



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES ANCIANOS
CON ENFERMEDADES CRÓNICAS (DIABETES E HIPERTENSIÓN
ARTERIAL)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

**P R E S E N T A:
JOSÉ MIGUEL MIRALRIO MARTÍNEZ**

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



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNAM:

POR QUE ES LA UNIVERSIDAD MAS IMPORTANTE DEL PAIS Y ME DIO LA OPORTUNIDAD DE PREPARARME Y FORMARME COMO Q.F.B. PARA PODER DEMOSTRAR DE LO QUE SOY CAPAZ.

A LA PROFESORA MARIA EUGENIA.

AGRADEZCO HABER CONOCIDO A LA MEJOR PROFESORA DE LA CARRERA, SUS ENSEÑANZAS, SU APOYO QUE ME BRINDÓ PARA PODER SOBRESALIR.

AL PROFESOR RICARDO OROPEZA:

POR HABERME DADO LA OPORTUNIDAD DE CRECER, APRENDER, SUPERARME Y TRABAJAR EN LA CENTRAL DE MEZCLAS, APOYANDOME EN TODO MOMENTO PARA QUE PUDIERA INGRESAR A TRABAJAR Y DANDOME LA CONFIANZA DE PODER FORMAR PARTE DE SU GRAN GRUPO DE FARMACEUTICOS.

A MI CARNAL:

EDUIN, POR HABER SIDO EL HERMANO MAYOR QUE NO TUVE Y HABER ESTADO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS CONMIGO.

A MIS AMIGOS:

DARIO, ULISES, ADELAIDA Y DAVID POR HABER VIVIDO ESTE BONITO MOMENTO DE UNIVERSITARIO JUNTO CONMIGO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS LOGRAMOS SALIR ADELANTE.

A MIS PADRES:

POR EL APOYO BRINDADO DURANTE LA CARRERA, SIN ELLOS NO HUBIERA PODIDO SALIR ADELANTE, ESTARE AGRADECIDO DE POR VIDA.

A MIS HERMANOS.

JAVIER Y GERARDO ESPERO QUE ESTO LOS MOTIVE PARA SUPERARSE Y QUE SEA UN EJEMPLO DE QUE NO HAY IMPOSIBLES

EN LA VIDA, NADA NOS DETIENE CUANDO TENEMOS GANAS DE SOBRESALIR.

A MI HERMANA MAYRA:

AUN CON DIFERENCIAS DE PERSONALIDAD Y DE OPINIONES SIEMPRE ESTUVO PARA APOYARME EN TODO MOMENTO LE AGRADEZCO MUCHO EL APOYO BRINDADO.

A LA CLÍNICA BRIMEX:

POR DARME LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR MI TRABAJO EXPERIMENTAL DE TESIS Y APRENDER MUCHO SOBRE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES DE LA TERCERA EDAD.

ÍNDICE.	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	2

3.- FARMACOEPIDEMIOLOGÍA.

3.1 Definición.....	3
3.2 Estudios de farmacoepidemiología.....	4
3.2.1 Estudios experimentales.....	4
3.2.2 Estudios observacionales.....	4
3.2.3 Estudios retrospectivos.....	5
3.2.4 Estudios prospectivos.....	6
3.2.5 Estudios descriptivos.....	8
3.2.6 Estudio transversal.....	10
3.2.7 Estudio longitudinal.....	10
3.2.8 Estudios analíticos.....	10
3.2.9 Estudios de cohorte.....	11
3.2.10 Estudios prospectivos históricos.....	11
3.2.11 Estudios de dos cohortes.....	11
3.2.12 Estudios experimentales.....	12

4.- FARMACOVIGILANCIA.

4.1. Definición.....	13
4.2. Reacciones Adversas Medicamentosas(RAM).....	14
4.3. Factores asociados a las RAM.....	16
4.4 Metodología utilizada en farmacovigilancia.....	20

5.- FARMACOVIGILANCIA A NIVEL GERIATRICO

5.1. Síndromes geriátricos.....	21
5.1.1 Deterioro cognitivo (Demencia).....	24
5.1.2 Trastorno depresivo.....	25
5.1.3 Inestabilidad y caídas.....	25
5.1.4 Síndrome de inmovilidad y úlceras por presión.....	26
5.1.5 Malnutrición.....	27
5.1.6 Estado confusional agudo(Delirio).....	29
5.1.7 Estreñimiento.....	29

ÍNDICE.

Pág.

5.2 Farmacocinética en pacientes geriátricos.....	29
5.3 Modificaciones farmacodinámicas.....	32
5.4 Dosificación.....	33
5.5 Cumplimiento de las indicaciones.....	34
5.6 Medicamentos inapropiados para el uso del anciano.....	36

6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

6.1 Definición.....	38
6.2 Clasificación.....	38
6.3 Epidemiología.....	38
6.4 Patología.....	39
6.5 Diagnóstico.....	42
6.6 Evaluación del paciente hipertenso.....	42
6.7 Tratamiento farmacológico.....	43
6.7.1 Diuréticos Tiazidas.....	45
6.7.2 Beta-Bloqueadores.....	46
6.7.3 Calcio-Antagonistas.....	49
6.7.4 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).....	51
6.7.5 Antihipertensivos Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II...	53
6.8. Tratamiento no farmacológico.....	63

7.- DIABETES.

7.1. Definición.....	65
7.2. Clasificación.....	65
7.3. Patología.....	66
7.4. Signos y síntomas.....	67
7.5. Diagnóstico.....	67
7.6. Factores de riesgo.....	68
7.7. Tratamiento farmacológico.....	69
7.7.1. Sulfonilureas.....	70
7.7.2. Biguanidas.....	72
7.7.3. Meglitinidas.....	74
7.7.4. Inhibidores de las Alfa-Glucosidasas.....	75
7.7.5. Glitazonas.....	76
7.8. Elección del tratamiento.....	77
7.9. Terapia combinada.....	78
7.10. Hipoglucemiantes en estudio.....	81
7.11. Tratamiento no farmacológico.....	83

ÍNDICE.

Pág.

<i>METODOLOGÍA UTILIZADA.....</i>	<i>89</i>
<i>RESULTADOS.....</i>	<i>90</i>
<i>ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</i>	<i>104</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>107</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA.....</i>	<i>111</i>

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial son dos enfermedades que en los últimos años han ido en incremento. En el mundo existen alrededor de 171 millones de diabéticos y se estima que llegarán a 370 millones en 2030. A través de las encuestas en los pacientes del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) se percibe que la Diabetes no sólo ha tenido considerable aumento en la República Mexicana, sino que puede considerarse la primera causa de muerte y es un problema más severo que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se estima que cada año hay 250 mil nuevas personas con diabetes y la encuesta nacional de salud marca en la actualidad una incidencia de 10.3% entre la población de 20 a 69 años, pero, si tomamos en cuenta a las personas mayores o menores de las edades contempladas en este rango, calculamos que en México hay aproximadamente diez millones de individuos afectados.⁽²⁾

Con lo que respecta a la Hipertensión Arterial según la INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) la mortalidad por enfermedades hipertensivas en los últimos cinco años ha presentado un aumento y se ha ubicado dentro de las diez primeras causas. Para 2007 se reportaron 10 036 defunciones, una tasa de 178.4 por 100 000 habitantes y el 77.9% de las defunciones por esa causa.⁽²⁶⁾

Estos datos nos indican que este par de enfermedades crónicas si no se tratan a tiempo pueden ocasionar consecuencias fatales.

Una manera de abordar el problema es mediante el uso de la Farmacovigilancia, haciendo énfasis en la población geriátrica, debido a que muchos problemas se presentan en este tipo de pacientes, lo que puede ser ocasionado por que a esta edad los pacientes reúnen diferentes factores predisponentes a este tipo de enfermedades.

Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que México lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia. Por otra parte la Farmacovigilancia debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en

circunstancias cambiantes, por lo que es de suma importancia contribuir con el conocimiento del manejo terapéutico basado en la eficacia y seguridad de los medicamentos administrados a pacientes ancianos en este par de enfermedades crónicas considerando que los medicamentos son administrados por tiempo prolongado.⁽³⁾

Por lo que en este trabajo se tiene como meta conocer la frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) e interacciones farmacológicas así como analizar los mecanismos de estas en pacientes de población geriátrica.

2. OBJETIVO

Realizar estudios de Farmacovigilancia en población geriátrica con enfermedades Crónicas (Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial), mediante una metodología de investigación longitudinal para detectar reacciones adversas e interacciones medicamentosas y conocer la seguridad de la terapia en la población estudiada.

3. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Hablamos de epidemia cuando las enfermedades y sus manifestaciones aparecen con más frecuencia de lo habitual, afectando a grupos de personas que normalmente no eran afectados. Se puede decir, por tanto, que la alteración de la progresión normal en que se manifiestan esas enfermedades o dolencias originan las epidemias.

La exposición a un medicamento no siempre produce una reacción no deseada, sólo un pequeño porcentaje de personas experimentarían durante el curso de un tratamiento o en la toma ocasional de un fármaco este tipo de manifestaciones. El porcentaje varía dependiendo del medicamento y de la persona que lo ingiera.⁽¹⁾

3.1 DEFINICIÓN

La farmacoepidemiología puede definirse como la aplicación de los métodos epidemiológicos al estudio de los efectos, beneficios y adversos y al uso de medicamentos en grupos de población. Trata de explicar, controlar y predecir los efectos y usos del tratamiento farmacológico en un determinado tiempo, espacio y población.

La farmacoepidemiología fue adquiriendo mayor importancia cuando se observó que los estudios realizados con fármacos previos a su comercialización no eran suficientes para proteger a la gente de los efectos adversos producidos por ellos. El principal objetivo es contribuir a un conocimiento de los fármacos que asegure un uso correcto de los mismos. Otros objetivos de la farmacoepidemiología son, examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual. Caracterizar las contradicciones e inconsistencias que tanto dificultan la continuidad y hacer un seguimiento de la influencia de la polarización y el conflicto sobre la racionalidad y el curso de la investigación.

Podemos decir, que la farmacoepidemiología abarcaría, entre otras cosas, tanto la actividad de la farmacovigilancia tareas encaminadas a conocer la seguridad de fármacos una vez comercializados, es donde entrarían los estudios de utilización de medicamentos, definidos estos últimos por la OMS como aquellos que comprenden la

mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de medicamentos en una sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas. Las contribuciones más características de la farmacoepidemiología, se refieren fundamentalmente a la seguridad y al coste de los medicamentos. ⁽¹⁾

3.2 ESTUDIOS DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA.

En la práctica los estudios de farmacoepidemiología emplean diversos diseños y la información que recogen de diversas fuentes. Los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales. ⁽¹¹⁾

3.2.1 ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Son aquellos en que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas. Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo, vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masa y se estudian los resultados obtenidos, se habla que se ha experimentado en condiciones no controladas. Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que unos están siendo tratados y los otros no y esto afecte la evaluación de los resultados, se ocupan las técnicas simple, doble y triple ciego. Estos estudios son una buena herramienta no sólo para evaluar la eficacia y riesgos de un tratamiento, sino también de cualquier prueba clínica, en general. La principal desventaja es el problema ético que significa el hecho que significa de que al grupo de control se le estaría negando una terapia efectiva.

3.2.2 ESTUDIOS OBSERVACIONALES.

La mayoría de los estudios farmacoepidemiológicos utilizan este tipo de diseño y son aquellos en que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos y los estudios analíticos de cohorte tanto retrospectiva como prospectivamente y casos y controles.

En los estudios de observación, hay un punto común que es el tiempo, lo cual lleva a relacionar dos puntos a través del tiempo: factor o característica bajo estudio "causa" y una determinada enfermedad "efecto".

Según la variable tiempo, tenemos a) estudios retrospectivos y b) estudios prospectivos. ⁽⁹⁾

3.2.3 ESTUDIOS RETROSPECTIVOS.

El objetivo principal de los estudios retrospectivos es probar alguna hipótesis planteada sobre la etiología de una enfermedad, es decir, que estos se dedican al análisis de una presunta relación entre algún factor o característica sospechosa y el desarrollo de cierto padecimiento.

Los estudios retrospectivos se realizan basándose en observaciones clínicas, o a través de análisis especiales, estos revisan situaciones de exposición a factores sospechosos, comparando grupos de individuos enfermos (casos), con grupos de individuos sanos (controles). A partir de la frecuencia observada en cada uno de los grupos expuestos al factor en estudio se realiza un análisis estadístico.

Si después de haber realizado un análisis estadístico de los datos, se logra determinar la presencia del factor en estudio, entonces se puede realizar una asociación entre dicho factor y la enfermedad.

Básicamente se puede decir que este tipo de estudios busca las causas a partir de un efecto que ya se presentó. Los estudios retrospectivos parten de un efecto y regresan a buscar la causa. Es como si fuésemos hacia atrás, por esto es retrospectivo.

Hay algo que debemos tener claro y es que toda investigación realizada con datos del pasado no es un estudio retrospectivo, ya que no se debe enfatizar en la fecha que esto sugiere sino en la secuencia con la que el investigador observa los diferentes fenómenos del estudio.

Los estudios de casos y controles aparecen con mucha frecuencia en la literatura médica, su realización es económica además de rápida, puesto que se utiliza

información ya recolectada, sin embargo, con mucha frecuencia es el investigador quien va coleccionando los casos y los controles.

Este tipo de estudio nos permite medir diversos factores como por ejemplo: la proporción de casos con el factor, proporción de controles con el factor, proporción de casos sin el factor, proporción de controles sin el factor, fuerza de asociación entre las variables, precisión de la fuerza de asociación, entre otras.

Además posee las siguientes ventajas: son rápidos, de bajo costo, fáciles desde el punto de vista metodológico, se logra profundizar en el estudio de variables, son de mucha utilidad a la hora de estudiar enfermedades raras.

Pero como es normal en todo estudio, también existen desventajas, tales como: con frecuencia están sujetos a sesgos (errores que afectan las observaciones de una investigación), mide solo de manera indirecta el riesgo de la enfermedad, generalmente estudian una o muy pocas variables y son inapropiados para medir variables intermedias o modificadas en el tiempo.

3.2.4 ESTUDIOS PROSPECTIVOS.

Este estudio posee una característica fundamental, es la de iniciarse con la exposición de una supuesta causa, y luego seguir a través del tiempo a una población determinada hasta determinar o no la aparición del efecto. Este tipo de estudio es muy utilizado en epidemiología.

Cuando se realiza un estudio prospectivo, una vez planteada la hipótesis, se define la población que participará en la observación, esta puede ser a partir de un grupo de edad, individuos que practican una profesión e inclusive a todo una sector o comunidad. Se dividen los grupos en función de su exposición o no a un supuesto factor causal, el cual puede ser un factor individual, ambiental o ambos.

La población sujeta al estudio (expuesto y no expuesto), se observa a través del tiempo. El seguimiento se realiza mediante la aplicación de cuestionarios, exámenes clínicos periódicos, seguimiento de registros especiales y rutinarios, entre otros. La

duración del seguimiento varía de algunos meses hasta varios años, hasta que se presente el efecto postulado en nuestra hipótesis.

Diversas situaciones como los recursos económicos disponibles, tamaño de la población estudiada, disponibilidad de facilidades diagnósticas, entre otras situaciones, deben considerarse en torno al periodo que tardará el estudio.

Su mayor utilidad radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades más o menos comunes. Este tipo de estudio, además de que permiten medir múltiples variables para estimar el riesgo que representa cada una de las variables en la génesis de la enfermedad, también evitan el sesgo de memoria y contribuyen a medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

Los problemas de este tipo de estudio son relativos al alto costo, su periodo de latencia y a que durante su realización se llegue a producir un descubrimiento que "tumbe" la hipótesis planteada inicialmente, la que dió origen al estudio.

En la selección del grupo de estudio se deben tener en cuenta los siguientes factores: disponer de un grupo de alta exposición, los grupos de exposición deben tener facilidades especiales, de preferencias estudiar exposiciones ambientales. Aunque existen diversas dificultades, como: problemas con la comparación interna, comparación con otros grupos y la comparación con la población general.

Podemos distinguir dos tipos de estudios prospectivos:

1. **Concurrentes.** Los grupos expuestos se obtienen tanto de la población general como de grupos selectos de población, es decir, se utilizan grupos expuestos no solo de grupos selectos de población, sino también de la población general.
2. **No concurrentes.** En estos la cohorte de seguimiento es histórica. El seguimiento es hacia atrás. Se pueden realizar en poblaciones de censos tomas del pasado, así como de registros oficiales como no oficiales. También se utilizan grupos selectos de poblaciones expuestos y no expuestos a un determinado factor.

3.2.5. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS.

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. A pesar de que no lleguen a plantear la relación casual entre dos o más variables la pueden sugerir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban por estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos.

Aplicándolos a la farmacoepidemiología están en relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos del medicamento, en un tiempo y lugar determinado.

Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales o de cohorte y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado, los estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos y retrospectivos. ⁽⁹⁾

Fases de un estudio descriptivo.

- Identificar la población de estudio. Definir la muestra si es necesario.
 - Definir los objetivos del estudio.
 - Definir la enfermedad o fenómeno en estudio.
 - Definir las variables del estudio, así como las categorías y escalas de medida de dichas variables.
 - Seleccionar las fuentes de información que vamos a utilizar para recoger información sobre esas variables.
 - Identificar los indicadores epidemiológicos.
 - Características de la enfermedad: prevalencia, incidencia, duración, letalidad, mortalidad, etc.
 - Establecer el cuadro de la enfermedad. Características de la persona, lugar y tiempo.
- Se deben analizar la prevalencia, la relación entre la incidencia y la prevalencia y los indicadores de relación o “asociación” entre las variables.

Ventajas de los estudios descriptivos:

- Son baratos.
- Fáciles de diseñar y ejecutar.
- Fácilmente repetibles.
- Caracterizan la frecuencia y/o la distribución de la enfermedad o fenómeno en estudio, con respecto a diferentes variables.
- Puerta de entrada, que facilita la realización de estudios analíticos.
- Útiles para valorar la repercusión de enfermedades remitentes.
- Identifican diferentes variables, que pueden guardar relación con la enfermedad o fenómeno de estudio y por tanto pueden identificar grupos vulnerables.
- Posibilitan el conocimiento de la demanda de servicios de salud en los servicios sanitarios.

Limitaciones de los estudios descriptivos:

- No permiten establecer relaciones causales entre variables, ya que no es posible conocer si fue anterior la existencia del factor de riesgo o lo fue la enfermedad.
- No permiten por tanto el cálculo “real” de la incidencia.
- No permiten estimar el riesgo, de un determinado factor.
- No son útiles para enfermedades de corta duración o poco frecuentes “raras”.
- No informar sobre asociación real entre variables, lo máximo que permiten es informar sobre la relación o que parece existir asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad. ⁽⁶⁾

3.2.6 ESTUDIO TRANSVERSAL

Este estudio es también llamado de prevalencia, ya que permite medir la prevalencia de “x” enfermedad; a través de este se obtiene una imagen de un punto específico en el tiempo; permite medir la magnitud de un problema de salud en determinada comunidad; se podría decir que es una radiografía de un problema de salud en un lugar y tiempo específico.

La finalidad del estudio regularmente es exclusivamente descriptivo, aunque puede tener carácter analítico, pero con muchas limitaciones. Siguiendo los procedimientos de este método se realizan una gran cantidad de trabajos de investigación médica.

Las fuentes de información para este tipo de investigación suelen ser los registros hospitalarios o institucionales, registros especiales de ciertas enfermedades, protocolos de autopsia, resultados de exámenes de laboratorio, etc.

Los estudios transversales se realizan con gran rapidez, lo que permite que países con registros sanitarios deficientes dispongan de datos frescos, que contribuyen a la toma de decisiones puntuales.

Un ejemplo sería un estudio que pretendería conocer la prevalencia de la caries dental en las escuelas primarias en el mes de marzo del 2008, sería un estudio de este tipo.

3.2.7 ESTUDIO LONGITUDINAL

Básicamente son estudios transversales, con la única diferencia que estos son transversales a intervalos determinados, es decir, cada cierto tiempo se estudia la misma población durante un periodo específico. El periodo puede variar, podría cada ser mes o cada año, etc. Estos estudios además de ofrecer las ventajas de los estudios transversales, permiten describir las tendencias de la enfermedad, como también los factores de interés.

Un ejemplo sería que la secretaria de salud quisiera conocer la evolución de la caries en los próximos 10 años y para ello cuenta con datos de la prevalencia del mes de marzo del 2008. Necesita plantear un estudio longitudinal en el tiempo.

3.2.8 ESTUDIOS ANALÍTICOS.

Estos estudios, sean retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis o sea, determinar causalidad entre dos variables. Entre los estudios analíticos están: cohorte, casos y controles y estudios experimentales.

3.2.9 ESTUDIOS DE COHORTE.

Se realizan en un grupo de personas que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo. Por ejemplo, un grupo expuesto a un medicamento o a varios y otro grupo no expuesto, y se siguen en el tiempo. Una

cohorte general puede ser toda la población pero, como es difícil manejar, se utiliza una muestra de ella.

Los estudios de cohorte permiten estudiar: 1) la incidencia de una enfermedad o un acontecimiento específico, 2) las hipótesis de casualidad y 3) la historia natural y social de la enfermedad.

Lo habitual en los estudios prospectivos es seguir la evolución de una cohorte y cuando es posible, separada en dos: cohorte expuesta y cohorte de control.

3.2.10 ESTUDIOS PROSPECTIVOS HISTÓRICOS.

Son también llamados cohorte histórica y son similares a los estudios prospectivos de cohorte, a excepción de que estas cohortes son construidas retrospectivamente a partir de registros existentes. Esto sólo es posible cuando la información en la ficha clínica permite saber si el individuo estuvo expuesto al medicamento o factor de riesgo. ⁽⁶⁾

3.2.11 ESTUDIOS DE DOS COHORTES.

Es aquél en el que una cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los expuestos al medicamento o factor y otro por los no expuestos, y observados a lo largo del tiempo de la enfermedad.

Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar las tasas de incidencia de reacciones adversas y tasas de incidencia de la enfermedad producida por el medicamento.

Las desventajas de los estudios de cohorte son su alto costo, no son suficientes para detectar reacciones adversas raras y se requieren grandes cohortes para estudiar alguna enfermedad o reacción adversa de baja incidencia. ⁽⁹⁾

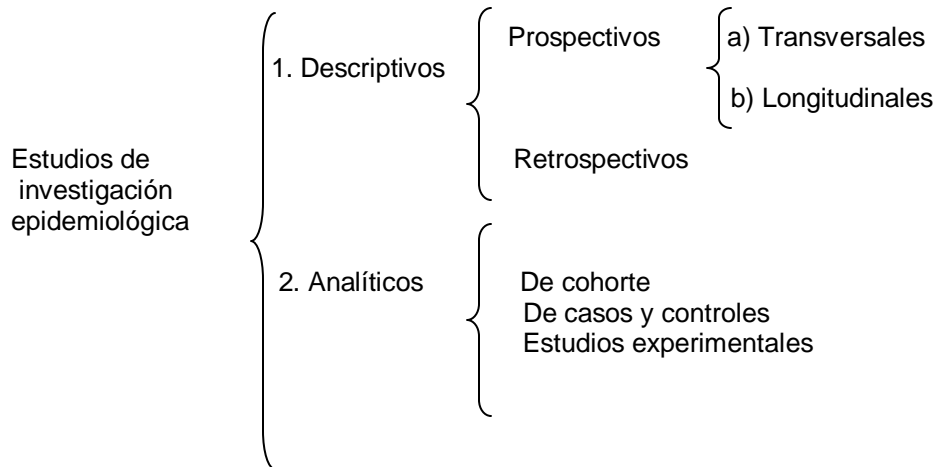
3.2.12 ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

El investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo de estudio y un grupo control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna un tratamiento, por ejemplo una vacuna, etcétera, y al de control un placebo.

Plantea tres hechos: 1) cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación; 2) cuánto riesgo hay para los sujetos y 3) relación coste/eficacia.

Estos estudios se utilizan en a) estudios piloto, b) ensayos clínicos y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas.

ESQUEMA I: DISEÑOS DE ESTUDIOS USADOS EN LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA



El esquema I muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. ⁽⁹⁾

4. FARMACOVIGILANCIA

Aunque los fármacos han sido usados desde que existen registros históricos, el estudio sistemático de sus efectos adversos se ha efectuado solamente durante los últimos 40 años. Inicialmente los investigadores se ocupan de documentar la naturaleza y alcances generales del problema, pero en los últimos años el interés se ha concentrado en tipos específicos de pacientes, tipos específicos de fármacos y ambientes sanitarios específicos.

En la actualidad la farmacovigilancia es una tarea de vigilancia epidemiológica de los fármacos una vez que han sido comercializados. ⁽³⁾

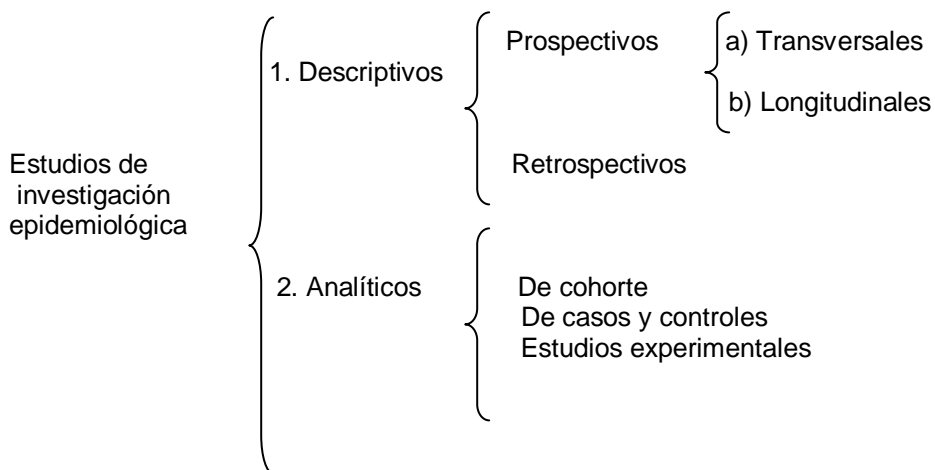
3.2.12 ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

El investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo de estudio y un grupo control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna un tratamiento, por ejemplo una vacuna, etcétera, y al de control un placebo.

Plantea tres hechos: 1) cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación; 2) cuánto riesgo hay para los sujetos y 3) relación coste/eficacia.

