



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

Patrones de prescripción de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en expedientes de queja médica atendidos en clínicas de la zona metropolitana del Valle de México.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

KATIA LIZBETH CASTAÑEDA REYES



CDMX

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: **Profesor:** Cecilia Franco Rodríguez
VOCAL: **Profesor:** Carlos Jasso Martínez
SECRETARIO: **Profesor:** Jorge Alfonso Pérez Castro y Vázquez
1er. SUPLENTE: **Profesor:** Pavel Eber Bautista Portilla
2° SUPLENTE: **Profesor:** Areli Cruz Trujillo

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED). Mitla No.250 esq. Eje 5 sur (Eugenia),
Alcaldía Benito Juárez, Col. Vértiz Narvarte, Ciudad de México. C.P. 03600

ASESOR DEL TEMA: Jorge Alfonso Pérez Castro y Vázquez _____

SUPERVISOR TÉCNICO: Daniela Carrasco Zúñiga _____

SUSTENTANTE: Katia Lizbeth Castañeda Reyes _____

Índice

Lista de abreviatura.....	5
I. Introducción.....	6
II. Marco teórico.....	8
1. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en México.	8
2. Farmacoterapia con hipoglucemiantes orales.....	10
2.1 Biguanidas, Metformina.	11
2.2 Sulfonilureas, Glibenclamida.	12
2.3 Inhibidores de α - glucosidasa, Acarbosa.....	13
2.4 Tiazolidinediona, Pioglitazona.....	14
3. Monoterapia con hipoglucemiantes orales.....	16
4. Politerapia con hipoglucemiantes orales.....	17
5. Consecuencias de un mal control glucémico y falta de adherencia a la farmacoterapia.	20
6. Patrones de prescripción.....	22
7. Seguridad del paciente en el uso de medicamentos.....	23
III. Planteamiento del problema.....	25
IV. Objetivos.	27
1. Objetivo general.....	27
2. Objetivos particulares.....	27
V. Metodología.....	28
VI. Resultados.....	32
VII. Análisis de resultados.....	41
VIII. Conclusiones.....	48
IX. Referencias.....	50

Índice de Figuras

Figura 1. Prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes según sexo y región, en localidades urbanas. Población de 20 y más años.....	9
Figura 2. Esquema de tratamiento de los pacientes diabéticos. México ENSANUT 2006, ENSANUT 2012 y ENSANUT MC 2016	10
Figura3. Algoritmo de control glucémico del AACE / ACE.....	18
Figura 4. Estudio de investigación clínica / manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2.....	19
Figura 5. Evaluación de la prescripción	29
Figura 6. Parámetros de evaluación de los medicamentos	30
Figura 7. Ejemplo de prescripción y evolución de la metformina	31
Figura 8. Pirámide poblacional de la muestra	32
Figura 9. Número de consultas por paciente	33
Figura 10. Pacientes no obesos vs Pacientes obeso	33
Figura 11. Total de prescripciones de hipoglucemiantes	34
Figura 12. Combinaciones entre hipoglucemiantes	34
Figura 13. Distribución de las prescripciones de hipoglucemiantes orales de acuerdo al sexo	35
Figura 14. Distribución de la prescripción de hipoglucemiantes orales de acuerdo a la edad	35
Figura 15. Duración de la farmacoterapia	36
Figura 16. Dosis de la farmacoterapia	37
Figura 17. Vía de administración	38
Figura 18. Forma farmacéutica	39
Figura 19. Frecuencia de administración	40

Lista de abreviatura

AACE/ACE	Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/ Colegio Americano de Endocrinología
ADA	Asociación Americana de Diabetes
CONAMED	Comisión Nacional de Arbitraje Médico
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
IMC	Índice de Masa Corporal
MMU	Manejo y Usos de Medicamentos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPAR	Recetor activador, proliferador de peroxisomas
UKPDS	Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido
Vit B 12	Vitamina B 12

I. Introducción

Uno de los principales problemas de salud que enfrenta la población mexicana es la diabetes mellitus. México ocupa el sexto lugar a nivel mundial con mayor número de personas que padecen dicha enfermedad, de las cuales entre el 90 y 95 % son pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,2}.

Donde se tiene registro de una mayor prevalencia de la enfermedad es las zonas urbanas⁹, es por ello que la zona metropolitana del Valle de México, se consideró para realizar la presente investigación.

Entre las principales causas que provocan la DM2 están: el sobrepeso, una vida sedentaria, la edad y la predisposición genética³, por ello lo recomendable es realizar cambios en el estilo de vida como tratamiento inicial, sin embargo, resulta difícil el cumplimiento de esta alternativa y se opta por el tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales, grupo de medicamentos de interés para su análisis en esta investigación.

En la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) al revisar expedientes de queja medica de los años 2012 a 2018, en el área de Investigación en Farmacoterapia; se detectaron expedientes, donde el principal motivo de queja era una inadecuada atención médica en pacientes con DM2 y las complicaciones que derivan de ella, es por ello que surgieron las siguientes interrogantes relacionadas con la prescripción de medicamentos hipoglucemiantes: ¿La prescripción de los hipoglucemiantes orales en expedientes de queja medica es diferente a la recomendada en la literatura?, ¿Por qué surgen las complicaciones?, ¿Surgen por falta de adherencia a la prescripción por parte del paciente?, o ¿Por una farmacoterapia prescrita de forma inadecuada ?.

Para dar respuesta a las preguntas anteriores, se revisaron, evaluaron y analizaron, las prescripciones de hipoglucemiantes orales en pacientes con diagnóstico de DM2, en las consultas ambulatorias, registradas en el expediente clínico; los medicamentos que se analizaron fueron: metformina, glibenclamida, acarbosa y pioglitazona, debido a que eran los medicamentos registrados en el Sistema Farmacoterapéutico de la CONAMED, además de estar incluidos en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos en su edición 2018³.

Con el objetivo de conocer los patrones de prescripción de los hipoglucemiantes orales en los pacientes con DM2 atendidos en clínicas de la zona metropolitana del Valle de México Para cada uno de los medicamentos y de las prescripciones se reunió la siguiente información: dosis del medicamento, vía de administración, forma farmacéutica y frecuencia de administración.

Por último, se determinó que la prescripción de los hipoglucemiantes orales en expedientes de queja médica no es diferente a la recomendada en la literatura, y las complicaciones surgen principalmente por una falta de adherencia a la prescripción por parte del paciente y no por una inadecuada farmacoterapia prescrita.

II. Marco teórico

1. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en México.

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria, ya que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. Se caracteriza por hiperglucemia crónica que afecta el metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y grasas. Formalmente la Asociación Americana de Diabetes (ADA), define a la diabetes como una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, resultado de la falta de secreción de insulina, acción de la insulina, o ambos.^{2, 5}

Específicamente la DM2, se presenta en personas que tienen resistencia a la acción de la insulina ya sea de forma parcial (más común) o de forma total, es por ello que estos pacientes por lo general no necesitan tratamiento con insulina para controlar su enfermedad.²

En México la prevalencia de los casos de diabetes en mayores de 20 años paso de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016 y se estima que para el año 2030 aumente a 11.97% siendo esta una proyección optimista, ya que en el peor de los casos la cifra puede aumentar hasta el 18.29%^{4,6}.

En las mujeres se presenta una tasa mayor de este padecimiento con 10.3% contra un 8.4% de los hombres. Esta tendencia se observa tanto en zonas urbanas (10.5% en mujeres y 8.2% en hombres) como en zonas rurales (9.5% en mujeres, 8.9% en hombres)⁶, siendo la DM2 la que representa entre 90 a 95 % de total de diabeticos².

Dentro de los factores de riesgo no modificables en la DM2 se encuentran: los genéticos y la edad, considerando a partir de los 45 años, donde se tiene registro de la aparición de la enfermedad; y los modificables que son: la obesidad, la dieta y el estilo de vida sedentario, estos últimos predominantemente en las zonas urbanas.⁷

Una de las regiones urbanas más grande de México, es la zona metropolitana del Valle de México, que comprende las 16 alcaldías de la Ciudad de México, 59 municipios del Estado de México y un municipio perteneciente al Estado de Hidalgo⁸. Como se mencionó anteriormente esta área tiene una prevalencia mayor de personas diabéticas en comparación con las zonas rurales².

De acuerdo a datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), señalo que la prevalencia de personas mayores de 20 años con diagnóstico médico previo de diabetes en la Ciudad de México (tomando en cuenta la zona conurbada del Estado de México) fue de un total de 8.3%, de los cuales la prevalencia es mayor en mujeres 9.7 % que en hombres 6.4%.⁹ Figura 1.

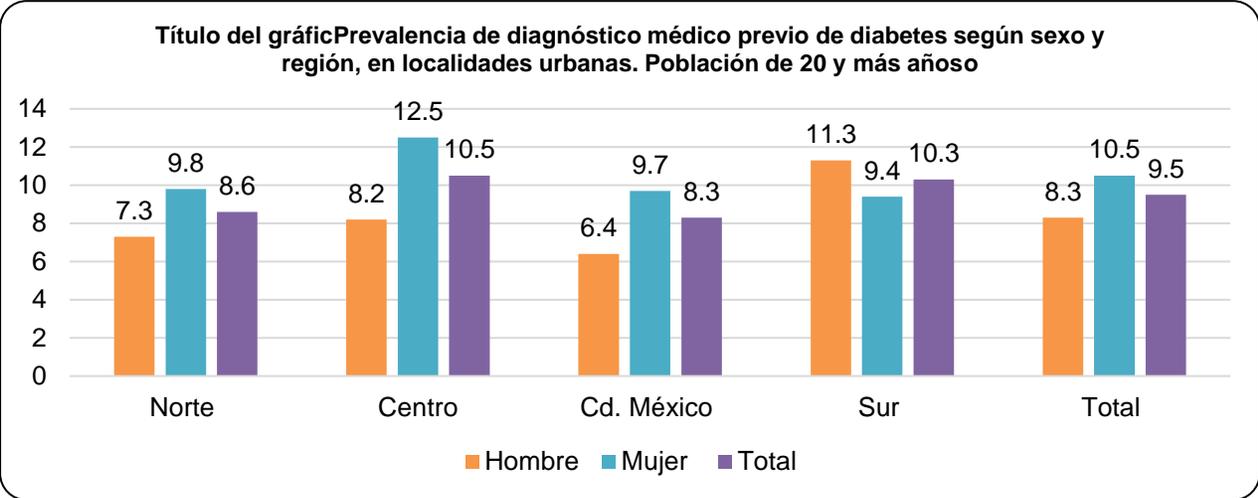


Figura 1. Prevalencia de diagnóstico médico previo de la DM2, de acuerdo a sexo y región donde viven dentro del territorio mexicano en habitantes mayores de 20 años.

Fuente: México ENSANUT Medio camino, 2016.

Después de diagnosticar la enfermedad, se debe iniciar un tratamiento ya sea farmacológico o no, para mantener el control de la glucosa en sangre, es por ello que en el mercado hay un sin fin de alternativas farmacológicas para mantener dicho control, en el siguiente apartado hablaremos del tratamiento farmacológico de la DM2 con hipoglucemiantes orales.

2. Farmacoterapia con hipoglucemiantes orales

Se sabe que el 87.8 % de los adultos con diagnóstico médico previo de diabetes recibe algún tratamiento para controlar su enfermedad, en el 2016 hubo un incremento en el uso de insulina (11.1%) y en el uso conjunto de insulina y tabletas (8.8%), en comparación con lo observado en 2012 (6.5% y 6.6%, respectivamente) y una disminución de pacientes diabéticos sin tratamiento actual (12.2%), en comparación con los resultados de la ENSANUT 2012 (14.5%)⁶.

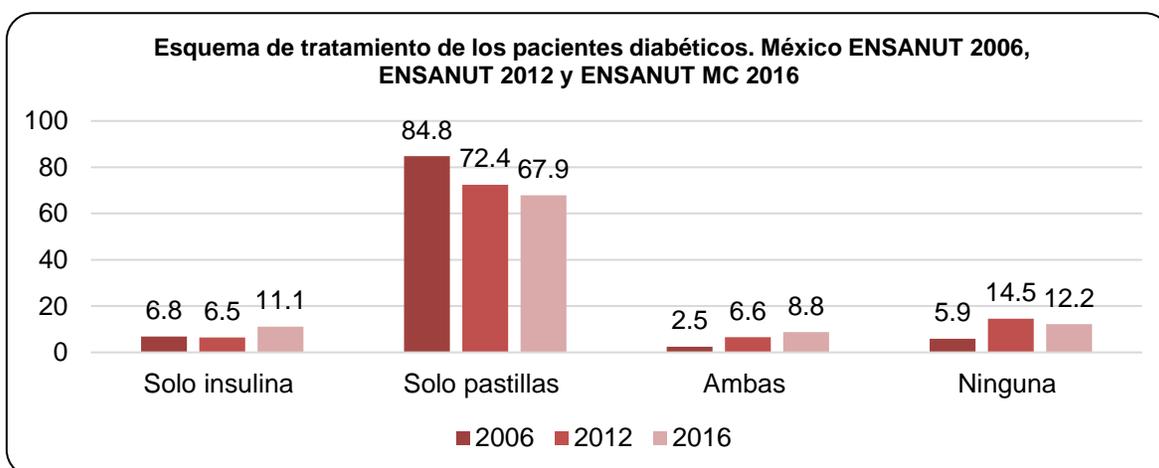


Figura 2. Esquema de tratamiento de los pacientes diabéticos en México, de acuerdo a los pacientes que solo usan insulina, solo pastillas o ambos tratamientos, contra los que no reciben ningún tipo de tratamiento.

