



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**IMPLEMENTACIÓN DEL SERVICIO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS
HIPERTENSOS DE UNA CLÍNICA DE BENEFICENCIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

CECILIA RAMÍREZ QUIROZ

ASESORA: M. FC. BEATRIZ DE JESÚS MONROY

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mis padres

Por siempre brindarme su apoyo, su tiempo y comprensión. Por enseñarme a ser independiente.

A mis hermanas

En especial a Tere por su apoyo y por el ejemplo que siempre ha significado para mí.

A la UNAM

Por sus profesores, sus valores, ideales y profesionalismo en contribución para una mejor nación.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Objetivos	2
3. Marco teórico.....	2
3.1 Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica	2
3.2 Seguimiento farmacoterapéutico y perfil farmacoterapéutico.....	5
3.2.1 Incumplimiento de tratamiento	7
3.3 Farmacovigilancia	8
3.3.1 Clasificación de eventos adversos y Reacciones Adversas Medicamentosas.....	9
3.3.2 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM's)	10
3.3.3 Clasificación de Reacciones adversas medicamentosas	11
3.3.3.1 Reacciones previsibles de tipo A	11
3.3.3.2 Reacciones tipo B.....	14
3.3.3.3 Reacciones de intolerancia o hiperergia	16
3.3.3.4 Reacciones de hipersensibilidad o alergia.	16
3.3.3.5 Reacciones pseudoalérgicas.	18
3.3.3.6 Reacciones tipo C	19
3.3.3.7 Reacciones tipo D	19
3.3.3.8 Reacciones tipo E	20
3.3.4 Reporte de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM's) en México	21
3.3.5 Actividades de la Farmacovigilancia	22
3.3.6 Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)	23
3.4 Interacciones farmacológicas	26
3.4.1 Tipos y mecanismos de interacciones farmacológicas.	27
4. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	31
4.1 Definición y patogenia.....	31

4.2 Etiología.....	33
4.2.1 Fisiología de la homeostasis de la glucosa.....	33
4.3 Diagnóstico	39
4.4 Tratamiento farmacológico	44
4.4.1. Insulina.....	44
4.4.2 Secretagogos de insulina e hipoglucemiantes orales. Sulfonilureas.	47
4.4.3 Moduladores de los conductos de K_{ATP} no sulfonilureas	48
4.4.4 Activadores de A_{MPK} y PPAR γ	49
4.4.5 Tiazolidinedionas.....	50
4.4.6. Fármacos basados en GLP-1.....	52
4.4.7 Inhibidores de DPP-4	53
4.4.8 Otros fármacos hipoglucemiantes	54
4.5. Tratamiento no farmacológico.....	55
4.6. Complicaciones propias de la enfermedad	57
4.6.1 Complicaciones agudas	57
4.6.2 Complicaciones crónicas.....	60
5. Hipertensión arterial sistémica (HAS)	66
5.1 Definición y patogenia.....	67
5.2 Patogenia y factores de riesgo.....	68
5.3 Diagnóstico	70
5.4 Tratamiento farmacológico en la hipertensión	71
5.4.1 Diuréticos	72
5.4.1.1 Regulación de la función renal y el volumen muscular	73
5.4.1.2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica	74
5.4.1.3 Diuréticos Osmóticos	75
5.4.1.4 Inhibidores del transportador paralelo de Na^+ , K^+ , $-2Cl^-$ (diuréticos de ASA)	75
5.3.1.5 Inhibidores de transportadores paralelos de Na^+ $-Cl^-$ (Tiazidas y diuréticos tiazídicos)	76

5.4.1.6 Inhibidores de los conductos de Na ⁺ del epitelio renal (Diuréticos ahorradores de K ⁺).....	77
5.4.2 Antagonistas de receptores de mineralocorticoide Antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K ⁺)	78
5.4.3 Inhibidores del sistema Renina-Angiotensina.....	79
5.4.3.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	79
5.4.3.2 Antagonistas no peptídicos de los receptores de angiotensina II (Bloqueadores de los receptores de angiotensina II) (ARA)	81
5.4.3.3 Inhibidores directos de la renina	82
5.4.4 Antagonistas de calcio	82
5.4.5 Antagonistas del receptor β adrenérgico.....	83
5.4. Elección del tratamiento.....	83
5.5. Tratamiento no farmacológico	86
6. Metodología.....	87
7. Resultados y análisis de resultados	88
8. Conclusiones	108
9. Anexos.....	109
10. Referencias	113

1. Introducción.

El servicio de farmacia en un hospital se ejerce sobre los estatutos políticos y socioeconómicos de cada país, y por ende las radicales diferencias entre países de tercer mundo, los países en crisis y los países desarrollados.

La posición del farmacéutico ha cambiado de adquirir, preparar y dispensar medicamentos a situar al enfermo en el centro de su actividad, quedando el farmacéutico integrado en el equipo asistencial del paciente, asumiendo la posición de liderazgo con respecto al uso correcto de los medicamentos, nutrición artificial y productos sanitarios².

Las funciones básicas de un farmacéutico son la gestión, preparación, manipulación, dispensación, información y seguimiento farmacoterapéutico personalizado; así como la disminución de riesgos relacionados con la terapia medicamentosa, en donde la farmacovigilancia galénica promueve el correcto etiquetado de los medicamentos (incluido el código de barras), las propuestas sobre medicamentos y dosificaciones farmacéuticas no existentes en el mercado; así como las incompatibilidades físico-químicas.

Todas las herramientas y funciones antes mencionadas permiten la optimización de la terapéutica, que en el presente trabajo se encarga de revisar dos de los padecimientos que de manera importante se manifiestan concomitantemente: Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus tipo 2.

Bajo la consideración de que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en México²⁵ y que éstas se encuentran estrechamente asociadas con Diabetes Mellitus tipo 2, se planteó la necesidad de aplicar un servicio de Atención Farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico que contemplara las diferentes necesidades y realidades de una población en particular.

