y ajuste de dosis.	Solo.
	Glimepirida	No indica.	Solo y combinado con metformina.
Meglitinidas	Repaglinida	No indica.	Solo.
Derivados de D-fenilalanina	Nateglinida	No es necesario ningún ajuste de dosis por la edad.	Solo.
Biguanidas	Metformina	No indica.	Solo y combinado con Rosiglitazona, glibenclamida, glimepirida y clorpropamida.
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ancianos.	Solo.
	Rosiglitazona	No se requiere ajuste de dosis.	Solo y combinado con metformina.
Inhibidores de alfa glucosidasas	Acarbosa	La dosis se debe ajustar individualmente ya que la eficacia y la tolerabilidad difiere de un paciente a otro. No indica dosis geriátrica.	Solo.
	Miglitol	No es necesaria la modificación de la dosis normal para adultos.	Solo.
Insulinas	Insulina humana	No indica. La dosis será determinada individualmente por el médico en función de sus requerimientos.	Sola y combinada con Insulina Isófana.
	Insulina Isófana	No indica. La dosis será determinada individualmente por el médico en función de sus requerimientos.	Sola y combinada con Insulina Humana.
	Insulina lispro.	No indica. El médico deberá determinar la dosificación de acuerdo con las necesidades del paciente.	Sola.
	Insulina Determir	Ajuste de dosis en pacientes geriátricos con deterioro renal o hepático.	Sola

De acuerdo a la relación de la tabla anterior; acerca de los fármacos utilizados para diabetes se puede observar claramente que la mayoría de estos no indica el uso en geriatría, y de manera global indican que el uso debe estar sujeto a variaciones de acuerdo a los niveles de glucosa que se obtienen al inicio y durante el tratamiento, así como por una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa, diurna y posprandial. En México esto resulta un serio problema, ya que para un anciano resulta muy difícil mantener un control, por diversas razones (nivel económico, nivel cultural, falta de atención medica inmediata, atención familiar, etc.) este mismo problema refleja dificultades al momento de la prescripción y del seguimiento de la propia enfermedad, ya que en ocasiones puede presentarse una hipoglucemia consecuente de la dieta, de las interacciones de los fármacos, o dosis no ajustadas de los mismos.

La información con la que se cuenta para prescribir los fármacos hipoglucemiantes en general, indican las dosis adecuadas para, niños y adultos y no se considera ajuste de dosis para la población geriátrica, lo cual representa un grave problema ya que un gran porcentaje de enfermos diabéticos son de la tercera edad. Quienes a la vez sufren no solo de una, si dos o hasta seis enfermedades simultaneas, aunado a esto no todas ellas presentan sintomatología como para ser evaluadas y tratadas: pero cuando es así ocurren frecuentemente efectos adversos e interacciones medicamentosas, provocando en los pacientes diabéticos hipoglucemias severas que dejan secuelas y también pueden llegar a decesos.

En las fuentes consultadas para la elaboración de esta revisión monográfica, no se encontraron datos que muestren claramente que las dosis manejadas a adultos puedan llegar a causar efectos indeseables en la respuesta al tratamiento, ya que en la mayoría de la información disponible indica que se debe ajustar la dosis en base a la respuesta encontrada de manera individual así como el manejo una dieta, también individual.

Sin embargo varios autores no recomiendan el uso de algunos hipoglucemiantes orales, por los efectos secundarios que estos pueden provocar, por ejemplo: la clorpropamida (por el riesgo de provocar acidosis láctica a largo plazo), las tiazolidinedionas (por el posible riesgo de hepatotoxicidad) y la metformina (contraindicada en daño renal, en ocasiones de difícil evaluación).

También se encontró que no hay interacciones medicamentosas con el tratamiento conjunto de dos hipoglucemiantes, con insulina y de hipoglucemiantes orales combinados en pacientes con diabetes mellitus, pero si hay interacciones con otro tipo de medicamentos. Se encontró que la acarbosa combinada con cualquier otro hipoglucemiante, puede causar hipoglucemia. Por tanto se debe reservar el uso combinado de acarbosa en el tratamiento de la diabetes mellitus.

CONCLUSIONES

- En el desarrollo del tema, en la dispensación de medicamentos para pacientes geriátricos con diabetes mellitus, se encontró que la acarbosa combinada con otro hipoglucemiante puede provocar hipoglucemias severas, mientras que en general los medicamentos hipoglucemiante combinados con corticoesteroides y diuréticos pueden provocar un efecto inverso al ocasionar hiperglucemias graves.
- Se encontró que en general la respuesta para cada medicamento hipoglucemiante varía de persona en persona, por tanto debido a la condición física de los pacientes geriátricos si se aconseja hacer un ajuste de dosis de acuerdo al peso, otros trastornos orgánicos y considerando además otras enfermedades que se pueden presentar en el mismo paciente.
- Se encontró que puede haber control de la diabetes mellitus en los pacientes geriátricos inclusive con combinaciones de hipoglucemiantes orales, así como de hipoglucemiantes orales con insulina, ya que no presentan interacciones medicamentosas entre ellos (a menos de que se traten de hipoglucemiantes de la misma familia).
- Se puede ejemplificar como medicamento “seguro” siempre bajo vigilancia médica y con seguimiento de la glucemia en sangre para seguir evaluando la respuesta individual de los pacientes geriátricos, a: Sulfonilureas (descartando a la clorpropamida), Repaglinida, Nateglinida, Acarbosa, Miglitol, y todos los tipos de Insulinas.
- Se propone como plan a seguir para el control de la hiperglucemia; un plan terapéutico lo más sencillo posible con pocos fármacos y pocas tomas diarias para facilitar al anciano su correcta realización, seguir una dieta adecuada como apoyo y complemento del tratamiento farmacológico, proponer y tratar de que tengan actividad física y estar en constante supervisión médica para prevenir las complicaciones microvasculares y los riesgos cardiovasculares.

Es importante para los farmacéuticos conocer la amplitud y las extrapolaciones que se les puede hacer a los estudios farmacológicos y de bioequivalencia de los fármacos para poder incluir resultados confiables y hacen indicaciones acerca de las dosis para la población geriátrica. De esta manera los médicos podrían prescribir los medicamentos de manera más confiable sin que por las dosis o los tipos de fármacos puedan provocar, interacciones, efectos adversos, intoxicaciones, etc. y así, tener más opciones en el manejo de los pacientes y poder mejorar la calidad de vida de nuestros ancianos enfermos.

GLOSARIO DE TERMINOS

Absorción: en fisiología) el paso de sustancias a través de los tejidos y al interior de éstos, como el paso de las moléculas alimentarias digeridas al interior de las células intestinales, o bien el paso de líquidos al interior de los túbulos renales. Algunos tipos de absorción son: absorción cutánea, absorción de aglutininas, absorción externa, absorción intestinal, absorción parenteral y absorción patológica.

Absorción de fármaco: Proceso mediante el cual un fármaco pasa desde el músculo, el tracto digestivo u otro lugar de entrada en el organismo hasta el sistema circulatorio y el tejido u órgano donde actúa.

Acetilcolina: (ACh) Sustancia neurotransmisora ampliamente distribuida en los tejidos corporales, cuya función esencial es mediar la actividad sináptica del sistema nervioso. Su fase activa es transitoria, ya que es destruida rápidamente por la acetilcolinesterasa. La actividad de la acetilcolina puede ser bloqueada también por la atropina en los puntos de unión de las fibras nerviosas con las glándulas y con el tejido muscular liso.

ADH: Hormona Antidiurética, vasopresina.

Aldosterona: Hormona esteroidea producida por la corteza suprarrenal encargada de regular el equilibrio de sodio y potasio en la sangre.

Alzheimer: Demencia presenil que se caracteriza por un deterioro intelectual profundo y masivo que va acompañado de una desorientación temporoespacial.

Analgésicos: fármaco que atenúa el dolor. Los analgésicos narcóticos actúan sobre el sistema nervioso central, alterando la percepción del dolor; se suelen utilizar cuando el dolor es intenso. Los analgésicos no narcóticos actúan en el lugar del dolor, no producen tolerancia ni dependencia y no alteran la percepción del paciente; se utilizan cuando el dolor es leve a moderado.

Anciano: Persona mayor (habitualmente mayor de 75 años).

Anemia ferropénica: Anemia hipocrómica microcítica, producida por un aporte inadecuado del hierro necesario para sintetizar hemoglobina y caracterizada por palidez, fatiga y debilidad. La insuficiencia de hierro puede ser debida a un aporte inadecuado de hierro en la dieta, a una escasa absorción de éste por el sistema digestivo o a pérdida crónica de sangre.

Angiotensina: Polipéptido que circula por la sangre produciendo vasoconstricción, aumento de la presión arterial y liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. La angiotensina se forma por acción de la renina sobre el angiotensinógeno, que es una alfa-2-globulina sintetizada en el hígado y que circula constantemente por el torrente sanguíneo.