Fuente: México ENSANUT medio camino, 2016

El tratamiento ideal para la DM2 debe proporcionar un control glucémico mantenido y una disminución de las complicaciones mediante la reducción de la resistencia a la insulina y la preservación de la función de las células beta pancreáticas localizadas en los islotes de Langerhans. Dicho tratamiento también debe retrasar la progresión de la enfermedad en sí y reducir su efecto sobre el paciente y los gastos en el sistema sanitario.⁹

Como primera opción de tratamiento no farmacológico para este tipo de diabetes es la educación al paciente para su autocuidado¹⁰, sin embargo, nos centraremos en el uso de terapias farmacológicas.

El tratamiento farmacológico inicial para tratar la DM2 consiste en el uso de hipoglucemiantes orales. Existen diferentes grupos de fármacos que se utilizan para el control de la enfermedad entre los que se destacan las: biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa y tiazolidinedionas ¹¹.

2.1 Biguanidas, Metformina.

Las biguanidas son una clase de medicamentos que inicialmente se derivaron de la *Galega officinalis*, demostró que reducía los niveles de glucosa y se utilizó para sintetizar varios medicamentos antidiabéticos entre ellos la metformina¹².

El mecanismo de acción de la metformina consiste en reducir la glucosa plasmática basal y postprandial al disminuir la producción de glucosa hepática y la absorción intestinal, mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización de glucosa periférica¹³.

La dosis oral recomendada de metformina para adultos es de 500 a 2000 mg al día, con una dosis máxima al día de 2550 mg, repartidos en 2 o 3 veces al día, tiene una biodisponibilidad oral del 40 al 60% después de la absorción en el intestino delgado y una mínima unión a proteínas¹⁴.

La metformina no sufre metabolismo hepático. Aproximadamente el 90% de la dosis absorbida se excreta por vía renal involucrando filtración glomerular y secreción tubular, la vida media es de 4 a 8.7 horas, que puede prolongarse en pacientes con insuficiencia renal, es por ello que para este tipo de pacientes la metformina se encuentre contraindicada ¹⁴.

Es muy importante aclarar que la metformina debe ser prescrita en dosis divididas, dos y hasta tres veces al día, inmediatamente después de las comidas principales, con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales que se presentan hasta en el 20% de los pacientes. La diarrea es el efecto más frecuente, seguida de náuseas y, ocasionalmente, vómito, molestia abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia, sólo el 5% es incapaz de tolerar el fármaco. Su uso a largo plazo se ha

visto relacionado con una disminución en la absorción de Vit B 12 y ácido fólico, por lo que se recomienda la suplementación de ambos, después de un año de tratamiento¹⁵.

Las contraindicaciones para su uso son¹⁵:

- Función renal deteriorada: Creatinina sérica >1.5mg/dl. o una depuración de creatinina <70ml/min.
- Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática que requiera tratamiento farmacológico.
- Adultos mayores de 80 años de edad.
- Embarazo y lactancia.
- Diabetes tipo 1.
- Alcoholismo

2.2 Sulfonilureas, Glibenclamida.

Las sulfonilureas fueron descubiertas en 1942, cuando Janbon et al. observaron que algunos compuestos derivados de esta, generaban hipoglucemia en animales de experimentación. En la década de 1960, estuvieron disponibles para la población, entre los medicamentos que fueron comercializados esta la glibenclamida¹⁶.

El mecanismo de acción de la glibenclamida consiste en el aumento de concentraciones plasmáticas de insulina; en consecuencia, solo es efectiva cuando las células β pancreáticas residuales están presentes. Se produce el aumento de los niveles plasmáticos de insulina por dos razones. En primer lugar, hay estimulación de las células β pancreáticas y, en segundo lugar, hay una disminución en la depuración hepática de la insulina ¹⁶.

La dosis oral recomendada para adultos es de 0.75 a 12 mg una vez al día o en 2 dosis divididas, no mayor a 12 mg/día. Su metabolismo es renal y biliar, aproximadamente 50% cada uno, tiene una amplia unión a proteínas y una vida media de 10 horas¹⁶.

La glibenclamida es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento del paciente no obeso es decir de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) con un Índice de Masa Corporal (IMC) ≤ 30 , en tanto que las biguanidas como la metformina, son los fármacos de elección para el tratamiento del paciente obeso, así como de los que presentan fallos primarios y secundarios en el tratamiento con metformina^{17,18}.

La hipoglucemia es el efecto adverso principal asociado con el uso terapéutico de la glibenclamida, otros efectos adversos comunes incluyen: náuseas, vómitos y dolor abdominal sin olvidar la contraindicación para la diabetes mellitus tipo 1¹⁶.

2.3 Inhibidores de α -glucosidasa, Acarbosa

Un factor terapéutico para obstaculizar el agente que causa la hiperglucemia postprandial, es retardar la absorción y digestión de las moléculas de carbohidratos en el tracto gastrointestinal y es precisamente lo que hacen los inhibidores α -glucosidasa¹⁹.

Un ejemplo es la acarbosa, este medicamento tiene un papel limitado en el tratamiento de la DM2, pues es más utilizado como un coadyuvante de las sulfonilureas. Reduce las concentraciones de glucosa en la sangre postprandiales, mediante la inhibición competitiva y reversible de la alfa-amilasa pancreática y las hidrolasas de alfa-glucósido intestinal unidas a la membrana. Estas enzimas inhiben la hidrólisis de almidones complejos a oligosacáridos en el lumen del intestino delgado; es importante mencionar que no aumenta la secreción de insulina y, cuando se usa como monoterapia, no debe causar hipoglucemia ²⁰.

La dosis recomendada para mantenimiento de la farmacoterapia con acarbosa es de 50 a 100 mg por vía oral 3 veces al día con el primer bocado de cada comida principal; máximo 50 mg tres veces al día para pacientes que pesan 60 Kg o menos y máximo 100 mg tres veces al día para pacientes que pesan más de 60 Kg. Tiene una biodisponibilidad <2%, es eliminada por dos vías principalmente la renal (34%) y fecal (51%) con un tiempo de vida media de eliminación de 2 horas²⁰.

Los efectos adversos más comunes son los síntomas gastrointestinales, que incluyen flatulencia, diarrea y dolor abdominal. Una dieta alta en carbohidratos puede empeorar los efectos adversos; los síntomas tienden a reducirse a lo largo del tratamiento²¹.

Algunas de las contraindicaciones para este medicamento son: cirrosis, ulceración colónica, cetoacidosis diabética, hipersensibilidad a la acarbosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades intestinales (trastornos digestivos o de absorción marcados), crónica y afecciones que pueden deteriorarse como resultado del aumento de la formación de gases y obstrucción intestinal o predisposición a la obstrucción intestinal²¹.

2.4 Tiazolidinediona, Pioglitazona

Las tiazolidinedionas son sistemas de anillos heterocíclicos que se introdujeron a finales de la década de 1990 como derivados del anillo de tiazolidina para el tratamiento de la DM2. Actúan a través de la activación de los PPAR (proliferador de peroxisomas receptor activado); Un grupo de receptores nucleares los cuales regulan los genes que controlan la homeostasis de la glucosa y los lípidos del metabolismo²².

La pioglitazona es una tiazolidinediona que se recomienda como alternativa en pacientes con DM2 tratados previamente con metformina o alguna sulfonilurea, pero con un control glucémico deficiente. La pioglitazona mejora el control de la glucosa en sangre al disminuir la resistencia a la insulina de los tejidos blanco por ejemplo hígado o músculo, mediante la activación del receptor PPRA-gamma²³.

La dosis recomendada para adultos es de 15 o 30 mg por vía oral una vez al día, con una dosis máxima 45 mg al día. Alrededor del 99% del medicamento tiene unión a proteínas, su excreción es renal y biliar con un tiempo de vida media de eliminación de 3 a 7 horas, prolongándose hasta 10 horas en pacientes geriátricos²³.

Algunos de los efectos adversos de la pioglitazona más comunes son: edema cardiovascular (4.8 a 15.3%), fractura de huesos (5.1%), mialgia (5.4%), infecciones respiratorias superiores (13.2), cefalea (9.1%) y sinusitis (6.3%); de las más graves destacan: insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática. Por ello sus contraindicaciones para insuficiencia cardíaca y se recomienda hacer una prueba de la función renal antes de su prescripción²⁴.

3. Monoterapia con hipoglucemiantes orales

Como se mostró anteriormente hay varios tipos de hipoglucemiantes, que actúan por diferentes mecanismos de acción, sin embargo, en caso de las monoterapias, la metformina se recomienda como la primera opción para pacientes con DM2 debido a efectos adversos relativamente bajos, seguridad a largo plazo, bajo riesgo de hipoglucemia y bajo aumento de peso, esto en comparación con la monoterapia con sulfonilureas. El posible efecto de prevención de la enfermedad cardiovascular también se incluye en la razón para elegir metformina como tratamiento inicial, sin embargo, el efecto preventivo de la metformina sobre la enfermedad cardiovascular aún no se ha determinado. En varios estudios observacionales y metaanálisis posteriores, hubo pruebas de que la metformina es el fármaco de elección para el tratamiento inicial de la DM2 en comparación con las sulfonilureas o las tiazolidinedionas ²⁵.

Hay una gran variedad de hipoglucemiantes orales como sustitutos de la metformina, ya mencionados anteriormente (sulfonilureas, tiazolidinedionas e inhibidores de α -glucosidasa). Después de obtener diversas pruebas sobre la eficacia y la seguridad cuando se utilizan en monoterapia, existe cierta evidencia de que las tiazolidinedionas puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes que tienen un alto riesgo de eventos macrovasculares, sin embargo, se debe prestar atención al aumento del edema, anemia, fractura ósea y riesgo de insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de α -glucosidasa son un agente eficaz para el control postprandial de la glucosa, sin embargo, los efectos secundarios, como problemas gastrointestinales, son frecuentes. Las sulfonilureas tienen un excelente efecto reductor de la glucosa en la sangre. Sin embargo, el beneficio cardiovascular no está claro, y existe un riesgo de hipoglucemia moderado²⁵.

Estudios recientes han demostrado que la hipoglucemia está estrechamente relacionada con los efectos adversos de los pacientes. Se debe tener cuidado con el uso de medicamentos que puedan causar hipoglucemia²⁵.

4. Politerapia con hipoglucemiantes orales

Cuando hablamos de politerapia en DM2, es porque generalmente la monoterapia ya no está cumpliendo su objetivo terapéutico de control glucémico principalmente a consecuencia de la progresión de la enfermedad; en la mayoría de los casos clínicos la monoterapia pierde su eficacia a través del tiempo²⁶.

Un estudio en Reino Unido (UKPDS) encontró que se requiere de una terapia adicional con hipoglucemiantes orales en 50 % de los pacientes a los 3 años diagnosticada la enfermedad y en 75% a los 9 años ²⁶.

Sin embargo, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE) marca las pautas para su seguimiento y recomienda utilizar un enfoque gradual para el control glucémico entre los pacientes, con una revisión de objetivos de glucosa en sangre después de 3 meses iniciado cualquier tipo de tratamiento, el algoritmo AAACE/ACE sugiere una jerarquía de preferencia para el tratamiento complementario de hipoglucemiantes orales (véase la Figura 3) ²⁷.