En el presente trabajo se realizó un seguimiento estrecho y constante durante 7 meses a 74 pacientes cuyo único requisito fue que tuvieran diagnóstico tanto de Diabetes Mellitus tipo2 (DM2) así como de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS). Dentro de las actividades más relevantes se encuentran la evaluación sistemática de interacciones farmacológicas, prevención y resolución de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRMs).

2. Objetivos

Objetivo General. Documentar la atención farmacéutica y seguimiento de tratamiento en una población de diabéticos hipertensos de una clínica de beneficencia, mediante la elaboración de perfiles farmacoterapéuticos para optimizar el tratamiento farmacológico, el uso racional de medicamentos, así como el reporte pertinente de PRM's y/o RAM's.

Objetivos Particulares

- Analizar las prescripciones médicas con la finalidad de detectar y corregir errores en la medicación, Problemas Relacionados con los Medicamentos, Reacciones Adversas Medicamentosas e Interacciones Farmacológicas, con base en la historia clínica y los riesgos-beneficios de los medicamentos.
- Establecer los principales puntos para la implementación de un servicio de Atención Farmacéutica eficiente mediante un análisis del seguimiento farmacoterapéutico para mejorar los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

3. Marco teórico

3.1 Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica.

La Atención Farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Este concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care) se desarrolla a partir de un trabajo publicado en 1990 por los profesores Hepler y Strand de las Universidades de Florida y Minnesota en U.S.A. en el cual proponen su definición:

“Atención Farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: curación de la enfermedad, eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y prevención de una enfermedad o de una sintomatología”⁷.

La responsabilidad de los farmacéuticos consiste en identificar las necesidades relacionadas con la medicación de los pacientes y el aceptar el compromiso de cubrir esas necesidades. Es un trabajo profesional en el cual se hace un seguimiento sistemático del tratamiento farmacológico que sigue un paciente, con el objetivo de obtener el máximo beneficio de los medicamentos con el menor número de efectos adversos posibles.

En la práctica, la Atención Farmacéutica necesita para poder ser llevada a cabo, establecer una relación entre el farmacéutico y el paciente, que permita un trabajo en común con objeto de buscar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico de esos pacientes⁷. No se trata de esperar a que surjan Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), sino de prevenir y resolver esos problemas.

Dichos problemas ocurren cuando no se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes. Estos fallos de la farmacoterapia tienen un coste en la salud de los pacientes y un coste en recursos sanitarios y sociales, lo que los convierten en un auténtico problema de salud pública.

La atención Farmacéutica tiene como principales objetivos:

1. Responsabilizarse con el paciente de que el medicamento le va a hacer el efecto deseado por el médico que lo prescribió.

2. Estar atento para que a lo largo del tratamiento no aparezcan o aparezcan los mínimos problemas no deseados, y si aparecen resolverlos entre paciente y farmacéutico o con ayuda de su médico.

La Atención Farmacéutica, que persigue conseguir una farmacoterapia eficaz, puede clasificarse en estos momentos en dos modalidades:

- Atención Farmacéutica Global: corresponde al modelo propuesto por Strand: *Comprehensive Pharmaceutical Care* (CPHC).
- Atención Farmacéutica en Grupos de Riesgo (enfermos crónicos, ancianos, polimedicados, etc.): corresponde al modelo propuesto por Hepler: *Therapeutics Outcomes Monitoring* (TOM), y que es el más adecuado para el presente trabajo, pues se centra en pacientes con padecimientos crónicos o en situaciones especiales que requieran uso de tratamientos durante un periodo largo de tiempo e incluso de por vida.²⁹

Los puntos que son necesarios para llevar a cabo esta modalidad son:

1. Decidir con qué tipo o tipos de pacientes vamos a llevar a cabo proyectos de Atención Farmacéutica. El grupo de estudio se deberá elegir de acuerdo con las características de la población sanitaria atendida o con las expectativas profesionales del farmacéutico.
2. Patología de los pacientes elegidos y sobre su farmacoterapia. Informarse sobre la patología elegida y en su farmacoterapia. Será necesario reconocer las manifestaciones clínicas, para poder ayudar a su control o para la derivación del paciente al médico en caso necesario y habrá que identificar los problemas potenciales del tratamiento.
3. Identificar a los pacientes candidatos a participar en el programa de Atención Farmacéutica.
4. Obtener y mantener la ficha del paciente, para ello será necesario programar con el paciente una serie de citas periódicas para aportar datos.
5. Educar al paciente sobre aquellos aspectos de su enfermedad que sea necesario que él conozca, sobre su tratamiento y sobre hábitos saludables

que mejoren su calidad de vida. Hay que dar instrucciones para el uso correcto de los medicamentos y productos sanitarios relacionados.

6. Planificar los objetivos terapéuticos que se desean conseguir.
7. Hacer un seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente. Este seguimiento deberá centrarse en aspectos tales como la adherencia (cumplimiento).
8. Evaluar los resultados obtenidos.

Las principales herramientas para llevar a cabo la implementación de la Atención Farmacéutica se describen en los siguientes puntos.

3.2 Seguimiento de tratamiento y Perfil farmacoterapéutico

El seguimiento farmacoterapéutico del paciente está considerado como el más importante de los servicios clínicos que un farmacéutico puede prestar en el equipo asistencial, en la ayuda al paciente y al médico. El perfil es el soporte base para llevar a cabo este servicio.

Para la Asociación Farmacéutica Americana, la definición es la siguiente: “El Perfil Farmacoterapéutico del paciente es un registro de información relativa a la terapia medicamentosa del paciente”. Este Perfil Farmacoterapéutico contribuye a mejorar el cuidado de la salud.

El Perfil Farmacoterapéutico tiene los siguientes fines:

- Proporcionar la historia medicamentosa del paciente
- Proporcionar información sobre la utilización del medicamento por parte del paciente.
- Proporcionar datos relativos al paciente y facilitar la comunicación con otros profesionales de la salud.

En este último punto se incluirían: registro de las alergias medicamentosas del paciente, idiosincrasias en las respuestas, medicamentos no eficaces, prevención y control de interacciones.