Antagonistas: (en fisiología) cualquier agente, como puede ser un fármaco o un músculo, que ejerce una acción opuesta a la de otro, o bien compite con él por los mismos receptores. Algunos tipos de antagonistas son: antagonistas asociados, antagonistas directos, antagonistas de los narcóticos y antimetabolitos.

Anticoagulantes: relativo a una sustancia que impide o retrasa la coagulación de la sangre. La heparina, obtenida a partir del hígado y los pulmones de animales domésticos, es un potente anticoagulante que impide la síntesis de tromboplastina, la conversión de protrombina en trombina y la formación de fibrina a partir de fibrinógeno.

Aparato gastrointestinal: Relativo o perteneciente a los órganos del tracto GI, desde la boca hasta el ano.

Aparato genético: perteneciente a la genética o a la herencia.

Aparato genito urinario: órganos urinarios y genitales y estructuras asociadas que se desarrollan en el feto para formar los riñones, los uréteres, la vejiga, la uretra y las estructuras genitales en los hombres y en las mujeres.

Apendicitis: Inflamación generalmente aguda del apéndice vermiforme que si no se diagnostica a tiempo da lugar a perforación y peritonitis. El síntoma más frecuente es dolor constante en el cuadrante inferior derecho del abdomen alrededor del punto de McBurney; el paciente describe su comienzo como un dolor intermitente localizado en el mesogastrio. Para aliviar el dolor el enfermo dobla sus rodillas, lo cual disminuye la tensión de la musculatura abdominal. La apendicitis se caracteriza por vómitos, fiebre de bajo grado entre 37,2 °C y 38,8 °C, leucocitosis, dolor de rebote y disminución o ausencia de ruidos intestinales. La apendicitis es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio del sexo masculino.

Arritmia: Desviación del patrón normal en los latidos cardíacos. Algunos tipos de arritmias son la arritmia sinusal, el bloqueo cardíaco, fibrilación auricular y el aleteo o flúter auricular.

Arterioesclerosis: Trastorno arterial frecuente caracterizado por engrosamiento, pérdida de elasticidad y calcificación de la pared de las arterias, dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo, en particular del que se dirige al cerebro y a las extremidades inferiores. Esta alteración se suele desarrollar como consecuencia del envejecimiento, así como en relación con ciertos trastornos como la hipertensión, la nefrosclerosis, la esclerodermia, la diabetes y la hiperlipidemia.

Artritis: Inflamación de las articulaciones, que se caracteriza por dolor y tumefacción.

Artrosis: Afección crónica degenerativa de las articulaciones.

Atrofia: Desgaste o disminución del tamaño o de la actividad fisiológica de una parte del cuerpo, como consecuencia de una enfermedad o de otros factores. Puede producirse atrofia en un músculo esquelético como consecuencia de la falta de ejercicio físico o como resultado de una enfermedad neurológica o musculoesquelética. Las células del cerebro y del resto del sistema nervioso central pueden sufrir atrofia en edades avanzadas, debido a la disminución del flujo sanguíneo hacia esas áreas.

Audición: Sentido especial que permite la percepción del sonido. Es la función más importante del oído.

Autoanticuerpos: Inmunoglobulina que reacciona contra un constituyente normal del cuerpo, como el material nuclear en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Existen autoanticuerpos contra las células parietales gástricas en la anemia perniciosa, contra las plaquetas en la trombocitopenia autoinmune y contra los antígenos de la superficie de los hematíes en la anemia hemolítica autoinmune.

Autoinmunidad: Estado o situación anómala en la que el cuerpo reacciona contra los elementos que constituyen sus propios tejidos. La autoinmunidad puede dar lugar a hipersensibilidad y a enfermedades autoinmunes.

Automedicación: Uso de medicamentos que realiza un enfermo sin prescripción médica.

Autopsia: Examen posmortem que se realiza para confirmar o para determinar la causa de la muerte.

Bronconeumonía: Inflamación aguda de los pulmones y bronquiolos, caracterizada por escalofríos, fiebre, elevación de las frecuencias del pulso y respiratoria, respiración bronquial, tos con esputo hemoptoico purulento, dolor torácico intenso y distensión abdominal. Esta enfermedad es habitualmente resultado de la extensión de la infección bacteriana desde el tracto respiratorio superior al tracto respiratorio inferior.

Bronquitis: Inflamación aguda o crónica de la mucosa del árbol traqueobronquial. La bronquitis aguda se caracteriza por tos productiva, fiebre, hipertrofia de las estructuras secretoras de moco y dolor de espalda. Está causada por la extensión de las infecciones virales de vías respiratorias superiores a los bronquios, y a menudo se encuentra a la vez o después de infecciones de la infancia del tipo del sarampión, tos ferina, difteria y fiebre tifoidea.

Cálculos vesicales: reunión de partículas en una masa sólida que se desarrolla en la vejiga.

Cáncer: neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido vecino y a metastatizar a distancia.

Capacidad respiratoria máxima: Cantidad de gas intercambiado por minuto mediante una respiración con la máxima frecuencia y profundidad.

Cardiopatía: Enfermedad del corazón.

Cardiopatía isquémica: Proceso patológico del miocardio producido por la falta de oxígeno en las células musculares del corazón.

Catabolismo: Proceso metabólico complejo en el que se libera energía para ser utilizada en el desarrollo de funciones, almacenamiento de energía o en la producción de calor mediante la destrucción por parte de las células vivas, de sustancias complejas para formar compuestos simples.

Cataratas: Trastorno progresivo del cristalino caracterizado por la pérdida de transparencia. Se observa una opacidad gris blanquecina en el cristalino, por detrás de la pupila. La mayoría de las cataratas está provocada por cambios degenerativos que se producen sobre todo después de los 50 años.

Catecolaminas: Cualquier compuesto simpaticomimético constituido por una molécula de catecol y la porción alifática de una amina. Algunas catecolaminas son producidas de forma natural por el cuerpo y actúan como neurotransmisores. Las catecolaminas también se sintetizan para ser utilizadas como fármacos para el tratamiento de diversos trastornos como la anafilaxia, el asma, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión. Algunas catecolaminas endógenas importantes son la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina.

Ceguera: total privación de la vista.

Célula: Elemento fundamental de los tejidos vivos. Las células eucariotas están constituidas por un núcleo, el citoplasma y los organelos rodeados por la membrana citoplasmática. Dentro del núcleo se halla el nucléolo y los gránulos de cromatina que constituyen los cromosomas. Los organelos citoplasmáticos son el retículo endoplásmico, los ribosomas, el aparato de Golgi, las mitocondrias, los lisosomas y el centrosoma. Las células procariotas son similares pero carecen de núcleo. La especialización de los tejidos corporales refleja la especialización de la estructura y función de las células que los constituyen.

Células B: Tipo de linfocito que se origina en la médula ósea. Precursor de las células plasmáticas tras una estimulación antigénica adecuada, es uno de los dos tipos de linfocitos que desempeñan un papel principal en la respuesta inmunológica.

Células linfoides: Linfocito maduro presente en el tejido de las glándulas linfáticas.

Células miocárdicas: células del miocardio en forma de fibras estriadas y actúan para la contracción del corazón.

Células T: Linfocito circulante de pequeño tamaño producido en la médula ósea, que madura en el timo o como resultado de la exposición a la timosina segregada por el timo. Las células T, que viven durante años, tienen diferentes funciones, pero principalmente son mediadoras de las respuestas inmunes celulares, tales como el rechazo de un injerto y la hipersensibilidad retardada. Una clase de célula T, la célula T colaboradora, influye en la producción de anticuerpos por las células B; la célula T supresora suprime la actividad de las células B.

Cerebro: Porción mayor y superior del encéfalo, dividida por un surco central en los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, unidos por el cuerpo calloso. Las estructuras internas de los hemisferios se unen con las del diencéfalo y se comunican con el tronco del encéfalo a través de los pedúnculos cerebrales. El cerebro desempeña funciones sensoriales, funciones motoras y funciones de integración menos definidas asociadas con diversas actividades mentales. Algunos de los procesos que están controlados por el cerebro son la memoria, el lenguaje, la escritura y la respuesta emocional.

Ciclos circadianos: perteneciente a los fenómenos que ocurren a intervalos aproximados de 24 horas, como algunos fenómenos fisiológicos.

Clorhidria: Concentración excesiva de ácido clorhídrico en el estómago.

Cognoscitiva: Relativo al proceso mental de comprensión, juicio, memorización y razonamiento, en contraposición a los procesos emocionales o volitivos.

Colágeno: Proteína formada por haces de finas fibrillas reticulares, que se combinan para formar las fibras inelásticas blancas brillantes de los tendones, ligamentos y fascias.