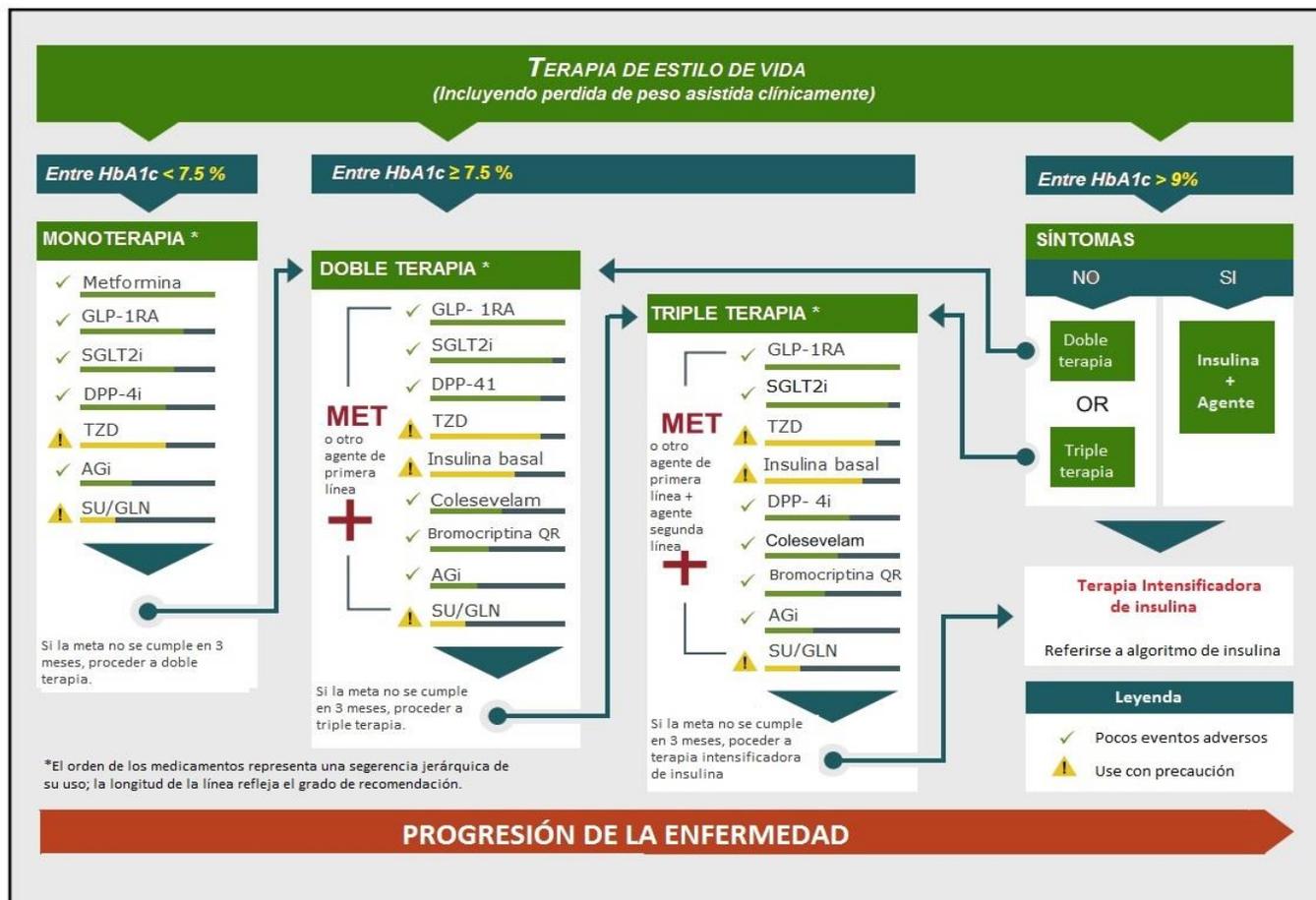


Figura 3. Algoritmo de control glucémico del AACE/ ACE= Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología; AGi= inhibidor de α- glucosidasa; DPP-4i = inhibidor dipeptidil 4- peptidasa; GLN= glinida; GLP-1 RA = receptor agonista péptido- 1 similar al glucagón; HbA1c= hemoglobina glucosilada; MET= metformina; QR= liberación rápida; SGLT2i= inhibidor del cotransportador de glucosa de sodio 2; SU= sulfonilurea;TZD= tiazolidinediona.

Fuente: Garber A., Abrahamson M., Barzilay J., et al. AACE / ACE algoritmo integral de gestión de la diabetes tipo 2. 2017. Practendocr. 2017; 23: 207-238.

Por su parte la ADA enlista algunos hipoglucemiantes orales para agregar después de la metformina, esto en cuestión de su eficacia, riesgo hipoglucémico, peso, efectos secundarios y el costo, tal como se presenta a continuación²⁶. Véase Figura 4.

Doble terapia	Metformina +			Gestión en el estilo de vida		
	SU	TZD	DPP-4i	SGLT2i	GLP-1 RA	Insulina basal
Eficacia	Alta	Alta	Intermedia	Intermedia	Alta	La más alta
Riesgo de hipoglucemia	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	El más alto
Peso	Ganancia	Ganancia	Neutral	Perdida	Perdida	Ganancia
Efectos adversos	Hipoglucemia	Edema, HF, fxs	Raro	GU, deshidratación, fxs	GI	Hipoglucemia
Costo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto

Figura 4. Fragmento del cuadro Terapia de reducción de glucosa en diabetes mellitus tipo 2: recomendaciones generales de la ADA. DPP-4i = inhibidor dipeptidil 4- peptidasa; GLN= glinida; GLP-1 RA = receptor agonista péptido- 1 similar al glucagón; SGLT2i= inhibidor del cotransportador de glucosa de sodio 2; SU= sulfonilurea; TZD= tiazolidinediona; Generalmente una insulina basal (protamina neutra Hagedorn, glargina, detemir, degludec); fxs= fracturas; GI= gastrointestinal; GU= genitourinario; HF= insuficiencia cardiaca. Reimpreso de la Asociación Americana de Diabetes. Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico, 2017.

Fuente:Asociación Americana de Diabetes. 2017 copyright y todos los derechos reservados. Disponible en: <http://professional.diabetes.org/content/clinical-practice-recommendations>.

Las figuras 3 y 4 anteriormente mencionadas son recomendaciones que realizan las diferentes instituciones dedicadas a la difusión de información sobre la DM2, pues la respuesta individual a los diversos hipoglucemiantes orales puede ser diferentes según la etnia o las características individuales del paciente. Por lo tanto, la elección del fármaco requiere muchos aspectos a consideración, como el mecanismo de acción, preferencias del paciente, reacciones adversas y costo²⁶.

5. Consecuencias de un mal control glucémico y falta de adherencia a la farmacoterapia.

Un mal control glucémico puede tener dos causas posibles, la primera por una mala prescripción de los medicamentos por parte del médico y la segunda por una falta de adherencia a la farmacoterapia.

En el primer caso la falla es evidente, pues el médico no sigue las recomendaciones de las guías de práctica clínica ya establecidas, pero en el segundo caso es más complicado detectar la falla al depender del paciente.

De acuerdo con la OMS la adherencia de la terapia a largo plazo la define como: "La medida en que el comportamiento de una persona ya sea, tomar medicamentos, seguir una dieta o ejecutar cambios en el estilo de vida, es correspondida con las recomendaciones de un proveedor de atención médica"²⁸.

La OMS también señala que la principal diferencia entre adherencia y cumplimiento es que la adherencia requiere que el paciente este de acuerdo con las recomendaciones, mientras que el cumplimiento no²⁸.

Una de las principales razones de la poca adherencia al tratamiento de la DM2, es que a menudo es asintomática sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad, otra razón puede ser simplemente el olvido de la toma de medicamentos por parte del paciente. Sin embargo, los médicos también pueden influir negativamente, por ejemplo, prescribiendo regímenes complejos, mala explicación de los beneficios y posibles eventos adversos²⁸.

Ya sea por una y otra razón el mal control glucémico tiene sus consecuencias, algunas de las principales son:

- Neuropatía diabética: causa daño a pequeñas fibras nerviosas periféricas, que desempeñan un papel importante en la percepción del dolor²⁹.

- Retinopatía diabética: es la inflamación microvascular de los vasos sanguíneos de la retina ocurre aproximadamente en el 18.9% de los pacientes con DM2 y la OMS estima que es responsable de 5 % de ceguera a nivel mundial³⁰.
- Pie diabético: infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociada con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica esto ocurre en un 25% de los pacientes aproximadamente³¹.
- Enfermedad renal diabética: es un síndrome clínico que se caracteriza por un descenso en la tasa de filtración glomerular y aumento de la presión arterial afectando entre 20 y 40% de la población diabética. En la nefropatía diabética clásica, el primer signo clínico es un aumento moderado de la excreción de albúmina en la orina, incrementando gradualmente hasta llegar a proteinuria clínica ocurriendo en un período de 5 a 15 años³².

6. Patrones de prescripción

La prescripción es un proceso lógico deductivo, basado en una información global y objetiva acerca del problema de salud que presenta un paciente. En este proceso el prescriptor escucha el relato de síntomas del paciente, efectúa un examen físico en busca de signos, realiza exámenes clínicos, si corresponden, y concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica, la cual debe ser considerada como un acto formal, entre el diagnóstico y la ejecución del tratamiento³³.

La prescripción del o los medicamentos que realiza el médico, es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los fármacos desempeñan en el tratamiento, conteniendo los datos mínimos necesarios del medicamento para que pueda ser utilizado³³.

En esta investigación se hace referencia a los patrones de prescripción, a la tendencia o características de la prescripción de los medicamentos hipoglucemiantes para tratar la DM2 con el fin de identificar un esquema o pauta de tratamiento en estos pacientes y plantear una mejora a las futuras prescripciones y garantizar en todo momento la seguridad del paciente con respecto al uso de los medicamentos.

7. Seguridad del paciente en el uso de medicamentos

La seguridad del paciente es un objetivo fundamental de las ciencias de la salud que enfatiza el registro, análisis y prevención de las fallas de la atención prestada por los servicios sanitarios que con frecuencia son causa de Eventos Adversos, considerando que la práctica sanitaria por si misma conlleva elevados riesgos tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud³⁵.

Las personas con enfermedades crónicas, tal es el caso de la DM2 no están exentos de sufrir dichos eventos adversos, es por ello que el uso racional de medicamentos, en este caso de hipoglucemiantes orales ayuda a disminuir el número de eventos adversos y así brindar una mayor seguridad al paciente.

La OMS define al uso racional de medicamentos como “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”³⁴.

En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. Al mismo tiempo, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales, y el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta es por ellos que el Consejo de Salubridad General implemento el modelo de Manejo y Uso de los Medicamentos (MMU); con el objetivo de desarrollar e implementar un Sistema de Medicación que integra los procesos clínicos y administrativos tales como: selección y adquisición del medicamento, prescripción, validación, preparación/dispensación, administración y seguimiento del pacientes, todo ellos relacionados con el manejo y uso de los mismos para proporcionar una farmacoterapia segura^{36,37}.

La integración de este sistema incluye lo siguiente:

- a) La planeación de cada una de las fases de la medicación con base en la identificación de riesgos y al análisis de los problemas relacionados con las mismas
- b) La implementación de procesos seguros y barreras de seguridad

- c) La capacitación del personal
- d) La supervisión integral de todo el sistema
- e) La revisión y modificación periódica de los procesos en respuesta al análisis de los datos derivados de la implementación
- f) Los informes anuales a los líderes con respecto al desarrollo del sistema.

La supervisión del sistema se lleva a cabo con un enfoque multidisciplinario por una persona o un grupo de personas con las competencias necesarias. La implementación de este sistema no sólo es responsabilidad del servicio farmacéutico, sino de toda la organización. El modo en que se comparte esta responsabilidad depende de la estructura y los recursos humanos de la organización. La supervisión del sistema involucra a todo el establecimiento, los servicios de hospitalización, ambulatorios y de especialidades incluyendo todas las fases y procesos (clínicos y no clínicos) que conforman el MMU³⁷.

Respecto a la seguridad de los hipoglucemiantes orales la metformina se considera el fármaco oral de primera línea en todos los pacientes con DM2. Hace años era temido el posible efecto de acidosis láctica, sin embargo, a través de diferentes revisiones sistemáticas la evidencia acumulada avala su seguridad³⁸.

La hipoglucemia siempre presenta un riesgo en los tratamientos de la DM2 sin embargo los hipoglicemiantes orales han demostrado ser mas seguros con respecto a las insulinas siempre y cuando se tomen decisiones que dependen, entre otros, aspectos individuales del paciente como: edad, comorbilidad, duración de la enfermedad, presencia de complicaciones entre otras

Es importante señalar que una correcta precisión de los hipoglucemiantes orales reduce los eventos adversos que se puedan generar durante el tratamiento, y para ello es conveniente seguir la guía de las Buenas Prácticas de Prescripción³³

III. Planteamiento del problema

Uno de los principales problemas de salud que enfrenta la población mexicana es la diabetes y junto con ella, todas sus complicaciones. De acuerdo con el portal estadístico *The statistics*, México ocupa el sexto lugar a nivel mundial con mayor número de personas que padecen la enfermedad¹.

En el Sistema farmacoterapéutico del área de Investigación en Farmacoterapia de la CONAMED, se detectaron expedientes de queja médica, entiéndase por queja médica a una forma de resolver el problema que te aqueja y que se derivó directamente de la actuación, el diagnóstico, el tratamiento y la cirugía, del médico o prestador de servicios de salud y cuando se haya presentado una irregularidad en el servicio médico, una omisión, una negación del servicio, un error técnico, una mala práctica médica, una imprudencia, una negligencia (abandono, descuido), impericia (falta de conocimiento de la técnica, de experiencia, de habilidad o de pericia), etc.

Donde el usuario reporto, como principal motivo de queja, una mala atención médica a las complicaciones derivadas de la DM2, los cuestionamientos que surgen de este tipo de casos son: ¿La prescripción de los medicamentos hipoglucemiantes orales en expedientes de queja medica es diferente a la recomendada en la literatura?, ¿Por qué surgen las complicaciones?; ¿Surgen por falta de adherencia a la prescripción por parte del paciente?, o ¿Por la inadecuada farmacoterapia prescrita?