Existen actualmente diversos sistemas para la realización del Perfil Farmacoterapéutico que varían tanto en la información que contemplan como en el formato. Para la realización del perfil farmacoterapéutico se propone el método de los 10 pasos el cual contempla un seguimiento eficaz. El perfil elaborado en el presente trabajo (ver anexo A) se basa en dicho método de los 10 pasos.

Método de los diez pasos

1. Historial de reacciones adversas: El farmacéutico debe juzgar si una reacción adversa o efecto colateral debe ser anotado en el perfil.
2. Cambios posológicos injustificados: En este paso se describen cambios inapropiados de dosificaciones y de fármacos, cambio de la forma farmacéutica, diferentes normas de posología (por ejemplo de dos veces al día por cuatro veces al día), nuevas prescripciones sin suspender las anteriores. Debe tenerse en cuenta que los cambios son generalmente intencionados y que los médicos suelen informar a los pacientes al respecto, siendo por tanto estos últimos una buena fuente de información. En los casos en que el paciente no se haya enterado del cambio es aconsejable contactar con el médico antes de revisar el perfil.
3. Posologías erróneas.
4. Medicamentos duplicados: Debemos estar atentos por si el paciente toma el mismo principio activo (o de la misma familia) en diferentes prescripciones. Esto puede darse en el caso de que provengan las recetas de varios médicos o incluso de uno solo.
5. Efectos adversos superpuestos: Es importante determinar si un paciente está tomando dos o más diferentes medicamentos para la misma enfermedad. Quizás uno, o más de uno podrían suspenderse. Dialogando con el paciente sobre su medicación podría ponerse en claro que algunos efectos secundarios pueden deberse a tomar más medicamentos de los necesarios. Se puede sugerir por ejemplo espaciar las dosis.
6. Inapropiada dosis, vía, horario o forma farmacéutica: Necesitamos considerar factores tales como edad, peso, estado patológico en cada caso.

7. Tratamiento de los efectos adversos: Si el paciente recibe una receta de un medicamento que vaya a utilizarse para tratar sintomatología originada por una reacción adversa cuyo origen esté en otro medicamento que el paciente esté tomando, un cambio del agente causal pudiera estar justificado.

8. Interacciones medicamento – medicamento: El farmacéutico debe prestar adicional atención a las posibles interacciones como son los medicamentos de libre prescripción, interacciones con alimentos.

9. Interacciones medicamento – enfermedad: Estas interacciones pueden ser definidas como aquellas que alteran la absorción, distribución, metabolismo, excreción, acción o efectos adversos potenciales. Es particularmente importante tener una buena información acerca de la situación clínica del paciente y sus problemas.

10. Tratamiento terapéutico no razonados: Recordar que el paciente puede estar tomando otros medicamentos no recogidos en el Perfil Farmacoterapéutico.

3.2.1 Incumplimiento de tratamiento

La falta de apego al tratamiento implica grandes erogaciones económicas, ya que más de 10% de los ingresos hospitalarios se deben a esta causa.⁴ Los factores de riesgo para el no apego terapéutico son los relacionados con el paciente, la enfermedad, el médico tratante, el lugar donde se prescribe el tratamiento y el medicamento en sí. Los estudios sobre este tema muestran que es de 50% de cumplimiento en enfermedades crónicas;⁴ y en enfermedades agudas, como la diarrea, varía entre 31% y 49%, con los siguientes factores de riesgo asociados: desconocimiento de la enfermedad, desconfianza de la capacidad del médico, duración de la consulta menor a cinco minutos, falta de comprensión de las indicaciones médicas, escolaridad baja, estado civil e intolerancia a los medicamentos.⁴ Otro de los factores asociados con no apegarse al tratamiento terapéutico, es el uso de plantas o productos de origen animal a los cuales les son atribuidas propiedades medicinales. Es necesario enfatizar al paciente la aceptación de su padecimiento e identificar los trastornos afectivos y de ansiedad

que ello implica, ya que su manejo adecuado también se asocia con una mejoría en la calidad de vida y en el apego terapéutico.

La trascendencia económica del consumo inadecuado de fármacos es indiscutible y es un auténtico reto para los administradores, debido al derroche económico que hacen los pacientes.

Resulta entonces importante identificar en el paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión, la frecuencia de no apego terapéutico, su correlación con el control metabólico, así como aquellos factores de riesgo asociados con el fin de efectuar programas para incidir en el control metabólico en el paciente diabético hipertenso.

3.3. Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos Sanitarios relacionados a los Medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las Reacciones Adversas provocadas por los Medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos de las personas que los utilizan; en 1968, se funda el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala Suecia, que es hasta la fecha el integrador de los diferentes Centros Nacionales para el análisis y distribución de la información.

La Farmacovigilancia es un concepto amplio que abarca la observación de todos los efectos que produce un medicamento tanto benéficos como nocivos, proporciona un instrumento para el conocimiento sobre el uso seguro y racional de los mismos, una vez que éstos son utilizados en la población que los consume en condiciones reales.

Es trascendente establecer altos estándares en materia de Farmacovigilancia para identificar oportuna y adecuadamente cualquier RA (reacción adversa) relacionada al uso de productos farmacéuticos que pueda representar riesgo para el paciente con el fin de ejecutar las acciones sanitarias / regulatorias necesarias, para evitar o prevenir dichos eventos.

La Farmacovigilancia también contribuye a identificar propiedades benéficas de los medicamentos que aún son desconocidas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados con el control y vigilancia de los medicamentos, como la Secretaría de Salud (SSA) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en el caso de México, han establecido sistemas que faciliten la pronta identificación y reporte de RAs provocadas por medicamentos, a fin de limitar en lo posible riesgos en los consumidores⁹. Las definiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana son:

- Farmacovigilancia: De acuerdo con la OMS: “La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.

Nota: También debe tomarse en cuenta que la Farmacovigilancia permite “identificar nuevas aplicaciones terapéuticas para el producto”.

- Evento Adverso (EA) de acuerdo con la OMS: “Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quién se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento”.