Colesterol: Alcohol esteroideo cristalino liposoluble presente en aceites y grasas animales y en la yema de huevo, que está ampliamente distribuido por todo el organismo, especialmente en la bilis, sangre, tejido cerebral, hígado, riñones, glándulas suprarrenales y vainas de mielina de las fibras nerviosas. Facilita la absorción y el transporte de los ácidos grasos y actúa como precursor en la síntesis de vitamina D en la superficie de la piel así como en la síntesis de diversas hormonas esteroideas. La elevación de la concentración de colesterol sérico puede estar asociada a la patogénesis de la arteriosclerosis.

Concavalina: Hemaglutinina aislada a partir de la harina de judías que reacciona con los poliglucosanos de la sangre de mamíferos produciendo aglutinación.

Conducto auditivo externo: Conducto desde el oído externo hasta la membrana timpánica.

Corteza cerebral: Lámina fina de sustancia gris localizada en la superficie de los hemisferios cerebrales, que cubre las circunvoluciones, de tal forma que cerca de dos tercios de su superficie está incluida en las fisuras. Integra las funciones mentales más superiores, la movilidad general, las funciones viscerales, la percepción y las reacciones conductuales.

Cristalino: Describe la materia con una forma cristalina regular. Las sustancias cristalinas tienen un intervalo de punto de fusión muy estrecho.

Cromosoma: Cada una de las estructuras filiformes del núcleo de una célula que participa en la transmisión de información genética. Cada cromosoma está constituido por una doble cadena de la nucleoproteína ácido desoxirribonucleico (ADN), que está enrollado en forma de hélice y unido a una proteína básica, generalmente una histona. Los genes, que contienen el material genético que controla los caracteres hereditarios, están dispuestos adoptando un patrón lineal a lo largo de toda la longitud de cada cadena de ADN.

Cronicidad: Relativo a la situación de ser crónico.

Crónico: (de una enfermedad o trastorno), que se desarrolla lentamente y persiste durante un largo período de tiempo, generalmente el resto de la vida del sujeto.

Déficit: Deficiencia o diferencia con respecto a lo normal, como el déficit de oxígeno, que es causa de hipoxia.

Degeneración macular senil: pequeñas zona pigmentadas o manchas que parecen separadas o diferentes del tejido que la rodea, por ejemplo manchas en las manos.

Degenerativo: Relativo a la degeneración o el cambio hacia una forma inferior o disfuncional.

Deletereo: Relativo a algo que es peligroso o perjudicial.

Demencia: Proceso mental orgánico progresivo caracterizado por la desintegración crónica de la personalidad, confusión, desorientación, estupor, deterioro de la capacidad y función intelectual, y alteración del control de la memoria, juicio e impulsos.

Depresión: alteración de la conducta caracterizada por sentimientos de tristeza, desesperación o descorazonamiento, secundaria a una tragedia o pérdida personal y proporcional a la misma.

Desgarre de esfínter: ruptura de la banda circular de fibras musculares que estrecha un paso o cierra una abertura natural del cuerpo, como el esfínter anal externo, que cierra el ano.

Deshidratación: pérdida excesiva de agua por los tejidos corporales. La deshidratación se acompaña de alteración del equilibrio de electrolitos esenciales, sobre todo sodio, potasio y cloro. Los signos de deshidratación son: escasa turgencia de la piel, piel seca y roja, oliguria, irritabilidad y confusión.

Diabetes: Trastorno caracterizado por la excreción exagerada de orina. Este exceso se puede deber a un déficit de hormona antidiurética (ADH), como en la diabetes insípida, o puede tratarse de la poliuria provocada por la hiperglucemia que acompaña a la diabetes mellitus.

Diagnostico: Trastorno caracterizado por la excreción exagerada de orina. Este exceso se puede deber a un déficit de hormona antidiurética (ADH), como en la diabetes insípida, o puede tratarse de la poliuria provocada por la hiperglucemia que acompaña a la diabetes mellitus.

Dinámica: que tiende a cambiar o que insta al cambio, como la relación dinámica enfermero-paciente.

Disfunción máxima: Incapacidad para funcionar con normalidad.

Dislipidemia: aumento del colesterol así como de otras grasas en la sangre, por encima de sus valores normales.

Disnea: Falta de aliento o dificultad para respirar que pueden producir ciertos procesos cardíacos, ejercicios extenuantes o ansiedad.

Dispepsia: Vago sentimiento de molestia en el epigastrio, que se nota después de comer. Se tiene una sensación desagradable de plenitud, pirosis, flatulencia y náuseas.

Distribución: Localización de las medicaciones en varios órganos y tejidos después de la administración. La concentración de los fármacos altamente hidrosolubles puede ser mayor en personas ancianas, deshidratadas o febriles porque tienen menos agua corporal total para la dilución de la sustancia. A medida que la masa muscular magra disminuye y aumenta la grasa corporal, los fármacos que se distribuyen principalmente en la grasa corporal tienen un efecto más prolongado.

Diverticulosis: Presencia de herniaciones en forma de bolsa a través de la capa muscular del colon, particularmente del colon sigmoide.

DNA: Gran molécula de ácido nucleico que se encuentra principalmente en el núcleo celular; es portadora de la información genética. La información genética está codificada en una secuencia de subunidades moleculares nitrogenadas de esa molécula.

Dolor torácico: Síntoma físico que requiere una evaluación y diagnóstico inmediatos. El dolor torácico puede ser síntoma de enfermedad cardíaca, como angina de pecho, infarto de miocardio o pericarditis, o de enfermedad pulmonar, como pleuritis, neumonía o embolismo o infarto pulmonar. El origen del dolor torácico también puede ser musculoesquelético, GI o psicógeno.

Dosis mínima eficaz: La cantidad más pequeña de un fármaco u otra sustancia necesaria para producir un efecto deseado o especificado. A causa de las variaciones individuales en la respuesta farmacológica, la dosis mínima para una persona puede ser excesiva o bien insuficiente para otro paciente.

Ectropión: Eversión, casi siempre del párpado, quedando expuesta la conjuntiva que tapiza el párpado y parte del globo ocular. El proceso puede afectar sólo al párpado inferior o a ambos párpados.

Efecto secundario: resultado inesperado por el uso de un fármaco.

Elasticidad pulmonar: Capacidad de un tejido para recuperar su forma y tamaño original después de haber sido estirado, apretado o deformado de otra forma.

Eliminación: Excreción; Proceso de eliminación o liberación de sustancias por parte de los órganos o tejidos del organismo como parte de la actividad metabólica normal. La excreción suele comenzar a nivel celular.

Endocarditis: Trastorno que afecta al endocardio y las válvulas cardíacas, caracterizado por lesiones producidas por diversas enfermedades. Son tipos de endocarditis la endocarditis bacteriana, la endocarditis trombótica no bacteriana y la endocarditis de Libman-Sacks. Sin tratar, todos los tipos de endocarditis son rápidamente mortales.

Endocrina: Pertenciente o relativo a un proceso en el que un grupo de células secretan hacia la circulación sanguínea o linfática una sustancia que tiene efectos específicos sobre los tejidos de otras partes del cuerpo.

Endocrino gonadal: Red de glándulas sin conducto y otras estructuras, ovarios y testículos, que elaboran y secretan hormonas directamente en el torrente sanguíneo, influyendo en la función de los órganos diana específicos

Endógeno: que se origina en el interior del organismo o que se produce por causas internas, como la enfermedad producida por la alteración estructural o funcional de un órgano o sistema.

Enfermedades carenciales: que se origina en el interior del organismo o que se produce por causas internas, como la enfermedad producida por la alteración estructural o funcional de un órgano o sistema.

Enfisema: Alteración del aparato pulmonar, caracterizado por la hiperinsuflación y por los cambios destructivos de las paredes alveolares, que produce la pérdida de elasticidad pulmonar y una disminución de los gases. En la tercera edad, las membranas alveolares se atrofian y pueden colapsarse, dando lugar a grandes zonas llenas de aire, lo que disminuye la superficie total de las membranas pulmonares.

Entropión: Torsión hacia dentro, normalmente un proceso en el que el párpado se vuelve hacia el interior del ojo.

Epidemiología: Estudio de la presentación, distribución y causas de las enfermedades humanas.

Estasis venosa: Trastorno en el cual el flujo normal de sangre a través de una vena está enlentecido o detenido.

Estreñimiento: dificultad para el paso de las heces o paso incompleto o infrecuente de heces compactas. Entre las causas orgánicas están la obstrucción intestinal, la diverticulitis y los tumores. En los ancianos y en pacientes encamados puede producirse un deterioro funcional del colon con dificultad para responder a la urgencia de defecar.

Estrés: Cualquier factor emocional, físico, social, económico o de otro tipo, que requiere una respuesta o un cambio, como la deshidratación, que puede provocar un aumento de la temperatura corporal, o la separación de los padres, que puede provocar el llanto en un niño pequeño.