Estos estudios se utilizan en a) estudios piloto, b) ensayos clínicos y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas.

ESQUEMA I: DISEÑOS DE ESTUDIOS USADOS EN LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGICA



El esquema I muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. ⁽⁹⁾

4. FARMACOVIGILANCIA

Aunque los fármacos han sido usados desde que existen registros históricos, el estudio sistemático de sus efectos adversos se ha efectuado solamente durante los últimos 40 años. Inicialmente los investigadores se ocupan de documentar la naturaleza y alcances generales del problema, pero en los últimos años el interés se ha concentrado en tipos específicos de pacientes, tipos específicos de fármacos y ambientes sanitarios específicos.

En la actualidad la farmacovigilancia es una tarea de vigilancia epidemiológica de los fármacos una vez que han sido comercializados. ⁽³⁾

El desastre de la Talidomida a comienzos de la década de los sesenta, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzaron a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.

La Farmacovigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus Reacciones Adversas. La contribución de la Farmacovigilancia a la Salud Pública en estos 40 años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen a los ya existentes.

En algunos países del mundo existe Farmacovigilancia como tal, utilizando información generada por Centros de Farmacovigilancia, en otros, la meta es llegar a establecer Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia que les permita:

- 1) Evaluar la información recibida mediante las notificaciones.
- 2) Tomar decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivados del uso de los medicamentos.

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

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

4.1 DEFINICIÓN

La farmacovigilancia ha sido definida como el conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, conocer sus riesgos,

tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones. ⁽¹⁾

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves y el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento.

4.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

Lejos de lo que pudiera pensarse, la aprobación de un fármaco no significa que su relación riesgo/beneficio está establecida de manera definitiva: significa que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos adversos detectados hasta su aprobación son aceptables en relación al tipo de afección al que se destina el fármaco. De ahí que pudiera decirse cuando un producto sale al mercado, que lo hace en libertad condicional, queriendo decir que su destino dependerá de su comportamiento a futuro.

Aunque los sistemas de farmacovigilancia a través de distintos métodos pueden detectar excepcionalmente efectos beneficiosos no detectados previamente, su intencionalidad es la detección de reacciones adversas.

La OMS ha propuesto una definición operativa de reacción adversa, según esta definición reacción adversa sería una respuesta lesiva, no deseada y que se presenta a las dosis habitualmente utilizadas.

La RAM consiste en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, implicando una pauta posológica correcta.

Una reacción adversa es un daño, el efecto ocurre a dosis terapéuticas, es controlado por la disminución de dosis, o el retiro del fármaco y/o previniendo el peligro de una futura administración.

Las características de una reacción adversa que sugiere una causa y efecto relacionado entre la administración del medicamento y la reacción adversa son:

- 1) El tiempo de secuencia entre la toma del fármaco y la ocurrencia de la reacción adversa es razonable.
- 2) La reacción corresponde a la farmacología conocida del fármaco.
- 3) La reacción desaparece al suspender el fármaco.

4) La reacción regresa cuando se deja por tiempos el fármaco.

Así mismo las RAM pueden tener su origen en algunos aditivos de los medicamentos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos.

Existen diversas clasificaciones de las reacciones adversas, de acuerdo a cada autor, aquí se mencionan solo dos tipos de clasificaciones, 1) de acuerdo al autor británico el doctor Rawlis, que las clasifica como previsibles o tipo A, e imprevisibles o tipo B. 2) de acuerdo a la gravedad que presenten.

CLASIFICACIÓN 1 (SEGÚN RAWLIS)

Tipo A o previsibles:

- a) En relación con el mecanismo de acción del medicamento es decir etiopatogénia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento.
- b) Generalmente predecibles.
- c) De frecuencia relativamente alta.
- d) Suelen ser leves.
- e) Habitualmente dependientes de la dosis.

Ejemplos de reacciones de tipo A.

- Reacciones adversas por efecto farmacológico del medicamento.
- Reacciones adversas dependientes de un efecto tóxico:
 - ❖ Dosificación en la infancia.
 - ❖ Dosificación en la ancianidad.

Tipo B (Bizarro) o imprevisibles:

- a) De mecanismo desconocido.
- b) No se puede predecir.
- c) De baja incidencia.
- d) En su mayoría muy graves.
- e) Generalmente no dependientes de la dosis.

Ejemplos de reacciones de tipo B:

- ✓ Reacciones adversas por idiosincrasia del enfermo.
- ✓ Reacciones adversas por mecanismo inmunológico:

- ❖ Reacción de tipo I: inmediata o anafiláctica.
- ❖ Reacción de tipo II: hipersensibilidad citótica o citotóxica.
- ❖ Reacción de tipo III o por inmunocomplejos.
- ❖ Reacción de tipo IV o celular.

CLASIFICACIÓN 2: Por la gravedad que presenten y se clasifica en cuatro categorías: leve, moderada, grave y fatal.

Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, ni prolonga la hospitalización.

Moderadas: interfieren con las actividades habituales, pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del enfermo, requiere cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspensión del fármaco causante de la reacción.

Graves: constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa, pueden requerir hospitalización.

Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

4.3 FACTORES ASOCIADOS A LAS RAM

Si un paciente desarrolla una reacción adversa a un fármaco depende de la dosis y la duración de la toxicidad inherente del fármaco y de numerosos factores del paciente, como:

- ✓ La edad
- ✓ Sexo
- ✓ Características genéticas
- ✓ El cumplimiento del régimen de dosificación
- ✓ Las enfermedades concomitantes
- ✓ El número total de medicamentos administrados
- ✓ El efecto producido por la absorción, metabolismo y excreción del fármaco (farmacocinética) en cada paciente.

Edad: la mayoría de los estudios muestran que los pacientes de la tercera edad son más susceptibles de presentar reacciones adversas. Por ejemplo, se ha demostrado consistentemente que, en comparación con sujetos más jóvenes, los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina; son más sensibles a los analgésicos potentes, tienen un mayor riesgo de padecer toxicidad digitalica; y es más probable que desarrollen hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos. Se ha propuesto que el mecanismo más probable responsable por este incremento en susceptibilidad, sea una alteración en la eliminación de los medicamentos y/o un incremento en la sensibilidad de los receptores a las acciones de los medicamentos. ⁽⁹⁾

Sexo: varios estudios han demostrado que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por medicamentos. ⁽⁹⁾

Idiosincrasia: el término idiosincrasia es usado primordialmente para cubrir lo inusual, lo inesperado o lo raro del efecto de un fármaco. La sensibilidad de los individuos a un fármaco puede variar de forma considerable; un individuo único puede responder del modo distinto al mismo fármaco en tiempos distintos durante el tratamiento.

Las reacciones idiosincráticas adquiridas son reacciones indeseables no imputables directamente al fármaco, sino a condiciones circunstanciales del paciente. Los efectos de un fármaco dependen no sólo de la dosis en si, sino a varios factores biológicos e individuales donde juegan un papel importante la eliminación y metabolismo del fármaco.

La sensibilidad depende fundamentalmente del espectro enzimático del individuo que intervienen en la farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y excreción) de los fármacos, es condicionado fundamentalmente por factores genéticos. La mayor diferencia de sensibilidad a los fármacos se encuentra entre individuos de diferente especie.

Dentro de una especie la dotación enzimática que cada individuo recibe, depende naturalmente de los progenitores. Por ello la idiosincrasia a los fármacos es una característica hereditaria. Las idiosincrasias patológicas llamadas, enfermedades genéticas y errores metabólicos, condicionan la sensibilidad a los fármacos. Un

ejemplo es la falta de la enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, que condiciona una reacción hemolítica grave frente a muchos fármacos e incluso algunos productos alimenticios.

Reacciones alérgicas. son un grupo de reacciones producidas en el organismo ante la presencia o la acción de ciertos fármacos que implican cambios cualitativos en el organismo, llamadas reacciones por sensibilización o simplemente hipersensibilidad. El término denota una sensibilidad específica y exagerada a sustancias que normalmente son inocuas para la generalidad de individuos.

Los fenómenos de hipersensibilidad se producen sólo en determinados pacientes, en la mayoría de los cuales hay una predisposición hereditaria. No se trata de un problema cuantitativo, si no de una cualidad específica de los individuos; mientras mayor es la dosis del fármaco al que se es hipersensible, mayor es también la reacción.

En este fenómeno de hipersensibilidad se encuentra un mecanismo antigénico, el fármaco puede dar lugar a la formación de anticuerpos, con los cuales reacciona en la fase llamada desencadenante y como consecuencia se producen en el organismo trastornos, que a veces son graves y en ocasiones mortales.

Un paciente con una enfermedad alérgica tiene una mayor predisposición a las reacciones adversas incluyendo reacciones que no son de naturaleza alérgica. La predisposición a reacciones de hipersensibilidad puede ser hereditaria y familiares cercanos pueden tener un incremento en el riesgo (por ejemplo reacciones idiosincráticas a sulfamidas). Se ha demostrado también que pacientes que han presentado previamente una reacción adversa tiene una probabilidad mayor de presentar una nueva reacción. ⁽⁹⁾

Terapia múltiple. pacientes que reciben una terapia con múltiples medicamentos tienen una mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas. Esto se debe al riesgo adicional asociado con el hecho de recibir varios medicamentos o una posible interacción medicamentosa. Un ejemplo que se ha presentado frecuentemente son las interacciones dadas entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros fármacos, como los antibióticos, primero porque el uso de AINES es muy

frecuente aun como profilácticos y segundo porque su uso en combinación con los antibióticos también es muy frecuente, sobre todo en pacientes que sufren interacciones severas localizadas. Los AINES inducen la nefrotoxicidad de algunos fármacos como la Gentamicina, afectando su farmacocinética y aumentando su acumulación en el organismo, lo que trae por efecto una mayor nefrotoxicidad.

Enfermedad. la enfermedad que padece un paciente puede afectar la susceptibilidad a las reacciones adversas. Por ejemplo, una función renal alterada, predispone al paciente a reacciones adversas secundarias a medicamentos que se excretan principalmente por vía renal. La alteración de la función hepática tiene efecto similar en el caso de medicamentos que son inactivados fundamentalmente por el metabolismo hepático. Sin embargo, pocos estudios de farmacovigilancia han documentado apropiadamente estas relaciones.

Reacciones de tipo tóxico. son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de un fármaco y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que interfieren en el funcionamiento normal de un tejido, órgano o sistema o del organismo en su conjunto. Cualquier fármaco puede causar fenómenos tóxicos si se administra la dosis apropiada para producirlos. No existen fármacos atóxicos. Los hay poco o muy tóxicos. Por ejemplo, la morfina es mucho más tóxica que la atropina, pues mientras la primera es mortal a una dosis apenas 15 veces mayor que la dosis terapéutica, la segunda lo es una dosis 10 veces mayor.

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera depende de la administración de una dosis alta del fármaco. Los efectos son violentos y puede producirse la muerte. La intoxicación crónica depende de la administración prolongada de pequeñas pero frecuentes dosis de un fármaco y los trastornos pueden ser de leve intensidad, pero de tipo progresivo. Sin embargo, las reacciones de tipo tóxico pueden ser producidas también y en forma aguda por dosis terapéuticas, cayendo así dentro de las reacciones inesperadas e indeseables. Esto se debe a una excesiva susceptibilidad del individuo.

(9)

4.4 METODOLOGÍAS UTILIZADAS EN FARMACOVIGILANCIA.

Existen una serie de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los mas utilizados están:

Comunicación voluntaria o espontánea a los centros de farmacovigilancia.

Después del desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en los años sesenta, varios países establecieron centros nacionales de farmacovigilancia para recolectar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Estas agencias estimulan a los médicos y otro personal de la salud a informar cualquier evento clínico sospechoso, de ser una reacción adversa a un medicamento.

Los centros de farmacovigilancia más activos están ubicados en el Reino Unido y en Suecia y se caracterizan por informar periódicamente de sus hallazgos.

Este sistema de farmacovigilancia se encarga principalmente de recolectar información con relación al número de casos de reacciones adversas; pero no está diseñado para prever información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Las desventajas de este método de farmacovigilancia es que la recolección de información depende de la motivación de los médicos para comunicar casos de estos eventos. Por lo tanto, es común que el número de informes sea menor que los eventos ocurridos. Sin embargo, estos sistemas han contribuido a la detección precoz de reacciones adversas graves.

Estudios caso- control. Estos estudios, si bien retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión, se compara con los casos sospechosos de presentar una reacción adversa con un grupo control de pacientes, que no presentan dicha reacción adversa. Si la reacción adversa está realmente asociada con el medicamento, se detectará en aquellos individuos que sufren de la reacción adversa, una mayor exposición al medicamento sospechoso.

Este método es muy eficiente cuando el efecto indeseable es clínicamente típico.

Sin embargo, cuando una reacción adversa es semejante a una enfermedad común como la ictericia, la úlcera péptica o la depresión, se hace difícil sospechar que se trata

de una reacción adversa a un medicamento y puede ser atribuida a causas diferentes. Esta es una razón por lo que tantas reacciones adversas (como el sangrado digestivo por aspirina), permanecieron sin ser reconocidas por largo tiempo.

La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. A pesar, de este problema es un método muy útil en la generación de hipótesis con relación a las enfermedades inducidas por medicamentos. Estas hipótesis pueden estudiarse posteriormente con métodos más refinados.

5. FARMACOVIGILANCIA A NIVEL GERIATRICO.

La Geriátría es la rama de la medicina que se ocupa de atender a las personas mayores de 60 años. Aunque existen médicos geriatras, que son los especialistas en la materia, todos los profesionales de la salud reconocen que la atención de los adultos mayores, representa una proporción cada vez mayor de la atención primaria a la salud. La importancia de la farmacología en el anciano radica en los aspectos demográficos. En México, actualmente la población anciana mayor de 65 años representa el 17 % de la población total. El adulto mayor consume alrededor del doble de los medicamentos que consumen los adultos jóvenes, y no es extraordinario que un adulto mayor reciba 5 ó 6 prescripciones y en muchos casos de especialistas diferentes. ⁽⁵⁾

La puesta en marcha y mantenimiento de sistemas de farmacovigilancia y estudios post-comercialización dirigidos al paciente geriátrico, es especialmente importante dado que este grupo etario que a pesar de que es un gran consumidor de recursos farmacológicos es frecuentemente eliminado de los ensayos clínicos dados sus restrictivos criterios de inclusión en los mismos.

La prevalencia de interacciones medicamentosas potenciales en personas mayores es alta, aumentando según el número de medicamentos prescritos.

Sin embargo, cuando una reacción adversa es semejante a una enfermedad común como la ictericia, la úlcera péptica o la depresión, se hace difícil sospechar que se trata de una reacción adversa a un medicamento y puede ser atribuida a causas diferentes. Esta es una razón por lo que tantas reacciones adversas (como el sangrado digestivo por aspirina), permanecieron sin ser reconocidas por largo tiempo.

La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. A pesar, de este problema es un método muy útil en la generación de hipótesis con relación a las enfermedades inducidas por medicamentos. Estas hipótesis pueden estudiarse posteriormente con métodos más refinados.

5. FARMACOVIGILANCIA A NIVEL GERIATRICO.

La Geriátría es la rama de la medicina que se ocupa de atender a las personas mayores de 60 años. Aunque existen médicos geriatras, que son los especialistas en la materia, todos los profesionales de la salud reconocen que la atención de los adultos mayores, representa una proporción cada vez mayor de la atención primaria a la salud. La importancia de la farmacología en el anciano radica en los aspectos demográficos. En México, actualmente la población anciana mayor de 65 años representa el 17 % de la población total. El adulto mayor consume alrededor del doble de los medicamentos que consumen los adultos jóvenes, y no es extraordinario que un adulto mayor reciba 5 ó 6 prescripciones y en muchos casos de especialistas diferentes. ⁽⁵⁾

La puesta en marcha y mantenimiento de sistemas de farmacovigilancia y estudios post-comercialización dirigidos al paciente geriátrico, es especialmente importante dado que este grupo etario que a pesar de que es un gran consumidor de recursos farmacológicos es frecuentemente eliminado de los ensayos clínicos dados sus restrictivos criterios de inclusión en los mismos. La prevalencia de interacciones medicamentosas potenciales en personas mayores es alta, aumentando según el número de medicamentos prescritos.

Se estima en:

- 2,2-30% pacientes hospitalizados.
- 9,2-70.3% enfermos ambulatorios.
- 23,9-49% medio residencial.
- 30% pacientes que acuden a urgencias.

Una proporción importante de reacciones adversas por medicamentos (RAM) se deben a interacciones medicamentosas: entre el 6.9 y 22% de RAM en los hospitales y el 11% de los enfermos que acuden a urgencias.

Es más probable que aparezcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas si se administran dosis altas de medicamentos que potencialmente interactúan, si son ingeridos con poco intervalo de tiempo entre ellos y con tratamientos de larga duración. Existen poblaciones con mayor riesgo de interacciones sobre todo aquellas que limitan su capacidad funcional. Los ancianos representan el 70% del gasto farmacéutico, siendo el 17 % de la población. Hay un excesivo consumo de fármacos existiendo una media que oscila entre 5 y 6 medicamentos por persona al día.

Mucha gente se debe de preguntar, ¿qué significado tienen estas cifras?, ¿somos conscientes del manejo que se le realiza a los fármacos?, ¿debe preocuparnos que un paciente tome un fármaco ó más de uno?, ¿necesita el paciente tomar ese fármaco?

La respuesta se encuentra fácilmente al conocer los cambios que hay en las personas ancianas y la diferente respuesta que hay de estos pacientes hacia los medicamentos también tomando en cuenta que los medicamentos son diseñados con el propósito de aliviar , prevenir o curar determinadas patologías o síntomas, si no existe este precepto nada justifica su uso. ⁽⁴⁾

Algunos de los cambios biológicos en los ancianos se resumen en la tabla siguiente:

TABLA I.- CAMBIOS BIOLÓGICOS EN EL ENVEJECIMIENTO ⁽⁴⁾

CAMBIOS BIOLÓGICOS Y ENVEJECIMIENTO	
CAMBIOS BIOLÓGICOS	CONSECUENCIA
Modificación de la composición del cuerpo.	La distribución de los medicamentos varía, aumento de los fármacos liposolubles y disminución de los hidrosolubles.
Disminución de la capacidad de homeostasis interna y de adaptación externa a los cambios	Enlentecimiento de las respuestas complejas que requieren la coordinación entre diferentes sistemas orgánicos (equilibrio hidro-electrolítico, glucemia, temperatura, tensión arterial...).
Disminuye la filtración glomerular y la función tubular (reabsorción y capacidad de concentración) renales.	La vida media de eliminación de un gran número de fármacos aumenta. Los fármacos potencialmente nefrotóxicos tendrán mayor importancia.
El aumento del tamaño de la próstata por hiperplasia ondulada benigna se produce en el 75% de los ancianos.	Fármacos con efectos anticolinérgicos pueden dificultar la micción agravando esta situación.
Aumento de la sensibilidad a los fármacos que actúan en la esfera psíquica (ansiolíticos, antidepresivos y neurolepticos).	Se recomienda siempre empezar con dosis menores a las recomendadas en pacientes más jóvenes.
Disminución de la sensibilidad del centro de la sed y de los osmorreceptores, lo cual produce una tendencia a la deshidratación.	Hidratar al paciente constituye la primera y más eficaz medida terapéutica a tomar. Habrá que tener especial cuidado con el uso de diuréticos.
Atenuación de la respuesta inmune tanto humoral como celular.	Mayor frecuencia de infecciones, patología autoinmune y malignizaciones en el anciano, aunque no se puede hablar de que una persona esté inmunodeprimida por ser mayor.
Degeneración y pérdida de neuronas y células en el oído interno.	Agudiza el aislamiento que siente la persona mayor y dificulta su comunicación con el entorno y también con los profesionales.
La intolerancia a los carbohidratos aumenta con la edad.	Adecuación de las dietas.

5.1 SÍNDROMES GERIÁTRICOS.

Solo se profundizara en los más importantes y en los que mas afectan al medicamento al ser ingerido por el anciano.

5.1.1 Deterioro cognitivo (demencia).

Alrededor del 80% de las personas que viven edades muy avanzadas no experimentan una pérdida importante de la memoria ni de otros síntomas de demencia pero es una realidad que casi todas las funciones cognoscitivas declinan con la edad. La naturaleza y ritmo de declinación varía de unas personas a otras, dependiendo de la causa, el nivel educativo, el nivel de actividad y el estado general de salud. La pérdida o deterioro de las capacidades mentales se denomina demencia. Las personas con demencia muestran múltiples cambios que difieren de los que se observan en el proceso normal del envejecimiento. Las habilidades que en mayor medida se ven afectadas en las personas con demencia son la memoria verbal y no verbal, las capacidades perceptuales y de organización, las habilidades de comunicación y la función psicomotora.

Muchos tipos de enfermedades se acompañan de demencia: Alzheimer, infartos múltiples, parálisis supranuclear progresiva... Las causas más frecuentes son las dos primeras.

Se acepta que los medicamentos pueden alterar los procesos cognoscitivos de una persona. Los fármacos con propiedades anticolinérgicas (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos) son los que tienen más probabilidades de causar efectos secundarios cognoscitivos que, si bien en las personas jóvenes pueden ser mínimos, aumentan en las personas mayores. En general muchos medicamentos pueden tener efecto sobre los procesos cognoscitivos, sobre todo si se considera la mayor vulnerabilidad del cerebro y los cambios físicos relacionados con la edad. Sin embargo también hay que tener en cuenta los efectos a este nivel de las enfermedades para las cuales se prescriben los fármacos; la hipertensión, la diabetes o una infección no tratada pueden tener más efecto sobre la función cognoscitiva que los fármacos utilizados.

5.1.2. Trastorno depresivo

Un trastorno depresivo puede enmascarar el comienzo de otra enfermedad por lo que es fundamental realizar correctamente el diagnóstico diferencial.

Aunque los antidepresivos y la psicoterapia se ha mostrado efectiva en el tratamiento del anciano depresivo, es muy común que esta población esté sin tratar o autodosificada. Se ha visto que sólo el 12-25% de los ancianos con problemas depresivos reciben un tratamiento adecuado. Es un trastorno que se diagnostica poco y tarde, algunas de las razones son que la persona mayor que la padece rara vez busca ayuda médica y cuando lo hace, puede estar enmascarado por quejas físicas inespecíficas, síntomas de deterioro cognitivo, alteraciones conductuales inespecíficas, aumento de la irritabilidad, intolerancia, aislamiento social, etc. ⁽⁷⁾

5.1.3. Inestabilidad y caídas

Las caídas representan el 90% de los accidentes del anciano. Aproximadamente sólo el 50% de las personas mayores de 70 años hospitalizadas después de sufrir una caída sobreviven transcurrido un año. Se suelen caer los primeros días de hospitalización o de ingreso en una residencia.

Los factores relacionados con las caídas pueden ser intrínsecos (alteraciones en la marcha, en el control postural, patologías que favorecen las caídas) o extrínsecos (ambientales, iatrogénicos). En nuestro ámbito será especialmente importante el control de los medicamentos o la detección de posibles interacciones que puedan dar lugar a hipotensión, como hipnóticos, ansiolíticos, hipotensores, betabloqueantes, hipoglucemiantes, antidepresivos, neurolépticos, diuréticos, etc.

Las caídas pueden tener diversas consecuencias como la pérdida de movilidad, miedo a volver a caer, restricción de la actividad, aislamiento social, aumento del consumo de medicamentos, alteraciones psíquicas (depresión, ansiedad), desvalorización de la autoimagen. Las caídas pueden conducir a una pérdida de la autonomía.

5.1.4. Síndrome de inmovilidad y úlceras por presión

El inmovilismo es el descenso de la movilidad normal hasta el extremo de afectar el normal desempeño de las actividades básicas de la vida diaria. Se considera un síndrome geriátrico ya que en el anciano el reposo prolongado puede empeorar la capacidad funcional y producir efectos secundarios de gravedad.

Causas de inmovilismo:

- Las enfermedades agudas en general.
- Las enfermedades crónicas que producen invalidez: músculoesqueléticas, neurológicas, cardiovasculares.
- Los déficits sensoriales.
- Antecedentes de caídas.
- Latrogenia farmacológica.
- Las barreras arquitectónicas.
- Conflictiva situación social.

Consecuencias del inmovilismo:

- Alteraciones cardiovasculares: hipotensión ortostática, reducción del volumen circulante, reducción de la reserva funcional, tromboembolismo.
- Alteraciones respiratorias: neumonía, disminución de la capacidad vital, menor actividad ciliar, descenso del reflujo tusígeno.
- Alteraciones musculoesqueléticas: atrofia por desuso, debilidad muscular, contracturas, osteoporosis.
- Alteraciones genitourinarias: retención urinaria, cálculos, incontinencia urinaria, infecciones urinarias.
- Alteraciones digestivas: estreñimiento, incontinencia fecal, inapetencia.
- Alteraciones cutáneas: úlceras por presión, dermatitis.
- Alteraciones del sistema nervioso: deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, cuadro confusional y menor equilibrio.⁽⁵⁾

5.1.5 Malnutrición

La importancia que tienen los problemas de alimentación en el anciano va más allá del simple aspecto estético, se refiere a un problema de patología relacionada y aspectos de prevención tanto primaria, secundaria como terciaria. Existen estudios en los cuales tras un seguimiento longitudinal, aquellos ancianos que realizaban ingestas superiores o inferiores a las recomendadas, tenían mayor riesgo de enfermar, mayor discapacidad e incluso mayor mortalidad.

Es conocida la relación entre una mayor supervivencia en ancianos con factores como, abstenerse de fumar, limitar la ingesta alcohólica, realizar ejercicio físico regular, mantener un peso corporal proporcionado (no mayor del 30% ni menor del 10% del ideal). La malnutrición en el anciano afecta entre un 5- 32% de ancianos en la comunidad, observándose que en ancianos institucionalizados durante 6 meses ó más existe desnutrición grave en el 18% y sobrenutrición grave en el 10%. Está claro que la malnutrición es una situación endémica en las personas mayores y que las deficiencias protéico-calóricas y de micronutrientes pueden conllevar una disminución de las defensas inmunes, de la respuesta al estrés, de la función cognitiva y de la capacidad para el autocuidado.