Lo anterior se refiere a cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y/o gabinete) durante o posterior al uso de un medicamento o producto.

Importante: Para fines de reporte también se considera en este rubro: la falta de eficacia, la exposición durante el embarazo, el puerperio y la lactancia, de acuerdo con estándares internacionales.

3.3.1 Clasificación de eventos adversos y reacciones adversas.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas: Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves (serias): Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione lo siguiente:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido
- Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

3.3.2 Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Se propone la siguiente definición para Reacción Adversa Medicamentosa: “Respuesta a un medicamento la cual es nociva no intencionada y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función biológica.”

No hay medicamentos exentos de riesgos y todos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser mortales. Las RAM afectan a personas de todos los países del mundo. En algunos casos los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, sobrepasan el costo de los medicamentos. Al menos el 60% de las RAM son evitables, y sus causas pueden ser las siguientes:

- Diagnóstico erróneo.
- Prescripción del medicamento equivocado o de una dosis equivocada del medicamento correcto.
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes que pueden provocar una RAM.
- Automedicación con medicamentos que requieren prescripción.

- Incumplimiento del tratamiento prescrito.
- Reacciones con otros medicamentos (incluidos los medicamentos tradicionales) y determinados alimentos.
- Uso de medicamentos de calidad inferior a la norma, cuyos ingredientes y composición no se ajustan a las especificaciones científicas apropiadas, y que pueden resultar ineficaces y a menudo peligrosos.
- Uso de medicamentos falsificados sin ingredientes activos o con ingredientes equivocados, que pueden ser peligrosos y hasta mortales.

No se puede predecir con una certeza absoluta los efectos de ningún tratamiento con medicamentos. Todo medicamento supone un compromiso entre los beneficios y los posibles perjuicios. Estos pueden reducirse al mínimo asegurando la buena calidad, seguridad y eficacia del medicamento, y su prescripción y uso racionales.

3.3.3 Clasificación de Reacciones adversas medicamentosas.

Se han propuesto diferentes clasificaciones de las reacciones adversas, atendiendo a criterios variados. Una de las más sencillas las agrupa en cinco categorías, A, B, C, D y E. Estas letras corresponden a la primera letra de la palabra inglesa con la que se definen los diferentes tipos:

3.3.3.1 Reacciones previsibles de tipo A

Las reacciones previsibles de tipo A (augmented: aumentada). Son debidas a efectos farmacológicos en los que el sistema inmunológico no está involucrado. Son consecuencia de la propia acción farmacológica de un medicamento, y por tanto, dependen de la dosis y son predecibles.

Comprenden alrededor del 80 por ciento de todas las RAM. Generalmente no revisten gravedad y habitualmente son de baja mortalidad.

Dentro de este grupo se encuentran:

- RAM por sobredosis o toxicidad: Se relaciona directamente con la acción terapéutica primaria. Por ejemplo, la hemorragia que se puede

desencadenar con los anticoagulantes, o la bradicardia que producen los beta bloqueantes, etc.

- RAM por efecto colateral: Se relaciona con la acción terapéutica primaria, pero en un sitio diferente al blanco de acción. Por ejemplo, la hemorragia digestiva que se puede desencadenar en el curso del tratamiento con AINE'S, la sequedad de mucosas a que dan lugar los antidepresivos, la somnolencia que causan los antihistamínicos, etc.
- RAM por efecto secundario: Es una consecuencia de la acción terapéutica del fármaco, pero no forma parte inherente de ella, por ejemplo la hipopotasemia que aparece durante el tratamiento con determinados diuréticos, etc.

Pueden afectar al órgano diana del fármaco o a otros órganos. Las causas de estas RAM son:

a) Modificaciones farmacocinéticas.

Provocan modificaciones relevantes de las concentraciones de un fármaco en los sitios donde actúa, sobre todo en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardiaca.

Los parámetros farmacocinéticos pueden ser modificados por la presencia de algunas enfermedades, por ejemplo en los síndromes de mala absorción, en la alteración del volumen de distribución en enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca, edemas), renales (edemas) o hepáticas (ascitis), o por deficiencias en la eliminación. Además pueden producirse interacciones cuando se administran dos o más fármacos de forma concomitante. Todo ello puede modificar las concentraciones del principio activo en el lugar de acción, lo cual puede cambiar el efecto de un fármaco.

- Hipoalbuminemia

Los fármacos que se unen en una proporción elevada a las proteínas plasmáticas, por encima del 90 por ciento. La albúmina es la principal proteína transportadora de fármacos. Únicamente la fracción libre, no unida

a proteínas, es la que presenta actividad, puesto que es capaz de distribuirse hasta el lugar de acción y unirse al receptor sobre el que tiene que actuar. La fracción unida actúa como un reservorio, que va dejando libre al fármaco en función de la disminución de las concentraciones de la fracción no unida en plasma. En casos de hipoalbuminemia (enfermedad hepática, desnutrición, síndrome nefrótico), el porcentaje de fármaco no unido se incrementa. Este aumento no siempre tiene repercusiones clínicas. La fracción libre distribuye más y también se elimina a mayor velocidad, salvo que existan problemas de eliminación o que el volumen de distribución del fármaco sea pequeño. Entonces un incremento de la fracción libre puede traducirse en un efecto farmacológico superior al esperado.

- Enfermedad renal

En general la eliminación depende de la filtración glomerular, aunque algunas veces también interviene la secreción activa. Una alteración de los mecanismos de eliminación puede provocar una acumulación del fármaco o de sus metabolitos, lo cual se puede traducir en un incremento de sus efectos.

- Enfermedad hepática

En la mayoría de los casos esta transformación es un mecanismo de eliminación, en otros es necesario para que un fármaco se convierta en el principio activo. La complejidad de las vías metabólicas presentes en el hígado hace que la enfermedad hepática no afecte de igual forma a la farmacocinética de todos los fármacos que sufren metabolismo.

- Enfermedad cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva conlleva un incremento del volumen de distribución. La presencia de edemas afecta a diferentes órganos, por lo que también puede modificarse la absorción de fármacos (edema de mucosa gastrointestinal), el metabolismo (hígado congestivo) o la eliminación renal (insuficiencia renal por descenso del flujo sanguíneo).