A partir de estos cuestionamientos se realizó la búsqueda y análisis de prescripciones de medicamentos hipoglucemiantes orales en expedientes de queja médica, el objetivo principal de esta investigación se centró en conocer los patrones de prescripción de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inscritos al sistema de salud pública en la zona metropolitana del Valle de México, con tipo de atención primaria

Es importante resaltar que la presente investigación puede tener continuidad como un comparativo con expedientes de queja medica en otras zonas o entidades de la República Mexicana, así como la elaboración de un manual para uso del farmacéutico en los puntos críticos de la prescripción de hipoglucemiantes orales.

IV. Objetivos.

1. Objetivo general

- Conocer los patrones de prescripción de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inscritos al sistema de salud pública en la zona metropolitana del Valle de México, atendidos en un primer nivel de atención

2. Objetivos particulares

- Analizar las prescripciones de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en expedientes de queja médica.
- Realizar un análisis descriptivo con base al número de prescripciones de los hipoglucemiantes orales como: metformina, glibenclamida, acarbosa y pioglitazona.
- Agrupar los datos de las prescripciones por grupos de medicamentos, edad, sexo, pacientes obesos y determinar factores común entre ellos.

V. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y longitudinal en expedientes clínicos de queja médica en la CONAMED.

Se revisaron expedientes clínicos de queja médica, la queja médica fue presentada entre los años 2012 a 2018;

1. Criterios de inclusión

Pacientes que recibieron atención medica en clínicas de la zona metropolitana del Valle de México

- ✓ Paciente ambulatorio
- ✓ Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- ✓ Edad mayor a 20 años
- ✓ Consultas recibidas entre los años 2011 a 2018
- ✓ Prescripción de hipoglucemiantes orales: metformina, glibenclamida, acarbosa y pioglitazona.

2. Recolección de datos

La recolección de datos se realizó con la hoja electrónica en Microsoft Excel 2013³⁹.

Los datos del paciente que se registraron fueron: edad, sexo, peso y talla. Los datos de la prescripción que se obtuvieron del expediente fueron: duración de la farmacoterapia, dosis de la farmacoterapia, vía de administración, forma farmacéutica y frecuencia de administración.

3. Evaluación de la prescripción

La evolución de las prescripciones se realizó conforme al siguiente cuadro.

Evaluación de la prescripción

	Mayor	Menor	Omisión	Correcta
Duración de la farmacoterapia	Farmacoterapia indicada mayor a 3 meses, de acuerdo a lo recomendado por la ADA.	Farmacoterapia indicada menor a 30 días, ya que este es el tiempo promedio entre consultas médicas.	Si no se indicó la duración de la farmacoterapia.	Si la duración de la farmacoterapia indicada fue adecuada de acuerdo a la información encontrada en la literatura
Dosis del medicamento	Farmacoterapia indicada mayor a la dosis máxima permitida, de acuerdo a la información encontrada en la literatura.	Farmacoterapia indicada menor a la dosis mínima terapéutica, de acuerdo a la información encontrada en la literatura.	Si no se indicó la dosis de la farmacoterapia.	Si la dosis de la farmacoterapia indicada fue adecuada de acuerdo a la información encontrada en la literatura,
Vía de administración	Sin dato	Sin dato	Si no se indicó la vía de administración de la farmacoterapia.	Si la vía de administración de la farmacoterapia indicada fue adecuada de acuerdo a la información encontrada en la literatura.
Forma farmacéutica	Sin dato	Sin dato	Si no se indicó la forma farmacéutica de la farmacoterapia.	Si la forma farmacéutica de la farmacoterapia indicada fue adecuada de acuerdo a la información encontrada en la literatura.
Frecuencia de administración	Farmacoterapia indicada mayor, de acuerdo a la información encontrada en la literatura.	Farmacoterapia indicada menor de acuerdo a la información encontrada en la literatura.	Si no se indicó la frecuencia de administración de la farmacoterapia.	Si en la frecuencia de administración de la farmacoterapia indicada fue educada de acuerdo a la información encontrada en la literatura.

Figura 5. Evaluación general de la prescripción de los hipoglucemiantes orales. Entiéndase por literatura a las diferentes fuentes de información citadas ya sea Micromex, Guías de Práctica Clínica o artículos científicos

Fuente: Elaboración propia

La evaluación conforme a lo indicado en la Figura 6 se realizó con base a lo investigado en el marco teórico, a continuación, se prestan los parámetros que se tomaron para dicha evaluación.

Parámetros de evaluación de los medicamentos

Medicamento	Dosis		Vía de administración	Forma farmacéutica	Frecuencia	
	Mayor	Menor			Mayor	Menor
Metformina	¹⁴ ≥2550 mg	¹⁴ ≤500 mg	¹⁰ Oral	¹⁰ Tabletas (comprimido)	¹⁴ ≥3 veces al día	¹⁴ ≤2 veces a día
Glibenclamida	¹⁶ ≥12 mg	¹⁶ <0.75 mg	¹⁰ Oral	¹⁰ Tabletas (comprimido)	¹⁶ ≥2 veces a día	¹⁶ ≤1 vez al día
Acarbosa	²⁰ ≥ 150 kg personas con peso mero a 60Kg Y ≥ 300 personas con peso mayor a 60Kg	²⁰ ≤50 mg	¹⁰ Oral	¹⁰ Tableta (comprimido)	²⁰ ≥3 veces al día	²⁰ ≤3 veces al día
Pioglitazona	²³ >45 mg	²³ <15mg	¹⁰ Oral	¹⁰ Tableta comprimida	²³ ≥1 vez al día	²³ ≤1 vez al día

Figura 6. Parámetros de evaluación de acuerdo a la dosis, vía de administración, forma farmacéutica y frecuencia para cada hipoglucemiante.

Fuente: Elaboración propia

A continuación, se presenta un ejemplo de cómo se realizó la evaluación en cada prescripción. Figura 7.

Ejemplo de prescripción y evolución de la metformina

<u>Medicamento</u>	Metformina	Evaluación	
<u>Duración</u>	30 días	Mayor	0
		Menor	0
		Omisión	0
		Correcta	1
<u>Dosis</u>	850 mg	Mayor	0
		Menor	0
		Omisión	0
		Correcta	1
<u>Vía de administración</u>	Omisión	Omisión	1
		Correcta	0
<u>Forma farmacéutica</u>	Tableta (comprimido)	Omisión	0
		Correcta	1
<u>Frecuencia</u>	Cada 8 horas (3 veces al día)	Mayor	0
		Menor	0
		Omisión	0
		Correcta	1

*Dónde: 0 significa (NO) y 1 significa (SÍ)

Figura 7. Ejemplo de la prescripción y evaluación de la duración, dosis, vía de administración y frecuencia de la metformina

Fuente: Elaboración propia

Como se muestra en el ejemplo anterior, así se realizó la evaluación de las prescripciones de los 4 medicamento hipoglucemiantes, se agruparon los datos de cada paciente, como son número de consultas, combinación de medicamentos en cada consulta, así como el total de la farmacoterapia recibida, por último, se calculó el IMC para determinar si el paciente presentaba obesidad en el momento en que acudió a su consulta médica.

VI. Resultados

Se revisaron 150 expediente clínicos de queja médica, solo 50 cumplieron con los criterios de inclusión, se contabilizaron 904 prescripciones de hipoglucemiantes orales.

En la Figura 8 se presentan los datos del paciente como son: edad y sexo de la muestra con respecto al número de pacientes.

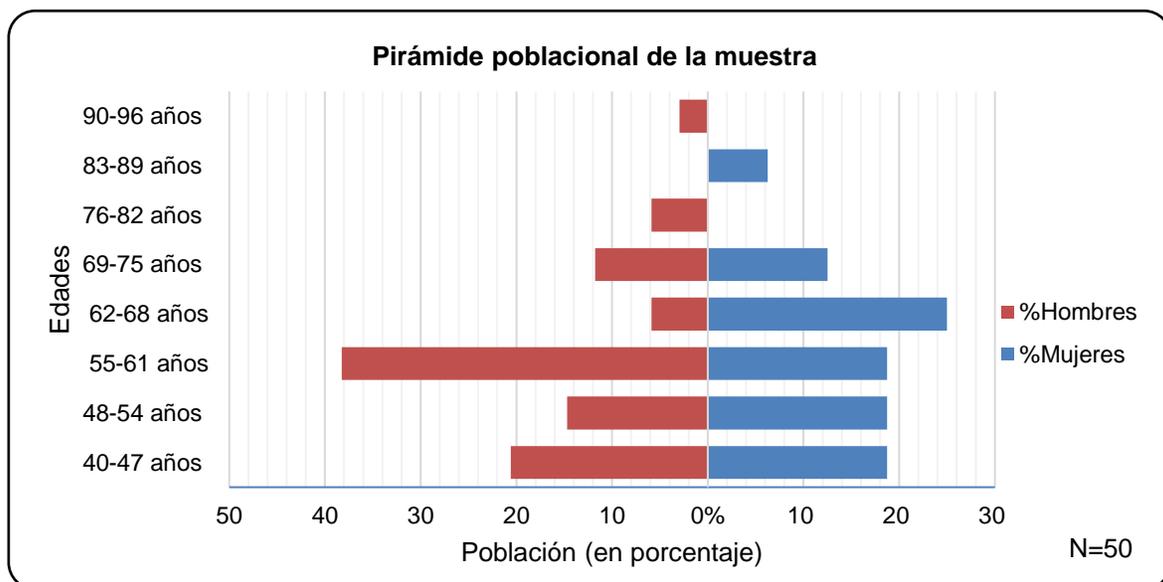


Figura 8. Pirámide poblacional de la muestra distribuida por edades.

Fuente: Elaboración propia

La figura 9 representa la agrupación de consultas que recibieron los pacientes.

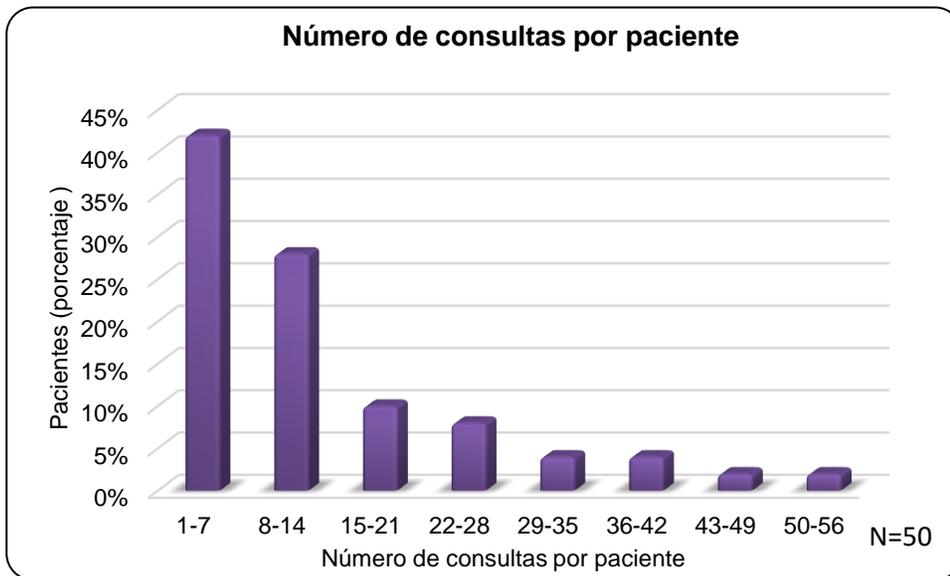


Figura 9. Número de consultas totales en el expediente por cada paciente, el 40% de los pacientes recibió de 1-7 consultas.

Fuente: Elaboración propia

Con los datos de peso y talla del paciente se obtuvo el índice de masa corporal (IMC), los resultados se muestran en la figura 10.

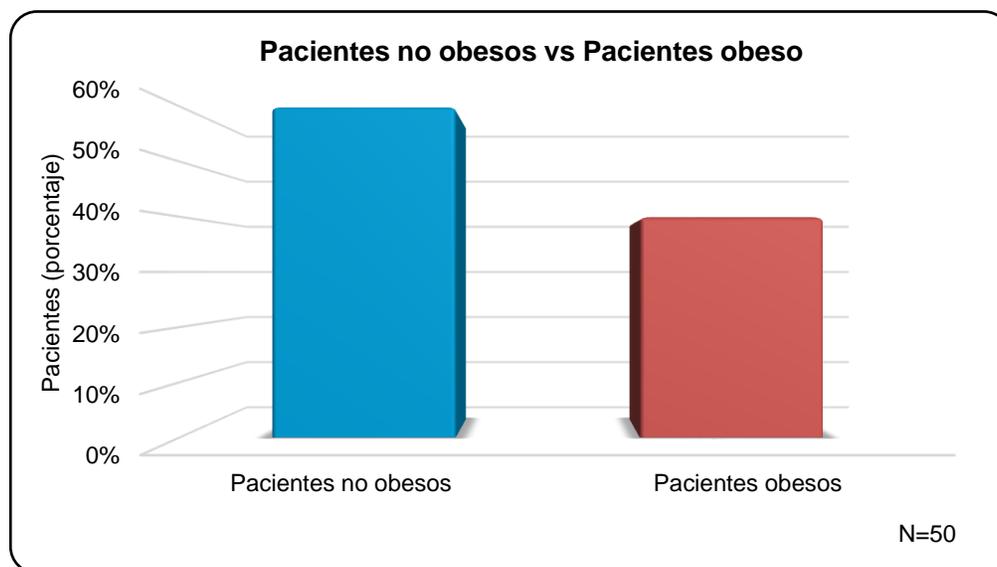


Figura 10. Porcentaje de pacientes que presentaron obesidad al momento de su atención medica el cual fue del 40%, un IMC ≥ 30 de acuerdo a la señalado por la OMS.