Estrógeno: Uno de los grupos de compuestos de hormonas esteroideas que promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Los estrógenos humanos se sintetizan en los ovarios, en la corteza suprarrenal, en los testículos y en la unidad fetoplacentaria. Durante el ciclo menstrual, los estrógenos capacitan al tracto genital femenino para la fertilización, implantación y nutrición del embrión precoz.

Etiología: estudio de todos los factores implicados en el desarrollo de una enfermedad, incluyendo la susceptibilidad del paciente y la naturaleza de la enfermedad.

Etiológico: causa de una enfermedad.

Euglucemiantes; o antihiperoglucemiantes, forma correcta de nombrar a los hipoglucemiantes.

Exacerba: Aumento de la gravedad de una enfermedad o trastorno señalado por una mayor intensidad de los signos y síntomas del paciente que está en tratamiento.

Exponencial: dícese de la cantidad que esta elevada a una potencia cuyo exponente es variable o desconocido.

Extracelular: Que se produce fuera de la célula o tejido celular, o en cavidades o espacios entre las capas celulares o entre los grupos de células.

Fármaco: Cualquier sustancia que se toma por boca, se inyecta en el músculo, la piel, un vaso sanguíneo o una cavidad corporal, o que se aplica de forma tópica, para tratar o prevenir una enfermedad o proceso.

Farmacocinética: estudio de la acción de los fármacos en el organismo, es decir, las vías y mecanismos de absorción y excreción, la velocidad a la que comienza la acción de un fármaco y la duración del efecto, la biotransformación de la sustancia en el organismo y los efectos y vías de excreción de los metabolitos del fármaco.

Farmacodinamia: Estudio del modo de acción de un fármaco sobre un organismo vivo, como la respuesta farmacológica observada en relación con la concentración del fármaco en un lugar activo del organismo.

Farmacología: Estudio de la preparación, propiedades, usos y acciones de los fármacos.

Fenómeno: Signo que se asocia con frecuencia a una enfermedad o proceso específico y que, por tanto, tiene importancia diagnóstica.

Fibrilación auricular: Trastorno caracterizado por contracciones rápidas y desordenadas de la aurícula que dan lugar a una respuesta ventricular de 130 a 150 latidos por minuto.

Fibroblastos: Célula plana, alargada, indiferenciada del tejido conectivo, que origina diversas células precursoras, como el condroblasto, el colagenoblasto y el osteoblasto, que forman el tejido fibroso, de unión y soporte del cuerpo.

Fiebre (agujas, mesetas u ondulante): Elevación anormal de la temperatura corporal por encima de 37 °C, como consecuencia de una enfermedad.

Filtración glomerular: Proceso renal mediante el que se filtra el líquido de la sangre a través de los capilares del glomérulo y del espacio urinario de la cápsula de Bowman.

Fisiología: estudio de los procesos y funciones del cuerpo humano.

Fisiológico: Perteneciente a la fisiología, en particular a las funciones normales en contraposición a las patológicas.

Fitohemaglutinina: Hemaglutinina obtenida a partir de una planta, en concreto la lectina obtenida de la alubia roja.

Flujo sanguíneo renal: Volumen total de sangre que circula por las arterias renales. El FSRT de un adulto normal es de 1.200 ml por minuto.

Fractura: Lesión traumática de un hueso en la que se interrumpe la continuidad del tejido óseo.

Frecuencias: número de repeticiones de cualquier fenómeno en un determinado período de tiempo, como el número de latidos por minuto.

FSH (hormona folículo estimulante): Gonadotropina segregada por el lóbulo anterior de la hipófisis, que estimula el crecimiento y la maduración de los folículos de De Graaf en el ovario y promueve la espermatogénesis en el varón.

Ganglios basales: Islotes de sustancia gris situados dentro de ambos hemisferios cerebrales, los más importantes de los cuales son el núcleo caudado, el putamen y el pálido.

Gasto cardíaco: Volumen de sangre bombeado por los ventrículos cardíacos. El corazón normal de un sujeto adulto en reposo genera un gasto cardíaco de 2,5 a 4 l de sangre por minuto.

Gene: Unidad biológica de material genético y herencia. Se considera que es una secuencia determinada de ácidos nucleicos dentro de una molécula de ADN, que ocupa un locus preciso en un cromosoma y que es capaz de autorreplicarse mediante la codificación de una cadena polipeptídica específica.

Geriatría: Rama de la medicina que se ocupa de la fisiología del envejecimiento y del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que afectan a la tercera edad.

Glándula tiroides: órgano muy vascularizado, situado en la región anterior del cuello, que pesa aproximadamente 30 g y está formado por dos lóbulos bilaterales conectados en el centro por un istmo estrecho. La glándula tiroides segrega la hormona tiroxina directamente a la sangre y forma parte del sistema endocrino de las glándulas de secreción interna. Es esencial para el crecimiento normal del cuerpo en la infancia y su extirpación reduce enormemente los procesos oxidativos del cuerpo, produciendo un índice metabólico bajo característico del hipotiroidismo.

Glándulas sudoríparas: Cualquiera de los 3 millones, aproximadamente, de diminutas estructuras situadas en la dermis y que producen sudor.

Glaucoma: Trastorno caracterizado por la elevación de la presión intraocular secundaria a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso.

Glomérulos: estructura constituida por vasos sanguíneos o fibras nerviosas, como el glomérulo renal.

Glucocorticoides: Hormona esteroidea corticosuprarrenal que aumenta la gluconeogénesis, ejerce un efecto antiinflamatorio e interviene en numerosas funciones corporales. Cortisol, corticosterona y cortisona.

Glucosa posprandial: nivel de glucosa en la sangre después de los alimentos.

Gota: Alteración persistente del metabolismo de las purinas, caracterizada por niveles anormalmente altos de ácido úrico en suero y episodios de artritis, con depósitos de uratos en las articulaciones. El trastorno puede ser familiar y, si no se trata, puede ocasionar insuficiencia renal.

Grasa subcutánea: tipo de tejido corporal compuesto por células que contienen grasa almacenada por debajo de la piel.

HbA1C: Hemoglobina glucosilada, es un indicador del promedio de glucosa en sangre que se ha tenido en los últimos tres meses. Ya que la glucosa en el torrente sanguíneo se puede unir a la hemoglobina.

Hemorragia: Pérdida de una gran cantidad de sangre en un corto período de tiempo, externa o internamente. La hemorragia puede ser arterial, venosa o capilar.

Hidratos de carbono: Elemento de un grupo de compuestos orgánicos en el que los más importantes son el azúcar, el almidón, la celulosa y el caucho. Los hidratos de carbono constituyen la principal fuente de energía de todas las funciones orgánicas y son necesarios para el metabolismo de otros nutrientes. Son sintetizados por todas las plantas verdes y en el cuerpo se absorben de inmediato o se almacenan en forma de glucógeno. También pueden ser sintetizados por el organismo a partir de algunos aminoácidos y del glicerol de las grasas.

Hígado: La mayor glándula del cuerpo, y uno de sus órganos más complejos. Se han identificado más de 500 funciones. Se divide en cuatro lóbulos, con hasta 100.000 lobulillos, y recibe dos tipos distintos de irrigación. La arteria hepática lleva sangre oxigenada al hígado, y la vena porta lleva sangre rica en nutrientes procedentes del estómago e intestino. Algunas de las principales funciones que realiza el hígado son la producción de bilis por las células hepáticas, la secreción de glucosa, proteínas, vitaminas, grasas y la mayoría de los demás compuestos que utiliza el organismo, el procesamiento de la hemoglobina para el uso vital de su contenido en hierro y la conversión del amoníaco tóxico en urea.

Hiperosmolares: Estado caracterizado por un aumento anormal de la osmolaridad.

Hipertermia: estado en el que la temperatura corporal de un individuo está elevada por encima de su rango normal.

Hipertrofia de próstata: aumento de tamaño de la glándula prostática.

Hipofunción: Nivel de actividad disminuido o insuficiente de un sistema orgánico o de sus partes.

Hipogonadismo: Déficit de la actividad secretora de los ovarios o de los testículos. Esta enfermedad puede ser primaria, causada por una disfunción gonadal que afecta a las células de Leydig en el hombre, o secundaria a una enfermedad hipotalamohipofisaria.

Hipoproteínemias: Trastorno caracterizado por una disminución de la concentración de proteínas en la sangre hasta un nivel anormalmente bajo, junto con edema, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Hipotálamo: Porción del diencefalo que forma el suelo y parte de la pared lateral del tercer ventrículo. Activa, controla e integra el sistema nervioso autónomo periférico, los procesos endocrinos y muchas funciones somáticas, como la temperatura corporal, el sueño y el apetito.

Hipotensión postural: Descenso importante de la tensión arterial que se produce cuando un individuo se pone de pie.