- Embarazo
Conducen sobre todo a una reducción de las concentraciones plasmáticas, debido a un incremento en el volumen de distribución y a una eliminación renal mayor y más rápida, debido al aumento del gasto cardíaco y por tanto del flujo renal. Todo ello conlleva la necesidad de valorar la administración de dosis más altas e intervalos de administración más cortos, una vez que se ha decidido la administración de un fármaco, después de evaluar su potencial teratógico y el cociente beneficio-riesgo.
- Las alteraciones en la formulación farmacéutica, como los cambios de excipiente, pueden alterar la velocidad de absorción. Por ejemplo, la biodisponibilidad de itraconazol es superior cuando se administra como jarabe que cuando se administra en forma de cápsulas.

Es importante además respetar la fecha de caducidad de los medicamentos y conservarlos en la forma que indica el fabricante. Por citar un ejemplo, la administración de tetraciclinas caducadas produce una toxicidad renal importante.

b) Modificaciones farmacodinámicas.

Pueden producirse por modificaciones en el número o sensibilidad de los receptores en los que actúan los fármacos o por cambios en las enzimas o factores implicados en la respuesta a los fármacos. Los ancianos muestran mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas con muchos fármacos, determinadas enfermedades también pueden favorecer su aparición, por ejemplo, los pacientes con enfermedades renales pueden presentar mayor toxicidad por fármacos que dependen de un adecuado balance hidroelectrolítico (digitálicos, antiarrítmicos, etc.) o los enfermos con hipotiroidismo son más sensibles a la acción de los fármacos sedantes.

3.3.3.2 Reacciones tipo B

Las reacciones tipo B (bizarres: raras) se caracterizan por no estar relacionadas con la acción farmacológica y ser imprevisibles, sólo aparecen en individuos susceptibles. Son independientes de la dosis del medicamento, incluso pueden

aparecer con dosis subterapéuticas. Tienen una baja incidencia aunque suelen ser más graves que las anteriores. En este grupo se encuentran:

- Reacciones por idiosincrasia.

Son respuestas anormales, sin relación con la dosis, cualitativamente diferentes a los efectos farmacológicos, sin que medie mecanismo inmunológico y en general obedecen a un condicionamiento genético. Este condicionante puede producir alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, base de las reacciones adversas idiosincrásicas.

- Alteraciones farmacocinéticas

Este condicionante genético determina un polimorfismo en algunos procesos de metabolización, que puede determinar una mayor incidencia de reacciones adversas. Por ejemplo:

- Hidrólisis de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa: en una de cada 250 personas esta enzima apenas tiene afinidad por el fármaco y la parálisis que éste produce puede prolongarse en el tiempo más allá de lo deseable. En condiciones normales la hidrólisis de la succinilcolina es rápida, de forma que el bloqueo muscular dura apenas unos minutos. En los casos en que exista una pseudocolinesterasa atípica, esta parálisis puede durar hasta tres horas.
- Oxidación-hidroxilación: si la capacidad enzimática está disminuida, fármacos como la fenitoína, fenilbutazona, cumarínicos, nortriptilina, debrisoquina o fenformina pueden acumularse y aumentar la toxicidad. Un 5-10 % de los individuos de raza blanca presentan un déficit de la isoenzima del citocromo P450 responsable de esta reacción
- Acetilación: existen dos patrones metabólicos, el de acetiladores rápidos y lentos, en función de la velocidad de reacción de la enzima N-acetiltransferasa. Esta velocidad depende de la cantidad de enzima disponible. Esta vía metabólica afecta a fármacos como isoniazida, hidralazina, fenelcina, dapsona, sulfamidas y procainamida.

Los acetiladores rápidos pueden presentar problemas por acumulación de

los metabolitos, algunos de los cuales pueden ser tóxicos. Es el caso de la hepatotoxicidad por isoniazida. En los acetiladores lentos se acumula el fármaco original en el organismo, lo que incrementa su toxicidad (lupus eritematoso inducido por isoniazida, procainamida e hidralazina, neurotoxicidad por isoniazida). Las manifestaciones clínicas desaparecen al suprimir el medicamento.

3.3.3.3 Reacciones de intolerancia o hiperergia.

Se produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, en ocasiones puede estar condicionada por una enfermedad intercurrente. Hay entidades características:

- Reacción de Jarisch-Herxheimer: se produce durante el tratamiento de enfermedades bacterianas entéricas, parasitosis, micosis y/o infecciones por espiroquetas. Clínicamente causa fiebre, edema localizado, exantema cutáneo, adenopatías, cefaleas y artromialgias.
- Exantema por ampicilina en la mononucleosis infecciosa: se presenta en el diez por ciento de sujetos normales y hasta en el 69 por ciento de los infectados por el virus de Epstein Barr, y otros cuadros virales o no.
- Podrían incluirse aquí otras reacciones adversas causadas probablemente por una interacción entre un virus y un fármaco, como posiblemente sea el Síndrome de Reye por ácido acetilsalicílico o la mayor incidencia de efectos adversos a medicamentos en pacientes con sida, claramente superiores a la observada con los mismos fármacos en otras condiciones.
- Otro síntoma característico de reacción de intolerancia es el temblor desencadenado por los beta-estimulantes.

3.3.3.4 Reacciones de hipersensibilidad o alergia.

Son reacciones en las que media un mecanismo inmunológico. Aproximadamente del cinco al diez por ciento de las reacciones imprevisibles son alérgicas. En general producen síntomas que no guardan relación con la dosis ni con los efectos farmacológicos, cesan al suspender el fármaco y necesitan un contacto previo con

el fármaco, o con estructuras similares, para que se produzca la sensibilización. Se distinguen cuatro tipos según la clasificación de Gell y Coombs.