El planteamiento desde un punto de vista de la alimentación está en dirigir los esfuerzos para conocer si en un anciano:

- 1) Su estado nutritivo es el adecuado o presenta parámetros desviados en cifras nutricionales.
- 2) Hay que intervenir sobre: obesidad, desnutrición o caquepsia.
- 3) Existen síntomas clínicos relacionados con la nutrición: anorexia, polifagia, polidipsia.
- 4) La calidad y cantidad de los alimentos son adecuadas o no.

En general podemos decir que con el envejecimiento hay una menor necesidad de energía, ya que se realiza menor actividad física y hay una pérdida de masa muscular relacionada con la menor tasa de síntesis proteica. Se debe incrementar el aporte de los micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) o por lo menos asegurar la ingesta, por existir en muchos casos más dificultad para

la absorción (por ejemplo: vitamina B, calcio, hierro) o menor síntesis (por ejemplo: vitamina D). Las necesidades de fibra y de agua son mayores al existir problemas de regulación a nivel intestinal y renal.

Los trastornos de los órganos de los sentidos, ingesta de fármacos asociados, alteraciones de la cavidad oral, incluso problemas sociales o limitaciones físicas, hacen que la alimentación “adecuada” se convierta en algo no apetecible. En la relación anciano-alimentos podemos encontrar problemas de elección, transporte, elaboración, masticado, sabor, deglución y digestión, y como consecuencias, comen menos, siguen menús repetitivos y monótonos, aparece desnutrición y por tanto, el problema se convierte en un objetivo sanitario primordial por su trascendencia.

Entre los fármacos que pueden influir en la absorción de los alimentos están los antiácidos y antiseoretos gástricos, anticonvulsos, antibióticos y laxantes.

Cambios que predisponen a problemas nutricionales:

Cambios fisiopatológicos

- Pérdida de piezas dentarias (tener en cuenta que la reposición no está financiada por la seguridad social lo que hace este problema frecuente).
- Pérdida de papilas gustativas, elevación del umbral del sentido del gusto.
- Sequedad de boca.
- Dificultad en el proceso de masticación.
- Menor sensibilidad olfatoria.
- Reducción del peristaltismo esofágico.
- Atrofia de la mucosa gástrica: menor absorción de hierro, calcio.
- Retraso de vaciamiento
- Reducción del peristaltismo intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, menor secreción de lactasa: malabsorción intestinal.
- Estreñimiento: uso y abuso de laxantes. ⁽⁵⁾

Cambios asociados con el modo de vida

- Pluripatología
- Polifarmacia.
- Menor actividad física - Discapacidades.
- Aislamiento – Pobreza. ⁽⁵⁾

5.1.6. Estado confusional agudo (delirio)

El estado confusional agudo o delirio es un fenómeno frecuente en las personas mayores.

Se consideran cuatro aspectos que caracterizan el delirio:

- ❖ Alteración de la consciencia, que aparece habitualmente como somnolencia, letargia o estupor, pero que también se puede presentar como hipervigilancia o como déficit de atención.
- ❖ Déficit cognitivo: pérdida de memoria, desorientación, alucinaciones o alteraciones en el lenguaje o en la percepción.
- ❖ El delirio es agudo y fluctuante. Se desarrolla durante horas o días y habitualmente de forma más severa al anochecer.
- ❖ Presencia de una o más causas médicas como enfermedad aguda o toxicidad farmacológica.

5.1.7. Estreñimiento

Generalmente se piensa, aunque no existen datos corroborativos, que el estreñimiento tiene una incidencia más alta en la población geriátrica (4-25%). Es posible que algunos pacientes que dicen padecer estreñimiento se refieran más bien a un aumento del esfuerzo para evacuar y no a una disminución real en la frecuencia de las evacuaciones o el desarrollo de deposiciones duras.

5.2 FARMACOCINÉTICA EN PACIENTES GERIÁTRICOS.

Excepto para los fármacos que se eliminan por excreción renal, no es posible generalizar en el tipo, magnitud o importancia de las diferencias farmacocinéticas que se asocian con la edad; desde que el paciente ingiere un medicamento hasta que éste ejerce su acción, pasa por una serie de fases:

a) Absorción: Hallamos en el anciano un aumento del pH del estómago, es decir, los jugos gástricos secretados son menos ácidos. Asimismo en el anciano existe una disminución en la motilidad intestinal que también va a contribuir a que se modifique el proceso de absorción. Procesos como la

insuficiencia cardiaca hacen que disminuya el flujo sanguíneo a todos los tejidos del organismo dificultando de este modo el intercambio de la sustancia de la célula del epitelio digestivo a la circulación sanguínea de los vasos que lo irrigan. Enfermedades o cirugías que produzcan alteración en la pared Intestinal también actuarán con este mecanismo. También, si el medicamento se administra por vía muscular hay que tener en cuenta que este tejido también está menos vascularizado que en el adulto sano, por lo que la absorción del fármaco sería menor.

Se considera que la absorción del medicamento es el parámetro menor afectado por la edad. ⁽⁴⁾

b) Distribución: Una vez que el medicamento pasa a la sangre allí es transportado por diferentes mecanismos como por ejemplo unido a la albúmina, para llegar a los diferentes tejidos donde tiene que efectuar su acción. En los pacientes ancianos disminuyen los niveles de esta proteína; por lo que ello puede producir un aumento de la cantidad de medicamento disponible para la acción (no unido a proteínas). Disminuyen la masa magra y el agua corporal total, por lo que los fármacos que se distribuyan en estos espacios alcanzarán unas concentraciones más elevadas (a menor volumen de distribución del fármaco, mayor será la concentración alcanzada y viceversa). Aumenta la grasa corporal total por lo que los fármacos que se distribuyen en este espacio alcanzarán unas concentraciones menores.

c) Biotransformación: En los hepatocitos o células hepáticas existen una serie de enzimas, como el citocromo P450, que metabolizan el fármaco y lo preparan para que pueda realizar su acción. El hígado del anciano está menos vascularizado y por lo tanto este paso o biotransformación se verá disminuido pues serán menos los hepatocitos en función. Asimismo es menor la capacidad de actividad de estos grupos enzimáticos que metabolizan los fármacos a su paso por el hígado. Por otro lado, el descenso en el paciente geriátrico de los niveles sanguíneos de hormonas como las tiroideas o los esteroides también favorece un metabolismo hepático cada vez más lento, donde además, en el hígado también tendrá lugar una parte de la eliminación del fármaco.

d) Excreción: Este es el paso que más se debe de tener en consideración a la hora de iniciar un tratamiento farmacológico en un anciano debido a que el riñón del anciano tiene menor capacidad de filtración, es decir; de eliminación de sustancias nocivas a través de la formación de orina. Con cifras de creatinina normales el anciano presenta un descenso del aclaramiento de creatinina del 20-25%. Y un aclaramiento disminuido o lento significa que el organismo va a tardar más en eliminar la sustancia y que por lo tanto esta permanecerá más tiempo realizando su acción y facilitando así la intoxicación y los efectos adversos.

Si el fármaco se elimina fundamentalmente por el riñón su acción dependerá del estado de dicho órgano, si se elimina por hígado la acción dependerá de la integridad del mismo y si la eliminación se produce en ambas vísceras hay que tener en cuenta cómo se encuentra tanto el aclaramiento renal como el hepático.⁽⁴⁾

TABLA II.- FARMACOCINETICA ALTERADA POR CAMBIOS FISIOLÓGICOS

(5)

PRINCIPALES CAMBIOS FISIOLÓGICOS CON LA EDAD QUE ALTERAN LA FARMACOCINÉTICA.	
CAMBIO FISIOLÓGICO	PROCESO AFECTADO
Reducción de la producción de ácido gástrico Reducción de la tasa de vaciado gástrico Reducción de la movilidad gastrointestinal Reducción de flujo sanguíneo gastrointestinal Reducción de la absorción superficial	Absorción
Disminución de la masa total del organismo Incremento del porcentaje de grasa corporal Disminución del porcentaje de agua corporal Disminución de albúmina plasmática	Distribución.
Reducción de la masa del hígado Reducción del flujo sanguíneo hepático Reducción de la capacidad metabólica hepática	Metabolismo
Disminución de la filtración glomerular Disminución de la función tubular	Excreción

5.3 MODIFICACIONES FARMACODINÁMICAS

En el anciano se encuentran involucrados los órganos diana (definiéndose como órgano diana aquel al que el medicamento ha de llegar para realizar su acción). En los ancianos tanto el número de receptores como la afinidad de éstos por el fármaco se modifica siendo por ello diferente la respuesta a un medicamento en un joven que en un anciano. Por ejemplo: el fin de las benzodiazepinas es producir una disminución de la ansiedad, favorecer la conciliación del sueño entre otras acciones. Sin embargo en el anciano debido a los cambios antes descritos se puede producir un efecto rebote o de excitación con la toma de benzodiazepinas. También a veces se modifica la respuesta farmacológica por mecanismos ajenos a los receptores. En el

anciano por ejemplo se encuentran alterados los factores de coagulación puesto que disminuye la síntesis hepática de los mismos aumentando el riesgo de hemorragias. Cualquier fármaco que intervenga en la coagulación aumentará aún más la susceptibilidad a hemorragias.

La diferencia aparente que se asocia entre la disposición del fármaco y la edad es multifactorial y se ve influenciada por factores ambientales, genéticos, fisiológicos y patológicos. ⁽⁵⁾

TABLA III.- EFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES EN PERSONAS GERIÁTRICAS ⁽⁵⁾

ENFERMEDAD	MEDICAMENTO	EFEECTO ADVERSO
Hiperplasia prostática benigna.	Anticolinérgicos, Bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos.	Retención urinaria.
Anomalías de la conducción cardíaca.	Verapamilo, beta bloqueadores.	Bloqueo completo.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Beta bloqueadores, analgésicos, narcóticos.	Broncoespasmo, depresión respiratoria.
Insuficiencia renal crónica.	AINE, aminoglucosidos, contraste radiológico.	Insuficiencia renal aguda.
Insuficiencia cardíaca.	Verapamilo, beta bloqueadores.	Aumento en la insuficiencia cardíaca.
Diabetes.	Diuréticos, corticoesteroides.	Hiperglucemia.
Glaucoma de ángulo agudo.	Anticolinérgicos.	Aumento en la presión intraocular.
Hipertensión arterial.	AINE.	Aumento en la presión arterial.
Hipokalemia.	Digoxina.	Arritmias cardíacas.
Úlceras pépticas.	AINE.	Sangrado Intestinal.

5.4 DOSIFICACIÓN.

Al igual que en la población pediátrica, en los ancianos es fundamental ajustar la dosis en función del peso, la edad y las modificaciones de las funciones orgánicas que involucran el metabolismo, la excreción y el volumen de distribución del fármaco, es decir ajustar la dosis del fármaco, evitando los fármacos de larga vida media o que se acumulen procurando dar el menor número de fármacos.

Iniciar un tratamiento con un diagnóstico preciso y un objetivo terapéutico claro, comenzando el tratamiento con dosis bajas y aumentando poco a poco hasta alcanzar dosis eficaces utilizando la vía de administración más idónea.⁽²⁵⁾

5.4.1. SITUACIONES QUE DETERMINAN LA SOBREDOSIFICACIÓN.

- Peso corporal más bajo.
- Reducción del contenido de agua corporal.
- Incremento porcentual de grasas.
- Pérdida de tejido muscular.
- Disminución de la función de las enzimas hepáticas.
- Declinación de la función renal.

La reducción del peso corporal en la vejez se produce a expensas de la disminución del contenido de agua corporal y pérdida de la masa corporal, con un incremento del contenido proporcional del tejido adiposo que asciende de 18 a 36% en los hombres y de 33 a 48% en las mujeres.

Este hecho condiciona una modificación de la difusión y almacenamiento de los fármacos que afecta negativamente a los hidrosolubles (alcohol, digoxina) y aumento el depósito de los liposolubles, como la lidocaína y el diazepam, a los que prolonga la vida media.

5.4.2 PAUTAS DE TRATAMIENTO.

Es muy importante no llevar a cabo la automedicación ya que puede ser muy peligroso en pacientes ancianos, siempre es recomendable tratar la enfermedad y no los síntomas, por lo que hay que tomar en cuenta los siguientes puntos:

- El tratamiento de la causa tiene prioridad al tratamiento de los síntomas.
- La prevención de la patología es preferible al tratamiento después de que surja la enfermedad.
- Conocer la historia clínica del paciente.
- Conocer los beneficios, las reacciones adversas y las contraindicaciones de los medicamentos prescritos.
- Ver que se prescriban un número limitado de fármacos, tratando que se utilice un solo principio activo.

- Usar medicamentos conocidos, seleccionándolos por su eficacia y seguridad.
- Elegir el fármaco menos tóxico.
- Disminuir la dosis.
- No prolongar innecesariamente los tratamientos.
- Evaluar las experiencias del paciente frente a otros medicamentos, así como los malos hábitos a alcohol, cigarrillos, etc.
- Evaluar la eficacia y la inocuidad del fármaco durante todo el tratamiento. ⁽⁸⁾

5.5 CUMPLIMIENTO DE LAS INDICACIONES.

La tasa real de incumplidores en la población geriátrica es de 30 a 50% y de estos porcentajes, el 25% tienen un riesgo potencial de mortalidad.

El incumplimiento puede ser involuntario por omisión, frecuente en los ancianos por el deterioro de la memoria o falta de la conciencia de la enfermedad. Un estudio demostró que sólo el 10% de los sujetos pudo memorizar todos sus medicamentos y otro estudio demuestra que sólo el 36% recuerda la dosificación de sus medicamentos.

Otra causa del incumplimiento es el agregado de fármacos, diferentes a los habituales, por indicación de otro profesional que no es el médico de cabecera y desconoce los otros tratamientos. Es frecuente que suceda con los antibióticos en caso de infecciones agudas.

Entre los incumplimientos intencionales los errores son los mismos, pero el principal motivo es la relación paciente-profesional, que lleva al primero a imponer su opinión a la de su médico aduciendo que: la medicación es excesiva, le hace mal, ya se siente bien, la dosis es suficiente, al vecino le hizo bien o mi otro doctor no esta de acuerdo que yo tome este medicamento así que mejor no le digo nada.

El profesional también tiene responsabilidad debido a la prescripción de varios fármacos a la vez, la imprecisión en las indicaciones y el mensaje oral dificultan el entendimiento y la retención de las instrucciones, lo ideal es dar las instrucciones por escrito en letra clara. Algo similar sucede cuando se pretende cambiar los hábitos de toda una vida en la primera consulta: no beba, no fume, haga dieta, etc, un régimen terapéutico restrictivo favorece el incumplimiento. ⁽⁸⁾

5.6 MEDICAMENTOS INAPROPIADOS PARA SU USO EN EL ANCIANO.

Se considera como fármacos potencialmente inapropiados en ancianos a todo principio activo que no debe ser administrado al anciano, o siendo adecuado se ha prescrito una dosis excesiva o durante un tiempo superior al adecuado para este grupo de pacientes.

TABLA IV.- MEDICAMENTOS PROHIBIDOS EN ANCIANOS ⁽⁴⁾

MEDICAMENTOS INAPROPIADOS PARA SU USO EN EL ANCIANO	
GRUPO	MEDICAMENTO
Antihistamínicos.	Clorfeniramina, maleato de dexclorferinamina, difenhidramina.
Inhibidores de la agregación plaquetaria	Ticlopidina y dipyridamol.
Antihipertensivos.	Alfametildopa, reserpina, propranolol (poco β -selectivo y muchos efectos sobre el SNC), hidroclorotiazida a dosis superiores a 50mg /día.
Vasodilatadores periféricos.	Mesilato de ergotamina, pentoxifilina.
Antiarrítmicos.	digoxina usada a dosis > 0,125 mg/día salvo en la fibrilación auricular.
Benzodiazepinas de vida media (vm) corta y larga.	vm larga: Diazepam, flurazepam etc. no utilizar nunca. - vm corta: Oxazepam, triazolam, alprazolam.- usar sólo en casos necesarios y menos de 4 semanas.
Antidepresivos.	Amitriptilina, imipramina, doxepina -por sus efectos anticolinérgicos.
Antipsicóticos.	Haloperidol y tioridazina.
Barbitúricos.	Pentobarbital, secobarbital, (excepto fenobarbital).
Narcóticos.	Meperidina, pentazocina, propoxifeno
Antihistamínicos.	Ranitidina a dosis >300mg y tratamientos superiores a 12 semanas
Hipoglucemiantes orales.	Clorpropamida.
AINEs.	indometacina (por sus reacciones toxicas sobre el SNC), ketorolaco, piroxicam, fenilbutazona.

6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Hasta hace algunos años se consideraba normal que los sujetos con más de 65 años presentaran la presión arterial(PA) elevada, pues se suponía que esto era una adaptación del organismo al paso del tiempo. Pero se ha demostrado que, a cualquier edad, el aumento de la PA daña a las arterias del organismo. Se considera que toda persona que tenga la PA por encima de los límites de 120/90 mmHg debe ser diagnosticada como hipertensa sea cual sea la edad que tenga. La hipertensión arterial(HTA) es mucho más frecuente en el anciano que en la población joven.

La HTA es tan peligrosa en el anciano como en el joven. Poco a poco se van dañando las arterias del organismo terminando por cerrarse o romperse. El anciano tiene un riesgo más elevado de padecer las complicaciones vasculares que los jóvenes hipertensos: angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hemorragia o trombosis cerebrales y la insuficiencia renal. Esto es debido a que por la edad las arterias pierden elasticidad, se hacen más rígidas y por tanto tienen menos capacidad para adaptarse a altas presiones, lo que hace que puedan romperse u obstruirse con mayor facilidad. Por otro lado el corazón del anciano tiene menos capacidad de soportar el aumento de trabajo que le supone la hipertensión arterial y por tanto más posibilidad de volverse insuficiente.

También, en el anciano con la tensión alta, el riñón se afecta con mayor celeridad que en el joven, disminuyendo su capacidad de filtración.

Durante mucho tiempo no se efectuaba tratamiento de la hipertensión en el anciano por considerarla un mecanismo fisiológico. Sin embargo en los últimos años diferentes estudios han demostrado que son los ancianos los que más se benefician de pequeños y controlados descensos de las cifras de presión arterial, por ser la población con más riesgo de complicaciones vasculares. ⁽¹⁶⁾

6.1 DEFINICIÓN

La HTA es una enfermedad cardiovascular de origen complejo que se diagnostica por un signo clínico, la elevación de la presión arterial. El criterio más habitual para hipertensión arterial toma como límite una presión arterial sistólica (PAS) igual o superior a 120 mmHg y/o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg de forma sostenida. Puesto que el riesgo cardiovascular se incrementa conforme lo hace la presión del paciente este es un valor arbitrario que se basa en el mayor incremento de riesgo a partir de este valor de presión en la población general y en el equilibrio entre los beneficios obtenidos del tratamiento y el riesgo de no realizar dicho tratamiento. En consecuencia, en ciertas poblaciones especiales el tratamiento puede ser necesario en valores inferiores de presión arterial, radica en la comprobación de que la aparición de accidentes cerebrovasculares, cardiovasculares y el deterioro renal es de dos a cuatro veces superior que en la población normal.

(16)

6.2 CLASIFICACIÓN

De acuerdo con las cifras tensiionales la hipertensión arterial se puede clasificar en:

	PAS(mmHg)	PAD(mmHg)
Normotensión	<120	<90
Hipertensión Leve	140-160	90-100
Hipertensión Moderada	160-180	100-110
Hipertensión Grave	180	110
Hipertensión sistólica	140	90

6.3 EPIDEMIOLOGÍA

El envejecimiento de la población, la relación presión arterial/riesgo cardiovascular y la modificación de las reglas de juego que fijan los límites diagnósticos, ha multiplicado la prevalencia de HTA en las personas de edad

avanzada. Las tasas absolutas de ancianos hipertensos han pasado de una nada desdeñable tasa porcentual del 40% hasta cifras absolutas en torno al 60-70% de esta población, con progresiva mayor prevalencia en función de los sucesivos tramos de edad. La prevalencia de la hipertensión arterial sistólica aislada en México es un 35% en la población mayor de 65 años.

La elevación de las cifras de presión arterial es una constante con el paso de los años. Sin embargo, tal aserto necesita ser matizado:

a) La elevación de las cifras de presión arterial en función de la edad es muy evidente en los países con mayor desarrollo, pero existen comunidades con formas de vida muy primitivas en las que no se produce este hecho. Ello permite, cuando menos, tener ciertas dudas sobre el carácter fisiológico del incremento de los niveles de presión arterial en los diferentes segmentos de edad.

b) El aumento de las cifras de presión arterial es muy evidente para los niveles sistólicos (PAS) y notoriamente más común en las mujeres.

c) En los tramos de edades más avanzadas, el hecho no se produce, manteniéndose e incluso descendiendo los niveles de presión arterial. El dato es más claro para la presión arterial diastólica (PAD), que desciende ligeramente a partir de los 60-65 años, que para la PAS que sin embargo, también sigue la misma tendencia a partir de los 80 años. ⁽¹⁷⁾

6.4 PATOLOGÍA

En el hombre aparecen modificaciones de la función y estructura del árbol vascular, del sistema cardiovascular y renal con la edad, cuya intensidad aumenta con la presencia de HTA.

De las tres capas que componen la pared arterial (íntima, media y adventicia), es en la media y sobre todo en la íntima donde se producen las mayores alteraciones con la edad a causa del remodelado vascular inducido por la elevación de la presión arterial y otros factores de riesgo vascular y el mismo proceso de envejecimiento. Con el envejecimiento los lípidos se colocan entre las fibras de elastina, facilitando el depósito de calcio. La media aumenta de espesor con la edad, calculándose el incremento en más del 20% anual. Existe también hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas, que además sintetizan una cantidad mayor de colágeno. La matriz que envuelve a las

células se degrada por una actividad incrementada de las elastinas que destruyen la elastina y de esta manera crece el cociente colágeno/elastina lo que provoca la pérdida de elasticidad. De esta manera si la aorta normal en el joven actúa como un reservorio del volumen sanguíneo que es expulsado durante la sístole ventricular manteniendo el flujo de forma constante, el envejecimiento produce una pérdida de elasticidad afectándose fundamentalmente la distensibilidad de la aorta, lo que determina que el volumen de eyección cardíaco se transmita íntegramente a la periferia con el resultado de un aumento de la presión sistólica y la brusca caída de la presión arterial en diástole.

Con el envejecimiento se producen en el corazón cambios tanto en el componente mecánico (hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo) como en el sistema eléctrico cardíaco. Al igual que en las arterias, se produce aumento del colágeno, en este caso subepicárdico y subendocárdico, que se hace menos soluble, más estable y por ello más rígido. Aumentan las zonas de fibrosis y suelen observarse calcificaciones en válvulas y anillos valvulares.

En el sistema eléctrico en general se produce pérdida de células sinusales y nodales y de fibras específicas de conducción del haz de His. Por tanto, en los ancianos el gasto cardíaco disminuye como consecuencia de una menor contractilidad miocárdica, que se acompaña de disminución del volumen circulante.

La frecuencia cardíaca no aumenta (por disminución de la actividad de los receptores adrenérgicos), por lo que disminuye el índice cardíaco y el volumen sistólico.

Las alteraciones de las pequeñas arterias y arteriolas son las responsables a nivel renal de la destrucción focal de nefronas que contribuye a largo plazo al desarrollo de nefroangioesclerosis. Las nefronas no afectadas se ven sometidas a un aumento de la presión intraglomerular, por redistribución del flujo, lo que produce dilatación mecánica por hiperaflujo y lesión del glomérulo, perpetuándose el ciclo. El descenso del filtrado glomerular en ancianos normotensos es de 0,75 ml/min/año. En la octava década de la vida este proceso puede afectar hasta al 40% de los glomérulos. Las funciones tubulares, en general, también pierden efectividad con los años. Se ha descrito

una disminución en la capacidad tubular máxima (Tm) de glucosa y fosfato con la edad y retardo en la eliminación de una sobrecarga ácida aguda. No hay datos relativos al umbral renal de bicarbonato, pero en un estudio se ha demostrado que el umbral renal para el bicarbonato es similar en jóvenes y viejos. Una alteración de trascendencia clínica, es la incompetencia de la rama ascendente del asa de Henle para retener el sodio que le llega de segmentos más proximales de la nefrona. El potasio corporal total está disminuido, aunque la excreción de potasio por orina es menor que en los jóvenes. Sin embargo, la eliminación de potasio por nefrona tiende a ser mayor que en adultos jóvenes. En el individuo anciano se observa disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La disminución de secreción de renina se cree que es secundaria a la nefroangioesclerosis renal, sea cual fuere su origen, apreciándose además de niveles basales bajos de renina una escasa respuesta tras cambios de posición o administración de diuréticos pese a que se ha demostrado en condiciones experimentales un aumento de los receptores de angiotensina I en los órganos diana. La noradrenalina plasmática aumenta a medida que lo hace la edad lo que se acompaña de disminución de la sensibilidad del vaso a las catecolaminas por la disminución del número y funcionamiento de los receptores beta; igualmente se constata una disminución de la actividad de los barorreceptores.

Por ello en el anciano la adaptación frente a cambios posturales, pequeñas pérdidas de volumen plasmático o cambios bruscos de presión arterial es más lenta y menos efectiva que en los jóvenes y por ello es frecuente la hipotensión ortostática.

Otro de los factores que diferencian a jóvenes y a ancianos es el aumento de radicales libres. Está probado que los efectos del estrés oxidativo se hacen más patentes en tejidos cuyas células poseen largos periodos de supervivencia post-mitótica como es el caso de las del cerebro, corazón, músculo liso y riñón, órganos diana para la HTA.

El aumento de las cifras de presión arterial se ha considerado durante mucho tiempo como un mecanismo compensador tendente a mantener la adecuada perfusión de los órganos. Sin embargo más de la mitad de la población anciana presenta hipertensión arterial pero el resto son normotensos. Cuando se comparan estas dos poblaciones ancianas se comprueba que aunque los

ancianos normotensos tienen más riesgo que los jóvenes normotensos, los ancianos hipertensos presentan un riesgo de complicaciones cardiovasculares superior en 2-3 veces al de los ancianos normotensos de similar edad y similares factores de riesgo asociados.

6.5 DIAGNOSTICO

El procedimiento básico de detección de la hipertensión arterial es la medición protocolizada de la presión arterial en todos los pacientes que acuden a consulta médica

puesto que este es un proceso frecuentemente asintomático.