Fuente: Elaboración propia

En las figuras 11, 12, 13 y 14, se representa el número de prescripciones de cada uno de los hipoglucemiantes, así como las combinaciones que se dieron entre ellos, la distribución de los hipoglucemiantes por sexo y edad, respectivamente.

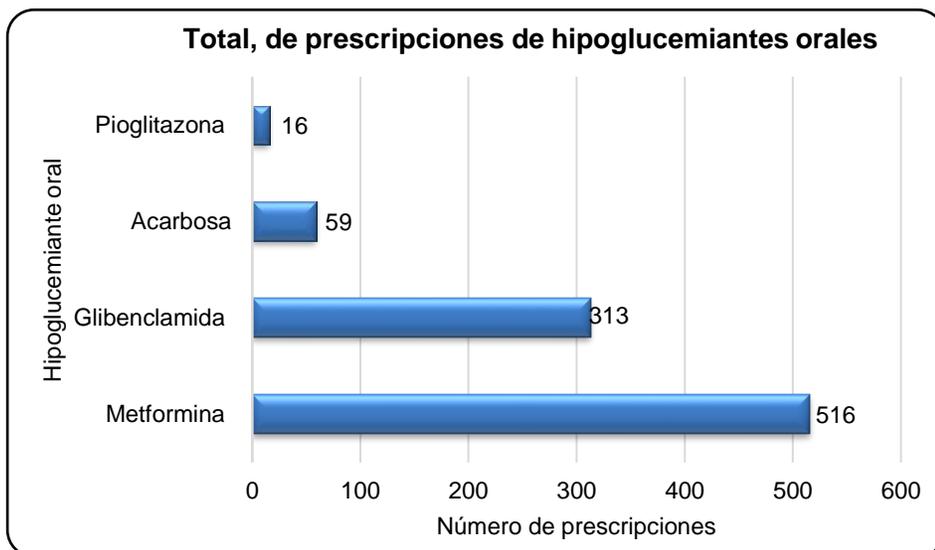
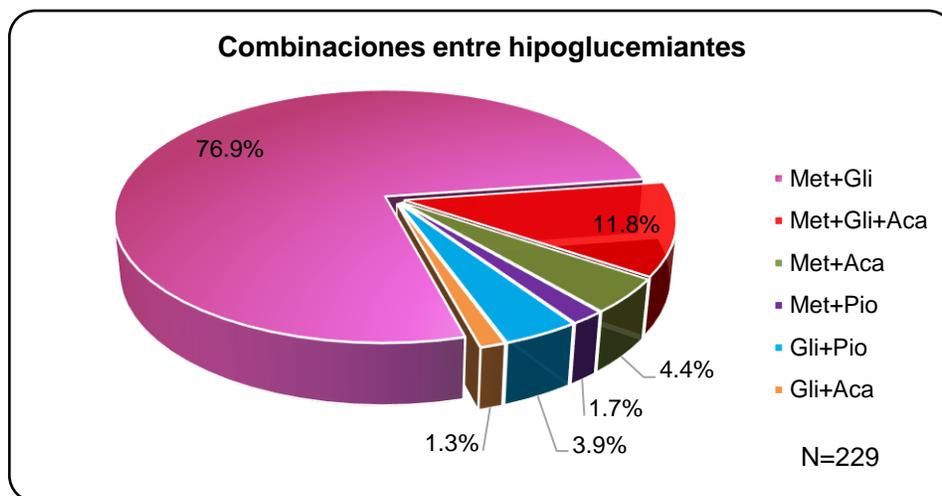


Figura 11. Total, de prescripciones de hipoglucemiantes orales. Prescripciones de hipoglucemiantes orales, la metformina fue el medicamento que presentó mayor número de prescripciones, seguido de la glibenclamida, acarbosa y por último la pioglitazona.

Fuente: Elaboración propia



Donde: Met= metformina, Gli= Glibenclamida, Aca= Acarbosa y Pio= Pioglitazona.

Figura 12. Combinación de 2 o más hipoglucemiantes orales en una misma consulta, la combinación más prescrita fue la de metformina con glibenclamida con el 76.9% seguida de la combinación de metformina, glibenclamida y acarbosa con el 11.8% el resto no supera el 4% de total de las prescripciones.

Fuente: Elaboración propia

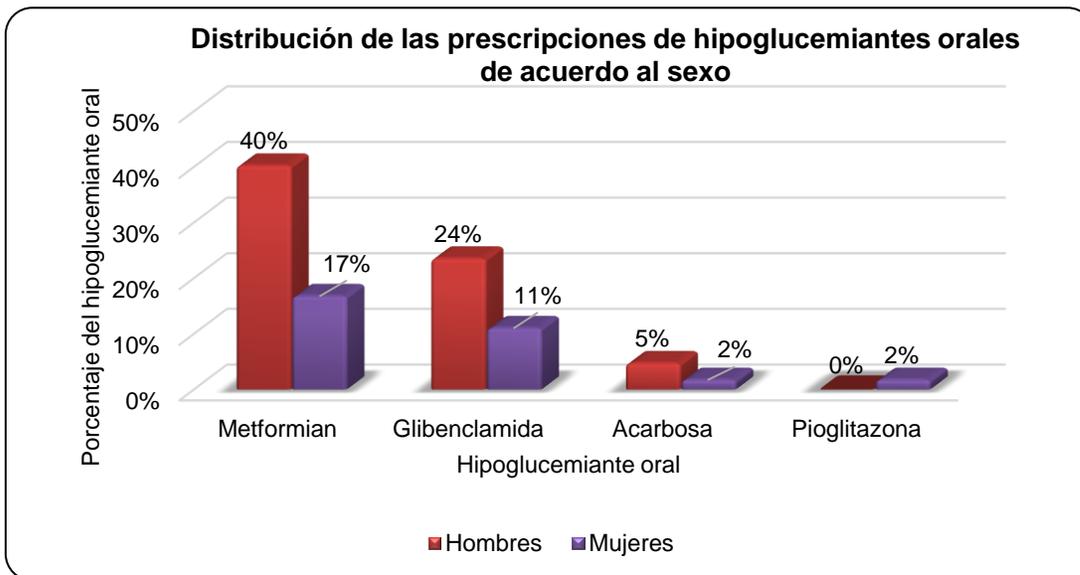


Figura 13. Distribución del total de las prescripciones de los 4 hipoglucemiantes orales de acuerdo al sexo, la metformina, glibenclamida y acarbosa, se prescribieron mayormente a los hombres que a las mujeres a excepción de la pioglitazona que solo se le prescribió a las mujeres.

Fuente: Elaboración propia

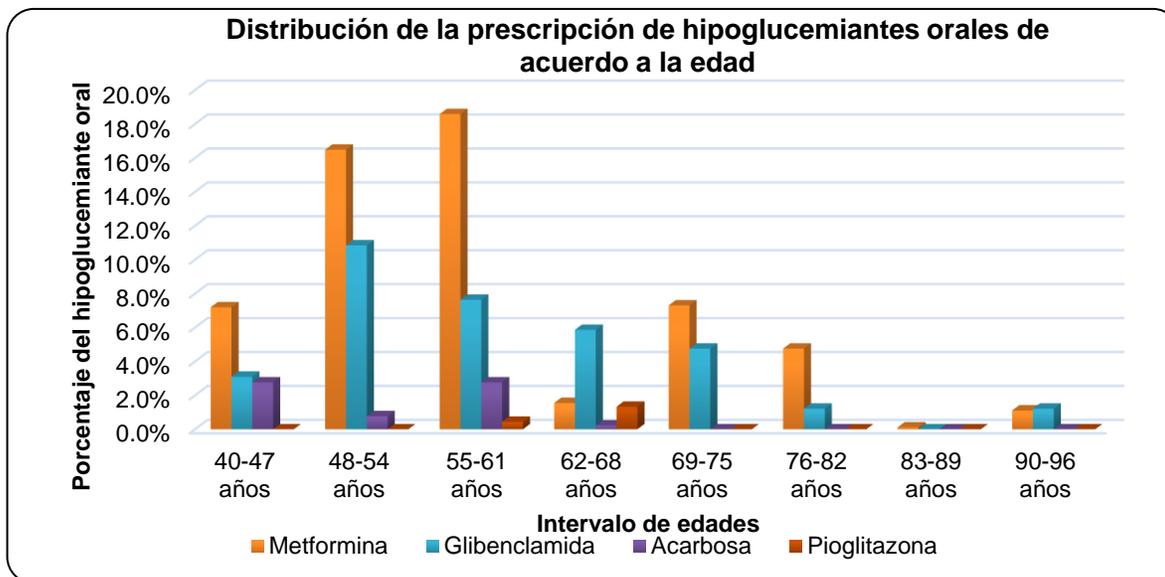


Figura 14. Distribución de las prescripciones de los 4 hipoglucemiantes orales de acuerdo al rango de edad, donde se observa que a partir de los 40 años y conforme va aumentando la edad las prescripciones aumentan hasta los 61 años y posteriormente hay un descenso importante por un menor número de pacientes.

Fuente: Elaboración propia

A continuación, se presentan las Figuras 16,17,18 y 19, en donde se evalúa la duración, dosis, vía de administración, forma farmacéutica y frecuencia de administración de cada hipoglucemiante.

Duración de la farmacoterapia

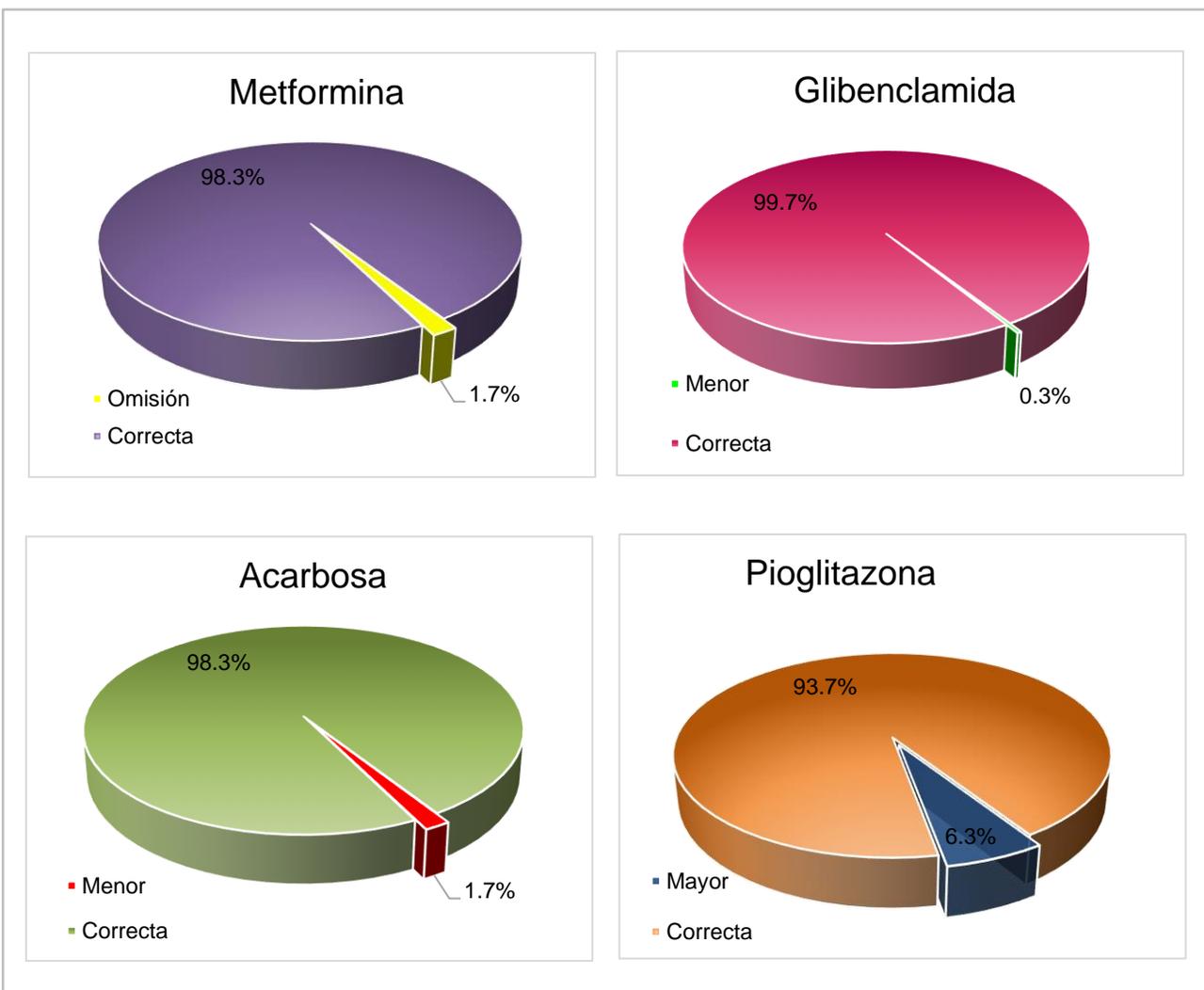


Figura 15. Resultados de la evaluación con respecto a la duración de la farmacoterapia, más del 90% de las prescripciones son correctas para cada medicamento.