Tipo I. Reacciones alérgicas inmediatas mediadas por IgE. Se caracterizan por aparecer en los primeros 60 minutos tras la administración del fármaco, pueden manifestarse en forma de urticaria generalizada que se acompaña o no de edema con dificultad para la deglución o respiración si hay edema de glotis, en ocasiones pueden existir síntomas naso-conjuntivales o de broncoespasmo. La máxima expresión clínica es el shock anafiláctico que cursa con hipotensión y pérdida de conciencia. Hay criterios clínicos que hacen sospechar un mecanismo de reacción inmediata:

1. Las manifestaciones clínicas no están relacionadas con los efectos del medicamento.
2. Son dosis independientes, mínimas dosis pueden desencadenar reacciones severas.
3. Siempre existe una tolerancia previa al fármaco o a fármacos estructuralmente afines, pues se necesita un periodo previo de sensibilización.
4. Estos efectos son reproducibles con pequeñas dosis del fármaco.
5. No hay síntomas si no hay contacto con el fármaco.
Los implicados con mayor frecuencia son: penicilinas, cefalosporinas, insulina, dextrano, anestésicos, relajantes musculares, contrastes yodados, antisueros.

Tipo II. Reacciones dependientes de anticuerpos citotóxicos. Se producen por interacción de anticuerpos circulantes con antígenos farmacológicos unidos a membranas celulares, generalmente de células sanguíneas o del endotelio vascular. Activan la cascada del complemento produciendo lisis celular. En los tejidos, el antígeno farmacológico puede provocar la síntesis de anticuerpos contra el órgano, provocando una situación de autoinmunidad.

Destacan dos tipos de reacciones:

- Hematológicas (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, leucopenias, agranulocitosis).

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

Tipo III. Reacciones mediadas por inmunocomplejos circulantes que se forman entre el medicamento y el sistema de complemento. Suelen ocurrir en casos de permanencia del fármaco durante largo tiempo en la circulación sanguínea, lo que permite la producción de anticuerpos tipo IgG y la formación de inmunocomplejos circulantes pequeños que se depositan en los vasos sanguíneos y en el espacio extracelular. Producen lesión por activación del sistema del complemento y quimiotaxis de leucocitos con liberación de enzimas proteolíticas.

Tipo IV (celular): reacción de tipo tardío mediada por células (linfocitos T) El antígeno sensibiliza los linfocitos y produce su activación, la liberación de linfocinas y la necrosis hística. El prototipo de este grupo es la dermatitis de contacto. Al igual que otras manifestaciones alérgicas, precisa de un periodo previo de sensibilización. También se produce por este mecanismo la ictericia por halotano.

Otro tipo de reacciones son los granulomas locales, la hiperemia conjuntival e infiltración corneal por colirios, etc.

3.3.3.5 Reacciones pseudoalérgicas.

Son reacciones que se manifiestan clínicamente de forma similar a las reacciones alérgicas inmediatas, pero en las que no media un mecanismo inmunológico. Se desencadenan por una liberación inespecífica de histamina desde basófilos y mastocitos.

Es el caso de opiáceos, dextranos, ácido acetilsalicílico, algunos medios de contraste y relajantes musculares.

3.3.3.6 Reacciones tipo C

Relacionadas con el tratamiento prolongado con un fármaco. Generalmente cursan como reacciones de dependencia o de taquifilaxia y son previsibles.

En el primer caso se crea una conducta condicionada que lleva a la utilización del fármaco tanto para alcanzar un efecto positivo como para evitar el síndrome de abstinencia. La taquifilaxia supone la necesidad de incrementar la dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, este efecto es típico de los fármacos adrenérgicos.

Los tratamientos prolongados pueden además producir depósitos de los fármacos en diferentes tejidos, las tetraciclinas en el hueso, las sulfonamidas en los túbulos renales, la amiodarona en la córnea. Otros ejemplos son la nefropatía por analgésicos o el hipotiroidismo con amiodarona.

3.3.3.7 Reacciones tipo D

Las reacciones tipo D (delayed: retardado), también se denominan retardadas, aunque no hay que confundir con lo que se conoce como reacción tardía. Pueden empezar a desarrollarse al inicio del tratamiento, pero sólo se ponen de manifiesto a largo plazo. Los ejemplos más representativos son la teratogénesis y carcinogénesis. No tienen por qué ser debidas a una exposición prolongada o continua, como en el caso anterior, sino que lo que ocurre es que aparecen tarde, incluso aunque la exposición haya sido corta o se haya producido mucho tiempo antes.

- **Carcinogénesis**

Muchos productos químicos tienen capacidad de provocar el desarrollo de cáncer. En los estudios pre-clínicos se evalúa especialmente la capacidad carcinogénica de los fármacos, en diferentes modelos, generalmente animales. En cualquier caso, estos estudios no excluyen definitivamente la capacidad carcinogénica de un medicamento, puesto que son estudios limitados en el tiempo, realizados en otras especies animales y no siempre extrapolables a la especie humana. Por ello, es importante recoger

información al respecto después de la comercialización de un fármaco, cuando se utiliza a las dosis y duración establecidas inicialmente como seguras.

La carcinogénesis puede basarse en modificaciones genéticas o inmunológicas.

Muchos de los fármacos anticancerosos pueden producir modificaciones genéticas que son responsables del desarrollo de líneas celulares aberrantes, que pueden transformarse en células cancerosas. Estas modificaciones genéticas pueden aparecer en la persona que ha recibido el tratamiento responsable, pero también puede transmitirse a su descendencia.

Estos fármacos y los inmunosupresores pueden también modificar el sistema inmune, reduciendo su actividad de alerta frente a modificaciones celulares que puedan desarrollar posteriormente un cáncer. Además, el aumento de la susceptibilidad a determinadas infecciones relacionadas con el desarrollo de procesos tumorales incrementa la capacidad carcinogénica de estos medicamentos. Se ha descrito una mayor incidencia de leucemias y linfomas en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores, tanto en pacientes que han recibido un trasplante de órganos como en pacientes con enfermedades autoinmunes que recibían estos tratamientos.