En los pacientes ancianos este procedimiento requiere especial cumplimiento dada la elevada prevalencia de HTA en este grupo de población, su bajo costo y su elevado rendimiento.

Puesto que la población anciana está registrada dentro de las historias clínicas de los centros de salud debería programarse al menos una visita para la medición de la presión arterial en todos los pacientes ancianos cuando no existan registros previos o cuando estos hayan sido negativos.

En el caso de que la medición muestre una presión arterial elevada esta deberá ser confirmada a través de los medios apropiados.

En cualquier caso la confirmación del diagnóstico implicará varias mediciones, al menos dos o más lecturas en dos o más visitas diferentes si se realizan en consulta. Cuando exista uno o más valores elevados entre varios normales debe programarse una revisión anual.

6.6 EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERTENSO

La evaluación del paciente hipertenso anciano tiene seis puntos principales:

1. Efectuar una valoración geriátrica integral del paciente que contemple, junto a los aspectos clínicos (comorbilidad, polifarmacia), la situación funcional (dependencias tanto de origen físico como mental) y los condicionantes sociales (aislamiento, economía, vivienda), todos ellos factores claves a considerar a la hora de planificar la intervención terapéutica.
2. Confirmar y definir gravedad de la elevación de la presión arterial según los niveles de la Guía Europea HTA .⁽¹⁶⁾

3. Detectar factores de riesgo cardiovascular. Las siguientes medidas son imprescindibles en todos los pacientes:

- Investigar el consumo de tabaco y de alcohol.
- Medir el perímetro abdominal del paciente (es patológico 102 cm en el varón y 88 cm en la mujer).
- Determinar glucemia, colesterol total y fracciones, así como triglicéridos. Se considera patológico un colesterol total 250, un colesterol- LDL 155 o un colesterol HDL < 40 en el varón o < 48 en la mujer.

4. Evaluar la intensidad del daño de órgano diana. Ocasionalmente la detección de la hipertensión arterial puede coincidir con un acontecimiento agudo o subagudo (infarto de miocardio, aneurisma, accidente vascular cerebral, HTA maligna) que requiera ingreso. En el resto de los casos será preciso investigar la presencia de lesiones en órganos diana.

5. Decidir la indicación de tratamiento en el enfermo

6. Valorar la posibilidad de una hipertensión arterial secundaria.

Las causas de HTA secundaria en el anciano no son diferentes de las que ocurren en otros grupos de edad aunque quizás la incidencia de hipertensión arterial vasculorrenal y adenoma suprarrenal pueda ser más elevada y deba sospecharse cuando aparece abruptamente una HTA grave. La ecografía doppler puede ser útil para el despistaje de la hipertensión vasculorrenal. La angiorresonancia sería la exploración ideal cuando se sospechen estos casos dado el descenso de la función renal que presentan muchos ancianos y la demostrada sensibilidad y especificidad de la técnica.

6.7 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existe una clara evidencia de beneficio en el tratamiento de la hipertensión en el anciano, por lo menos hasta los 84 años. Sin embargo, debemos considerar 2 aspectos en el tratamiento médico de estos pacientes: 1. ¿cuál es el objetivo del tratamiento de la presión arterial? y 2. ¿qué fármacos antihipertensores deben utilizarse?

Los objetivos terapéuticos recomendados son:

- Una presión diastólica de 85 a 90 mmHg en pacientes con hipertensión diastólica y
- Una presión sistólica que sea 20 mmHg por debajo del nivel de base si el valor inicial estaba entre 160 y 180 mmHg; o por debajo de 160 mmHg si el valor inicial estaba por encima de 180 mmHg.

Este grado de reducción de la PA por lo general es bien tolerado, aunque el nivel óptimo de la PA no ha sido determinado. Se ha indicado que una disminución en la presión diastólica por debajo de 80 a 85 mmHg pudiera asociarse con un aumento secundario en el riesgo cardiovascular, quizás por un deterioro en el llenado coronario durante la diástole; sin embargo, esta hipótesis sigue sin probarse, ya que el aumento manifiesto en el riesgo con presiones inferiores, puede reflejar una enfermedad más subyacente que un efecto perjudicial de la farmacoterapia. Además, la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares están reducidas en el anciano tratado por hipertensión sistólica aislada, a pesar de una reducción en la presión diastólica hasta por debajo de 70 mmHg en pacientes que a menudo comenzaron con una presión diastólica por debajo de 80 mmHg. Otra posible preocupación, en particular en la hipertensión sistólica aislada, ha sido que la presión diastólica baja, después de la aplicación de un tratamiento, interfiere con el bienestar general del paciente.

Varios aspectos adicionales deben ser enfatizados.

- Las dosis iniciales bajas (aproximadamente la mitad que en los pacientes más jóvenes) deben utilizarse para disminuir al máximo el riesgo de efectos secundarios.
- La reducción en la PA, debe ser gradual para disminuir al máximo el riesgo de síntomas isquémicos, en particular en pacientes con hipotensión postural.
- Debemos tener una mayor precaución con la terapia de pacientes débiles y el tratamiento debe ser detenido si la hipotensión postural constituye un problema. ⁽¹⁷⁾

6.7.1 DIURETICOS TIAZIDAS

Generalmente, el primer medicamento de elección en el tratamiento de la HTA es un diurético. Aumenta la eliminación de orina y sal del organismo, lo que sirve para bajar la PA, tanto por el líquido perdido como porque así disminuye la resistencia al flujo sanguíneo de los vasos del organismo. (Sin embargo, las tiazidas pueden aumentar el nivel de colesterol sanguíneo). Con los diuréticos, se nota que uno orina mucho más frecuentemente y más rápido tras la ingesta de líquidos. Aparte de ello, los efectos colaterales de los diuréticos son pocos, destacando la pérdida de potasio o hipopotasemia, que obliga a seguir los niveles de potasio en sangre mediante análisis y a tomar suplementos de potasio, ya que no suele bastar con la ingesta de frutas ricas en potasio (naranja, plátano) para corregir los déficits de potasio causados por diuréticos. Si se toma poca sal, el diurético será más eficaz y la pérdida de potasio será menor. ⁽²³⁾

MECANISMO DE ACCIÓN

Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción más distal de sodio y cloro. Más sodio llega a los túbulos distales para estimular el recambio con potasio, particularmente en presencia de hormonas del sistema renina-angiotensina-aldosterona. También pueden aumentar la excreción activa de potasio en los túbulos renales distales. Se absorben rápidamente del tracto gastrointestinal y producen diuresis a las 1-2 horas, la que dura por 6-12 horas; su potencia es intermedia entre la de los diuréticos de asa y la de los ahorradores de potasio. La metolazona, un diurético tiazídico que actúa en el túbulo proximal además a nivel más distal, es efectiva aun en caso de insuficiencia renal. Indapamida tiene principalmente efectos vasodilatadores a bajas dosis, y actúa como diurético débil en dosis más elevadas.

TABLA V.- DOSIS Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS. ⁽²³⁾

Grupo	Nombre genérico	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
TIACIDAS	Clorotiacida	125-500	6-12
	Hidroclorotiacida	12,5-50	12-24
	Clortalidona	12,5-50	24-48
	Indapamida	1,25-5	24
	Metolazona	0,5-10	24
	Bendroflumetiácida	2,5-5	24

6.7.2 BETA-BLOQUEADORES

Un bloqueador beta con frecuencia se usa para tratar la presión arterial elevada o una frecuencia irregular en los latidos del corazón. Este medicamento también se puede usar para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva pero la gente con insuficiencia cardíaca grave no puede tomar un bloqueador beta. Un bloqueador beta disminuye el riesgo de tener otro ataque al corazón en las personas que ya han tenido uno.

Efectos de los de los betabloqueadores en la hipertensión arterial

- Reducen el gasto cardíaco.
- Reducen el volumen sistólico.
- Reducen la frecuencia cardíaca.
- Inhiben la secreción de renina.
- Poseen efecto antisimpático central.
- Estimulan la producción de cininas.
- Estimulan la liberación del péptido natriurético atrial.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se comportan como antagonistas competitivos de la noradrenalina y adrenalina (también de aminas simpaticomiméticas agonistas beta exógenas) a nivel de los receptores adrenérgicos beta1 y beta2. Interfieren así con el proceso de acoplamiento receptor-proteína G activadora- adenilatociclase-formación de AMPc-activación de canales de calcio. En consecuencia, bloquean todos los efectos de las catecolaminas y de aminas simpático-miméticas, mediados por receptores beta. ⁽¹⁴⁾

APARATO CARDIOVASCULAR

Disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón. Estos efectos son mayores cuando existe hiperactividad simpática (ejercicio o estrés). Como consecuencia de ello, el gasto cardíaco disminuye y las resistencias vasculares periféricas se incrementan por bloqueo de los receptores beta2 y predominio de los alfa. Con el uso crónico, las resistencias periféricas vuelven a la normalidad. Los efectos antiarrítmicos se deben al bloqueo beta, más que a un efecto "estabilizador de membranas", tipo quinidina, que sólo se manifiesta a dosis elevadas. Reducen la frecuencia sinusal, disminuyen la velocidad de despolarización espontánea de marcapasos ectópicos, enlentecen la velocidad de conducción en aurícula y el nodo AV e incrementan el periodo refractario en el nodo AV.

Las catecolaminas incrementan la demanda miocárdica de oxígeno por producir taquicardia e incrementar la contractilidad y la presión sistólica. Durante el ejercicio y el estrés, se produce un aumento del flujo coronario a fin de satisfacer las mayores demandas metabólicas del corazón. Sin embargo, en pacientes con una enfermedad coronaria, la constricción coronaria impide el aumento del flujo, lo que conduce a una situación de isquemia miocárdica. El efecto neto de los beta-bloqueadores consiste en una mejoría entre la relación demanda y suministro de oxígeno; incrementan, así, la tolerancia al ejercicio, que está considerablemente limitada en pacientes con angina que sufren dolor al menor esfuerzo.

Aunque no afectan la presión arterial en sujetos normotensos, sí la disminuyen en pacientes hipertensos. Este efecto se explica a través de la disminución de

la secreción de renina, de un bloqueo del efecto facilitador de la liberación de noradrenalina en neuronas simpáticas, mediado por receptores beta y de una disminución a largo plazo de las resistencias vasculares periféricas, como consecuencia de la prolongada disminución del gasto cardíaco.

PULMÓN

Los beta-bloqueadores no selectivos (propranolol, por ejemplo) bloquean los receptores beta2 del músculo liso bronquial. En pacientes asmáticos o con EPOC, el uso de esta medicación puede producir una broncoconstricción grave. Los beta1 selectivos (atenolol, metoprolol) poseen este riesgo en menor escala; sin embargo, a dosis elevadas pierden su cardioselectividad. Por ello deben utilizarse con mucho cuidado en estos pacientes; es mejor evitarlos.

EFECTOS METABÓLICOS

Las catecolaminas producen glucogenólisis y movilizan glucosa en respuesta a la hipoglucemia.

En pacientes diabéticos insulino-dependientes, los beta-bloqueantes no selectivos pueden dificultar la recuperación de un episodio de hipoglucemia. La taquicardia que alerta al diabético de su hipoglucemia se enmascara por los beta-bloqueadores.

Atenúan también la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo (receptores beta3) y, disminuyen ligeramente las lipoproteínas de densidad elevada e incrementan los triglicéridos plasmáticos. A largo plazo, estos efectos pueden ser negativos en pacientes hipertensos. ⁽¹⁵⁾

TABLA VI.-CLASIFICACIÓN DE LOS BETA-BLOQUEADORES ⁽¹⁴⁾

Nombre genérico	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
Atenolol	25-100	24
Bisoprolol	5-20	24
Metoprolol	5-200	12-24
Nadolol.	20-240	24
Oxprenolol	30-240	8-12
Propranolol	40-240	8-12
Timolol	20-40	8-12
Labetalol	200-1200	8-12

6.7.3 CALCIO-ANTAGONISTAS ⁽¹²⁾

Los bloqueadores de los canales del calcio impiden la entrada de calcio en las células. Esto disminuye la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse, disminuyen la contractilidad miocárdica y disminuyen las resistencias vasculares periféricas.

Indicaciones principales de los antagonistas del calcio.

- Hipertensión arterial con isquemia coronaria
- HTA con extrasístoles ventriculares
- HTA con fibrilación auricular
- HTA con taquicardias paroxísticas supraventriculares

MECANISMO DE ACCIÓN

Los calcioantagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) impiden el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso y cardiaco. La acción antihipertensiva de los calcio-antagonistas es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular.

Este tipo de fármacos reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

- una dilatación de las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardiaca permanece estable, este desahogo del corazón reduce el consumo de energía del miocardio, así como sus necesidades de oxígeno.
- la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como las arteriolas, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal) y contrarresta la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaco.

En los enfermos hipertensos, la administración de una vez al día logra reducciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Igualmente, en pacientes con angina, la administración de amlodipina, una vez al día, produjo un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina, y disminuyó el número de ataques y consumo de tabletas sublinguales de nitroglicerina.

En los estudios in vitro se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% de la amlodipina circulante está unida a las proteínas plasmáticas. La amlodipina no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso, ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos, y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota. Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardiaca de

clase II-IV han mostrado que la amlodipina no produce deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica. Un estudio controlado con placebo diseñado para evaluar la amlodipina en pacientes con insuficiencia cardiaca de clases III-IV que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA ha demostrado que el fármaco no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardiaca. De acuerdo con el mismo estudio, se observó con amlodipina una reducción estadística y clínicamente significativa de la mortalidad y de la morbilidad y mortalidad combinadas, en un subgrupo de pacientes que no presentó síntomas o signos clínicos sugerentes de enfermedad isquémica subyacente.

Tratamiento de la hipertensión:

- Adultos: Inicialmente 5 mg/día una vez al día con una dosis máxima de 10 mg/día. Los efectos antihipertensivos máximos pueden tardar varias semanas en establecerse plenamente. En los pacinetes con insuficiencia hepática la dosis inicial se debe reducir en un 50%
- Ancianos: la dosis inicial debe ser de 2.5 mg una vez al día, ajustándose posteriormente en función de la respuesta obtenida
- Niños: la seguridad y eficacia de la amlodipina no ha sido establecida

TABLA VII.- CLASIFICACIÓN DE LOS CALCIOANTAGONISTAS , DOSIS Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN. ⁽¹²⁾

Grupo	Subgrupo	Nombre genérico	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
DIHIDROPIRIDINAS	de primera generación	Nifedipino	30-120	8
	de segunda generación	Amlodipino	2,5-10	24
		Felodipino	5-40	24
		Nitrendipino	10-40	24
		Lacidipino	4	24
		Nicardipino	20-40	12-16
		Isradipino	25	12-16
BENZOTIACEPINAS		Diltiacem	90-360	8
FENILALQUILAMINAS		Verapamilo	80-480	8

6.7.4 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA(IECA) ⁽²³⁾

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), del inglés Angiotensin Converting Enzyme (ACE), son una clase de fármacos que se emplean principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca crónica y forman parte de la inhibición de una serie de reacciones que regulan la presión sanguínea: el sistema renina angiotensina aldosterona. Las sustancias inhibidoras ECA se descubrieron por primera vez en venenos de serpientes. Los inhibidores ECA más importantes utilizados para tratamientos son el captopril (Capoten), el enalapril, el lisinopril y el ramipril. Por su gran significado terapéutico, éstos se cuentan entre los fármacos más vendidos.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los IECA consiste en inhibir la enzima que actúa en la conversión del angiotensinógeno en angiotensina. Esta enzima tiene dos funciones principales en el organismo. Por un lado, se encarga de sintetizar la angiotensina II, un octapéptido (péptido formado por 8 aminoácidos) vasoconstrictor efectivo, a partir de su preestadio inactivo, el decapeptido (10 aminoácidos) angiotensina I, separando dos aminoácidos del extremo terminal de la molécula. Por el otro, cataliza la eliminación del mediador bradiquinina en productos inactivos. La vasoconstricción mediada por la angiotensina II es rápida e intensa a nivel de las arteriolas y no tanto a nivel de las venas. La constricción arteriolar aumenta la resistencia vascular periférica con respecto al corazón, aumentando así la presión arterial. La constricción venosa aumenta el retorno venoso. La angiotensina II también aumenta la presión arterial por su efecto renal, disminuyendo la excreción de catión sodio y agua haciendo que el volumen extracelular aumente.

La inhibición de la enzima que convierte la angiotensina en un vasoconstrictor activo, hace que la concentración de angiotensina II, a nivel de los receptores

de angiotensina (AT₁ y AT₂), disminuya. Así, se reduce el tono vascular, lo que atenúa la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, tanto sistólica como diastólica, disminuye. A continuación, la reducción del nivel de angiotensina II conlleva a una reducción de la secreción de la hormona aldosterona de la glándula suprarrenal y con ello determina el contenido de agua. Se piensa que la angiotensina puede ser producida en otros tejidos incluyendo el corazón. A nivel celular, puede observarse un retroceso de los efectos de los mitógenos inducidos por la angiotensina II en los fibroblastos y los miocitos del corazón, que conllevan alteraciones adversas especialmente tras un infarto de miocardio (remodelación). La bradiquinina es un potente vasodilatador por medio de la liberación del óxido nítrico y la prostaciclina. Algunos de los IECAs son capaces de mantener la acción de la bradiquinina produciendo una disminución de la resistencia vascular periférica y, por ende, la presión arterial. En caso de enfermedades renales como la nefropatía diabética los IECAs ocasionan una reducción de la eliminación de las proteínas (proteinuria) y previenen el avance de la enfermedad (nefroprotección). La inhibición de la eliminación de la bradiquinina supone contrariamente su acumulación y los efectos secundarios relacionados con ella.

TABLA VIII.- CLASIFICACIÓN CON DOSIS Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS IECAS. ⁽²³⁾

Grupo	Nombre genérico	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
Grupo sulhidrido	Captopril	12,5-50	6-12
Grupo carboxilo	Enalapril	5-40	12-24
	Benazepril	10-20	10-20
	Cilazapril	2,5-5	12-24
	Lisinopril	5-40	12-24
	Perindopril	2-16	12-24
	Quinapril	5-80	12-24
	Ramipril	2,5-5	12-24
	Trandolapril	2,5-5	12-24
Grupo fosfonilo	Fosinopril	5-40	12-24

6.7.5 ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II ⁽¹³⁾

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II constituyen un nuevo grupo de antihipertensivos que ha aparecido en los últimos tiempos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de la insuficiencia cardiaca en el caso del losartán. Este último ha sido el primero de estos agentes que se comercializó en España y el mejor estudiado. Con posterioridad se han comercializado otros, como: candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán y valsartán. Al igual que los IECA, actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona aunque de diferente forma, bloqueando la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina II. Su eficacia en el tratamiento de la HTA esencial se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, originando disminuciones de las cifras tensionales semejantes a las de antihipertensivos de otros grupos, aunque por el momento no se ha podido demostrar que aporten el mismo grado de protección cardiaca y renal que otros antihipertensivos tales como los IECA. Presentan un buen perfil de efectos adversos y a diferencia de los IECA, durante los ensayos clínicos la incidencia de tos ha sido similar a la del placebo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tras el conocimiento de la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la presión sanguínea y del equilibrio electrolítico, la aparición de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hace ya más de veinte años, ha supuesto un importante avance en la farmacología cardiovascular, constituyendo uno de los grupos de fármacos de elección para el tratamiento de la HTA. En los últimos tiempos ha aparecido una nueva familia de antihipertensivos, también activos sobre el SRAA: los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) que, al igual que los IECA, actúan sobre el SRAA, pero con un mecanismo de acción diferente, ya que no inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, sino que bloquean la unión de ésta a los receptores tipo 1 de la angiotensina II (AT1) presentes en numerosos tejidos (tejido muscular liso, glándula adrenal y miocardio); y, como consecuencia, inhiben su efecto vasopresor y liberador de

aldosterona . A diferencia de los IECA, los ARA II no bloquean la degradación de bradiquinina ni aumentan la síntesis de prostaglandinas. ⁽¹³⁾

TABLA IX.- CLASIFICACIÓN CON DOSIS Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS ARA II. ⁽¹³⁾

NOMBRE GENERICO	DOSIS(mg/DÍA)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN(h)
Valsartán	40-80	24
Candesartán	8-16	24
Irbesartán	150	24
Telmisartán	40-80	24

EFFECTOS DE LA ANGIOTENSINA II Y NIVEL DE ACTUACIÓN DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS

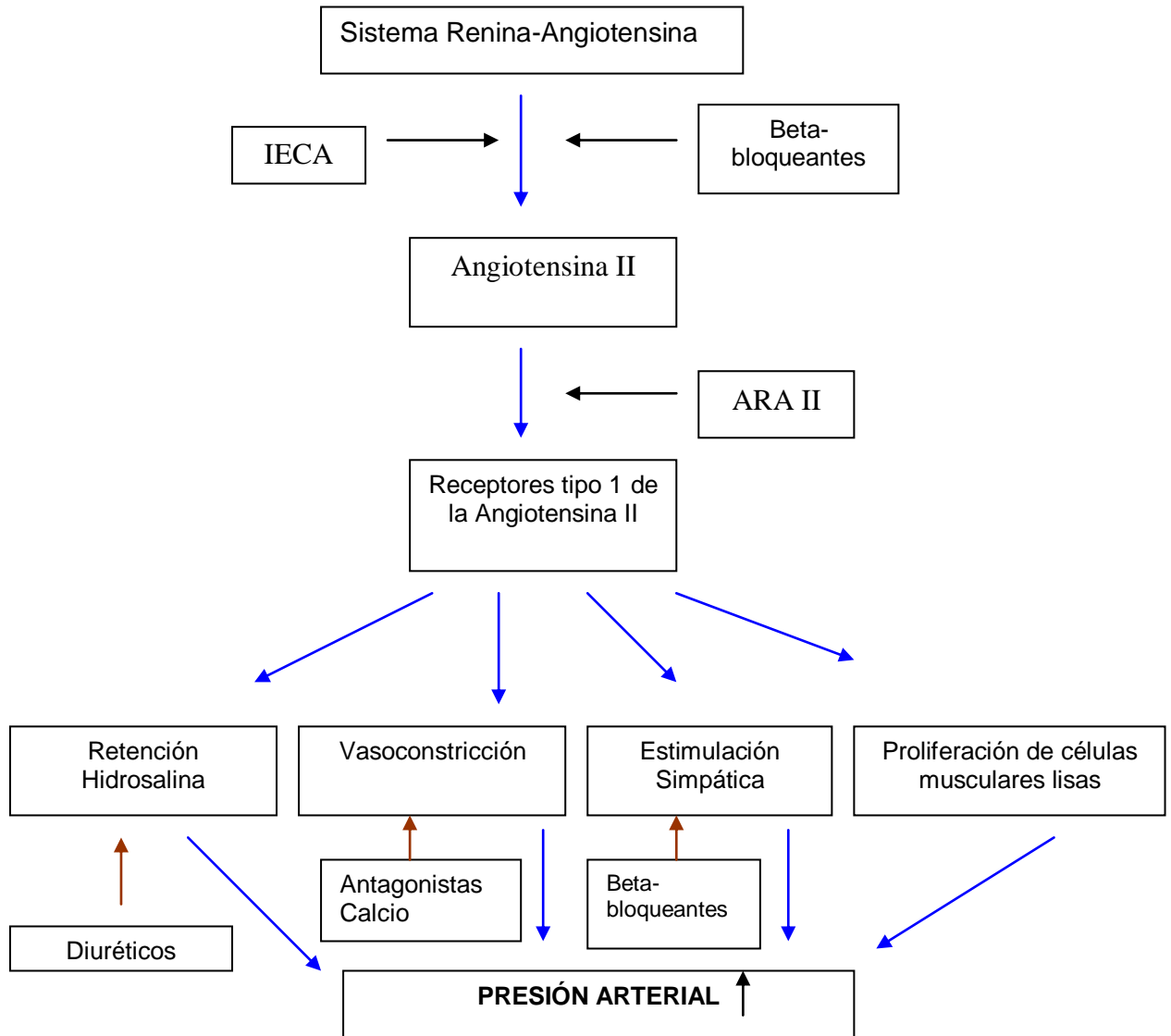


TABLA X.- REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ⁽¹⁶⁾

GRUPO	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II	<ul style="list-style-type: none"> -mareo -nausea -tos -fatiga -dolor abdominal -diarrea -vómito -faringitis -dolor lumbar 	No se han hallado interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos incluyen la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.
DIURETICOS TIAZIDAS	<p>PIEL</p> <ul style="list-style-type: none"> -urticaria y otras formas de erupciones <p>ELECTROLITOS</p> <ul style="list-style-type: none"> -muy comunes: hipocalcemia, hiperuricemia y elevación de lípidos sanguíneos -comunes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglucemia. -Raros: hipercalcemia, glucosuria, empeoramiento del estado de diabetes metabólica y gota. -Muy raros: alcalosis hipoclorémica. <p>SISTEMA CARDIOVASCULAR</p> <ul style="list-style-type: none"> -hipotensión postural, la cual puede ser agravada por el alcohol, los anestésicos o sedantes. Raros: arritmias cardíacas. <p>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Comunes: vértigo. Raros: parestesias, cefalea. <p>TRACTO GASTROINTESTINAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> Comunes: pérdida del apetito y problemas 	<p>Ya que los diuréticos elevan los niveles de litio sanguíneo, este último debe ser vigilado en pacientes que estén bajo terapia de litio que estén tomando clortalidona al mismo tiempo. Donde el litio ha inducido poliuria, los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico. Los diuréticos potencializan la acción de los derivados del curare.</p> <p>El efecto hipocalémico de la clortalidona puede ser incrementado por los corticosteroides, ACTH, β2-agonistas, anfotericina y la carbenoxolona. Puede ser necesario el reajuste de la dosis de insulina y de los agentes antidiabéticos orales. La administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, la indometacina) puede debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos y ha habido reportes aislados de un deterioro en la función renal en los pacientes predispuestos.</p> <p>La hipocalcemia o la</p>

gastrointestinales menores.
Raros: náusea leve y vómito, dolor gástrico, constipación y diarrea. Muy raros: pancreatitis.

SANGRE:

- Raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

hipomagnesemia inducidas por tiazidas puede favorecer la ocurrencia de arritmias cardiacas inducidas por digital.

La administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol e incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina, resaltando el efecto hiperglucémico del diazóxido y reducir la excreción renal de agentes citotóxicos (ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato) y potencializar sus efectos mielosupresores. La biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida puede ser incrementada por los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, la atropina, el biperiden), aparentemente debido a un decremento en la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciamiento gástrico.