Fuente: Elaboración propia

Dosis de la farmacoterapia

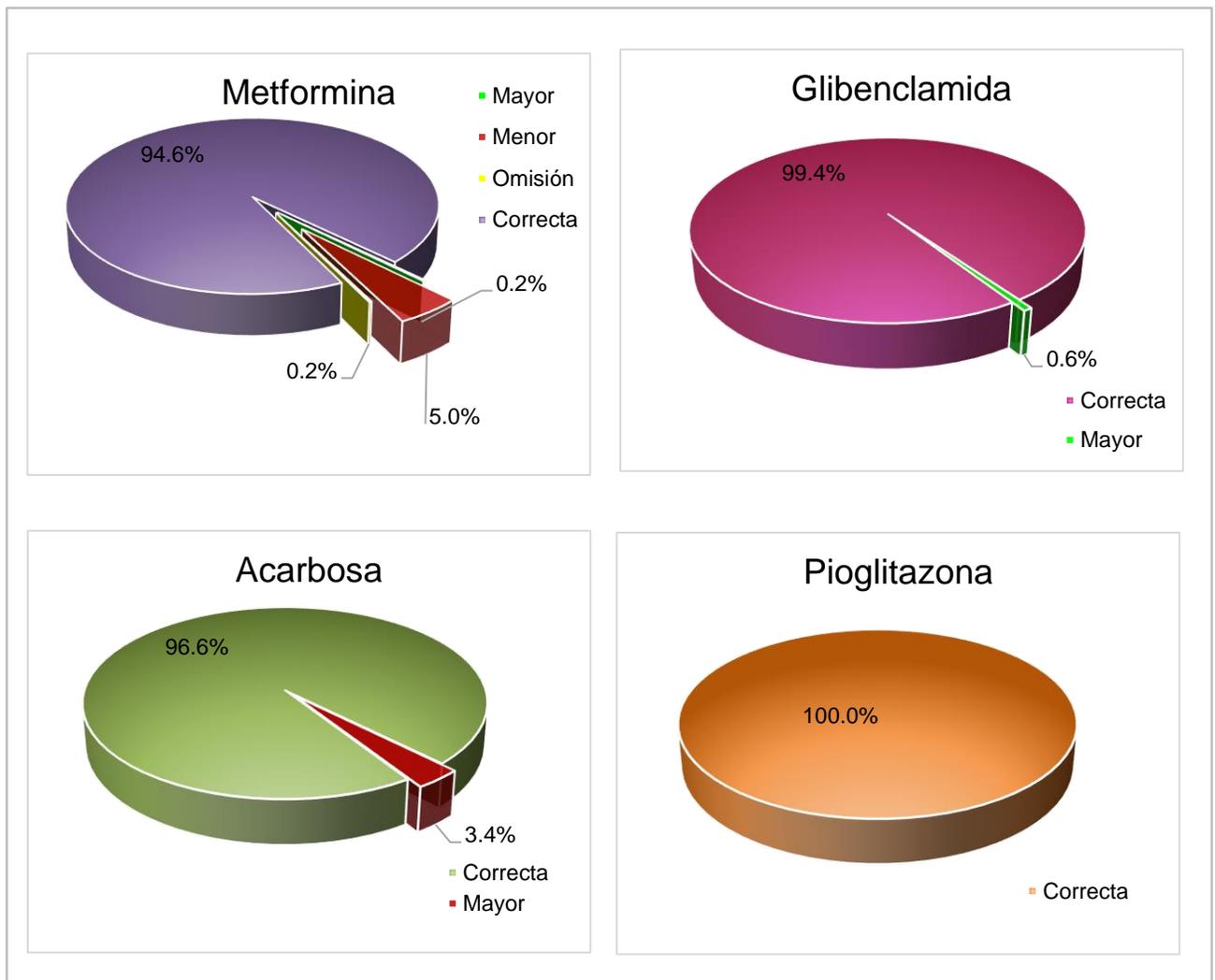


Figura 16. Resultados de la evaluación con respecto a la dosis. más de 93% de las prescripciones son correctas para cada uno de los 4 medicamentos.

Fuente: Elaboración propia

Vía de administración

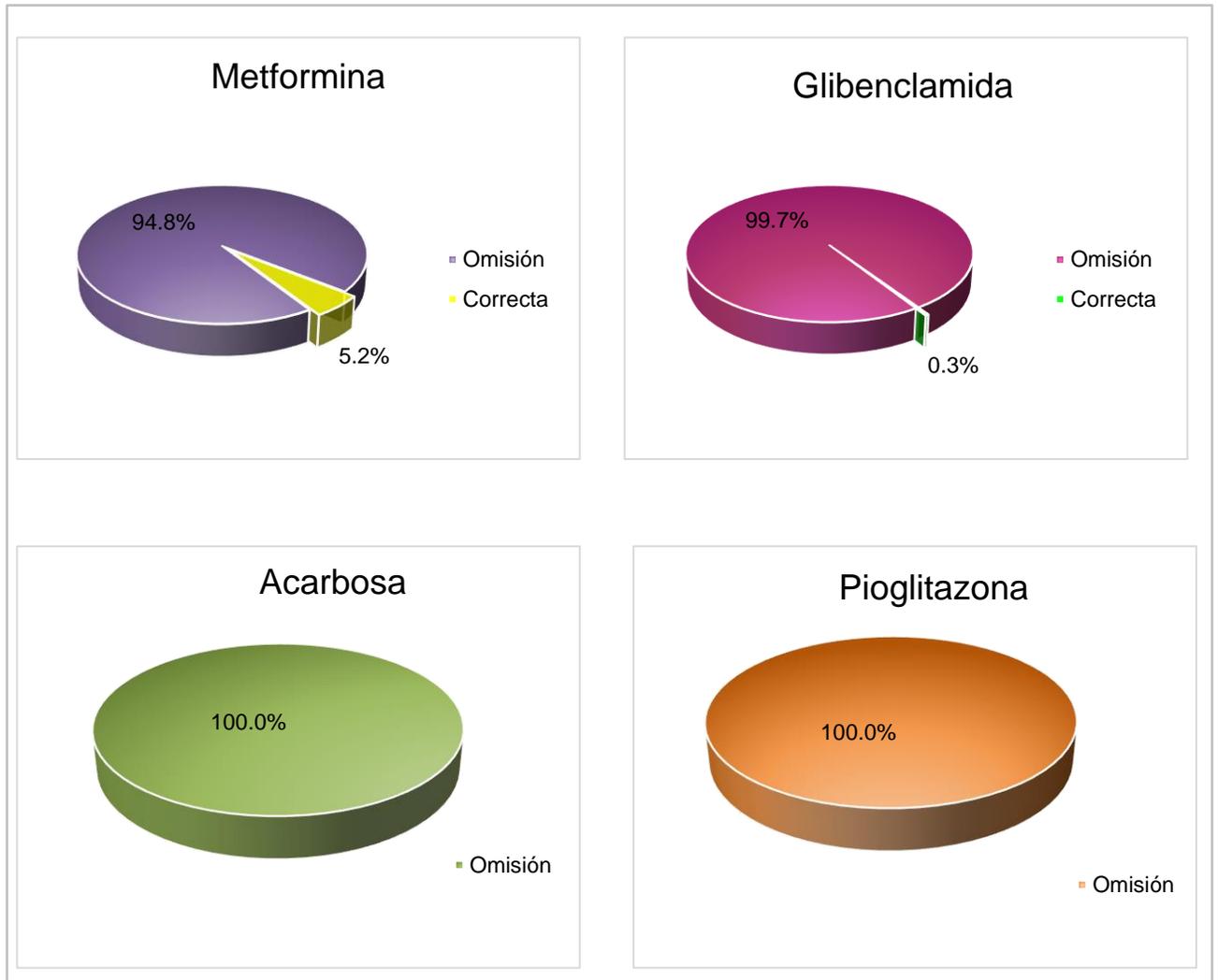


Figura 17. Resultados de la evaluación con respecto a la vía de administración del tratamiento por cada hipoglucemiante oral, en más del 93% de las prescripciones se omitió este rubro, en la acarbosa y pioglitazona la omisión se presentó en un 100% de las prescripciones.

Fuente: Elaboración propia

Forma farmacéutica

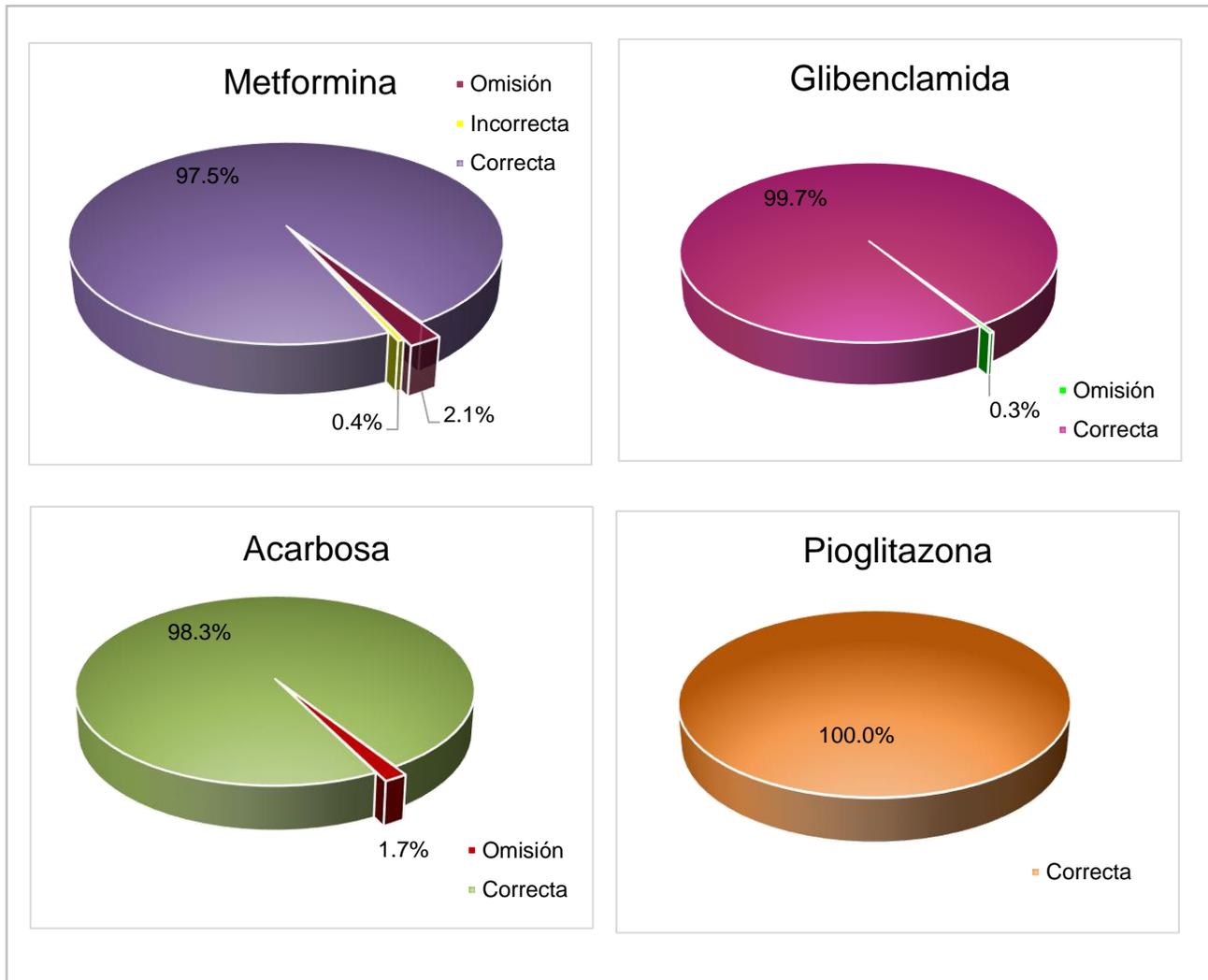


Figura 18. Resultados de la evaluación con respecto a la forma farmacéutica indicada por cada hipoglucemiante oral.