3.3.3.8 Reacciones tipo E

Las reacciones tipo E (end-use) son las que se producen cuando cesa un tratamiento. El síntoma por el que se había iniciado el tratamiento, al suspenderlo, aparece de forma más acentuada. Un ejemplo muy demostrativo de efecto rebote es la obstrucción nasal que se desencadena al suspender el tratamiento con vasoconstrictores tópicos o el espasmo coronario tras suspender la administración de nitratos.

3.3.4 Reporte de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM's) en México.

El reporte de las RMA's estudiadas con anterioridad o bien de otras formas no identificadas, en México el 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el "Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)" que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables. Este nuevo órgano se integró por las Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Control Sanitario de Productos y Servicios, Salud Ambiental, el Laboratorio Nacional de Salud Pública ya la Dirección de Control Sanitario de la Publicidad, unidades que se encontraban adscritas a la extinta Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario.

El papel fundamental de informar sobre algún malestar (sospecha de reacción adversa) ocasionada por los medicamentos es identificar los riesgos en nuestra población y realizar estrategias para poder minimizarlos o eliminarlos, por lo que en México surge el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que pone a disposición del público en general una forma accesible para la notificación de las mismas.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia determina si existe o no una relación de asociación causal entre la administración del medicamento y sospecha de reacción adversa. Se realiza el análisis y la evaluación de los riesgos presentados a nivel nacional con el medicamento, para la toma de decisiones oportunas para disminuir el riesgo en la población e informar a los profesionales de la salud y a los pacientes de la existencia de riesgos, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.

Las notificaciones se pueden realizar por los profesionales de la salud, o bien, por los mismos pacientes en el siguiente link de la página web de la COFEPRIS: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Formato-en-Linea.aspx>

Los formatos básicamente solicitan la misma información, a excepción de que para los profesionales de la salud se les cuestiona de qué institución, laboratorio, etc., procede dicha sospecha.

La información requerida se llena dentro del mismo formato en línea en donde se evalúa si la sospecha de reacción adversa es ocasionada por el medicamento o si hubo interferencia con algún medicamento de uso concomitante; o bien no se reunieron los puntos necesarios para calificarla como tal.

3.3.5 Actividades de la Farmacovigilancia (del notificador)

Están dirigidas a la detección, evaluación, análisis, reporte, seguimiento, manejo (técnico y/o médico) de las sospechas de reacciones adversas que se presenten con el uso, abuso, mal uso, sobredosis y falta de eficacia, uso preventivo, diagnóstico y/o terapéutico de los medicamentos.

Dentro de las actividades referentes a notificar dichos eventos, para el reporte de notificaciones de sospechas de reacción o evento adverso se deben establecer tiempos según la siguiente relación:

- Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deben ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso; cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deben ser reportadas inmediatamente.
- Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, deben reportarse en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

Es importante señalar que la calidad y la veracidad de la información proporcionada en el reporte, permitirá evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RA/EA, y por consiguiente, analizar de manera objetiva cada reporte.

3.3.6 Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)

Como consecuencia de la prevalencia de los problemas derivados del uso de medicamentos, en 1990 se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM). En España en 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM, en el que se definió este término, se actualizó en el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, publicado en 2002.

En el tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), se propone un listado de PRM y una clasificación de RNM. Finalmente se adapta la definición de Seguimiento Farmacoterapéutico del Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, publicado en 2001, utilizando los nuevos conceptos de PRM y RNM.¹⁶

En el trabajo original se define como PRM a aquella experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente y se especifica que para que un suceso sea calificado de PRM deben de existir al menos dos condiciones:

- 1) El paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología.
- 2) Esta patología debe tener una relación identificable o sospechada con la terapia farmacológica.¹⁶

Además de esta definición, los autores presentaron una clasificación de los PRM en 8 categorías, sin criterio de agrupación entre ellas, la cual modificaron en 1998

suprimiendo a las interacciones y el incumplimiento, por considerar que eran una causa de PRM más que un PRM en sí mismo.

El reconocimiento y la detección de estos problemas relacionados con los medicamentos y su influencia en la disminución de la eficacia esperada de los tratamientos, permitirá aportar elementos e indicaciones que harán posible conseguir minimizar sus consecuencias negativas y para ello, hay que incorporar el trabajo de los farmacéuticos a las estrategias de los servicios sanitarios a través de un trabajo en equipo que dé respuesta a los requerimientos de la salud de los pacientes con una actuación profesional y responsable.¹³

La clasificación de PRM en ocho categorías en 1998 (definido en el primer consenso) en donde queda reducida a siete categorías, al suprimir la interacción entre medicamentos por considerar que más que un problema en sí, es la causa de otros (dosis tóxica, dosis insuficiente, reacción adversa, etc.).

Así se ha acordado que “Un problema Relacionado con Medicamentos (PRM) es un problema de salud vinculado con la farmacoterapia que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente”. Estos PRM deben de estar clasificados en categorías de acuerdo con los siguientes criterios:

- Necesidad del medicamento.
- Efectividad del medicamento.
- Seguridad del medicamento.

Así, un farmacéutico asistencial que quiera hacer Atención Farmacéutica a un paciente, se tendrá que preguntar de forma consecutiva:

¿Necesita este paciente en este momento un medicamento? Si lo necesita ¿Es este medicamento efectivo?

Si es efectivo: ¿Es este medicamento seguro?

En la necesidad de indicación del medicamento, pueden aparecer los siguientes tipos de PRM (definidos en el tercer consenso de Granada):

PRM tipo 1. El paciente no usa los medicamentos que necesita.

En este caso el farmacéutico debe de investigar las causas de por qué el paciente, necesitando un medicamento no lo recibe. Una vez identificadas estas causas, debe de intentar proporcionar una solución, bien a través del propio paciente o derivándolo al médico.

PRM tipo 2. El paciente usa medicamentos que no necesita. El abuso de medicamentos generalmente no se identifica como un PRM. Este abuso puede deberse a la automedicación por parte de los pacientes.

PRM tipo 3. El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado. El medicamento está indicado pero no es el más adecuado para este paciente y en ese momento, ya que con su uso no se conseguirá la máxima efectividad. Deberá investigar las causas de este fracaso y aportar alternativas al paciente, y en su caso al médico.