La absorción de los diuréticos tiazídicos es deteriorada en la presencia de resinas de intercambio aniónico. Puede esperarse un decremento en el efecto farmacológico.

La administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio pueden potencializar el incremento en el calcio sérico.

El tratamiento concomitante con ciclosporinas puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Reserpina: Los inhibidores de la MAO deben ser retirados al menos 14 días antes de iniciar el tratamiento con reserpina y lo mismo, se aplica si la reserpina es para ser seguida por el tratamiento con inhibidores de la MAO, ya que de otra manera

pueden ocurrir severas interacciones (ejemplo, hiperactividad, crisis hipertensivas), véase Contraindicaciones.

El uso de reserpina en combinación con agentes antiarrítmicos y digital puede conducir a bradicardia sinusal.

CALCIOANTAGONISTAS

Las jaquecas y el edema son los dos efectos secundarios más frecuentes. También pueden aparecer debilidad, mareos, sofocos y palpitaciones y suelen estar relacionados con la dosis.

Náuseas, fatiga, pirosis, malestar gástrico y prurito con o sin aparición de "rash" han sido reportados en un pequeño número de pacientes.

Eventos dermatológicos pueden ser transitorios y pueden desaparecer aun con el uso continuo de diltiazem.

Sin embargo, se han reportado también erupciones de la piel que progresaron a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa.

En caso de persistir una reacción dermatológica, se deberá discontinuar el producto.

Se han observado pequeños aumentos en las pruebas de funcionamiento hepático (SGOT y SGPT) en algunos pacientes; no se ha establecido significancia clínica.

Dosis elevadas han ocasionado, en casos individuales, una reducción de la frecuencia cardíaca (bradicardia), disturbios en la conducción (bloqueo AV de primer y alto grado), disminución pronunciada de la presión sanguínea e insuficiencia cardíaca.

La amlodipina se ha administrado con seguridad junto con: diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Estudios en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que la administración simultánea de amlodipino y digoxina no modifica las concentraciones séricas ni el aclaramiento renal de digoxina y que la administración simultánea de cimetidina no modifica la farmacocinética de amlodipino.

Una dosis única de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no modificó la farmacocinética de la amlodipina

Datos in vitro procedentes de estudios con plasma humano, indican que amlodipino carece de efectos sobre la unión a las proteínas de los fármacos estudiados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

Estudios preclínicos han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio puede reducir la eficacia de la terapia fotodinámica con porfimer.

En voluntarios sanos varones, la administración concomitante de amlodipino no altera significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de respuesta a la protrombina.

Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P-450, de la ciclosporina, de la teofilina y de la ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que amlodipina

no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios in vitro e in vivo sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con amlodipina, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre amlodipina con La rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis de amlodipina en los pacientes tratados con estos fármacos.

El espino blanco (*Crataegus laevigata*) puede reducir la resistencia vascular y cuando se usa en combinación con fármacos antihipertensivos puede ocasionar reducciones adicionales de la presión arterial. Los sujetos que consuman esta planta medicinal deberán ser vigilados con frecuentes monitorizaciones de su presión arterial.

La ingestión de pomelo (o de zumo de pomelo) ha mostrado aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a la amlodipina) y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó la AUC y las concentraciones plasmáticas máximas de la amlodipina, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda no consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo que un antagonista del calcio de

<p>IECA´s(inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)</p>	<p>- eliminación y una acumulación lentas de la bradiquinina. - urticaria - mareos, dolor de cabeza - proteinuria - hiperpotasemia</p>	<p>la familia de las dihidropiridinas</p> <p>Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina refuerzan los efectos secundarios que transforman el hemograma de los fármacos de efecto inmunosupresor (inmunosupresores, citostáticos y glucocorticoides). Igualmente, los inhibidores ECA potencian el efecto de reducción de azúcar en la sangre antidiabéticos orales e insulina.</p> <p>En caso de intervenciones en el contenido de agua y electrolito se puede reducir la velocidad de eliminación del litio. Del mismo modo, puede observarse una potenciación del incremento del nivel de potasio o hiperpotasemia con el uso combinado con diuréticos ahorradores de potasio o con suplementos de potasio.</p> <p>Los antiinflamatorios no esteroideos tienden a minimizar los efectos hipotensores de los IECA a través de la bradiquinina.</p> <p>Combinado con otros fármacos que hacen descender la presión sanguínea debería controlarse si se produce una caída de la presión sanguínea. Los efectos sinérgicos que también pueden aprovecharse en tratamientos, aparecen especialmente con diuréticos y bloqueadores del canal de calcio. Se ha podido observar una reducción en el efecto de disminución de la presión sanguínea de los IECA después de la ingestión de alimentos salados.</p> <p>El tomar aspirina conjuntamente con un IECA puede mejorar la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca o una cardiopatía isquémica.</p>
---	--	---

BETA-BLOQUEANTES

Sistema cardiovascular:

Común: bradicardia, trastornos posturales (muy rara vez con síncope), manos y pies fríos, palpitaciones.

Poco común: deterioro transitorio de síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueo A-V de primer grado, edema, dolor pericárdico.

Raro: trastornos de conducción cardíaca, arritmias cardíacas. Muy raro: gangrena en pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos ya existentes.

Sistema nervioso central:

Muy común: fatiga.

Común: mareo, cefalea.

Poco común: parestesias, calambres musculares.

Sistema gastrointestinal:

Común: náusea, dolor abdominal, diarrea, constipación. Poco común: vómito. Raro: boca seca.

Sistema hematológico:

Muy raro: trombocitopenia.

Sistema hepático:

Raro: anormalidad de las pruebas de función hepática.

Metabolismo: Poco común incremento de peso.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con agentes bloqueadores de ganglios simpáticos, con otros β -bloqueadores (gotas oftálmicas) o con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), deben mantenerse en estrecha vigilancia. Si se descontinúa el tratamiento con clonidina, el β -bloqueador debe suspenderse varios días antes que clonidina.

Cuando se administre metoprolol junto con calcioantagonistas del tipo verapamilo o diltiazem y/o agentes antiarrítmicos, debe vigilarse la posible aparición de efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos.

Cuando un paciente esté siendo tratado con β -bloqueadores, debe evitarse el uso de calcioantagonistas del tipo verapamilo por vía intravenosa. Los β -bloqueadores pueden incrementar los efectos inotrópico y dromotrópico negativos provocados por agentes antiarrítmicos (quinidina o amiodarona).

En pacientes que reciben tratamiento con β -bloqueadores, el uso de anestésicos inhalados incrementa el efecto cardiodepresor.

Sustancias inductoras o supresoras de enzimas pueden influir sobre los niveles plasmáticos de metoprolol. La concentración plasmática de metoprolol puede disminuirse por el uso de rifampicina, o puede elevarse por el uso de cimetidina, alcohol o hidralazina.

El tratamiento concomitante con indometacina u otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

		<p>puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β-bloqueadores. Bajo ciertas circunstancias, cuando se utilizan β-bloqueadores y adrenalina de manera conjunta en algunos pacientes, utilizar β-bloqueadores cardioselectivos interfiere menos con el control de presión arterial, que los β-bloqueadores no selectivos.</p> <p>La dosis de antidiabéticos orales puede requerir un reajuste en pacientes que están recibiendo β-bloqueadores.</p>
--	--	--

6.8 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La farmacoterapia y la terapia no farmacológica son eficaces en el tratamiento de la hipertensión en el anciano. La terapia no farmacológica debe intentarse de inicio ya que modalidades como la reducción del peso, la restricción de sal y una actividad física aumentada, pueden disminuir la PA en forma significativa.

Por tanto sería conveniente realizar las siguientes medidas previas o conjuntamente al tratamiento con fármacos:

1. Reducción de la ingesta calórica en caso de sobrepeso.
2. Ingesta de sodio alrededor de 100 mmol/día mediante supresión de la utilización del salero en la mesa y evitando tomar alimentos precocinados, enlatados y embutidos. Se podrá utilizar 1,5 g de sal al día y es preferible su utilización sobre la comida una vez cocinada, en vez de utilizarla durante la cocción.
3. Aumento del consumo de potasio (frutas frescas, vegetales y cereales).
4. Aumento de la ingesta dietética de calcio (100 g de queso proporcionan entre 700 y 1.180 mg de calcio dependiendo del tipo).
5. Caminar diariamente más de ½ hora al día, preferiblemente entre 1 y 2 horas. En los sujetos no entrenados, el objetivo se debe alcanzar de forma paulatina.

6. No ingerir más de 30 g de alcohol/día (equivalente a 300 ml de vino, 500 de cerveza o una copa de licor).
7. La indicación de las medidas no farmacológicas debe tener en cuenta las condiciones socioeconómicas del paciente.
8. La aplicación simultánea y moderada de varias medidas no farmacológicas suele dar un resultado terapéutico superior a la aplicación estricta de una sola de ellas. ⁽¹⁶⁾
9. Valorar juiciosamente la relación beneficio terapéutico/perjuicio de la calidad de vida antes de comenzar en el anciano cambios en su dieta y estilo de vida.

7. DIABETES

El incremento del número de diabéticos es resultado del envejecimiento poblacional y de los patrones culturales existentes en México. Actualmente la frecuencia de diabetes mellitus en mexicanos que radican en Estados Unidos es del 24%, siendo en ellos más frecuente el tipo 2 no insulino dependiente . Esta población presenta mayor número de complicaciones macro y microvasculares, con lo cual disminuyen considerablemente su funcionalidad física, psicológica y social del adulto mayor, produciéndole incapacidades, amputaciones, ceguera, deterioro mental, depresión y como consecuencia de todo ello una mala calidad de vida.

La salud y la ausencia de limitaciones, son parámetros importantes a considerar para lograr una buena calidad de vida. ⁽⁷⁾

7.1 DEFINICIÓN.

La Diabetes Mellitus (DM), es la enfermedad metabólica que se caracteriza por un aumento persistente de la glucemia (glucosa en la sangre), por encima de 125 mg/dl. Este aumento de la glucemia (hiperglucemia) es la causa de las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad. Se produce por dos mecanismos principales:

- 1.- Por resistencia a la acción metabólica de la insulina y progresivo deterioro en la secreción de esta hormona (diabetes mellitus tipo 2) en 90% de los casos.
- 2- Por ausencia parcial o absoluta de insulina que deja de ser producida por las células beta del páncreas (diabetes mellitus tipo 1), representa el 10 % de los casos. Hay otras causas menos frecuentes también, pero como estas dos son las más comunes le quitan importancia al resto.

7.2 CLASIFICACIÓN

Se distinguen dos formas de diabetes mellitus:

La tipo I, o diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), denominada también diabetes juvenil, afecta a niños y adolescentes.

La tipo II, o diabetes mellitus no-insulino-dependiente (DMNID) o diabetes del adulto, suele aparecer en personas mayores de 40 años y es de evolución lenta. ⁽²⁾

7.3 PATOLOGÍA

Esta enfermedad se caracteriza por la incapacidad que tiene el diabético de mantener los niveles de un "azúcar" (glucosa) en la sangre (glucemia), dentro de un estrecho rango de niveles considerados normales, antes y después de las comidas. Este defecto se produce porque las células de todo el cuerpo se han hecho resistentes a la acción de la insulina (diabetes mellitus tipo 2).

Esta es la hormona que permite el paso de glucosa al interior de las células para que luego se transforme en energía. Por ello, la glucosa que no se está utilizando se acumula en la sangre y se produce su aumento por encima del nivel que se considera diagnóstico (igual o mayor a 126 mg/dl). En otras ocasiones la enfermedad se produce porque las células beta que se encuentran en el páncreas se dañan y dejan de fabricar insulina (diabetes mellitus tipo 1).

Si la glucosa de la sangre proviene de la digestión y absorción de los alimentos que consumimos, es obvio que un plan nutricional adecuado puede lograr disminuir la glucemia. Igualmente, la realización de ejercicios diariamente consume glucosa y también mejora la capacidad de acción de la propia insulina.

La insulina segregada por el páncreas controla la concentración en sangre de la glucosa, necesaria como combustible en numerosas reacciones químicas. En una persona sana, la digestión del alimento induce el aumento de la glucosa en sangre. El páncreas libera insulina, que estimula la absorción de glucosa por parte de las células. También contribuye a transformar la glucosa en glucógeno, que se almacena en el hígado y los músculos como reserva energética. Las hormonas regulan la liberación de insulina estimulando la disminución de la concentración de azúcar en sangre, lo que a su vez frena la secreción pancreática.

En una persona con diabetes mellitus, el páncreas no produce insulina suficiente o el organismo no es capaz de utilizarla. Después de la digestión, si el páncreas no segrega suficiente insulina el organismo se ve obligado a descomponer las grasas, pues no puede utilizar la glucosa para obtener energía. Como consecuencia, se eliminan con la orina unos compuestos tóxicos llamados cetonas, que también se acumulan en la sangre y provocan

acidosis cetónica, un cuadro grave que puede degenerar en coma o muerte. Si el organismo no es capaz de utilizar la insulina, la glucosa se acumula fuera de las células y circula sin ser absorbida. Las concentraciones elevadas de este azúcar en sangre y orina deterioran la capacidad del organismo para combatir las infecciones y pueden provocar también acidosis cetónica. ⁽⁷⁾

7.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Durante muchos meses o años el paciente puede tener cifras de glucemia entre 126 y 180 mg/dl, y no va a tener síntomas. A partir de esta última cifra es cuando comienza a filtrarse la glucosa por el riñón y se detecta en la orina (glucosuria), lo que produce aumento en la frecuencia urinaria (poliuria), mucha sed (polidipsia) y pérdida de peso, que son los síntomas clásicos de la enfermedad. De allí la necesidad de que personas mayores de 35 años se realicen al menos una determinación anual de glucemia en ayunas, muy especialmente si tienen los factores ya antes mencionados; para detectar la enfermedad en sus comienzos antes de que tenga el tiempo necesario para producir daño en los órganos que son su "blanco" preferido como se comenta en el diagnóstico.

7.5 DIAGNOSTICO

Niveles mayores o iguales a 120 mg/dl son ya hiperglucemia, esta cifra es límite para el diagnóstico porque es a partir de allí que la glucosa en exceso en la sangre es capaz de producir daño en la microcirculación, es decir en los pequeños vasos del ojo, del riñón y de los nervios periféricos. En cada una de estas complicaciones la diabetes mellitus es la enfermedad líder en ceguera, insuficiencia renal terminal que requiere diálisis o trasplante y en lesiones del que requieren amputación.

Esto ha sido claramente demostrado tanto en diabetes mellitus tipo 1 (la que comienza en la juventud y siempre necesita insulina para el tratamiento), así como en la diabetes mellitus tipo 2, (afecta al adulto mayor de 35 años, casi siempre obeso, que puede ser tratado con dieta y ejercicio, tabletas o insulina). Debe quedar muy claro que no todos los diabéticos están condenados a presentar complicaciones. Cuando podemos controlar las cifras de glucemia,

durante todo el día, lo más cercano posible a los valores normales, la vida del diabético será igual o mejor que la del no diabético.

La forma más práctica y eficiente para el autocontrol es con la utilización de los aparatos llamados glucómetros, para la determinación de glucemia capilar. Todo diabético tipo 1 debiera tenerlo, igualmente muchos diabéticos tipo 2 especialmente si están recibiendo tratamiento con insulina. Con una sola gota de sangre, extraída por una mínima punción realizada en un dedo, podemos saber inmediatamente las cifras de glucemia, con gran precisión. La determinación por lo menos una vez a la semana de un perfil de glucemias, realizado antes de cada comida y una hora después de las comidas, es una extraordinaria guía para hacer las modificaciones pertinentes en las dosis de insulina, alimentación o ejercicio diario. También puede hacerse siempre que quiera o se sienta mal o si hay inestabilidad en el control o tiene gripe, infecciones, diarrea, embarazo o cambios en la dosificación de insulina o tabletas, se requiere las determinaciones de glucemia todos los días. Estos resultados anotados en un cuaderno o agenda para tal efecto, con el día y las horas de las mediciones, son la mejor guía para que el médico y el propio paciente hagan los ajustes necesarios al tratamiento que garanticen el mejor control metabólico posible. También la autovigilancia puede hacerse por la determinación de glucosa en orina (glucosuria), mediante el uso de cintas o líquidos reactivos. Es menos eficiente, no mide hipoglucemias ni detecta hiperglucemias en cifras inferiores a 180 mg/dl. Tampoco tiene validez cuando el riñón está afectado. La glucosa se detecta en la orina solamente cuando las cifras de glucemia superan los 180 mg/dl. Se puede realizar un perfil diario de glucosurias haciendo la prueba en orina antes y una hora después de cada comida. Debe utilizarse orina nueva, es decir la persona orina y espera para realizar la prueba con una nueva orina que se recoja unos 15 o 30 minutos después. Pero si el paciente logra negativizar la glucosuria antes y una hora después de las comidas será un gran logro para su propio control.⁽¹⁷⁾

7.6 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para desarrollar de diabetes son los siguientes:

- Tener mas de 40 años
- Sobrepeso u obesidad
- Historia familiar de diabetes
- Tener hipertensión arterial, colesterol o triglicéridos elevados
- Haber tenido diabetes durante el embarazo (gestacional)
- Haber tenido hijos con peso al nacer superior a 4 Kg. ⁽¹⁷⁾

7.7 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Durante las últimas décadas, un extraordinario volumen de investigación científica ha demostrado, sin lugar a dudas, que la eficacia en el tratamiento de la diabetes mellitus consiste en lograr disminuir la glucemia, lo mas cercano posible a los valores normales, antes y después de las comidas, durante todos los días, durante toda la vida. Es la única manera de impedir las complicaciones.

En el diabético tipo 1 el tratamiento debe ser con insulina desde el principio. En la DM 2, el tratamiento farmacológico debe plantearse cuando tras un período de 3-6 meses de tratamiento higiénico-dietético, en ausencia de síntomas graves, complicaciones microvasculares o embarazo, no se consiguen los objetivos de control. Una vez iniciado el tratamiento con fármacos, es importante mantenerlo durante un mínimo de 2-3 meses antes de cambiar de escalón terapéutico.

Actualmente existen 5 clases diferentes de fármacos orales para el tratamiento de la DM 2, cada uno con un mecanismo de acción diferente.

Los fármacos orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la DM2.

Recordemos que *el mejor hipoglucemiante que se conoce es el binomio Dieta-Ejercicio* .

Solo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a un régimen dietético y de actividad física deberán ser tratados con estos fármacos.

Existen 5 grandes grupos de fármacos orales:

- ❖ Sulfonilureas
 - ❖ Biguanidas
 - ❖ Inhibidores de las alfa-glucosidasas
 - ❖ Meglitinidas
 - ❖ Glitazonas
- Y próximamente:
- ❖ Incretinas(en estudio)

Las sulfonilureas y las meglitinidas son realmente **hipoglucemiantes**, mientras que las biguanidas ,los inhibidores de las alfa-glucosidasas y las glitazonas son **antihiperoglucemiantes**, necesitando todos de la presencia de insulina para poder ejercer su acción. Para su correcto manejo es preciso tener presente sus características farmacocinéticas, vías de eliminación, potenciación de sus efectos por otros medicamentos, efectos secundarios y toxicidad. ⁽¹⁷⁾

7.7.1 SULFONILUREAS

Tienen un efecto hipoglucemiante agudo actuando sobre la célula beta del páncreas en un estímulo de la secreción de insulina y un efecto hipoglucemiante crónico que se debe a la potenciación de la acción de la insulina, a través de un aumento del número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma. Este último efecto está en controversia y se habla de que se debe más bien a un control del efecto tóxico de la hiperglucemia. Es el fármaco de elección en el paciente con DM2 no obeso. Algunos pacientes con DM2 no responden de entrada a las sulfonilureas (fallo primario), parece que en relación al nivel de hiperglucemia y algunos pacientes que van bien con sulfonilureas con el tiempo pueden dejar de responder (fallo secundario) por agotamiento de la célula beta pancreática o por la presencia de procesos intercurrentes (infecciones, estrés...). A veces se recupera la capacidad de respuesta a las sulfonilureas con la insulinización temporal de estos pacientes.

Mecanismo de acción: Tienen un efecto hipoglucemiante por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de

salida de potasio ATP- dependientes, esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula, activando un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina a través de exocitosis.

Eficacia: Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl y en 1.5-2% en la HbA 1c. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente (< 5 años), edad superior a 40 años, glucemia basal < 200 mg/dl, nunca han requerido insulina o sus necesidades están por debajo de 40 UI/día. Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %. El fallo secundario a sulfonilureas se ha estimado en 10 % por año.

Todas las sulfonilureas se metabolizan en hígado y sus metabolitos mas o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar y la Glimepirida que en un 40% lo hace vía biliar, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada

La frecuencia de efectos adversos es baja (2-5%). El principal efecto secundario es la hipoglucemia, que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como la clorpropamida y glibenclamida. Hipoglucemias leves-moderadas ocurren en 14% de los pacientes-año e hipoglucemias graves en 0.6 % pacientes-año. Glimepirida y gliclazida de liberación modificada presentan menos hipoglucemias y glipizida de menor duración.

Otros efectos:En la mayor parte de los estudios publicados, las sulfonilureas muestran un efecto neutro o ligeramente beneficioso sobre los niveles de lípidos. El tratamiento con sulfonilureas se asocia a ganancia ponderal.

Contraindicaciones: Diabetes mellitus 1, embarazo y lactancia, insuficiencia renal (gliquidona, glipizida, gliclazida y glimepirida se pueden dar en insuficiencia renal leve-moderada), reacciones adversas a sulfonilureas, alergia a sulfamidas e insuficiencia hepática grave

Dosificación: Se toman antes de las comidas, ya que la ingesta disminuye su absorción (glimpirida y gliclazida de liberación modificada se puede dar antes o con las comidas). Se recomienda comenzar con medio o un comprimido antes del desayuno. Si fuera necesario se incrementará gradualmente en medio comprimido, hasta un máximo de 3 comprimidos al día. Se va incrementando en cada visita hasta conseguir el control óptimo.

Se ha descrito igual eficacia utilizadas en una sola toma al día con respecto al reparto en dos dosis, (mañana y tarde), pero esto puede guardar relación con el diferente reparto de los alimentos en otros países. Es importante destacar que aproximadamente con 2/3 de la dosis máxima se consigue un 80-85% de la eficacia hipoglucemiante es decir, llegar a una dosis máxima, consigue poca eficacia hipoglucemiante adicional, pero sí aumenta las posibilidades de hipoglucemias.

7.7.2 BIGUANIDAS

Consiguen su efecto antihiperoglucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento número de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina. La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia, ni hipoglucemia.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones.

Entre sus efectos tóxicos se encuentran la facilitación de la acidosis láctica, sobre todo con fenformina y butformina, y en pacientes con insuficiencia renal o alcohólicos

Mecanismo de acción: Tienen efecto antihiperoglucemiante a través de acciones extra-pancreáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis

(liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol). También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. Tiene otros efectos no bien conocidos, por los que ejerce su acción antihyperglucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa).

Eficacia: Su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM 2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA 1c en 1,5 - 2%. Además de sus efectos sobre la glucemia, tienen efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total). Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa hipoglucemia.

Es el único fármaco para el tratamiento de la DM 2 que hasta el momento ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2 que no se controla sólo con dieta y ejercicio. Se considera el fármaco de elección en DM2 con sobrepeso u obesidad. En el último consenso ADA-Grupo Europeo así como en las guías inglesas se considera el fármaco de inicio en todos los DM2, incluido no obesos.

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfort abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica es rara cuando se usa correctamente.

Otros efectos: Efectos favorables sobre el perfil lipídico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y sobre el control ponderal (en la mayor parte de los estudios se observa ligera pérdida de peso), disminuye los niveles de ácidos grasos libres y su oxidación, mejora la función endotelial; además mejora la función ovárica en mujeres con ovario poliquístico y resistencia a la

insulina y disminuye la progresión de tolerancia alterada a la glucosa a DM2. Es el único antidiabético oral que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares en diabéticos con sobrepeso u obesidad.

Contraindicaciones:

- ✓ Absolutas: insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,4 mg/dl en varones o > 1,3 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia.
- ✓ Relativas: uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardiaca congestiva, preparación quirúrgica. En todos estos casos está contraindicadas temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

Dosificación: Se recomienda comenzar con 0,5 comprimido durante el almuerzo (0-1-0), y se va incrementando gradualmente (semanal) de 0,5 comprimido en las otras comidas (desayuno y cena: 1-1-0, 1-1-1) según los perfiles glucémicos hasta un máximo de 3 comprimidos /día. Igual que lo comentado para las sulfonilureas, con 1700 - 2000 mg de metformina se consigue el 80-85% de su eficacia hipoglucemiante.

7.7.3 MEGLITINIDAS.

Mecanismo de acción: Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas, aunque parece que difieren en las zonas de unión a estas. Aportan la ventaja de tener un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas), por lo que facilita el horario de las ingestas.

Eficacia: En monoterapia, la repaglinida produce descensos similares a metformina en las cifras de glucemia y HbA1c, con un mejor control de las glucemias postprandiales. Nateglinida es algo menos potente.

Indicaciones: Teóricamente similares a las sulfonilureas, con especial interés para la corrección de hiperglucemias postprandiales, sin embargo las indicaciones aprobadas son:

- *Repaglinida.*: Diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina en DM2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.
- *Natiglinida.*: En la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

7.7.4 INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS

Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. Se puede utilizar sola o en combinación con insulina o sulfonilureas.

No producen hipoglucemia, pero cuando se da asociada a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos (lactosa de la leche, o sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura.

Mecanismo de acción: Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Eficacia: Se ha descrito un efecto sobre la hiperglucemia menor que con las sulfonilureas y la metformina: reducción de 25-30 mg/dl en la glucemia basal, 40-50 mg/dl en la glucemia postprandial, y de 0,7 - 1% en la HbA 1c. Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. Se puede utilizar sola o en combinación con insulina o sulfonilureas o metformina (esta última asociación se recomienda menos por aumento de efectos secundarios gastrointestinales).

Indicaciones: En la DM 2 no adecuadamente controlada con dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales cuando las preprandiales se mantienen en niveles aceptables, también puede asociarse en terapia combinada a sulfonilureas o insulina. Su efecto es menor en los pacientes que toman pocos hidratos de carbono en la dieta.