Hipotermia: trastorno anormal y peligroso en el que la temperatura del cuerpo es inferior a 35 °C, causada fundamentalmente por la exposición prolongada al frío. La respiración es superficial y lenta y la frecuencia cardíaca es débil y está enlentecida. La persona está muy pálida y puede parecer muerta. Los ancianos y las personas muy jóvenes, las personas con problemas cardiovasculares y los individuos hambrientos, cansados o bajo los efectos del alcohol son más susceptibles a la hipotermia.

Hipotiroidismo: Enfermedad caracterizada por la disminución de la actividad de la glándula tiroidea.

Histología: ciencia que se ocupa de la identificación microscópica de las células y de los tejidos.

Homeostasis: Equilibrio relativo en el medio interno del cuerpo, mantenido de manera natural mediante respuestas adaptativas que promueven la conservación de la salud. Diversos mecanismos sensoriales, de retroalimentación y de control actúan para mantener este estado constante. Algunas

de las funciones controladas por mecanismos homeostásicos son los latidos cardíacos, la hematopoyesis, la tensión arterial, la temperatura corporal, el equilibrio electrolítico, la respiración y la secreción glandular.

Hormona tiroidea: Compuesto que contiene yodo segregado por la glándula tiroidea. Estas hormonas aumentan el índice metabólico, influyen en la temperatura corporal, regulan el catabolismo proteico, graso e hidrocarbonado en todas las células, mantienen la secreción de la hormona del crecimiento, la maduración del esqueleto, la frecuencia cardíaca, la fuerza y el gasto cardíaco, promueven el desarrollo del sistema nervioso central, estimulan la síntesis de muchas enzimas y son necesarias para el mantenimiento del tono y el vigor muscular.

In Vitro: (de una reacción biológica) que se produce en un aparato de laboratorio.

Infecciones: invasión del organismo por gérmenes patógenos que se reproducen y multiplican, produciendo una enfermedad por lesión celular local, secreción de toxinas o reacción antígeno-anticuerpo en el huésped.

Insuficiencia cardíaca: Trastorno en el que el corazón no puede bombear suficiente sangre en relación al retorno venoso y a las necesidades metabólicas de los tejidos corporales.

Insuficiencia ovárica: Incapacidad de los ovarios para realizar adecuadamente una función necesaria.

Interacción de fármacos: Modificación del efecto de un fármaco cuando se administra con otro. El efecto puede aumentar o disminuir la acción de cualquiera de las sustancias, o puede tener un efecto adverso que normalmente no se asocia a ninguna de ellas.

Intolerancia: Estado caracterizado por la incapacidad de absorber o metabolizar nutrientes o medicamentos. La exposición a la sustancia no tolerada puede producir una reacción adversa.

Intolerancia a la glucosa: Proceso en el que los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas son superiores a los normales, pero inferiores a los diagnósticos de diabetes mellitus.

Intoxicaciones: estados de envenenamiento por un fármaco u otra sustancia tóxica.

Intracelular: Relativo al interior de una célula.

Intrínseco: 1. que denota una parte o cualidad natural o inherente. 2. que se origina en un órgano o tejido, o está situado en su interior.

Invalidez: calidad de invalido; que no puede desplazarse o ejercer alguna actividad por tener algún miembro lisiado o cortado.

Isquemia cerebral: Disminución del aporte de sangre al cerebro, frecuentemente marcada por dolor y disfunción orgánica.

Leucosis: Leucemia; enfermedad que se manifiesta por un aumento del número de glóbulos blancos en la sangre (hasta 500000 mm^3) y por la presencia de células anormales que ponen de manifiesto una alteración en los órganos hematopoyéticos, médula ósea, bazo, ganglios.

Longevidad: Número de años que una persona de una determinada edad puede esperar seguir viviendo. Se determina mediante tablas estadísticas basadas en las tasas de mortalidad de diferentes grupos de población.

LS (luteinizante estimulación): Formación del cuerpo lúteo en un ovario a partir de un óvulo. Consiste en la hipertrofia de las células foliculares luteínicas y el desarrollo de vasos sanguíneos y tejido conectivo *in situ*.

Mamas: Glándulas mamarias; cada una de las dos glándulas hemisféricas discoidales del tórax de las mujeres maduras, que en niños y varones se encuentran en estado rudimentario.

Masa muscular: totalidad de los músculos del cuerpo.

Mecanismos homeostáticos: Equilibrio relativo en el medio interno del cuerpo, mantenido de manera natural mediante respuestas adaptativas que promueven la conservación de la salud. Diversos mecanismos sensoriales, de retroalimentación y de control actúan para mantener este estado constante.

Medicamentos OTC; se clasifican como aquellos que se pueden adquirir sin receta médica, de libre venta.

Menopausia: Estrictamente, cese de las menstruaciones, aunque normalmente se utiliza para referirse al período climatérico femenino.

Metabolismo basal: Cantidad de energía necesaria para mantener las funciones esenciales básicas del cuerpo, tales como la respiración, la circulación, la temperatura, el peristaltismo y el tono muscular, determinado cuando el sujeto está despierto y totalmente en reposo, no ha comido durante 14 a 18 horas y se encuentra en un ambiente confortable y templado.

Micción: Acto de evacuar la orina.

Mieloma: Neoplasia osteolítica constituida por la proliferación de células típicas de médula ósea. Se puede desarrollar simultáneamente en numerosas localizaciones generando amplias zonas de destrucción ósea en parches.

Mitosis: Tipo de división celular que tiene lugar en las células somáticas que da lugar a la formación de dos células hijas genéticamente idénticas que contienen un número diploide de cromosomas característico de la especie. La mitosis es el proceso por el que el organismo produce nuevas células, tanto para el crecimiento como para la reparación de los tejidos lesionados.

Mitóticas: relativo a la mitosis, células en mitosis.

Molécula: La unidad más pequeña que muestra las propiedades de un elemento o compuesto. Una molécula está constituida por dos o más átomos químicamente combinados.

Morbilidad: porcentaje de enfermos con relación a la cifra de población.

Mucosa pituitaria: mucosa nasal rica en terminaciones olfativas.

Mucosa vaginal: Membrana mucosa que reviste el interior de la vagina.

Músculo estriado: Tejido muscular, incluidos todos los músculos esqueléticos, que microscópicamente parecen estar constituidos por miofibrillas con bandas transversales. Los músculos estriados están formados por haces de fibras paralelas y estriadas de control voluntario.

Mutaciones: Cambio poco habitual en el material genético que se produce de forma espontánea o inducida. La alteración modifica la expresión original del gen. Los genes son unidades estables, pero cuando se produce una mutación, suele transmitirse a las generaciones futuras.

Mutágenos: Cualquier agente medioambiental químico o físico, que indique una mutación genética o aumente la velocidad de mutación.

Neoplasias: Desarrollo de células nuevas y anormales, que pueden ser benignas o malignas.

Neumonía: Inflamación aguda de los pulmones, habitualmente producida por la inhalación de neumococos de la especie *Diplococcus pneumoniae*. Los alveolos y los bronquiolos de los pulmones se taponan con un exudado fibroso

Neuroendocrina: Relativo a los efectos producidos por glándulas endocrinas estrechamente relacionadas con el sistema nervioso, o que se asemeja a ellos.

Neurología: Campo de la medicina que trata del sistema nervioso y sus alteraciones.

Neurotransmisores: numerosos agentes químicos que modifican o producen impulsos nerviosos entre las sinapsis. Algunos tipos de neurotransmisores son: ácido gamma-aminobutírico, cloruro de acetilcolina y noradrenalina.

Niveles de glucemia: Cantidad de glucosa encontrada en el torrente sanguíneo, normalmente de unos 80 a 120 mg-dl. Concentraciones superiores o inferiores a la normal pueden ser signo de diversas enfermedades.

Obesidad: Aumento anormal de la proporción de células grasas, especialmente en las vísceras y en el tejido subcutáneo del cuerpo.

Oligosintomático: enfermedad caracterizada por manifestar sintomatología clínica escasa o nula.

ONU: Organización de naciones unidas.

Oocitos: óvulo primordial o desarrollado de forma incompleta.

Órganos: En los seres vivos es una parte del cuerpo destinada para realizar una función determinada.

Óseo: Que está formado o es semejante al hueso.

Osmolaridad: Presión osmótica de una solución expresada en osmoles o miliosmoles por kilogramo de agua.

Osmorreceptores: Receptores situados en el hipotálamo que responden a la presión osmótica, regulando de este modo la producción de hormona antidiurética.

Osteoide: Relativo, perteneciente o semejante a un hueso.

Osteoporosis: Enfermedad caracterizada por una rarefacción anormal del hueso, que se produce con más frecuencia en las mujeres posmenopáusicas, en los individuos sedentarios o inmovilizados y en los pacientes sometidos a tratamiento esteroideo de larga duración.