Fuente: Elaboración propia

Frecuencia de administración

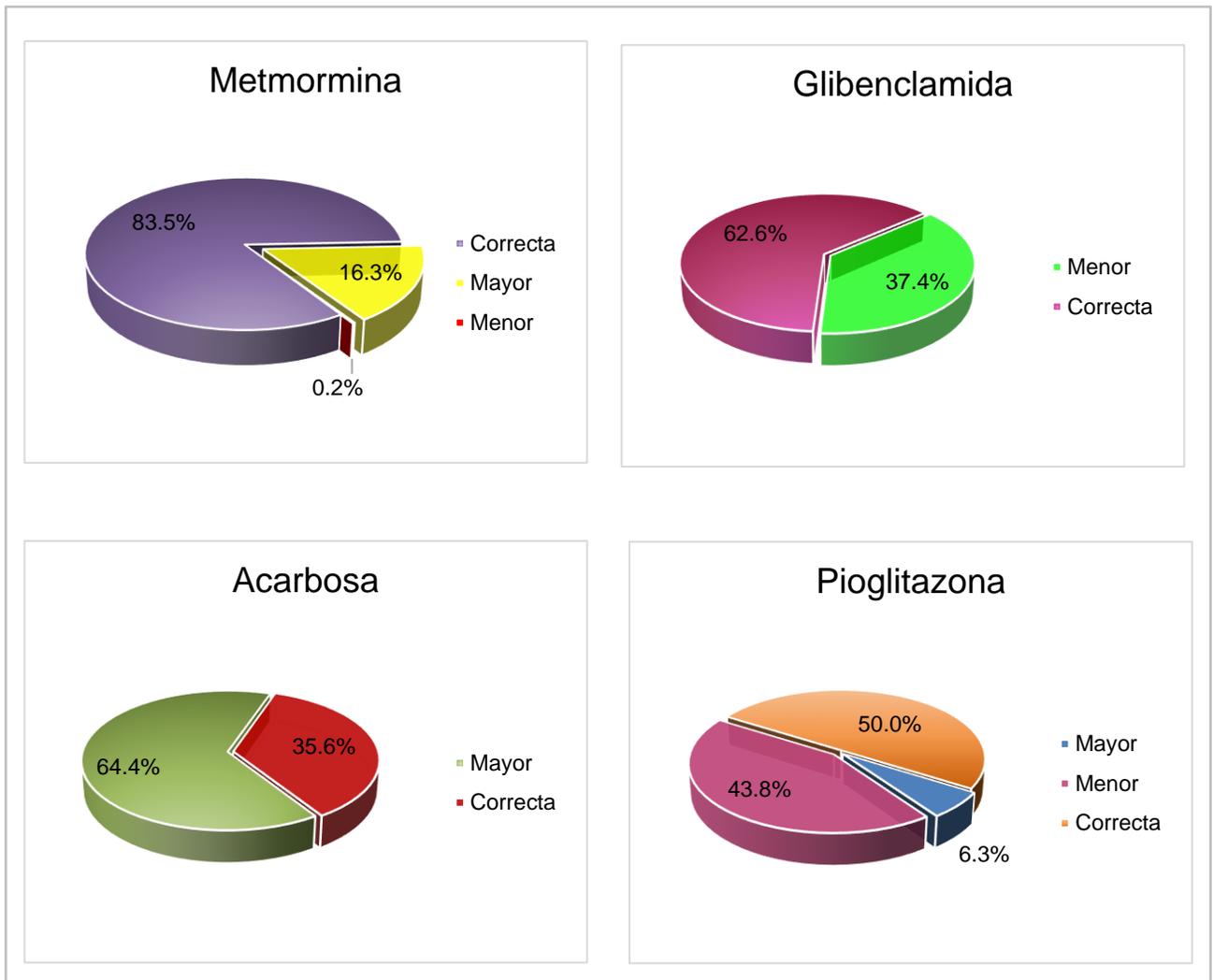


Figura 19. Resultados de la evaluación con respecto a frecuencia de administración de la farmacoterapia por cada hipoglucemiante oral, donde la acarbosa fue el medicamento que más porcentaje de frecuencia de administración errónea presentó con un 64.4% del total de sus prescripciones, seguida de la pioglitazona 50.0%, glibenclamida 37.4% y metformina 16.5%.

Fuente: Elaboración propia

VII. Análisis de resultados.

De acuerdo a la población de estudio, se encontró que la prevalencia de hombres es de 68% (34) y en mujeres de 32% (16).

En el caso de los hombres, el rango de edades entre 55 a 61 años, es donde la prevalencia de la enfermedad es mayor, lo que representa el 38% (13) de total de hombres. En las mujeres, la prevalencia de la enfermedad es mayor en el rango de edades 62 a 68 años con el 25% (4) respectivamente del total de las mujeres. (Véase Figura 8)

La encuesta ENSAUT 2016, señala que hay una mayor prevalencia de padecer diabetes en las mujeres que en los hombres ⁶, además, la distribución por sexo de los usuarios de los servicios que presta la CONAMED, responde de igual manera, donde son las mujeres, las que asisten con mayor frecuencia a recibir atención médica³⁹.

Sin embargo, estos datos no se ven reflejados en los resultados de la presente investigación al no ser iguales, en este caso los hombres son los que presentaron mayor número de quejas médicas por complicaciones durante su enfermedad con respecto a las mujeres.

Esto puede deberse a que los patrones de socialización, roles familiares, obligaciones, expectativas laborales y tipos de ocupación generan cierta obligación para presentar la queja médica y garantizar la enmienda del daño generado.

En la Figura 12, se observa que aproximadamente el 40% (20) de los pacientes tienen en su expediente clínico entre 1 a 7 consultas al momento de presentarse la queja.

Desafortunadamente en el expediente clínico no se tiene registro de la cantidad en años del progreso de la enfermedad, sin embargo, la literatura señala que la revaloración del paciente diabético para la revisión de objetivos terapéuticos de control glucosa debe ser cada 3 meses, es decir 4 veces al año²⁶.

Por lo tanto, lo anterior indica que la mayoría de los pacientes ha recibido medicación de 3 meses a 1.7 años aproximadamente, al tratarse de una enfermedad crónica y al presentar la queja medica por complicaciones derivadas del progreso de la enfermedad, el paciente debe de tener más consultas médicas en su historial clínico que avale que antes de la complicación se controlaba la enfermedad. Claramente hay una falta de cumplimiento al tratamiento, pudiendo existir diferentes motivos para mencionado resultado, entre ellos: el paciente dejo de acudir a sus consultas regularmente, un expediente médico incompleto o el paciente recibe atención medica privada.

En total se analizaron 904 prescripciones de hipoglucemiantes orales; de las cuales el 57% (513) corresponde a metformina, el 34% (313) a glibenclamida, el 7% (16) a acarbose y el 2% (16) a la pioglitazona Figura 11.

De acuerdo a la literatura, la metformina es el hipoglucemiante oral por elección como primera línea de tratamiento para la DM2, especialmente para los pacientes obesos, por su mecanismo de acción reduce la absorción de glucosa en el intestino dando lugar al metabolismo de lípidos^{13,17,18}, tal y como se observa en la figura 10, el 40% de la población presento obesidad, Todos los pacientes obesos, en este estudio, fueron tratados con metformina; solo a 4 pacientes no se les prescribió este medicamento en ninguna de sus consultas, pero eran pacientes no obesos, por lo que indica que la prescripción de la metformina fue la correcta de acuerdo a las recomendaciones de la ADA.

Si la metformina no logra controlar los niveles de glucosa en sangre, las Guías de Práctica Clínica indican que se debe empezar a combinar terapias, es decir la administración conjunta de hipoglucemiantes orales que tengan diferente mecanismo de acción de la metformina^{26, 27}; en la figura 12 se muestran 7 combinaciones diferentes, entre los 4 hipoglucemiantes orales que se tomaron en consideración, el número de veces que se repitieron las combinaciones fue de 229.

El 76.9 % (176) de las combinaciones son entre metformina y glibenclamida, como se mencionó anteriormente la metformina es el fármaco de primera elección, en caso de que con este medicamento no se obtenga una efectividad terapéutica, la segunda alternativa es la glibenclamida²⁶.

La glibenclamida tiene un mecanismo de acción diferente a la metformina, es un medicamento que estimula las células β pancreáticas y disminuye la depuración hepática de la insulina, además que es seguro, tiene bajo costo y riesgo moderado de sufrir hipoglucemia en comparación con las insulinas, ayudando a mantener la seguridad del paciente^{16, 26}.

El segundo lugar con 11.8% (27) de combinación de hipoglucemiantes orales se da con tres medicamentos, que son la metformina, glibenclamida y la acarbosa, como se abordó anteriormente los primeros dos medicamentos tienen sus respectivas justificaciones; en el caso de la acarbosa, también tiene un mecanismo de acción diferente a los dos anteriores, sin embargo, tiene un control glucémico limitado, pues solo impide la absorción de glucosa en el intestino es por ellos que es ideal como coadyuvante²⁰.

Las 5 combinaciones restantes (véase Figura 12) representan el 11.4 % (26) de total de las prescripciones combinadas, por lo que una justificación posible para dichas prescripciones es que mantuvieron al paciente con un control glucémico adecuado.

Los expedientes que se consideraron para la realización de este estudio, en la mayoría de los casos las consultas no reportaron los niveles de glucosa en sangre que el paciente presentó a lo largo del tratamiento, lo cual daría una justificación cuantitativa de la decisión de combinar hipoglucemiantes, sin embargo, en la mayoría de las combinaciones se siguió las recomendaciones de la literatura.

En la figura 13 se muestra la distribución de la prescripción de los hipoglucemiantes orales de acuerdo al sexo, es mayor para los hombres que para las mujeres, siendo proporcional de acuerdo al número de prescripciones de cada hipoglucemiante, excepto para la pioglitazona, pues este medicamento sólo se le prescribió a

mujeres, esto puede deberse a que las prescripciones de la pioglitazona no son significativas con respecto a las de metformina, además las 16 prescripciones se hicieron en únicamente 2 mujeres.

En la figura 14, la distribución de las prescripciones de acuerdo con la edad de los pacientes se observa conforme ésta va aumentando el número de prescripciones decrece, al igual que el número de pacientes tal y como se muestra en la figura 8, es por ello que el mayor número de prescripciones se encuentra en el rango de 55-61 años. Una posible explicación es que, el paciente conforme avanza la progresión de la enfermedad, acude menos a su cita médica, pues generalmente las más recientes prescripciones no presentan cambios en la farmacoterapia (hipoglicemiante, dosis y frecuencia) con respecto a las anteriores.

En las siguientes líneas se concentra la información respecto a la evaluación de cada prescripción.

Duración de la farmacoterapia

De acuerdo con lo observado en la Figura 15, aproximadamente más de 90 % (813) de las prescripciones para los 4 hipoglucemiantes orales fueron correctas, la mayoría se prescribe por 30 días,

La metformina fue el único medicamento que tuvo omisión en este rubro con el 1.7% (9) del total de sus prescripciones, esto puede deberse a que si hablamos de una enfermedad crónica degenerativa como lo es la diabetes mellitus tipo 2¹, lo razonable es que el paciente consuma este medicamento por un tiempo indefinido y de por vida, es por ello que se omite este rubro, esta misma explicación, puede ser la razón por la que la pioglitazona tenga el 6.3 % (1) de sus prescripciones con una duración mayor de tratamiento.

La glibenclamida y la metformina son los dos medicamentos que presentaron una duración menor con 0.3% (1) y 1.7 % (9) respectivamente del total de sus prescripciones, aunque de acuerdo con lo observado la duración no fue menor de 20 días.

Dosis de la farmacoterapia

En la Figura 16 también se observa que más de 90% (813) de las prescripciones se prescribe a dosis correctas

La metformina y la acarbosa se prescribieron a dosis mayores con el 5.0% (26) y 3.4% (2) respectivamente del total de sus prescripciones, el médico puede ir subiendo la dosis de los medicamentos conforme a las necesidades terapéuticas del paciente en ese momento.

El único medicamento que se prescribió a una dosis menor fue la metformina con el 0.2% (1) del total de sus prescripciones, es probable que la razón principal sea la misma que la de dosis mayores, al realizar un ajuste de la dosis en el paciente por una hipersensibilidad al fármaco.

Vía de administración

La Figura 17 muestra que en más del 90% (813) de las prescripciones se omiten la vía de administración, es el caso contrario a lo que se observó en la duración del tratamiento y la dosis del medicamento.

En el caso específico de la acarbosa (59) y la pioglitazona (16) la omisión de la vía de administración es del 100 %, se puede llegar a pensar que, al ser prescripciones frecuentes en los pacientes, la vía de administración es evidente, sin embargo, se está omitiendo un dato indispensable en la prescripción de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de insumos para la salud que dice “El emisor de la receta al prescribir, indicará la dosis, presentación, vía de administración, frecuencia y tiempo de duración del tratamiento”.⁴¹ Solo el 5.2 % (27) de las prescripciones de metformina y el 0.3 % (1) de las prescripciones de glibenclamida, señalaron la vía oral.

Forma farmacéutica

Los 4 hipoglucemiantes orales son comercializados con la forma farmacéutica de tabletas/comprimidos, el 95% (859) del total de las prescripciones indica la forma farmacéutica correcta, figura 18, a pesar que este rubro también puede obviarse, como el caso de la vías de administración, no se hizo, esto puede deberse, a que es una parte de la prescripción más importante para el personal de farmacia que surte o dispensa los medicamentos, por ello que los médicos deben colocar este rubro, sin embargo en el caso de los hipoglucemiantes orales no es indispensable su mención ya que solo hay una forma farmacéutica en todo el mercado, en cambio en el caso de la vía de administración, es información necesaria para el paciente ambulatorio y no para profesionales de la salud.