Precaución: No producen hipoglucemia , pero cuando se da asociada a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos (sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura (Biberón Glucosado Farmiberia, Glucosport).

Contraindicaciones: Tratamiento en monoterapia de la DM 1, pacientes con trastornos gastrointestinales, embarazo, lactancia, insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl), cirrosis hepática.

Dosificación.- Se recomienda comenzar con 1 comprimido de 50 mg (150 mg/día) inmediatamente antes de las comidas principales (desayuno, almuerzo y cena), incrementando lentamente según los perfiles glucémicos hasta la dosis habitual recomendada (300 mg/día: 1 comprimido de 100 mg en desayuno, almuerzo y cena), o hasta un máximo de 2 comprimidos de 100 mg antes de cada comida (600 mg/día), en el caso de la acarbosa

7.7.5 GLITAZONAS

Mecanismo de acción: Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición de la gluconeogénesis hepática). Este aumento de la sensibilidad a la insulina se realiza sin aumentar su secreción, de ahí que no produzcan hipoglucemias.

Eficacia: Su eficacia es ligeramente inferior a la de metformina o secretagogos produciendo descensos de la HbA 1c de 1,4 – 1,8% y de la glucemia basal de 39 – 65 mg/dl.

Indicaciones:

- En monoterapia, preferentemente en diabéticos con sobrepeso u obesidad, en los que la metformina está contraindicada o no tolerada
- En combinación con metformina solo en pacientes obesos.
- En combinación con sulfonilureas solo en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina.
- En triple terapia junto a sulfonilureas y metformina

Contraindicaciones: En pacientes con DM1, en el embarazo y lactancia ante hipersensibilidad al producto o sus componentes, en presencia de problemas hepáticos o insuficiencia cardiaca grados III - IV y en asociación con insulina (en EEUU si se permite la asociación de glitazonas e insulina y se espera su pronta aprobación también en España). No existe contraindicación ni hay que ajustar dosis en pacientes ancianos o en personas con insuficiencia renal leve o moderada.

Utilización: Con pioglitazona se comienza con 15 mg una vez al día, pudiendo aumentarse a 30 una vez al día. Con rosiglitazona se comienza con 4 mg, pudiendo aumentarse a 8 mg, una o dos veces al día. Se pueden administrar con o sin alimentos. En terapia combinada con sulfonilureas o metformina no es necesario ajustar la dosis de estas, que pueden mantenerse. Se debe hacer seguimiento de las cifras de transaminasas cada 2 meses el primer año, y posteriormente de forma periódica. Su concentración estable en plasma se alcanza tras 4-7 días de tratamiento y sus efectos hipoglucemiantes los consigue en la segunda semana tras el comienzo del tratamiento.

7.8 ELECCION DEL TRATAMIENTO

Está determinada por la edad del paciente, función renal y hepática. En términos generales el tratamiento farmacológico en Atención Primaria debe basarse en el uso de medicamentos **seguros, eficaces, efectivos y eficientes** y donde se haya demostrado en estudios prospectivos (ensayos clínicos aleatorios, cohortes) que disminuye la mortalidad y las complicaciones propias de la diabetes:

- En **ancianos** se recomiendan sulfonilureas de vida media corta y potencia moderada (como puede ser la tolbutamida, la glipicida y la gliclacida), o bien la repaglinida.
- En casos de **insuficiencia renal**, si bien se contraindica el uso de sulfonilureas, en casos leves puede utilizarse la gliquidona. Así mismo mientras no sean fases avanzadas puede utilizarse la repaglinida.
- En casos de **insuficiencia hepática leve** puede utilizarse la tolbutamida y la glipicida.
- En pacientes **obesos**, hoy se recomienda comenzar con metformina, siempre que el paciente no tenga insuficiencia renal.
- Los inhibidores de las glucosidasas son útiles en la corrección de **hiperglucemias postprandiales** cuando las glucemias preprandiales son normales. También para la corrección de la glucemia postprandial son de utilidad las meglitinidas (repaglinida), tal vez con una mayor repercusión en la glucemia basal y preprandiales, a través de la corrección de la fase postprandial.

7.9 TERAPIA COMBINADA

En la diabetes tipo 2 cuando existe un fracaso primario o secundario en monoterapia para alcanzar los objetivos de control, se plantea un paso más en el abordaje terapéutico como es realizar un tratamiento combinado con al menos dos fármacos por regla general con diferente modo de acción, básicamente la combinación más idónea sería un fármaco que estimulara la secreción de insulina (secretagogo) y otro que disminuyera la resistencia a la acción de la insulina. El resultado es que se llega a mejorar parámetros intermedios (hemoglobina glucosilada) durante un cierto tiempo pero sin haberse demostrado de momento que dicha combinación disminuya los

resultados finales, refiriéndonos a la mortalidad y disminución de complicaciones. Más abajo describimos las múltiples combinaciones posibles:

- **Dos Sulfonilureas:** nunca está justificada esta combinación, pues no es lógica al tratarse de dos secretagogos que actuarían sobre el mismo receptor.
- **Metformina y Sulfonilurea:** es útil cuando falla la monoterapia a dosis máxima y en ausencia de contraindicaciones para ambos fármacos. Más conveniente es utilizar combinaciones a dosis submáximas para evitar efectos secundarios de cada uno de los fármacos, siendo el efecto prácticamente el mismo
- **Sulfonilurea y acarbosa:** parece haberse demostrado útil en aquellos pacientes en que con las sulfonilureas solas no se controlan las hiperglucemias postprandiales. Actualmente es una combinación poco utilizada.
- **Metformina y acarbosa:** no existe aún experiencia que justifique su utilización. No parece de momento la combinación más adecuada, aunque están saliendo algunos trabajos que orientan hacia su posible utilidad, basada en los distintos mecanismos de acción: la metformina controlaría la glucemia basal al inhibir la liberación hepática de glucosa y la acarbosa controlaría las glucemias postprandiales. No obstante, la potenciación de los efectos secundarios gastrointestinales dándolas juntas es tal, que en la práctica rara vez se utiliza esta combinación.
- **Metformina y repaglinida** es una atractiva combinación cuando fracasa la metformina en pacientes obesos o no obesos. Teóricamente, la menor vida media de las glinidas preserva la célula beta y disminuye las hiperglucemias postprandiales. El efecto sobre la disminución de la HbA 1c es parecido al de la combinación sulfonilurea + Metformina.
- **Sulfonilureas y Glitazonas (Rosiglitazona o Pioglitazona):** Ante el fracaso de las sulfonilureas en monoterapia del control metabólico y en caso de contraindicación de la metformina puede resultar útil esta combinación en pacientes obesos que no tengan insuficiencia cardiaca

y/o antecedentes de cardiopatía isquémica. Es conveniente a los 3 meses de dar glitazonas dosificar las transaminasas.

➤ **Metformina y Glitazonas:** ambos actúan sobre la resistencia insulínica, pero la metformina preferentemente actúa a nivel hepático, mientras que las glitazonas lo hace en tejidos periféricos, comprobándose un efecto sinérgico de su asociación. Por lo tanto en pacientes sin contraindicación a uno o dos de los fármacos anteriores puede resultar una combinación útil y eficaz, sobre todo en obesos o con sobrepeso.

➤ **Insulina y fármacos orales:**

La asociación de insulina y sulfonilureas puede ser útil en:

- en el fracaso primario o secundario a sulfonilureas
- en aquellos pacientes insulinizados no adecuadamente controlados con dos o tres dosis de insulina (> 70 UI/día) o ante elevados requerimientos insulínicos (> 1 UI/Kg/día) para mantener el control glucémico
- la combinación de insulina con metformina es, actualmente, una opción muy interesante y recomendable por sus efectos complementarios, tanto en el tratamiento combinado oral-insulina como en la insulinización definitiva por el efecto de la metformina sobre la secreción hepática de glucosa, tanto nocturna como interprandial
- la asociación de insulina con un inhibidor de las alfa-glucosidasas puede ser útil para controlar hiperglucemias postprandiales.
- la asociación de insulina NPH nocturna y repaglinida en las comidas ha mostrado mejora significativa del control en pacientes con fracaso de las sulfonilureas solas o las sulfonilureas mas metformina.
- igualmente es útil la asociación de glinidas con metformina e insulina NPH o análogo lento (glargina) antes de acostarse cuando fracasa el tratamiento combinado oral.

- actualmente ya está aprobada en Europa el poder dar glitazona e insulina conjuntamente. Hay que tener en cuenta la disminución significativa de las dosis de insulina cifradas en el 30-40% cuando se da junto a la glitazona por su efecto mejorador de la sensibilidad a la insulina.
- **Terapia triple:** Prácticamente la única indicación en la actualidad para dar 3 fármacos orales a la vez es la negativa del paciente a ponerse insulina pues algo hay que hacer. No obstante los efectos secundarios son mayores y hay más abandonos. Las posibles combinaciones son:
 - 1) Sulfonilurea + Metformina + Glitazona;
 - 2) Sulfonilurea + Glitazona + Acarbosa;
 - 3) Sulfonilurea + Metformina + Acarbosa (si es tolerado) ⁽²⁴⁾

7.10 POSIBLES HIPOGLICEMIANTES EN ESTUDIO

Dado que la insulina, a pesar de ser el tratamiento teóricamente óptimo, tiene una administración molesta para el paciente, es obvio que debe preferirse el uso de hipoglucemiantes orales por el máximo tiempo posible. Sin embargo, aunque retrasan la progresión de la diabetes tipo II, los hipoglucemiantes orales no la detienen, por lo que es claro que se requiere de nuevos agentes.

A continuación se describen brevemente algunas de posibilidades que se investigan para obtener nuevos tratamientos para la diabetes.

- **Agonistas de la Amilina**

La amilina es una hormona peptídica que muestra co-secreción con la insulina desde el páncreas y por esa razón la misma es también deficitaria en los pacientes diabéticos; entre sus acciones se encuentran la inhibición de la secreción de glucagon, el retraso del vaciamiento gástrico y la generación de la sensación de saciedad.

La amilina propiamente dicha tiende a formar agregados amiloides que podrían aumentar el daño a las células beta pancreáticas, por lo que no tendría gran utilidad farmacológica. Sin embargo, se han realizado pruebas con análogos más estables, como la pramlintida, cuyo perfil farmacocinético y farmacodinámico es muy similar al del péptido nativo.

Aunque parece improbable que su uso como monoterapia llegue a ser importante, su papel como coadyuvante de la terapia de la diabetes puede ser de considerable relevancia. Recientemente, se comenzaron ensayos clínicos de fase III para probar este fármaco.

- ***Fármacos que actúan en las Tirosina-Fosfatasas***

Toda vez que la transducción de la señal de la insulina está mediada por la acción enzimática de tipo tirosina-cinasa, la alteración de dicha acción sería potencialmente útil en los pacientes con diabetes. En este sentido, las estrategias en investigación que parecen ser más viables hasta la fecha son las que se mencionan a continuación:

- Inhibición directa de las fosfatasas con la utilización de análogos resistentes a la lisis (por ejemplo, fármacos derivados de sulfotirosilo o de fosfometilo)
- Reducción de los niveles intracelulares de fosfatasas por utilización de oligonucleótidos ADN antisentido.

- ***Uso de Incretinas***

Las incretinas son sustancias de carácter hormonal, que incluyen al péptido similar al glucagon (GLP-1) y al péptido inhibitorio gástrico (GIP), pueden potenciar la secreción de insulina dependiente de glucosa y se ha comprobado este efecto en humanos, aunque aún no se ha logrado la obtención de una molécula que sea lo suficientemente estable para su uso, pues tanto el GLP-1 como el GIP son rápidamente degradados por la enzima dipeptidilpeptidasa IV. Naturalmente, aquellos fármacos que puedan generar la inhibición, competitiva o no, de esta enzima degradatoria podrían ser también de utilidad, ya que su uso permitiría el aumento de la acción de las incretinas endógenas.

- ***Fármacos que Inhiben la Secreción de Insulina***

Parece paradójico que en los pacientes diabéticos se pueda tomar seriamente en consideración la administración de un fármaco que pueda inhibir de la secreción de insulina, bien sea de manera directa (diazóxido) o indirecta (octreótido); sin embargo, la base sobre la cual se sustenta su uso tiene cierta lógica, pues lo que se busca es dejar a las células beta pancreáticas “en

reposo funcional por cierto tiempo” (generalmente tres meses) para que las mismas tengan la oportunidad de recuperarse.

Aunque este enfoque no es aceptado universalmente, vale la pena tomarlo en consideración. De hecho, se ha comprobado que tras este “reposo” de las células beta, la producción de insulina de las mismas puede ser mayor que la que se hubiera demostrado antes del tratamiento.

- ***Orlistat***

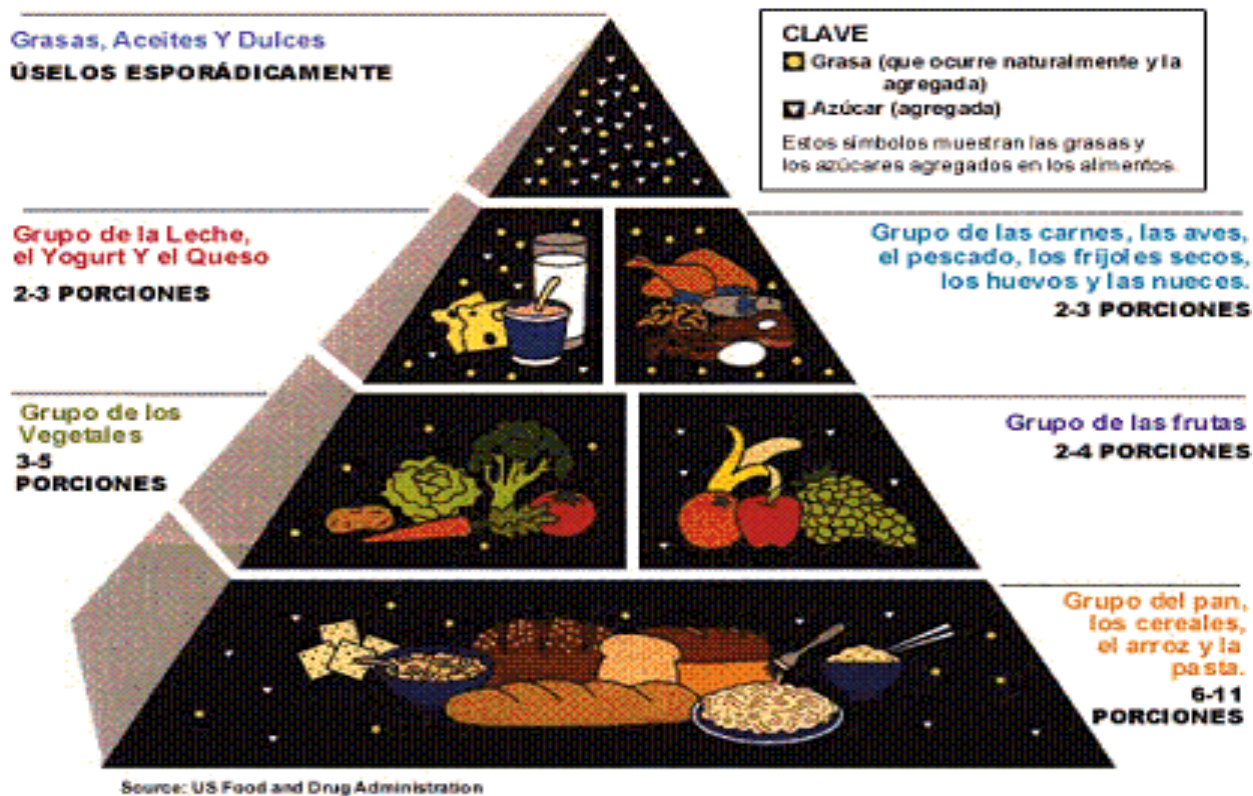
Aunque no es un hipoglicemiante oral como tal, el orlistat es un inhibidor de las lipasas pancreáticas, por lo que inhibe la absorción de ácidos grasos libres de la dieta. De esta manera, el paciente puede perder peso y al reducir su contenido de grasa corporal, también disminuiría la resistencia a la insulina.

7.11 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

En primer lugar, la educación del paciente sobre la enfermedad, el reconocimiento y conducta ante una complicación aguda como la hiperglucemia, los síntomas de hiperglucemia, la adecuada nutrición, el ejercicio, la importancia y forma correcta de inyectarse la insulina o de tomar las tabletas hipoglicemiantes, antihipertensivos, etc., el cuidado de los pies, así como muy especialmente el autocontrol o autovigilancia de la glucemia y en definitiva obtener una calidad y cantidad de vida satisfactoria.

Alimentación de una persona con diabetes.

Una persona con diabetes, debe consumir alimentos variados para obtener las vitaminas y minerales que necesita. Por lo tanto es mejor que coma más alimentos que pertenezcan a los grupos de la parte inferior de la pirámide y menos de los de la parte superior.



Las féculas en la diabetes

Las féculas (o almidones) son el pan, los granos, los cereales, la pasta o las hortalizas con fécula como el maíz y la papa. Estos alimentos le dan al cuerpo energía, vitaminas, minerales y fibra. Las féculas de cereales integrales son más saludables porque contienen más vitaminas, minerales y fibra.

Es conveniente consumir féculas en cada comida, ya que es saludable para cualquier persona, incluso si tiene diabetes.

Sugerencias de féculas que se pueden consumir

- ❖ Comprar pan y cereales integrales.
- ❖ Consumir menos féculas fritas y con alto contenido de grasas, como totopos, papas fritas, pasteles y panecillos.
- ❖ Consumir yogurt bajo en grasa o sin grasa o crema agria sin grasa.
- ❖ Utilizar productos bajos en grasas o sin grasas.

¿Cómo mantener la correcta concentración de glucosa en la sangre?

- Comer más o menos la misma cantidad de comida todos los días.

- Consumir las comidas y meriendas aproximadamente a la misma hora todos los días.
- No ignorar comidas ni meriendas.
- Tomarse los medicamentos a la misma hora todos los días.
- Hacer ejercicio
- No llevar una vida sedentaria

TABLA XI.- REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES EN EL TRATAMIENTO DE DIBETES MELLITUS TIPO II. ⁽¹⁷⁾

GRUPO	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
SULFONILUREAS	<p>-Hipoglucemia.</p> <p>-Alteraciones hematológicas: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia.</p> <p>-Alteraciones cutáneas: rash, púrpura, prurito, eritema nodoso, eritema multiforme, Steven-Johnson, fotosensibilidad.</p> <p>-Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, colestasis.</p> <p>-Alteraciones tiroideas: Hipotiroidismo subclínico transitorio.</p> <p>Efecto renal: secreción inadecuada ADH (hiponatremia) efecto diurético.</p> <p>-Efecto antabús (clorpropamida).</p> <p>-Reacciones pulmonares difusas: Neumonitis.</p> <p>-Otros: ganancia ponderal, hiperinsulinemia.</p>	<p>-Sustancias que desplazan a las sulfonilureas de los sitios de unión a la albúmina: aspirina, fibratos y trimetoprim.</p> <p>-Sustancias que Inhiben competitivamente el metabolismo de las sulfonilureas: alcohol, H2-bloqueantes y anticoagulantes.</p> <p>Inhiben la eliminación urinarias de sulfonilureas: probenecid y alopurinol.</p> <p>-Sustancias que potencian las propiedades de los hipoglucemiantes orales: alcohol y aspirina.</p> <p>-Efecto antagonista sobre las hormonas de contrarregulación: bloqueadores beta y simpaticolíticos.</p> <p>-Sustancias que aumentan el metabolismo de las sulfonilureas: barbitúricos y rifampicina.</p> <p>-Sustancias que tienen efecto antagónico sobre las sulfonilureas: bloqueadores beta.</p> <p>-Inhiben la secreción o la acción de la insulina: tiazidas y diuréticos de asa, corticoides,</p>

		<p>estrógenos, fenitoína y bloqueadores beta.</p> <p>- Especial interés tiene el efecto agonista de sulfonilureas con el alcohol y aspirina, las hipoglucemias suelen ser más prolongadas y severas. Los betabloqueantes interfieren la respuesta de las hormonas de la contrarregulación en el curso de una hipoglucemia. Los anticoagulantes inhiben su metabolismo de forma recíproca, debiendo reducir la dosis de ambos si se administran conjuntamente.</p>
BIGUANIDAS	<ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal) -Alteraciones gustativas -Acidosis láctica (Descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina) -Efecto anorexígeno -reducción de los niveles de vitamina B12 	-alcohol (riesgo de acidosis láctica por sinergismo)

<p>MEGLITINIDAS.</p>	<p>-La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito. En estudios que la comparan con sulfonilureas parecen observarse un muy discreto menor número de episodios pero lo más importante es que son de menor intensidad y duración.</p> <p>-Otros efectos: No tiene efecto significativo sobre los niveles de lípidos. En pacientes tratados de inicio con repaglinida se ha descrito un ligero incremento de peso, similar a sulfonilureas.</p>	<p>- En diabetes mellitus 1 hipersensibilidad a repaglinida o nateglinida, embarazo o lactancia, insuficiencia hepática severa o tratamiento con gemfibrocilo.</p> <p>-Precaución en personas mayores de 75 años y en insuficiencia renal grave o diálisis, o en tratamiento concomitante con inductores o inhibidores del citocromo CYP 3A4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidores: Ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina ▪ Inductores: rifampicina, fenitoína
<p>INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS</p>	<p>Los problemas gastrointestinales son el principal efecto secundario y ocurren en el 30% de los pacientes tratados. Se han descrito movilización de transaminasas cuando se utilizan a dosis máxima</p> <p><u>Alteraciones gastrointestinales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Flatulencia - meteorismo (77%) -Diarreas (33%) -Dolor abdominal (21%) -Nauseas y vómitos 	<p>Reducen el efecto de la acarbosa: Antiácidos, resincolestiramina y enzimas digestivos</p>
	<p>-Incremento de peso que suele ser mayor que con sulfonilureas.</p>	

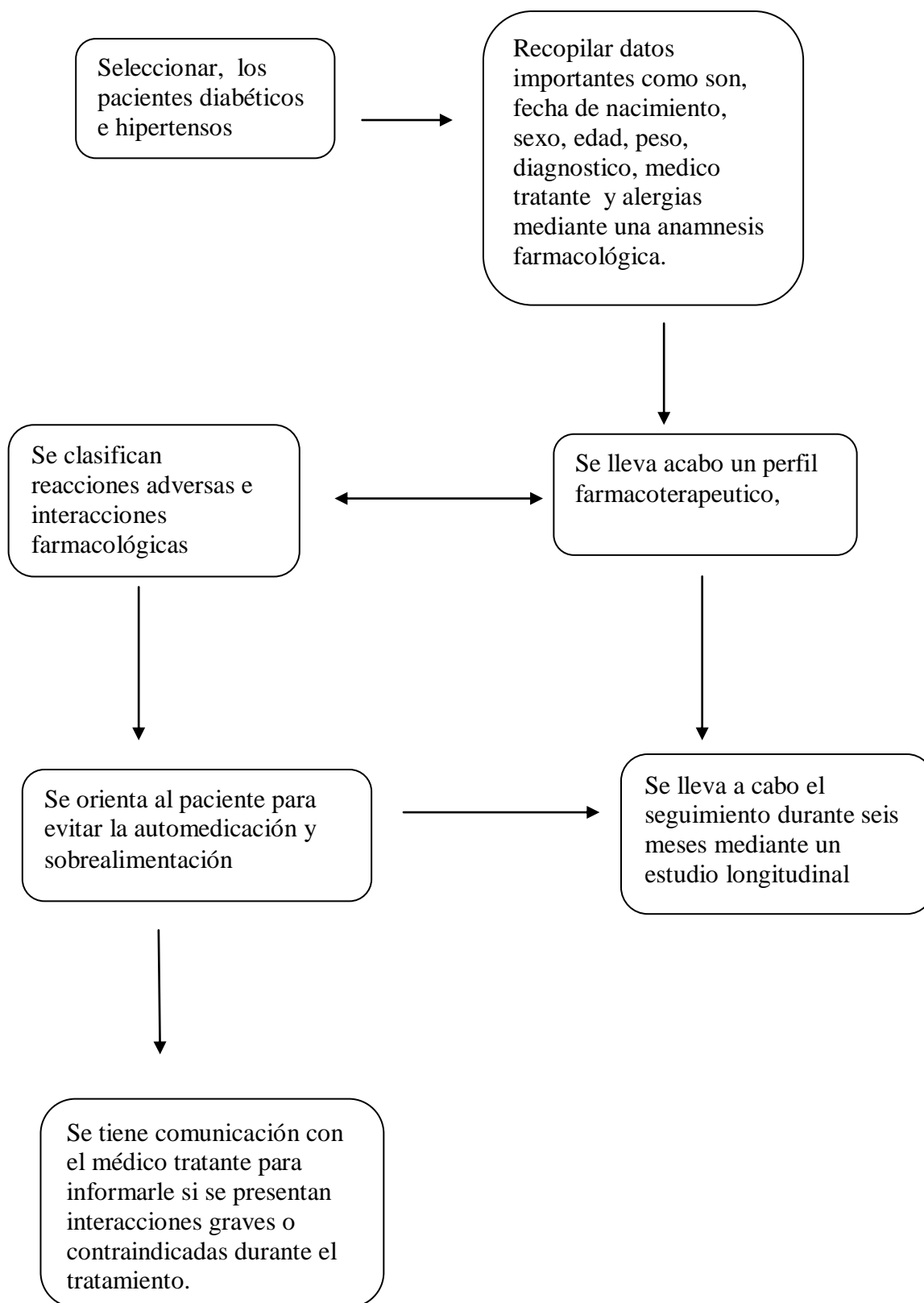
GLITAZONAS

-Se ha descrito retención de líquidos, con asociación de edemas, anemia por hemodilución y cardiomegalia sin hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo si se asocia a insulina. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha observado diferencias con respecto al grupo placebo en la incidencia de problemas hepáticos. Sobre los lípidos se ha observado que reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres y aumentan el colesterol total, el HDL-colesterol y el LDL-colesterol (aunque parece que aumenta el tamaño de las partículas y las hace menos densas, y por tanto, menos aterogénicas). También disminuyen la insulinemia, incluso más que metformina.

-Pueden interaccionar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su actividad contraceptiva.