Otosclerosis: Trastorno hereditario de causa desconocida en el que se produce osificación irregular del laberinto óseo, especialmente del estribo, causando tinnitus y sordera.

Papilas gustativas: Pequeñas elevaciones semejantes a pezones situadas en la superficie de la lengua. Contiene órganos sensitivos sensibles a las sustancias químicas que se identifican con los sabores, que varían según su localización en la lengua.

Parkinson: Trastorno neurológico caracterizado por temblor, rigidez muscular, hipocinesia, marcha torpe lenta, dificultad para masticar, tragar y hablar, provocado por diversas lesiones en el sistema motor extrapiramidal.

Patología: Estudio de las características, causas y efectos de las enfermedades, tal y como se observan en la estructura y función del cuerpo.

Patológico: Relativo a un trastorno que está causado por o en el que interviene una enfermedad.

Pepsina: Enzima segregada en el estómago que cataliza la hidrólisis de las proteínas.

Per se: por si mismo.

pH plasmático: Concentración de hidrogeniones en la sangre, o medida de su acidez o alcalinidad. Los valores de pH normal de suero o plasma venosos oscilan entre 7,35 y 7,45.

Plan terapéutico: Programa de procedimientos y citaciones diseñado para restaurar, paso a paso, la salud del paciente. El plan contempla las ventajas, desventajas, costes, alternativas y secuelas del tratamiento. Debe presentarse previamente al paciente para su aprobación.

Plasmático: relativo al plasma.

Plurifarmacia: (**polifarmacia**) uso relacionado de muchos fármacos.

Pluripatología: Paciente que presenta varias enfermedades al mismo tiempo.

Polipnea: Aceleración del ritmo respiratorio.

Pospandrial: después de una comida

Presbiacusia: Pérdida normal de la agudeza auditiva, de la inteligibilidad del lenguaje, del umbral de audición y del tono asociada al envejecimiento.

Presbiopía: Disminución de la capacidad para ver de cerca producida por la pérdida de elasticidad del cristalino. Habitualmente esta alteración se desarrolla en edades avanzadas.

Presión arterial máxima: Tensión ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de las arterias. La presión arterial de un sujeto determinado es el producto del gasto cardíaco por la resistencia vascular periférica.

Presión osmótica: presión ejercida sobre una membrana semipermeable que separa una solución de un solvente, siendo la membrana impermeable a los solutos en solución y sólo permeable al solvente.

Progeria (síndrome de Werner): Anomalía congénita caracterizada por envejecimiento prematuro y aparición en la infancia de cabello gris, piel arrugada, estatura pequeña, ausencia de vello pubiano y

facial y adopción de posturas y hábitos de una persona mayor. La muerte sobreviene habitualmente antes de los 20 años de edad.

Prolapso de esfínter: Protrusión de la mucosa del ano a través del esfínter externo.

Proliferación: Reproducción o multiplicación de formas similares. Se suele aplicar a células o quistes.

Pronóstico: Predicción de la posible evolución de una enfermedad basándose en el estado de la persona y en el curso habitual de la enfermedad observado en situaciones similares.

Próstata: Glándula masculina que rodea el cuello de la vejiga y la uretra y elabora una secreción que licúa el semen coagulado. Se trata de una estructura firme, de un tamaño aproximado similar al de una castaña, formada por tejido muscular y glandular.

Proteínas: Grupo numeroso de compuestos nitrogenados orgánicos complejos que existen de forma natural. Cada proteína está constituida por grandes combinaciones de aminoácidos que contienen los elementos carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, habitualmente azufre y, en algunos casos, fósforo, hierro, yodo u otros componentes esenciales de las células vivas.

Psicomotora: Pertenece a o causante de los movimientos voluntarios que habitualmente se asocian a la actividad neural.

Psiquiatría: Rama de la medicina que se ocupa de las causas, tratamiento y prevención de los trastornos mentales, emocionales y de la conducta.

Refractario: Relativo a un trastorno resistente al tratamiento.

Renina: Enzima proteolítica, producida y almacenada en el aparato yuxtaglomerular que rodea a cada arteriola en su entrada al glomérulo. La enzima actúa sobre la tensión arterial catalizando la conversión de angiotensinógeno en angiotensina.

Retina: Membrana delicada de tejido nervioso presente en el ojo, formada por 10 capas, que se continúa con el nervio óptico que recibe imágenes de objetos externos y transmite los impulsos visuales al cerebro a través del nervio óptico.

Retroalimentación: (en teoría de la comunicación) información producida por un receptor y percibida por el emisor, que informa al emisor sobre la reacción del receptor al mensaje.

Riñón: órgano urinario par en forma de habichuela, que se encuentra en la parte dorsal del abdomen, a cada lado de la columna vertebral, entre los niveles de la 12.^a; vértebra dorsal y la 3.^a; lumbar. En la mayoría de las personas, el riñón derecho es más caudal que el izquierdo. Cada riñón mide aproximadamente 11 cm de largo por 6 de ancho y 2,5 de grosor. Los riñones producen y eliminan orina a través de un complejo sistema reticular de filtrado y reabsorción, que consta de más de 2 millones de nefronas, compuestas por glomérulos y túbulos renales, que filtran la sangre a alta presión, extraen urea, sales y otros desechos solubles del plasma sanguíneo y devuelven el filtrado purificado a la sangre.

Ritmo cardíaco: Latido recurrente del corazón.

RNA: ácido nucleico, presente tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células, que transmite instrucciones genéticas desde el núcleo al citoplasma. En el citoplasma, el ARN interviene en la síntesis de proteínas.

Secreción bronquial: Sustancia producida en el árbol bronquial formada por moco, sales proteicas, líquido plasmático y proteínas, una de las cuales es el fibrinógeno.

Senectud o senescencia: Que se está envejeciendo.

Senilidad: Estado general de vigor mental y físico reducido asociado al envejecimiento.

Sentido del olfato: El sentido especial que permite percibir los olores a través de la estimulación de los nervios olfatorios.

Shock: Trastorno en el que existe un flujo sanguíneo insuficiente a los tejidos periféricos del organismo, con disfunción celular que pone en peligro la vida, hipotensión y oliguria. Habitualmente, este trastorno va asociado a un gasto cardíaco insuficiente, alteración de la resistencia y distribución del flujo sanguíneo periférico y lesión hística.

Sintomatología florida: los síntomas de la enfermedad en general o los síntomas de una enfermedad específica de manera exagerada o muy marcada.

Sintomatología larvada: que no se presentan síntomas característicos de alguna enfermedad específica.

Sistema endocrino: Red de glándulas sin conducto y otras estructuras que elaboran y secretan hormonas directamente en el torrente sanguíneo, influyendo en la función de los órganos diana específicos. Las glándulas del sistema endocrino son: tiroides, paratiroides, hipófisis anterior o adenohipofisis, hipófisis posterior o neurohipofisis, páncreas, glándulas suprarrenales y gónadas. La glándula pineal o epífisis también es considerada endocrina por carácter de conducto.

Sistema extrapiramidal: Parte del sistema nervioso que incluye los ganglios basales, la sustancia negra, el núcleo subtalámico, parte del mesencéfalo y las motoneuronas espinales.

Sistema hematopoyético: Sistema de tejidos y órganos corporales implicados en la formación y funcionamiento de elementos sanguíneos. Incluye la médula ósea y el bazo.

Sistema inmune: Complejo bioquímico que protege al organismo frente a microorganismos y otros cuerpos extraños. El sistema comprende la respuesta inmunitaria humoral, que produce anticuerpos para que reaccionen contra antígenos específicos, y la celular, que utiliza las células T para movilizar los macrófagos tisulares en presencia de un cuerpo extraño.

Sistema músculo esquelético: Conjunto formado por todos los músculos, huesos, articulaciones y estructuras relacionadas, como los tendones y el tejido conectivo, que intervienen en el movimiento de las regiones y órganos corporales.

Sistema nervioso: Red extensa e intrincada de estructuras que activa, coordina y controla todas las funciones corporales. Se divide en sistema nervioso central, compuesto por el encéfalo y la médula espinal, y sistema nervioso periférico, que consta de nervios craneales y nervios raquídeos.

Sistémicas: Relativo a todo el cuerpo y no a un área localizada o una región del cuerpo.

Somático: perteneciente al cuerpo.

STOP- NIMMD: estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, y multicentrico que incluyo un total de 1429 pacientes en Canada y Europa, los cuales presentaban intolerancia a la glucosa y riesgo de evolucionar a diabetes mellitus.

Suprarrenal: situado por encima del riñón, como la glándula suprarrenal.

Taquicardia: trastorno en el que el miocardio se contrae de forma regular pero a una frecuencia superior a 100 latidos por minuto.

Taquipnea: aumento anormal de la frecuencia respiratoria, como la que aparece en la hiperpirexia.