Solo el 0.9% (2) de las prescripciones orales tienen omisión, por lo que puede deber a que son errores “comunes” en la prescripción.

Frecuencia de administración

De todos los puntos evaluados, este fue el que presento mayor variación, en la Figura 19 se muestra que entre el 35 y 60% del total de las prescripciones tuvieron una correcta frecuencia.

La metformina, medicamento con mayor número de prescripciones en este estudio, presento mayor porcentaje de prescripciones correctas, al ser el medicamento de primera elección posiblemente los médicos tienen un mayor conocimiento de la prescripción y su uso correcto, seguida de la glibenclamida con el 62.6 % de prescripciones correctas.

Sin embargo, esta tendencia no es igual para la acarbosa y la pioglitazona, ya que la acarbosa es el medicamento que presento un menor porcentaje de prescripciones correctas con respecto a la pioglitazona, en la literatura se señala de manera específica que la administración debe de ser de 3 veces al día, es decir cada 8 horas, aunque en la mayoría de los casos la frecuencia fue mayor, una razón para justificar esta conducta prescriptiva, es que dos medicamentos se consideran como

coadyuvante del tratamiento principal, como lo son la metformina y la glibenclamida, al estar combinando los medicamentos el riesgo de sufrir hipoglucemia aumenta y para reducir ese riesgo los médicos, prescriben con una frecuencia mayor.

Con base a todo lo analizado anteriormente, y al no encontrar diferencias representativas de las prescripciones realizadas por parte de los médicos comparada con lo que señala la literatura, se deduce que las complicaciones de la DM2 surgieron en los pacientes por una inadecuada adherencia a la farmacoterapia prescrita debido a que no siguen las indicaciones prescritas, inadecuado régimen alimenticio, además de la posible inasistencia a las consultas médicas.

VIII. Conclusiones

- Con respecto al objetivo general se logró conocer los patrones de prescripción que presentaron la metformina, glibenclamida, acarbosa y pioglitazona, en expedientes de queja medica en pacientes de con DM2 atendidos en clínicas del Valle del México. Con respecto a la evaluación de su duración de su tratamiento, dosis, vía de administración, forma farmacéutica y frecuencia de administración con base a lo señalado en la literatura, desglosándose de la siguiente manera:
 - Para la duración de la farmacoterapia, la dosis y la forma farmacéutica generalmente se cumple lo señalado en la literatura con más del 90% de prescripciones correctas.
 - La frecuencia de administración es la que tiene mayor variabilidad debido que depende de la dosis y las necesidades de cada paciente.
 - La omisión de la vía de administración fue el principal problema de error de medicación, a pesar de que se puede obviar en este tipo de pacientes, es una parte fundamental de la prescripción y de la seguridad del paciente.

De acuerdo al análisis descriptivo y a la agrupación de datos:

- Las prescripciones de los hipoglucemiantes orales en expedientes de queja médica en general cumple con los requisitos señalados en la literatura con alrededor del 90% de las prescripciones correctas.
- La metformina es el medicamento que más se prescribió, con mayor porcentaje en hombres que en mujeres, seguido de la glibenclamida tal y como lo señala la literatura.
- Todos los pacientes obesos fueron tratados con metformina.

- La combinación entre metformina y glibenclamida es la que más se prescribe, al ser la combinación mejor documentada en la literatura que brinda eficacia y seguridad en la mayoría de los pacientes con DM2.

- Las complicaciones de la diabetes DM” surgen por una falta de adherencia por parte de paciente a la farmacoterapia prescrita y no por una incorrecta prescrita por parte del médico.

- El papel del farmacéutico relacionado a los pacientes con DM2 se debe de enfocar a supervisar la efectividad y seguridad de los medicamentos, en este caso de los hipoglucemiantes orales, para brindar observaciones y recomendaciones al médico de la mejor farmacoterapia para el paciente. Resaltando la importancia de la educación al paciente para su autocuidado, tarea que debe corresponderle al farmacéutico al momento de la dispensación de los medicamentos.

IX. Referencias

1. Statista. (2017). *Diabetes: número de enfermos por país 2017 | Ranking*. [En línea] Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/612458/paises-con-mayor-numero-de-personas-con-diabetes/> [Citado 12 Feb. 2019].
2. Asociación Americana de Diabetes (2014). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes*(2014) 37 (1): 81-90.[En línea].Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81 [Citado 19 Oct. 2018]
3. Secretaría de Salud 2018. *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Edición 2018*[En línea] Disponible en: dof.gob.mx/nota_to_doc.php?codnota=5544613 [Citado 27 Mar. 2019]
4. Meza, R., Barrientos-Gutierrez, T., Rojas-Martinez, R., Reynoso-Noverón, N., Palacio-Mejia, L., Lazcano-Ponce, E. and Hernández-Ávila, M. (2015). *Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates*. [En línea] NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546108> [Citado 19 Oct. 2018].
5. Guzmán, N. and Madrigal, E. (2003). *Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus*. [En línea] Ciudad de México, 2003;28(2) pp.14-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2003/bq032d.pdf> [Citado 15 Nov. 2018].
6. Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino. Informe Final de Resultados (2016)*. [En línea] Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf> [Citado 18 Oct. 2018]
7. Franz, M., Zhang, Z. and Venn, B. (2017). *Lifestyle Interventions to Stem the Tide of Type 2 Diabetes*. [En línea] Springer link. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-49929-1_10 [Citado 19 Oct. 2018].
8. INEGI(2014-2015). *Cuaderno estadístico y geográfico de la zona metropolitana del Valle de México 2014- 2015*.Disponible en: http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/valle_mex/702825068318.pdf [Citado 19 Oct. 2018]
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. *Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08* [En línea] Disponible en:http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf [Citado 17 May. 2019]
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención (2018)*. [En línea] Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf> [Citado 17 May. 2019]
11. Rodríguez, N., Cuautle, P. and Molina, J. (2017). *Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México 2017*; 84(4): 203-211. [En línea] Medigraphic.com. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju174e.pdf> [Citado 17 May 2019].
12. Wang, G. and Hoyte, C. (2018). *Review of Biguanide (Metformin) Toxicity - George Sam Wang, Christopher Hoyte, 2018*. [En línea] SAGE Journals. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0885066618793385> [Citado 5 Nov. 2008].
13. IBM Micromedex. *Metformina* [En línea] Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/73A321/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A2EDB9/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?SearchTerm=metformin# [Citado 5 Nov. 2018]

14. Velázquez, O., Lara, A. and Tapia, R. (2002). *Metformina y Síndrome Metabólico*. [En línea] Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica Subsecretaría de Prevención y Protección de la Secretaría de Salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7520.pdf> [Accessed 5 Nov. 2018].
15. Sola, D., Rossi, L., Schianca, G., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corlianò, F., Fra, G., Bartoli, E. and Derosa, G. (2015). *State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice (2015)*. [En línea] PubMed. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548036/pdf/AMS-11-25584.pdf> [Citado 5 Nov. 2018].
16. IBM Micromedex. *Glibenclamida*. [En línea] Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/21CEB8/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6C91B7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=glibenclamide# [Citado 11 Dic. 2018]
17. Durán, L., Salinas, G., Zubieta, A., Zendejas, R. and Zendejas, J. (2012). *Factores organizativos y profesionales asociados con la prescripción correcta de glibenclamida para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Avances en Diabetología*, [En línea] 28(4), pp.95-101. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-factores-organizativos-profesionales-asociados-con-S1134323012001159>.
18. OMS (2019). *Obesidad y sobrepeso(2019)*. [Disponible en]: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Cita 8 Feb. 2019].
19. Taslimi, P., Aslan, H., Demir, Y., Oztaskin, N., Maraş, A., Gulçin, İ., Beydemir, S. and Goksu, S. (2018). *Diarylmethanon, bromophenol and diarylmethane compounds: Discovery of potent aldose reductase, α -amylase and α -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia. International Journal of Biological Macromolecules*, [En línea] 119, pp.857-863. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077669>.
20. IBM Micromedex. *Acarbosa*. Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/C30C58/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/328624/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=acarbose&UserSearchTerm=acarbose&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#[Citado 12 Dic. 2018]
21. McIver, L. y Tripp, J. (2018). *Acarbose*. [En línea] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/> [Citado 12 Dic. 2018].
22. Naim, M., Alam, M., Ahmad, S., Nawaz, F., Shrivastava, N., Sahu, M. and Alam, O. (2017). Therapeutic journey of 2,4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 129, pp.218-250.
23. Khaloo, P., Asadi Komeleh, S., Alemi, H., Mansournia, M., Mohammadi, A., Yadegar, A., Afarideh, M., Esteghamati, S., Nakhjavani, M. and Esteghamati, A. (2018). Sitagliptin vs. pioglitazone as add-on treatments in patients with uncontrolled type 2 diabetes on the maximal dose of metformin plus sulfonylurea. *Journal of Endocrinological Investigation*. [En línea] Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007%2Fs40618-018-0991-0> [Disponible 17 Dic. 2018].
24. IBM Micromedex. *Pioglitazona*. Disponible en: https://www-micromedexsolutionscom.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/D59D67/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6F175A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId

- d/evidencexpert.Dolnt
egratedSearch?SearchTerm=pioglitazone&UserSearchTerm=pioglitazone&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# [Citado 17 Dic. 2018]
25. Rhee, S., Kim, H., Ko, S., Hur, K., Kim, N., Moon, M., Park, S., Lee, B., Choi, K. and Kim, J. (2017). Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, [En línea] 41(5), p.349. Disponible en: <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.5.349> [Citado 2 Ene. 2019].
 26. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. (1995). *Diabetes*, [En línea] 44(11), pp.1249-1258. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/44/11/1249> [Citado 2 Ene. 2019].
 27. Thrasher, J. (2017). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Medicine*, [En línea] 130(6), pp.S4-S17. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.009>. [Citado 17 May. 2019]
 28. Giorgino, F., Penforinis, A., Pechtner, V., Gentilella, R. and Corcos, A. (2018). Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Preference and Adherence*, [En línea] Volume 12, pp.707-719. Disponible en: <http://10.2147/ppa.s151736>. [Citado 17 May. 2019]
 29. Vesa, M. and Popa, R. (2018). Risk Factors for Diabetes Type 2 Development. Comparison of 6 Major Risk Factors Prevalence Between Newly Diagnosed Diabetes Patients from Bihor County and the Population with Normal Glucose Tolerance from Predatorr Study. *Internal Medicine*, 15(3), pp.33-38.
 30. Ligda, G., Ploubidis, D., Foteli, S., Kontou, P., Nikolaou, C. and Tentolouris, N. (2019). Quality of life in subjects with type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [En línea] 13(2), pp.947-952. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118305691> [Citado 17 May. 2019].
 31. Singh, N. (2005). Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*, [En línea] 293(2), p.217. Available at: <http://10.1001/jama.293.2.217> [Citado 17 May. 2019].
 32. Persson, F. and Rossing, P. (2018). Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements*, [En línea] 8(1), pp.2-7. Disponible en: <http://10.1016/j.kisu.2017.10.003> [Citado 17 May 2019].
 33. González, R y Olivares, G. *Guía para las buenas prácticas de prescripción: metodología para la prescripción racional de medicamentos ministerio de salud de Chile*. Primera edición 2010. [En línea] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19008es/s19008es.pdf> [Cita 28 Feb. 2018]
 34. OMS. *Definición de uso racional de medicamento*. 1985. [En línea]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4874s/1.html>. [Citado 27 Mar. 2019]
 35. Conde, J. (2015). *Seguridad del paciente (2015)*. primera ed. México: Prado, pp.1-2.
 36. OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos,(2002) [En línea] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4874s/2.html> [Citado 9 Ene. 2019]
 37. Secretaria de Salud. Modelo de Seguridad del paciente. Consejo de Salubridad General. Estándares de para implementar el modelo en hospitales. Tercera edición 2015. [En línea] Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/certificacion-establecimientos/modelo_de_seguridad/hospitales/ED2017-v5-3aEdicion-EstandaresHospitales2015-v3.pdf . [Citado 9 Ene. 2019]
 38. Jermendy, G., Nádas, J., Szigethy, E., Széles, G., Nagy, A., Hídvégi, T., Paragh, G. and Ádány, R. (2010). Prevalence Rate of Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glycemia in

- Hungary: Cross-Sectional Study on Nationally Representative Sample of People Aged 20-69 Years. *Croatian Medical Journal*, 51(2), pp.151-156.
39. Carrasco, D. y Pérez, J. (2016). Modelo para el análisis de la farmacoterapia en expediente clínicos. *CONAMED*, 21(1), pp.5-10.
 40. CONAMED. *Análisis de la queja médica en el servicio de Medicina General 2002-2017*. [En línea]. Disponible en: http://www.conamed.gob.mx/gobmx/monografias/pdf/6_medicina_general.pdf. [Citado 27 Mar. 2019].
 41. Secretaria de Salud. *Regamento de Insumos para la salud. Tercera Sección, Artículo 30*[En línea] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html> [Citado 28 Mar. 2019]