-Con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450: enzima CYP2C8 y en menor medida en CYP2C9, por lo que habría que tener precaución con fármacos que inhiben (ketoconazol, itraconazol) o inducen esta vía (eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, cisaprida, corticoides, triazolam, ...)

8. METODOLOGÍA UTILIZADA



9. RESULTADOS.

En el estudio realizado en un centro medico del Distrito Federal a pacientes Diabéticos, Hipertensos y con ambas enfermedades se obtuvieron los siguientes resultados.

TABLA 1.- NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES A LOS QUE SE LES REALIZÓ EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA

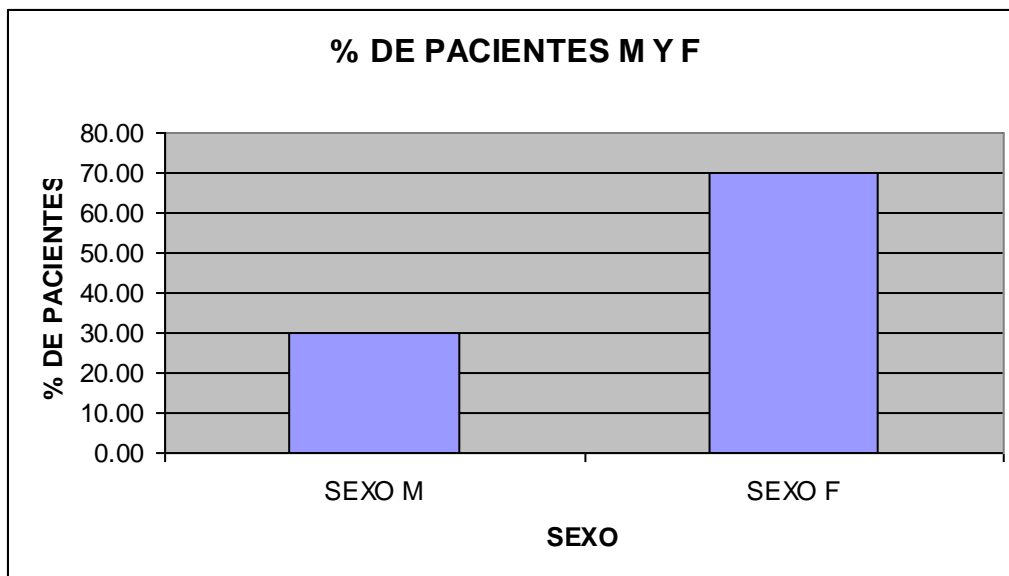
	SEXO M	SEXO F	DMII	HAS	AMBAS ENF	TOTAL DE PACIENTES
NUMERO DE PACIENTES	20	47	9	22	36	67
PORCENTAJE %	29.85	70.15	13.43	32.84	53.73	

DMII: Diabetes Mellitus II

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica.

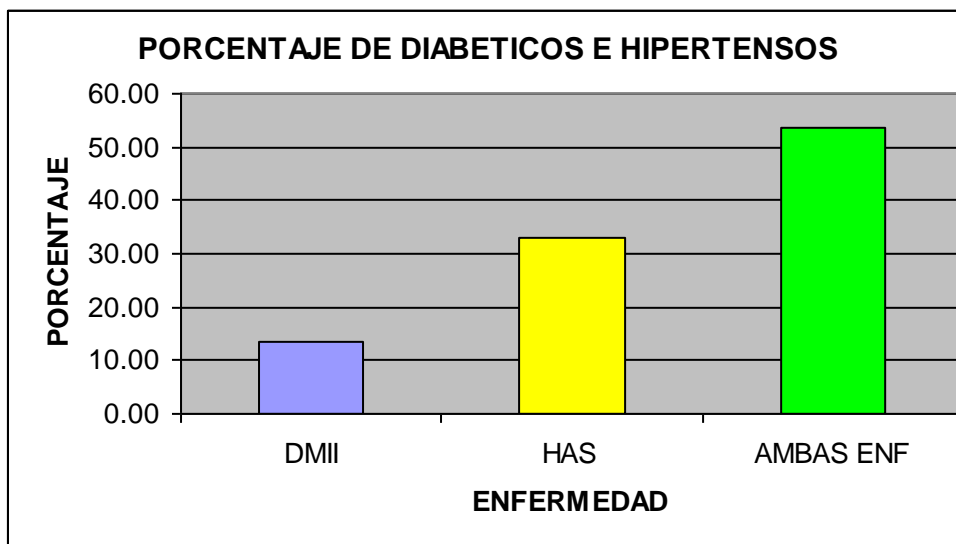
Los pacientes a los que se les realizó la farmacovigilancia fueron 67 encontrando un mayor porcentaje (70.15%) del sexo femenino que del masculino (29.85%), obteniéndose un mayor porcentaje de pacientes con ambas enfermedades (53.73%), en segundo lugar encontramos la hipertensión arterial (32.84%) y la enfermedad menos frecuente es la Diabetes Mellitus II(13.43%) en este grupo de estudio.

GRAFICO 1.- PORCENTAJE DE PACIENTES MASCULINO Y FEMENINO



En el gráfico #1 se muestra el porcentaje de pacientes estudiados, presentando una mayor cantidad de pacientes del sexo femenino, comparado con el masculino que resultó inferior.

GRAFICO 2.- PORCENTAJE DE PACIENTES CON LAS ENFERMEDADES ESTUDIADAS



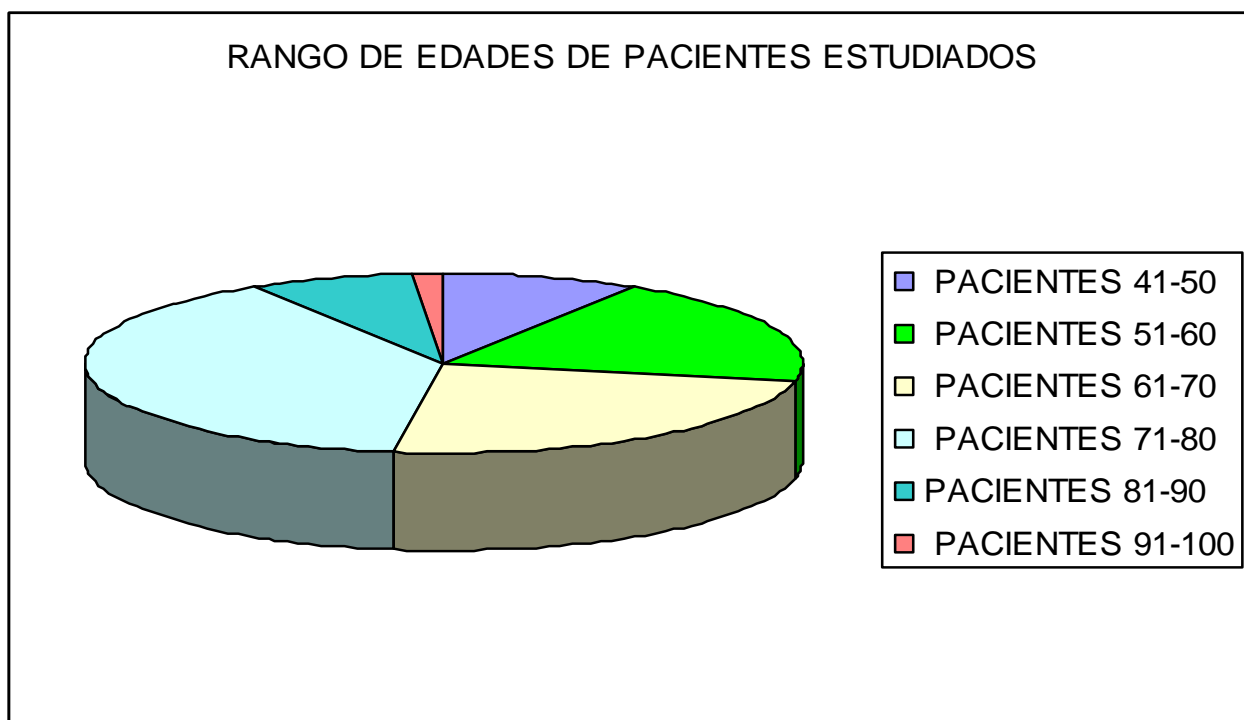
En el gráfico # 2 se observa un mayor porcentaje de pacientes con ambas enfermedades comparado con los pacientes hipertensos y diabéticos.

TABLA 2.- RANGO DE EDADES DE PACIENTES ESTUDIADOS

EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTES 41-50	6	8.96
PACIENTES 51-60	13	19.40
PACIENTES 61-70	16	23.88
PACIENTES 71-80	26	38.81
PACIENTES 81-90	5	7.46
PACIENTES 91-100	1	1.49

En la tabla # 2 se muestran los rangos de edades de los pacientes estudiados siendo el mayor rango de edad el de 71-80 (38.81%) y el menor rango de edades estudiado fue el de 91-100(1.49%).

GRAFICO 3.- RANGO DE EDADES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS



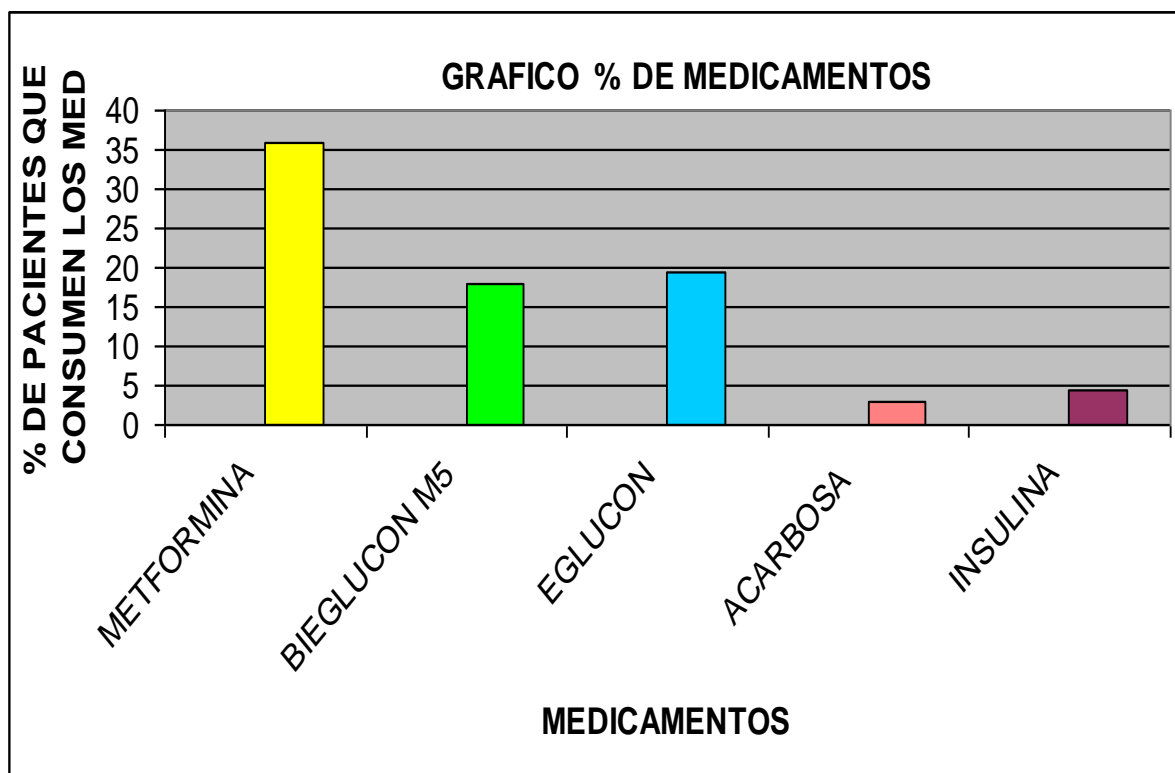
En el gráfico # 3 se observan los rangos de edades estudiados siendo el más común el de 71-80 y el que menos pacientes presentó fue el rango de 91-100.

TABLA 3.- MEDICAMENTOS MAS COMUNES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE DMII			
MEDICAMENTO NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	NUMERO DE PACIENTES QUE LO CONSUMEN	PORCENTAJE
GLUCOPHAGE	METFORMINA	24	35.82
BIEGLUCON M	METFORMINA/GLIBENCLAMIDA	12	17.91
EGLUCON	GLIBENCLAMIDA	13	19.4
GLUCOBAY	ACARBOSA	2	2.98
HUMULIN R	INSULINA	3	4.47

En la tabla # 3 se muestran todos los medicamentos más comúnmente utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus II siendo la Metformina la más empleada comparada con la insulina que se utiliza más comúnmente para la Diabetes Mellitus I.

GRAFICO 4.- PORCENTAJE DE MEDICAMENTOS MAS COMUNES CONSUMIDOS POR PACIENTES CON DIABETES MELLITUS II.



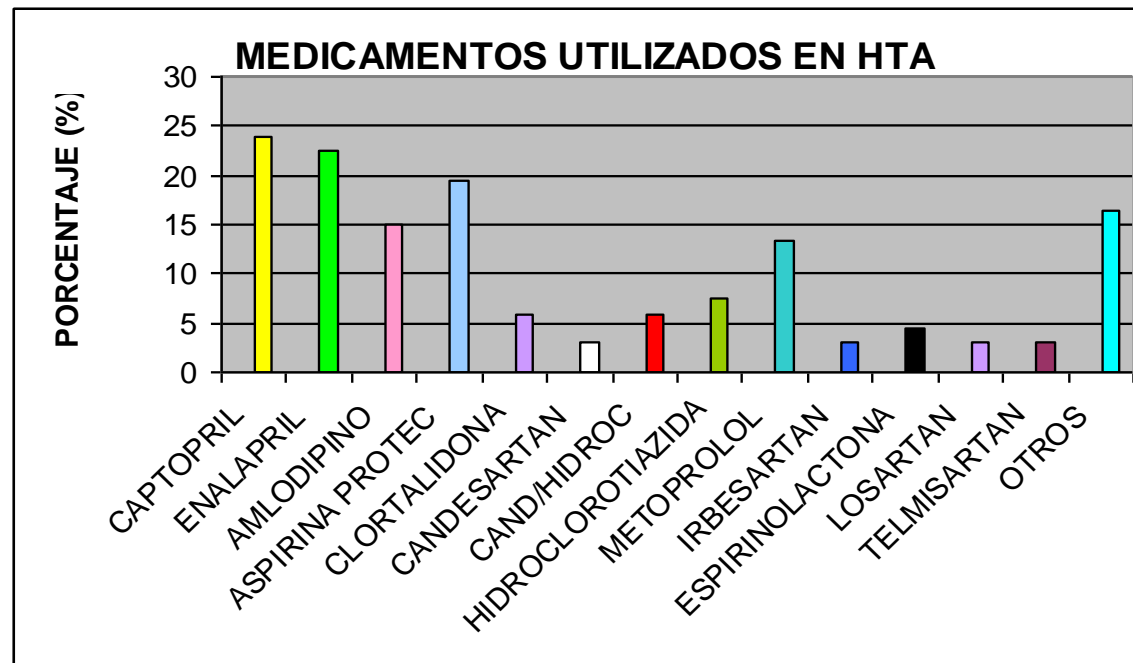
En el gráfico # 4 se observan los medicamentos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la diabetes siendo la metformina la que presentó un porcentaje mayor (35%) de pacientes que la utilizan comparada con los otros 4 medicamentos.

TABLA 4.- MEDICAMENTOS MÁS COMUNES EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

MEDICAMENTO NOMBRE COMERCIAL	MEDICAMENTOS UTILIZADOS PRINCIPIO ACTIVO	HAS PACIENTES QUE LOS CONSUMEN	PORCENTAJE
CAPOTENA	CAPTOPRIL	16	23.88
ENALADIL	ENALAPRIL	15	22.39
ANGIOTROFIN	DILTIAZEM	1	1.49
ISOSORBID	ISOSORBIDA	1	1.49
NORVAS	AMLODIPINO	10	14.93
ASPIRINA	ACIDO ACETIL	13	19.40
PROTEC	SALICILICO		
ZESTORETIC	LISINOPRIL	1	1.49
	HIDROCLOROTIAZIDA		
HIGROTON	CLORTALIDONA	4	5.97
ATACAN PLUS	CANDESARTAN	2	2.99
	HIDROCLOROTIAZIDA		
ATACAN	CANDESARTAN	4	5.97
ADALAT OROS	NIFEDIPINO	1	1.49
ROFUCAL	HIDROCLOROTIAZIDA	5	7.46
MINIPRES	PRAZOCINA	1	1.49
METOPROLOL	METOPROLOL	9	13.43
APROVEL	IRBESARTAN	2	2.99
VIVITAR	ESPIRINOLACTONA	3	4.48
VALSARTAN	VALSARTAN	1	1.49
COAPROVEL	IRBESARTAN	1	1.49
	HIDROCLOROTIAZIDA		
ALFAKEN	LISINOPRIL	1	1.49
HYZZAR	LOSARTAN	2	2.99
	HIDROCLOROTIAZIDA		
COOZAR	LOSARTAN	1	1.49
CORENITEC	ENALAPRIL	1	1.49
	HIDROCLOROTIAZIDA		
DILACORAN	VERAPAMILO	1	1.49
PLENDIL	FELODIPINO	1	1.49
MICARDIS	TELMISARTAN	2	2.99

En la tabla # 4 se muestran los medicamentos más comúnmente consumidos por los pacientes hipertensos durante la investigación que se realizó, la aspirina no es un hipotensor pero se toma en cuenta debido a que la mayoría de pacientes hipertensos la consumen para disminuir el riesgo de infarto al miocardio.

GRAFICO 5 .- PORCENTAJE DE MEDICAMENTOS MÁ S COMUNES CONSUMIDOS POR PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL



En el gráfico # 5 se muestra el porcentaje de medicamentos más comunes utilizados para el tratamiento de Hipertensión Arterial siendo los más utilizados el Captopril y Enalapril. En la parte de otros se encuentran todos los medicamentos con el 1% de personas que los consumen y son medicamentos como: angiotrofin, losartan, verapamilo, felodipino, diltiazem, etc.

TABLA 5.-INTERACCIONES FÁRMACO- ALIMENTO

FARMACOS	No*	OBSERVACIONES	GRAVEDAD INTERACCION
DILTIAZEM-ALIMENTOS	2	EL USO CONCOMITANTE DE DILTIAZEM Y LOS ALIMENTOS PUEDEN RESULTAR EN UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.	MODERADA
DILTIAZEM-JUGO DE TORONJA	2	EL USO SIMULTANEO DE DILTIAZEM Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO EN LAS CONCENTRACIONES EN SUERO DE DILTIAZEM.	LEVE
AMLODIPINO-JUGO DE TORONJA	8	EL USO SIMULTANEO DE AMLODIPINO Y JUGO DE TORONJA PUEDE INCREMENTAR LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE AMLODIPINO	LEVE
CAPTOPRIL	10	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE CAPTOPRIL Y ALIMENTO PUEDE DISMINUIR LA CONCENTRACIÓN DEL CAPTOPRIL.	LEVE
ITRACONAZOL-JUGO DE TORONJA	1	EL USO SIMULTANEO DE ITRACONAZOL Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN LA DISMINUCION DE LA BIODISPONIBILIDAD ORAL DE ITRACONAZOL QUE DA LUGAR A UN MAYOR RIESGO DE FRACASO CLINICO ANTIFUNGICO	MODERADA
PARACETAMOL	4	EL USO CONCOMITANTE DE PARACETAMOL Y ALIMENTOS PUEDE OCASIONAR UNA DISMINUCIÓN EN LAS CONCENTRACIONES PICO DE PARACETAMOL.	LEVE
AMIODARONA-JUGO DE TORONJA	1	EL USO SIMULTÁNEO DE AMIODARONA Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE AMIODARONA Y LA DIMINUCION DEL METABOLITO ACTIVO.	MODERADA
METOPROLOL	5	EL USO SIMULTANEO DE METOPROLOL Y ALIMENTOS PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO EN LAS CONCENTRACIONES DE METOPROLOL .	MODERADA
LEVOTIROXINA	3	EL USO SIMULTANEO DE LEVOTIROXINA Y NUTRICION ENTERAL PUEDE RESULTAR EN HIPOTIROIDISMO.	MODERADA
SIMVASTATINA – JUGO DE TORONJA	1	EL USO CONCOMITANTE DE SIMVASTATINA Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LA SIMVASTATINA DANDO LUGAR A UN AUMENTO DEL RIESGO DE MIOPATÍA O RABDOMIÓLISIS.	GRAVE
PENICILINA G	3	EL USO CONCOMITANTE DE LA PENICILINA G Y LOS ALIMENTOS PUEDEN RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PICO DE LA PENICILINA.	MODERADA
PROPANOLOL	1	EL USO SIMULTANEO DE PROPRANOLOL Y ALIMENTOS PUEDE INCREMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE PROPRANOLOL	MODERADA

SERTRALINA- JUGO DE TORONJA	1	EL USO SIMULTANEO DE SERTRALINA Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN ELEVACION EN LA CONCENTRACION DE SERTRALINA EN SUERO Y UN INCREMENTO EN EL RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS SECUNDARIOS.	MODERADA
LIPITOR- JUGO DE TORONJA	2	EL USO CONCOMITANTE DE ATORVASTATINA Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD DE ATORVASTATINA QUE RESULTA EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE MIOPATÍA O RABDOMIÓLISIS.	MODERADA
LOSARTAN-JUGO DE TORONJA	2	EL USO CONCOMITANTE DE LOSARTÁN Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UNA MAYOR VIDA MEDIA Y LA DISMINUCIÓN DEL ÁREA BAJO LA CURVA CONCENTRACIÓN TIEMPO DEL METABOLITO ACTIVO DEL LOSARTÁN.	LEVE
CALCIO	1	EL USO SIMULTANEO DE CALCIO Y ALIMENTOS CON ACIDO OXALICO PUEDE RESULTAR EN UNA DISMINUCION DE LA EXPOSICION DE CALCIO.	MODERADA
CALCIO-LACTEOS	1	EL USO SIMULTANEO DE CALCIO Y PRODUCTOS LACTEOS PUEDE ALTERAR LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE CALCIO	MODERADA
HYZAAR-JUGO DE TORONJA	1	EL USO SIMULTANEO DE HYZAAR Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN UN INCREMENTO DEL TIEMPO DE VIDA MEDIA Y UNA DISMINUCION DE LA CONCENTRACION EN EL ÁREA BAJO LA CURVA DEL METABOLITO ACTIVO DE LOSARTAN	MODERADA
VERAPAMILO- CAFEINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE CAFEÍNA Y VERAPAMILO PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LA CAFEÍNA Y EL AUMENTO DE LA ESTIMULACIÓN SNC.	MODERADA
TAMSULOSINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE TAMSULOSINA Y LOS ALIMENTOS PUEDEN RESULTAR EN LA DISMINUCIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE TAMSULOSINA.	LEVE
CIPROFLOXACINO- CAFEINA	1	EL USO SIMULTANEO DE CIPROFLOXACINO Y CAFEINA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE CAFEINA Y EN UN AUMENTO DE LA ESTIMULACION DEL SNC.	MODERADA
CIPROFLOXACINO	1	EL USO SIMULATNEO DE CIPROFLOXACINO Y ALIMENTOS LACTEOS PUEDE RESULTAR EN UNA DISMINUCION DE LAS CONCENTRACIONES DE CIPROFLOXACINO.	MODERADA
FELODIPINO-JUGO DE TORONJA	1	EL USO CONCOMITANTE DE FELODIPINO Y JUGO DE TORONJA PUEDE RESULTAR EN HIPOTENSIÓN GRAVE, ISQUEMIA MIOCÁRDICA, EL AUMENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS VASODILATADOR.	MODERADA
METFORMINA- ALIMENTOS	26	EL USO SIMULTANEO DE METFORMINA Y ALIMENTOS PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LA REDUCCION DEL RANGO DE ABSORCION DE METFORMINA	MODERADA

*No. Representa el número de veces que se presento la interacción con la población estudiada

En la tabla # 5 se presentan las interacciones fármaco-alimento, la mas presentada fue Metformina con 26 pacientes, tomando en cuenta que el estudio se hizo considerando todos los medicamentos que se prescribieron para estos pacientes y no solo con los que ellos utilizan comúnmente en su tratamiento para hipertensión o diabetes. ⁽²⁷⁾

TABLA 6.- INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

FARMACOS	No*	OBSERVACIONES	GRAVEDAD INTERACCION
FLUCONAZOL-AMLODIPINO	1	EL USO CONCOMITANTE DE FLUCONAZOL Y AMLODIPINO PUEDE DAR LUGAR A UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE AMLODIPINO Y TOXICIDAD (MAREOS, HIPOTENSIÓN, ENROJECIMIENTO FACIAL, CEFALEA, EDEMA PERIFÉRICO).	MODERADA
CAPTOPRIL-ASPIRINA	4	EL USO DE CAPTOPRIL Y LA ASPIRINA PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LA EFICACIA CAPTOPRIL.	MODERADA
GLIBENCLAMIDA-ASPIRINA	7	EL USO DE GLIBENCLAMIDA Y LA ASPIRINA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE RIESGO PARA LA HIPOGLUCEMIA.	MODERADA
ASPIRINA-LISINOPRIL	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE ASPIRINA Y LISINOPRIL PUEDE DISMINUIR LA EFICACIA DE LISINOPRIL.	MODERADA
CANDESARTAN-ENALAPRIL	1	EL USO CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y LOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS PUEDE PRODUCIR HIPOTENSIÓN POSTURAL (PRIMERA DOSIS).	MODERADA
ENALAPRIL-MERTFORMINA	8	EL USO CONCOMITANTE DE ENALAPRIL Y METFORMINA PUEDE DAR LUGAR A ACIDOSIS LÁCTICA.	MODERADA
METOPROLOL-AMLODIPINO	2	EL USO CONCOMITANTE DE BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO DIHIDROPIRIDÍNICOS Y BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS PUEDE PROVOCAR HIPOTENSIÓN Y / O BRADICARDIA.	MODERADA
PRAZOCINA-METOPROLOL	1	EL USO CONCOMITANTE DE BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS Y BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS PUEDE DAR LUGAR A UNA EXAGERADA RESPUESTA HIPOTENSIVA A LA PRIMERA DOSIS DEL ALFA BLOQUEANTE.	MODERADA
ENALAPRIL-FUROSEMIDA	2	EL USO CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y LOS DIURÉTICOS DE ASA PUEDE PROVOCAR HIPOTENSIÓN POSTURAL (PRIMERA DOSIS).	MODERADA
METFORMINA-NIFEDIPINO	1	EL USO CONCOMITANTE DE METFORMINA Y NIFEDIPINO PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LA ABSORCIÓN DE METFORMINA	LEVE