Taquifilaxia: se le llama así a la necesidad de consumir dosis cada vez mayores de un fármaco, para conseguir los mismos efectos que se consiguieron inicialmente. Es un efecto que presentan muchos fármacos porque el organismo potencia sus mecanismos de degradación de la sustancia, pero a las drogas se añade un fenómeno de "tolerancia" psicológica.

Tejido: Conjunto de células similares que actúan conjuntamente en la realización de una determinada función.

Tejidos linfáticos: Tejido que contiene linfocitos en una malla de células reticulares y fibras, como las amígdalas y las adenoides.

Terapéutica: Rama de las ciencias de la salud que se ocupa del tratamiento de las enfermedades, con el fin de aliviar los síntomas o de producir su curación.

Termorregulación: Control de la producción y de la pérdida de calor; específicamente, mantenimiento de la temperatura corporal mediante mecanismos fisiológicos.

Testosterona: Hormona androgénica que existe de forma natural, prescrita en la deficiencia de andrógenos, en el cáncer de mama femenino y para la estimulación del crecimiento, ganancia de peso y producción de glóbulos rojos.

Timo: Glándula impar única localizada en el mediastino que se extiende en el cuello por encima hasta el borde inferior de la glándula tiroides y por debajo hasta el cuarto cartílago intercostal. El timo es la glándula central primaria del sistema linfático. En esta glándula se desarrollan las células T de la respuesta inmune mediada por células antes de la migración a los ganglios linfáticos y al bazo. La glándula está formada por dos lóbulos laterales estrechamente unidos por tejido conectivo, tejido que también envuelve a todo el órgano en una cápsula.

Tórpidas: dícese de las lesiones crónicas y de difícil sanación.

Tranquilizantes: Fármaco prescrito para calmar la ansiedad o la agitación, sin disminuir, idealmente, la consciencia.

Traumas: Lesión psíquica producida por un shock emocional intenso.

Tripsina: Enzima proteolítica digestiva producida por el páncreas exocrino que cataliza en el intestino delgado la fragmentación de las proteínas de la dieta en peptonas, péptidos y aminoácidos.

Tromboembolismo: Trastorno en el que un vaso sanguíneo está bloqueado por un émbolo que se ha desplazado desde el punto de formación del coágulo.

Tromboembolismo pulmonar: Un émbolo en los pulmones produce un dolor torácico o abdominal superior agudo y repentino, disnea, tos violenta, fiebre y hemoptisis. La obstrucción de la arteria pulmonar o de una de sus ramas puede ser rápidamente fatal.

Trompas de Eustaquio: Trompa tapizada por una mucosa que une la nasofaringe y la cavidad timpánica y que permite equilibrar la presión del oído interno con la atmosférica.

Tuberculosis: Infección granulomatosa crónica causada por un bacilo ácido resistente, *Mycobacterium tuberculosis*, transmitido generalmente por inhalación o ingestión de gotas infectadas y que habitualmente afecta a los pulmones, aunque también produce infección en otros sistemas orgánicos por otras vías de transmisión.

Úlceras por decúbito: Inflamación, escara o úlcera de la piel sobre una prominencia ósea. Se produce por hipoxia isquémica de los tejidos, debida a presión prolongada sobre la parte incriminada.

Vejez: Último periodo de la vida. Calidad de viejo.

Vejiga neurógena: Vejiga urinaria disfuncionante por causa de una lesión del sistema nervioso central.

Vía de administración: (de un fármaco) cualquiera de las vías por las que puede administrarse un fármaco, como la vía intramuscular, intranasal, intravenosa, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica o vaginal.

Virosis: Enfermedad causada por uno o por varios virus.

Volumen plasmático: Volumen total del plasma corporal, elevado en enfermedades hepáticas y esplénicas y en el déficit de vitamina C y disminuido en la enfermedad de Addison, en la deshidratación y en el shock.

Yatrogenia: Relativo a enfermedades ocasionadas por temores infundidos en los pacientes por observaciones o preguntas de los médicos que les examinan.

Bibliografía.

1. Psic. Clemente Barragán Velásquez y Cols. Actitud ante la muerte de un grupo de Adultos Mayores. Rev. Psiquis (México), vol. 13 núm. 5. 2004
2. INEGI (2000). Censos Generales de Población y Vivienda 1990, 2000. México, D.F.: INEGI.
3. Gonzáles A.G. Y Cols. (1996). Syllabus en Gerontología. México: Sociedad de Geriatria y Gerontología A.C.
4. Morales V.J.J. Epidemiología de las Demencias. Rev. Psiquiatría. Época 2, Vol. 13 (1), Enero Abril.
5. Rice, P (1996) Desarrollo Humano: Estudio del ciclo vital. Ed. Printece Hall, México.
6. Estrada I.L. (1990) La teoría Psicoanalítica de las relaciones de objeto. Del Individuo a la Familia. México: Hispánicas.
7. Lazcano M. Y Cols.(1995). Psicología y Envejecimiento. Registro en Trámite. Dto. De Psicología. México, Puebla: Universidad de las Américas.
8. Hazzard W.R. (Patient Care, 15 de noviembre de 2001) Rev. Atención medica, vol. 15 no. 5, mayo 2002.
9. Robert J. Cipolle, El ejercicio de la atención farmacéutica, Mc Graw Hill Interamericana, España, 2000, p. XV.
10. Hazzard Wr.The Bilogy of Ageing in Harrisons. Principles Of Internal Medicine. Edit Mc Graw Hill Intenational, 10Th Ed. 1983, p.418.
11. HayflickL. The Cell Biology Of Human Aging. N Engl J Med. 1976, p 295.
12. Lozano Cardoso A. Introducción a la Geriatria. Méndez Editores. 2da edición. México, 2000.
13. Bolli R.: Oxigen Derived Free Radicals And Postischemic Myocardial Dysfunction ("Stunned Myocardium"). J Am Coll Cardiol 1998; 12-239.
14. Goldstein S. : The Biology Of Ageing. N Engl J Med. 1971, p 285.
15. Shock Nw.:Physiological and cronological age in aging. Its Chemistry AA Dietz (ED), Washington DC. AM Asso for clinical chemistry, 1980, p.3.
16. Salgado Alberto y Cols. Manual de Geriatria, Edit. Salvat, 1992, España.
17. Salgado A. Manual de Geriatria, Salvat Editores, México 1994, 2da reimpresión.
18. Hurwitz N.Predisposing Factor in Adverse Reaction to Drugs. Brit Med Jour, 1969, 1:536.
19. Carruter Sg. Principal Of Drugs Treatment In The Aged. In : Rossman E. Clinic Geriatrics. Ed JB Lippincott, 3RD. ED. 1986. p.114
20. Crooks Sj. Pharmacokinetics In The Elderly . Clin Pharmacokinet, 1976, 1:280
21. Ricci Lm, Et Al. Farmacología Clínica Geriátrica. Clin. Cardiol de N. Am.1986, Vol. 2, 325.
22. Castleden Cm. And George CT.:The effects on ageing on the hepatic clearance of propranolol. Brit Jour Clin Pharmacol. 1979, 7:49
23. Wallace, Et Al.: Factors affecting drug binding in plasma of elderly patients. Brit Jour Clin Pharmacol. 1976, 3:327
24. Cusack B. Et Al.: Digoxine in the elderly. Pharmacokinetic consequence of old age. Clin Pharmacol Ther. 1979, 25:772
25. Logie Am. Et Al.: drug interaction and long term antidiabetic therapy. Brit Jour Clin Pharmacol. 1976, 3:1027.
26. Ewy Gh.Et Al. Digoxine Metabolism in the Elderly. Circulation. 1969, 39:449
27. Carruthers Sg.: Clinical pharmacology of ageing. In: Cape RTD and COE RM, Rossman (Eds): Fundamental of geriatric medicine. New York Raven Press. 1983
28. Berlinger Wb, and spector R.: Adverse Drug Reactions In The Elderly. Geriatrics, May 1984. Vol. 39, No.5, p. 45
29. Abrams Wb, Beers Mh, Berkow R (Eds.): Clinical Pharmacology The Merk Manual of Geriatrics. 2a. Ed. USA, Merk Research Laboratorios 1995, 255-277.
30. Burstyn G and Roberts G.:Pharmacologic Basis for Developing Rational Drug Regimen for Elderly Patients. Clin. Med. North Am. 1983, Vol. 167 No.2, p.315.
31. Riley A.: How Ageing Influences Drug Therapy. Us Pharmacocist. 1977, Nov-Dic. 29.
32. Lozano Ca.: Consideraciones Generales de la Vejez, en: Martin La.: Introducción a la Medicina Interna. Méndez Editores, 1989, Cap. 6:3.
33. American Diabetes Association: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20:1183-97, 1997.

34. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger N, Ross S, Ryan E, Tan M, Wolever T: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 121:928-35, 1994.
35. Wallace J: Management of Diabetes in the Elderly. *Clinical Diabetes* 17:19-25, 1999
36. National Diabetes Data Group: Diabetes in America. 2nd ed. Harris M, Ed. Bethesda, Md., National Institutes of Health, 1995.
37. Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:90-96, 1996.
38. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA: Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 127:788-95, 1997.
39. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ: Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In *Diabetes in America*. 2nd ed. Harris M, Ed. Bethesda, Md., National Institutes of Health, 1995, p. 233-55.
40. Nathan DM, Meigs J, Singer DE: The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 350 (Suppl. 1):4-9, 1997.
41. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
42. Turner R, Cull C, Holman R: UK Prospective Diabetes Study 17: a nine-year update of a randomized controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:136-45, 1996.
43. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 21 (Suppl. 1):S5-S13, 1998
44. Testa MA, Simonson DC: Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 280:1490-96, 1998.
45. Van Nostrand JF, Furner SE, Suzman R (Eds.): Health data on older Americans: United States, 1992. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 3(27), 1993
46. DeFronzo R: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 131:281-303, 1999.
47. Lebovitz H: Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 7:139-153, 1999
48. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 44:751-55, 1996.
49. Burge MR, Schmitz-Fiorentino K, Fischette C, Qualla C, Schade D: A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 279:137-43, 1998.
50. Moses R: Revisión de la experiencia clínica con el regulador de glucosa prandial, repaglinida, en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Exp. Opin. Pharmacoth* 1:1455-1467, 2000
51. Bailey CJ, Turner RC: Drug therapy: metformin. *N Engl J Med* 334:574-79, 1996.
52. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.
53. Barman J, Plosker G: Rosiglitazone. *Drugs* 57:921-931, 1999
54. Imura H: A novel antidiabetic drug, troglitazone-reason for hope and concern. *N Engl J Med* 338:908-909, 1998.
55. Yki-Jarvinen H: Comparison of insulin regimens for patients with type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 7:175-183, 2000
56. NCEP: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001
57. Zamorano Vázquez D. y Cols., Diabetes mellitus en el anciano., Sección de endocrinología y nutrición del Hospital Clínico Universitario de Málaga España *Rev. geriatricnet.com*. vol. 3 núm. 2 año 2001. www.geriatricnet.com
58. Foster DW. Diabetes Mellitus. En: Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, editores. *Principios de medicina interna*. 14ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; pp: 2341-72.
59. Islas S, Revilla MC. Diabetes Mellitus: concepto y nueva clasificación. En Islas S, Lifshitz A, editores *Diabetes* 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; pp: 3-13.
60. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):131-53.

61. Magge MF, Bhatt BA. Management of descompesated diabetes. Diabetic Ketoacidosis and hiperglycemic hyperosmolar syndrome. Crit Care Clin 2001; 17(1): 75-103.
62. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemia management of type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia 2002; 45:937-48.
63. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute Metabolic complications in diabetes. In: National Diabetes Data Group, editors. Diabetes in America. 2nd ed. Washintong, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995; pp:283-91.
64. Castro G, Liceaga G. Complicaciones Agudas de la Diabetes Mellitus En: Islas S, Lifshitz A, editores Diabetes 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; pp: 175-89.
65. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2003; 26:1902-12.
66. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. Intensive Blood- glucosa control with sulphonylureas or insulin compared with convencional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352(9131):837-53.
67. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. Effect of intensive blood – glucosa control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352(9131):854-65.
68. Dr. Rosas Carrasco O. et al. Síndrome Metabólico en el adulto mayor. Temas selectos de medicina interna 2006, Annual Review del Colegio de medicina Interna de México, Edición de Intersistemas S.A. de C.V. 2da edición, México 2006.
69. Ruilope LM, De la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomizedtrial: the EDICTA study. J Hypertens 1999;17:1917-23.
70. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, et al. Aterosclerosis Carotidea e Iliaca en Pacientes con Diabetes Mellitus no Dependiente de Insulina. Med Int Mex 1997;13:259-62.
71. IR Edwars. 1997. Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions. En: Avery´s Drug Treatment. Cap. 6, pp. 261-299 (TM Speight, NHG Holford, Eds), Adis Int. Auckland.
72. DI Quinn, RO Day. 1997. Clinically Important Drug Interactions. En: Avery´s Drug Treatment. Cap. 9, pp. 301-338 (TM Speight, NHG Holford, Eds), Adis Int. Auckland.
73. MA Cos, J. Flórez. 1997. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Farmacología Humana. Cap. 9, pp. 155-164. (J. Flórez y col. Eds). Masson SA, Barcelona.
74. MA Cos. 1997. Interacciones de fármacos y sus implicancias clínicas. En: Farmacología Humana. Cap. 10, pp. 165-176. (J. Flórez y col. Eds). Masson SA, Barcelona.
75. A manual of adverse drug interactions. 1997. (JP Griffin, PF D'Arcy. Eds). Elsevier, Amsterdam.
76. A Roa. Ética y Bioética. 1998. (Andres Bello, Ed.). Santiago, Chile.
77. Dr. Carlos M. Baratti, Mariano M. Boccia, Rev electronica "Bases farmacologicas de las reacciones adversas a los fármacos y de las interacciones medicamentosas. www.farmakos.com/interacciones.htm
78. Leope y col., 1991. The nature of adverse events in hospitalized patients. New England J. Medicine, 324, 377.
79. Linjakmpur T, Hartikainen S, Klaukka t. Use of medications and polipharmacy are increasing among the elderly. J Clin Epidemiology 2002; 55, 809- 17.
80. Hazzard RW. Principles of geriatric medicine and gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; pp: 219- 230.
81. Chutka SD, Takahashi YP, Hoel WR, et al. Inappropriate medication for elderly patients. Mayo Clin Proc 2004; 79: 122- 39.
82. Fick MD, Cooper WJ, Wade EW, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716- 24.
83. Rochon AP, Gurwitz HJ. Optimizing drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997; 315: 1096 – 9.
84. Cassel C, Leipzig R, Cohen H, et al. Geriatric Medicine. 4th ed. 2003
85. Denham M, George C. Drugs in old age. New perspectives. The British Council, 2000.
86. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate use in nursing home residents. Arch Intern Med 1991; 151: 1531 - 6.
87. Beers MH, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 1997; 157: 1531 - 6.

88. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community – dwelling elderly. *JAMA* 2001; 286: 2823 - 9.
89. Tania Garcia Zenón y cols. Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación; *Rev. Medicina Interna de México*; Vol 21, No. 3, 2005: 188-197.
90. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 202; 25 (Suppl 1): S5.
91. Bertram G Katzung, MD, PhD, *Farmacología Básica y Clínica*, 9a edición, Editorial El Manual Moderno, México 2005, pp. 691-712.
92. Goodman and Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9a Edición, Vol II, Editorial McGraw- Hill Interamericana, México 1996. pp. 1581-1613.
93. THOMSON PLM “Diccionario de Especialidades Farmacéuticas” 2006, Edición 51, México 2006
94. M.H. Beers, M.D. *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento*. Edit. Harcourt. 10a Edición en español correspondiente a la 17a edición original. España 1999.
95. THOMSON PLM “Diccionario de Especialidades Farmacéuticas” 2003, Edición 49, México 2003
96. THOMSON PLM “Diccionario de Especialidades Farmacéuticas” 2005, Edición 50, México 2005
97. C. Seth Landefel, MD and Cols. *Diagnostico y tratamiento en geriatría*. Editorial El Manual Moderno. México 2005. pp. 349-358.
98. Guillen Llera F. *Síndromes y cuidados en el paciente geriátrico*. Edit. Masson., 1era Reimpresión, España 2001. pp. 242- 247.
99. Samos F, Roos BA. : Diabets Mellitus in Older persons. *Med Clin North AM*. 1998; 82: 791-803.
100. Foster DW. Diabetes mellitus. En Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, editores. *Principios de medicina interna*. 14a ed. México McGraw- Hill Interamericana , 1999; pp: 2341-72
101. Velásquez- Monrroy O, Rosas- Peralta M, Lara-Esqueda A, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmitibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000 *Arch Inst Cardiol Mex* 2003;73(1):62-77.
102. INEGI “Estadísticas de Morbilidad”. En www.inegi.gob.mx/est/default.aspx?c=119
103. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive Blood- Glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
104. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive Blood- Glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.
105. Hermann LS, Scersten B, Kjellström T, et al.:Therapeutic Comparison on Metformin and Sulphonylurea, alone and in various combination, *Diabetes Care* 1994; 17:1100-9.
106. Dcct Research Group, the effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complication in insulin dependent Diabetes Mellitus. The diabetes control and complications trial. *N Engl Med* 1993; 329:978-86.
107. CONAPO, Consejo Nacional de Población:
<http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/inicios/001.htm>
<http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/sdm2006/SDM2006.pdf>