ACARBOSA-GLIBENCLAMIDA	1	EL USO CONCOMITANTE DE ACARBOSA Y GLIBURIDA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA.	GRAVE
FUROSEMIDA-ASPIRINA	3	EL USO CONCOMITANTE DE FUROSEMIDA Y LA ASPIRINA PUEDE CAUSAR EL EMBOTAMIENTO DE LOS EFECTO DIURÉTICO DE LA FUROSEMIDA.	MODERADA
ASPIRINA-ESPIRONOLACTONA	2	EL USO CONCOMITANTE DE ASPIRINA Y ESPIRONOLACTONA PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE EFICACIA DE LA ESPIRONOLACTONA.	MODERADA
KETOROLACO-ASPIRINA	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE KETOROLACO Y ASPIRINA PUEDE CAUSAR EFECTOS GASTROINTESTINALES ADVERSOS (ÚLCERAS PÉPTICAS, LA SANGRÍA GASTROINTESTINAL Y/O LA PERFORACIÓN) Y EL AUMENTO POSIBLE DE LOS NIVELES DE KETOROLACO EN EL SUERO.	CONTRAINDICADA
ATACAN-AINE	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE ATACAND Y AINE PUEDE CAUSAR DISMINUIDO EFECTOS DEL ANTIHIPERTENSIVO Y UN RIESGO AUMENTADO DE DAÑO RENAL.	MODERADA
KETOROLACO-GLIBENCLAMIDA	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE AINES Y SULFONILUREAS PUEDE CAUSAR UN RIESGO AUMENTADO DE HIPOGLUCEMIA.	MODERADA
KETOROLACO-FUROSEMIDA	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE AINE Y DIURÉTICOS DE LAZO PUEDE CAUSAR EL DIURÉTICO DISMINUIDO Y LA EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA	MODERADA
ASPIRINA-PLAVIX	1	EL EMPLEO CONCURRENTES DE CLOPIDOGREL Y AINE PUEDE CAUSAR UN RIESGO AUMENTADO DE SANGRADO.	MODERADA
ASPIRINA-ENALAPRIL	2	EL USO DE LA ASPIRINA Y ENALAPRIL PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LA EFICACIA DE ENALAPRIL.	MODERADA
INDOZUL-CORDARONE	1	EL USO CONCOMITANTE DE FLUOXETINA(INDOZUL) Y AGENTES ANTIARRITMICOS DE CLASE III (CORDARONE) PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD (PROLONGACIÓN DEL QT, TORSIONES DE POINTES, PARO CARDÍACO).	GRAVE
INDOZUL-ASPIRINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE SELECTIVA SEROTONINA (INDOZUL) Y LOS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS (ASPIRINA) PUEDEN RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE HEMORRAGIA.	GRAVE
HIDROCLOROTIAZIDA-GLIBENCLAMIDA	4	EL USO CONCOMITANTE DE HIDROCLOROTIAZIDA Y GLIBURIDA PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LA EFICACIA GLIBURIDA.	MODERADA
ENALAPRIL-HIDROCLOROTIAZIDA	1	EL USO CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y LOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS PUEDE PRODUCIR HIPOTENSIÓN POSTURAL (PRIMERA DOSIS).	MODERADA
METFORMINA-METOPROLOL	2	EL USO CONCOMITANTE DE AGENTES ANTIDIABÉTICOS Y BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS PUEDE DAR LUGAR A LA HIPOGLUCEMIA, HIPERGLUCEMIA, O HIPERTENSIÓN.	MODERADA

ITRACONAZOL-RANITIDINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE ITRACONAZOL Y RANITIDINA PUEDE RESULTAR EN LA PÉRDIDA DE EFICACIA DEL ITRACONAZOL.	MODERADA
METFORMINA-RANITIDINA	4	EL USO CONCOMITANTE DE METFORMINA Y RANITIDINA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE METFORMINA.	MODERADA
DILTIAZEM-ASPIRINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE ASPIRINA Y DILTIAZEM PUEDE RESULTAR EN UNA PROLONGACIÓN DEL TIEMPO DE SANGRADO.	MODERADA
ITRACONAZOL-SIMVASTATINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE ITRACONAZOL Y SIMVASTATINA PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE MIOPATÍA O RABDOMIÓLISIS.	CONTRAINDICADA
EZETIMIBA-GEMFIBROZOLO	1	EL USO CONCOMITANTE DE EZETIMIBA Y GEMFIBROZOLO PUEDE AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE EZETIMIBA Y UN AUMENTO DEL RIESGO DE LA COLELITIASIS.	GRAVE
SIMVASTATINA-GEMFIBROZOLO	1	EL USO CONCOMITANTE DE SIMVASTATINA Y GEMFIBROZOLO PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE MIOPATÍA O RABDOMIÓLISIS.	GRAVE
AMLODIPINO-KETOROLACO	1	EL USO CONCOMITANTE DE LOS AINES (KETOROLACO) Y BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (NORVAS) PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA Y/O ANTAGONISMO DEL EFECTO HIPOTENSOR.	LEVE
CLORTALIDONA-LISINOPRIL	1	EL USO CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y LOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS PUEDE PRODUCIR HIPOTENSIÓN POSTURAL (PRIMERA DOSIS).	MODERADA
SERTRALINA-ASPIRINA	1	EL USO CONCOMITANTE DE SEROTONINA Y LOS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS PUEDEN RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE HEMORRAGIA.	GRAVE
CALCIO-HIDROCLOROTIAZIDA	1	EL USO CONCOMITANTE DE CARBONATO DE CALCIO E HIDROCLOROTIAZIDA PUEDE RESULTAR EN EL SÍNDROME DE LECHE-ALCALINOS (HIPERCALCEMIA, ALCALOSIS METABÓLICA, INSUFICIENCIA RENAL)	MODERADA
ATORVASTATINA-VERAPAMILO	1	EL USO CONCOMITANTE DE ATORVASTATINA Y VERAPAMILO PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE MIOPATÍA O RABDOMIÓLISIS.	GRAVE
ESOMEPRAZOL-CLOPIDOGREL	1	EL USO CONCOMITANTE DE CLOPIDOGREL Y LA BOMBA INHIBIDORA DE PROTONES PUEDE RESULTAR EN MAYOR RIESGO DE TROMBOSIS.	GRAVE
CLORTALIDINA-ENALAPRIL	1	EL USO CONCOMITANTE DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y LOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS PUEDE PRODUCIR HIPOTENSIÓN POSTURAL (PRIMERA DOSIS).	MODERADA
LEVOFLOXACINO-METFORMINA	1	EL EMPLEO SIMULTÁNEO DE LEVOFLOXACINO (ELEQUINE) Y METFORMINA (GLUCOPHAGE) PUEDE RESULTAR EN CAMBIOS DE GLUCOSA EN SANGRE E INCREMENTA EL RIESGO DE HIPOGLICEMIA O HIPERGLICEMIA.	MODERADA

COMBIVENT-METOPROLOL	1	EL USO CONCOMITANTE DE BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS Y BETA-2 AGONISTAS PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LA EFICACIA DE CUALQUIERA DE LOS BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS Y / O BETA-2 AGONISTA.	GRAVE
CIPROFLOXACINO-METFORMINA/GLIB ENCLAMIDA	1	EL USO CONCOMITANTE DE FLUOROQUINOLONAS Y AGENTES ANTIDIABÉTICOS PUEDE RESULTAR EN CAMBIOS EN LA GLUCOSA EN SANGRE Y AUMENTO DEL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA O HIPERGLUCEMIA.	GRAVE
METOTREXATO-OMEPRAZOL	1	EL USO CONCOMITANTE DE METOTREXATO Y OMEPRAZOL PUEDE RESULTAR EN UN AUMENTO DEL RIESGO DE TOXICIDAD DE METOTREXATO.	GRAVE
ALDACTONE-ATACAN	1	EL USO CONCOMITANTE DE BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II Y DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO PUEDE PRODUCIR HIPERKALEMIA.	MODERADA
AZULFIDINA-METOTREXATO	1	EL USO CONCOMITANTE DE METOTREXATO Y SULFASALAZINA PUEDE DAR LUGAR A UN MAYOR RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD.	MODERADA
ACIDO FOLICO-METOTREXATO	1	EL USO CONCOMITANTE DE ÁCIDO FÓLICO Y METOTREXATO PUEDE RESULTAR EN DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO.	LEVE

*No. Representa el número de veces que se presentó la interacción con la población estudiada

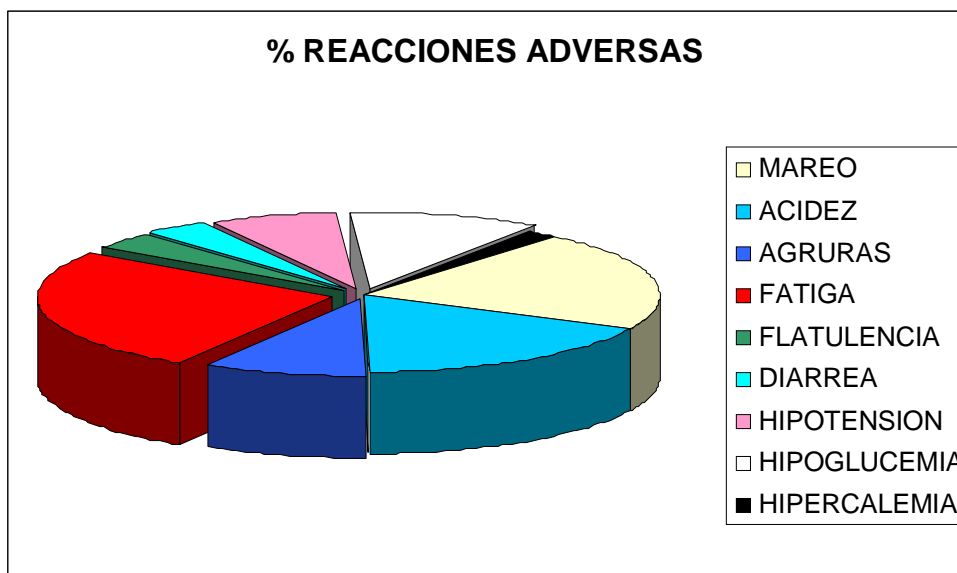
En la tabla # 6 se presentan las interacciones fármaco-fármaco, la más frecuente fue Enalapril-Metformina en 8 pacientes, tomando en cuenta que el estudio se hizo considerando a todos los medicamentos que se prescribieron para estos pacientes no solo a los que ellos utilizan comúnmente en su tratamiento de las enfermedades en estudio. ⁽²⁷⁾

TABLA 7.- REACCIONES ADVERSAS MÁS COMUNES EN PACIENTES DIABÉTICOS E HIPERTENSOS

REACCION ADVERSA	No PACIENTES	PORCENTAJE %
MAREO	12	17.9
ACIDEZ	10	4.9
AGRURAS	5	7.4
FATIGA	15	22.3
FLATULENCIA	2	2.9
DIARREA	2	2.9
HIPOTENSION	4	5.9
HIPOGLUCEMIA	6	8.9
HIPERCALEMIA	1	1.49

En la tabla # 7 se muestran las reacciones adversas más comunes presentadas por algunos de los pacientes a los que se les hizo el estudio de Farmacovigilancia.

GRAFICO 6.- REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES DIABÉTICOS E HIPERTENSOS



En el # numero 7 se observan las reacciones adversas mas frecuentemente observadas en pacientes diabéticos e Hipertensos de la tercera edad, presentan un mayor porcentaje de pacientes la fatiga, comparado con la hipercalemia que fue la reacción adversa menos común.

10. ANALISIS DE RESULTADOS

La población estudiada presenta una distribución de pacientes que va desde 40 hasta 90 años predominando el rango de de 71- 80 años (38.8 %) con ambas enfermedades ya que las personas de la tercera edad son mas susceptibles para presentar diabetes e hipertensión al mismo tiempo. También se observa un mayor porcentaje del sexo femenino (70.15 %) que pudo ser resultado del tipo de estudio que se realizó donde a esta edad predomina mas el sexo femenino sobre el masculino.

En la diabetes, las personas que tienen sus niveles de glucosa en un rango de 120-150mg/dl el medicamento de primera elección es la Metformina ya que es muy tolerable y sus reacciones adversas son muy pocas y poco frecuentes, es un hipoglucemiante que no actúa a nivel pancreático y su principal función es inhibir la absorción de glucosa a nivel intestinal, la Acarbosa es poco utilizada les ayuda a los pacientes pero sus reacciones adversas como la flatulencia y la diarrea no son muy toleradas por lo que el tratamiento solo les dura máximo una semana y después se los cambian por Metformina.

La glibenclamida es un hipoglucemiante de segunda elección (19.4%) es muy efectivo al inducir al páncreas a producir insulina y así nivelar los niveles de glucosa en la sangre y este es recomendado cuando no se obtienen buenos resultados con metformina y dieta.

La combinación de Glibenclamida con Metformina se utilizan por número considerable de pacientes que tienen sus niveles de glucosa mayores a 150 mg/dl, estos medicamentos son muy recomendados ya que al utilizar los dos metformina y glibenclamida, uno evita la absorción de glucosa y el otro actúa a nivel pancreático produciendo mayor cantidad de insulina para nivelar la glucosa. Este par de medicamentos disminuyen los niveles de glucosa considerablemente por lo que se les recomienda asistir por lo menos 2 veces a la semana a medirse los niveles de glucosa, son considerados medicamentos de tercera elección .

La insulina es utilizada en la Diabetes Mellitus II para disminuir la hemoglobina glucosilada (la unión de hemoglobina con carbohidratos libres) , se pueden tener valores normales de glucosa en sangre pero si la hemoglobina glucosilada es

mayor al 8 % se recomienda comenzar con en tratamiento con insulina el cual puede ser muy largo, se presentaron muy pocos pacientes con el tratamiento de insulina esto es debido a que la mayoría de pacientes tenían la hemoglobina glucosilada por debajo del 8 %.

Con lo que respecta a la Hipertensión el captopril y el enalapril son los medicamentos de primera elección debido a su alto porcentaje de efectividad en la disminución de la presión alta, en este tipo de enfermedad es mayor el número de medicamentos que se prescriben para los pacientes de la tercera edad, debido al poco cuidado que tienen tanto en la alimentación como en sus costumbres y debido a esto es muy difícil controlar su presión. Al ser tratamientos de por vida el organismo se acostumbra a los medicamentos y al no tener el mismo efecto o simplemente por el alto precio después de cierto tiempo se modifica el tratamiento o se combinan más de dos medicamentos para controlar la presión.

Con lo que respecta a las reacciones adversas algunos pacientes presentan mas de una ya que inician el tratamiento tanto de Diabetes como de Hipertensión arterial, otros pacientes no presentaron reacciones adversas debido a que ya llevan mucho tiempo con el tratamiento y ya están completamente adaptados a los medicamentos que se administran.

Las reacciones adversas se presentan con mayor frecuencia en pacientes que inician su tratamiento con hipoglucemiantes (glibenclamida, acarbosa, metformina, etc.) y con hipotensores (enaladil, enalapril, candesartan, telmisartan, etc) estas reacciones son comunes ya que al inicio de tratamiento se puede producir hipoglucemia e hipotensión llevando al organismo a tener las reacciones adversas mencionadas en la tabla 7.

En algunos pacientes y sobre todo al inicio del tratamiento con acarbosa se presentan reacciones adversas como diarrea y flatulencia, ésto es debido a un aumento de la fermentación de los carbohidratos en las regiones dístales del intestino, por lo que el tratamiento con este medicamento se cancela si con una dieta adecuada y después de ocho días no desaparecen estas reacciones.

La hipercalemia (hiperpotasemia) es producida por los medicamentos antihipertensivos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ya que evitan la excreción renal de potasio y esta se acumula.

En relación con las interacciones fármaco-alimento que se presentaron, la interacción más recurrente es la de metformina con alimentos aunque, por ser moderada, hay médicos que no le dan mucha importancia y tienen diferente opinión al prescribir el medicamento, algunos lo indican antes del alimento para poder evitar la absorción de carbohidratos a la hora de ingerirlos y la mayoría de médicos indica el medicamento junto con los alimentos para asegurar que los pacientes lleven una alimentación correcta, debido a que muchos pacientes tienen la idea de que sus niveles de glucosa ya no van a aumentar más evitando comer y consumiendo el medicamento, sin ponerse a pensar que pueden llegar a tener una hipoglucemia muy grave.

Con las otras interacciones fármaco-alimento no existen problemas considerables, debido a que la mayoría de las interacciones son moderadas y no afectan el efecto del fármaco, en el caso de la simvastatina que tiene una interacción grave con el jugo de toronja la manera correcta de controlarla es evitando el consumo del jugo ya que el medicamento es indispensable para el paciente que padece hipercolesterolemia.

La interacción fármaco-fármaco más comúnmente presentada es con los medicamentos metformina y enalapril esta puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, la patogenia de la acidosis láctica con metformina y enalapril no se conoce completamente ⁽¹⁾ por lo que al ser medicamentos de primera elección y una interacción moderada se pueden administrar al mismo tiempo y al presentarse los primeros síntomas de acidosis láctica se recomienda suspender totalmente la metformina y administrar biguanida, ya que la metformina también puede causar acidosis láctica administrándose sola aunque rara vez pasa.

Otra de las interacciones que se puede presentar más comúnmente es la de los AINES y bloqueadores de los canales de calcio, se aumenta el riesgo de hemorragia digestiva y/o antagonismo del efecto hipotensor, los médicos para

evitar problemas con la interacción recetan un protector intestinal como lo es el omeprazol y continúan el tratamiento con AINES y en el caso de ser prolongado se recomienda cambiar el medicamento cada diez días.

Todas las interacciones presentadas con aspirina no fueron relevantes ya que se administra a una dosis mínima de 100 mg lo que no puede ocasionar una interacción considerable.

evitar problemas con la interacción recetan un protector intestinal como lo es el omeprazol y continúan el tratamiento con AINES y en el caso de ser prolongado se recomienda cambiar el medicamento cada diez días.

Todas las interacciones presentadas con aspirina no fueron relevantes ya que se administra a una dosis mínima de 100 mg lo que no puede ocasionar una interacción considerable.

11. CONCLUSIONES

1.- Se realizó un trabajo de farmacovigilancia en pacientes geriátricos con Diabetes Mellitus II e Hipertensión Arterial logrando así prevenir interacciones farmacológicas graves y contraindicadas llevando a cabo una farmacovigilancia y reportándole al médico entre que medicamentos se presentaban las interacciones.

2.- Se detectaron reacciones adversas más comunes que se presentan durante el tratamiento de ambas enfermedades mediante la anamnesis farmacológica siendo la más común la fatiga.

3.- Se realizó el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes de acuerdo con su tratamiento, mejorando así la medicación del paciente con ayuda del médico ya que se evitaron medicamentos que interaccionan con los hipoglucemiantes e hipotensores manteniendo los niveles de glucosa y la presión en valores no mayor a los normales en la mayoría de pacientes.

4.- Se dió educación sanitaria a pacientes geriátricos mediante una entrevista farmacológica y pláticas informándoles que hábitos deben seguir, los alimentos que se deben evitar y las actividades que pueden realizar para poder llevar una vida normal, dándoles a conocer también todo sobre los medicamentos que consumen, cómo deben de tomarlos, la manera correcta de almacenarlos y los medicamentos que deben evitar para poder llevar un buen tratamiento.

ANEXO 1

PERFIL TERAPÉUTICO

I.- DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____

DIAGNOSTICO: _____

ALERGIAS: _____

FECHA: _____

MEDICAMENTOS CON HORARIO	CANTIDAD				DEVOLUCIÓN		

MEDICAMENTOS CON HORARIO	CANTIDAD				DEVOLUCIÓN		

OBSERVACIONES

ANEXO 2

ANAMNESIS FARMACOLÓGICA

I.- DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE: _____ FECHA: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____

DIAGNOSTICO: _____ ALERGIAS: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ MEDICO TRATANTE: _____

II.- Conocimiento de la patología y su terapia

1.- ¿Conoce la patología que tiene?	SI	NO
2.- ¿Describe los síntomas de su enfermedad?	SI	NO
3.- ¿Sabe si su enfermedad es crónica?	SI	NO
4.- ¿su terapia es farmacológica?	SI	NO
5.- ¿Sabe lo que es un medicamento?	SI	NO
6.- ¿Conoce cuantos medicamentos tiene su terapia?	SI	NO
7.- ¿Sabe lo que es una RAM?	SI	NO
8.- ¿Sabe lo que es una Interacción Farmacológica?	SI	NO
9.- ¿Identifica los medicamentos de su tratamiento?	SI	NO
10.- ¿Sigue adecuadamente su dieta, ejercicio y cuidados?	SI	NO

III.- Medicamentos prescritos por el médico (en los últimos 60 días).

Medicamento (nombre comercial, genérico, vía de administración, forma farmacéutica, etc.)	Fecha (duración del tratamiento)

IV.- ¿Toma en forma habitual los siguientes fármacos?

Fármaco	SI	NO	NO SABE
Analgésico			
Antiácidos			
Antigripales			
Hipnóticos			
Laxantes			
Tranquilizantes			
Vitaminas			
Alcohol			
Cigarrillo			
Otros(indique)			

Nota: si la respuesta es Si indicar el nombre del producto y la razón de su uso

V.- ¿Ha ingerido alguna vez cualquiera de estos fármacos?(los últimos 60 días)

Fármaco	SI	NO	NO SABE
Anticoagulantes			
Anticonvulsivos			
Antidiabéticos			
Anticonceptivos			
Corticoides			
Digitálicos			
Hipotensores			
Hormonas			
Sulfas			
Otros(indique)			

Nota: si la respuesta es Si indicar el nombre del producto y la razón de su uso.

VI.- Reacciones adversas a medicamentos (sólo en caso de que el paciente refiera algún evento no deseado).

VII.- Descripción del medicamento sospechoso.

VIII.- Descripción del evento.

Firma del farmacéutico. _____

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Carvajal García-Pando, Alfonso. (1993). "Farmacoepidemiología". Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid. España
- 2.- Vázquez Martínez José Luis. (2006). "Diabetes Mellitus en Población Adulta del IMSS". Revista Medica del IMSS. Vol.44. No. 1. Pág. 13-26.
- 3.-Rodríguez Betancourt Leticia. "Farmacovigilancia: El Inicio". Revista Medica del IMSS. Vol. 42. No. 4. 2004. Pág.3
- 4.- Blanca de la Nogal Fernández. "Enfoque Global de la Farmacoterapia en el Paciente Geriátrico". Electronic Journal Of Biomedicine. Vol. 3. 2006. Pág. 29-38.
- 5.- M.I. Genua. "Geriatría". Farmacia Hospitalaria. Pág. 960-988.
- 6.- Julia García Salinero. "Estudios Descriptivos". Nure Investigación. No 7. Junio 2004. Pág. 1-3.
- 7.- Noe Alfaro Alfaro. (2006). "Autopercepción de la Calidad de Vida de los Adultos Mayores con Diabetes Mellitus tipo 2". Revista Medica del IMSS. Vol 8. Num.3.
- 8.- J. Bautista.(2005). "Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos". Farmacia Hospitalaria. Pág. 542-570.
- 9.- Cadena Silva Alejandra. (2001). "Farmacovigilancia en anticonceptivos orales". FESC. UNAM. Cuautitlán Izcalli. Estado de México.
- 10.- Montañés Buso Guadalupe. (1997). "Revisión de utilización de Medicamentos en el Servicio de Farmacia Externa e Interna". FESC. UNAM. Cuatitlán Izcalli, Estado de México.
- 11.- J.R.Laporte.(1997). "Principios de Epidemiología del Medicamento". 2ª edición. Editorial Salvat Medicina. Barcelona España.
- 12.- Universidad Autónoma de Madrid. (2003). "Calcio-Antagonistas". Departamento de Farmacología. Guión No 55.
- 13.- Boletín terapéutico.(2000). "Antihipertensivos: Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II". Utilización de Medicamentos. Volumen 16. España.

- 14.- Steven Simoens, Gert Laekeman. (2005).” **Manejo de las interacciones medicamentosas con beta-bloqueantes: la formación continuada tiene impacto a corto plazo**”. Pharmacy Practice. Volúmen 4. Número 3.
- 15.- Boletín terapéutico.(2000). “**Antihipertensivos: Beta-bloqueantes**”. **Utilización de Medicamentos**. Volumen 16. España.
- 16.- J. Macías. (2007). “Recomendaciones **para la detección y el tratamiento del anciano con hipertensión arterial**”. Nefrología. Volumen 27. Número 3. Madrid, España.
- 17.- J. Macías. (1999). “**Hipertensión arterial y diabetes: tratamiento en el anciano**”. **Nefrología**. Volumen 19. Número 1. Madrid España.
- 18.- Harold Kalant. (2000). “**Farmacología Medica**”. 6ª Edición. Editorial Oxford University Press. México.
- 19.- Tevni Grajales. (2000).”**Diferentes formas de Investigación**”. Tipos de Investigación. Volumen 1. Número 4.
- 20.- Secretaria de Salud. (2008). “**Epidemiología**”. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Volumen 25. Número 23.
- 21.-Gómez López Victor Manuel. (2004) “**Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial**”. Revista Medica Del IMSS. Vol. 42. No. 4. Pág.331-335.
- 22.- María Estela Moreno. (2004).”**Farmacovigilancia**”. Actualidad científica. Volumen 22. Número 3. Pág. 151-153.
- 23.- Reverte Cejudo D. (1998). “**Hipertensión Arterial: Actualización de su Tratamiento**”. Volumen 22. Número 4. Pág. 81-95.
- 24.- M. S. Holanda Peña, B. Suberviola Cañas, A. González Castro. (2007) **Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. Nutrición hospitalaria**. España.
- 25.- Gómez Ayala Emilia. (2007). “**Tratamiento Farmacológico a Paciente Anciano**”. Volumen 26. Número 11. Pág. 35-43
- 26.- Rosas Peralta Martín. (2007). “**La Hipertensión Arterial en México y su relación con los factores de riesgo**”. Archivos de Cardiología en México. Volumen 1. Pág. 137-141
- 27.- www. THOMSON.com.mx.