PRM tipo 4. El paciente usa una dosis o pauta inferior a la que necesita. La cantidad de medicamento que está actuando es insuficiente para obtener la respuesta deseada por parte del paciente. Las causas de esa falta de respuesta pueden ser incumplimiento, interacciones, vía de administración no adecuada, características fisiológicas del paciente, etc.

PRM tipo 5. El paciente usa una dosis o pauta superior a la que necesita.

Se puede encontrar de nuevo con el incumplimiento, en este caso por exceso, con las características del paciente, sinergismos entre medicamentos, etc.

PRM tipo 6. El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa (RAM). Puede que a lo largo de todo el proceso el farmacéutico haya encontrado tan solo respuestas positivas: el paciente necesita un medicamento, este es el adecuado y la cantidad es correcta para conseguir resultados terapéuticos positivos. Pero el uso del medicamento a dosis adecuadas puede provocar una

reacción alérgica o idiosincrásica en ese paciente, por lo cual probablemente se deberá impedir dicho uso.

Tipos de problemas relacionados con medicamentos (PRM).

1. El paciente no está usando el medicamento que necesita.
2. El paciente usa un medicamento mal seleccionado para su enfermedad.
3. El paciente usa una posología inferior a la eficaz.
4. El paciente usa una posología superior a la necesaria.
5. El paciente no cumple la posología prescrita.
6. El paciente tiene una reacción adversa que impide la eficacia.
7. El paciente sufre una interacción entre medicamentos que disminuye la eficacia o aumenta la toxicidad del tratamiento.
8. El paciente no necesita medicamentos y los usa.

3.4 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas son aquellas situaciones en las que los efectos de un medicamento se ven influenciados por la administración conjunta, simultánea o secuencial de uno u otros medicamentos, alimentos, fármacos de uso “recreativo” como el alcohol y el tabaco.

Las interacciones entre fármacos suelen tener un origen farmacodinámico cuando se modifica la respuesta en el órgano efector; o bien, farmacocinético cuando lo que se modifican son las concentraciones a lo largo del tiempo al alterarse la absorción, distribución o eliminación del fármaco.

También pueden producirse reacciones fisicoquímicas tras producirse la mezcla de dos o más fármacos e una misma solución, e incluso en un mismo lugar de administración, produciéndose precipitación, inactivación. De forma habitual se usan los términos “incompatibilidades farmacéuticas” o de “interferencias analíticas”.

La probabilidad de que aparezca una interacción es mayor cuanto más elevado es el número de fármacos que se administran de manera simultánea.

3.4.1 Tipos y mecanismos de interacciones farmacológicas.

a) Interacciones farmacodinámicas

Son aquellas en las que el efecto del fármaco cambia por la presencia de otro, en el lugar de acción. Cuando se produce una suma de sus efectos (beneficiosos o perjudiciales) se le denomina agonismo. Por el contrario, se le denomina antagonismo cuando la asociación redundante en una disminución de la eficacia, lo que con mayor frecuencia no beneficia al paciente, salvo cuando se precisa revertir una reacción de intoxicación. Por último existe también la potenciación. En ésta, los mecanismos de acción de los fármacos involucrados no se complementan entre sí, sino que uno de ellos favorece el incremento de la respuesta al otro. Un ejemplo sería el incremento de la actividad hipoglucemiante de la insulina por los beta bloqueadores.

Dependiendo de la localización en la que se producen, pueden atribuirse a:

- Interacción a nivel de receptores. Son aquellas en las que dos o más medicamentos compiten por el mismo receptor, por ejemplo el salbutamol y el propanolol compiten por los beta receptores²⁷.

b) Interacciones farmacocinéticas.

Son aquellas en las que el fármaco desencadenante de la interacción afecta a los procesos de absorción, distribución, y eliminación del fármaco cuyo efecto es modificado.

- Absorción.

La mayoría de las interacciones se producen cuando se administran fármacos por vía oral ocasionando una disminución y no un aumento de la absorción. Existen fármacos que producen una disminución de la velocidad de absorción, mientras que hay otros que modifican la cantidad total absorbida. En casos donde el fármaco administrado es en dosis únicas (analgésicos por ejemplo) y donde se busca un efecto rápido, la disminución de la velocidad de absorción puede conducir a la ineficacia debido a la disminución de la concentración

máxima y la prolongación del tiempo en el que se alcanza. Por otro lado, en el caso de los fármacos que se administran de manera crónica o en múltiples dosis (anticoagulantes, antidiabéticos, antihipertensivos, antidepresivos, etc.) la velocidad de absorción no reviste una gran importancia ya que no disminuye la concentración estable, siempre y cuando la cantidad del fármaco absorbido no se altere y la semivida de este sea suficientemente larga. Entre las distintas causas que ocasionan interacciones en el tracto gastrointestinal se encuentran los cambios de pH. El paso de los fármacos a través de las mucosas por difusión pasiva depende del grado en que se encuentre su forma liposiluble no ionizada, que a su vez depende en último término de la constante de disociación del fármaco, su liposolubilidad, pH del contenido intestinal y la formulación. Por ejemplo, los fármacos que se administran como ácidos se absorben mejor a pH bajo. En la práctica, esta interacción representa escasa trascendencia y son otros factores los que pueden influir de forma considerable (quelación, cambios en la motilidad intestinal, etc.). Por otro lado, los cambios de pH influyen en la disolución de la formulación, en donde sí pueden presentarse disminuciones notables en la absorción. Debido a que la mayoría de los fármacos se absorben en las primeras fracciones del intestino delgado, los fármacos que modifican el ritmo de vaciado gástrico influyen en la absorción. Por otro lado, los antiácidos pueden adsorber un gran número de fármacos, y las tetraciclinas pueden quelar con iones metálicos divalentes y trivalentes (calcio, aluminio, bismuto y hierro), forma complejos que no sólo hacen que el fármaco se absorba mal, sino que reducen su efecto antibacteriano. La administración de ambos fármacos en intervalos de 2 a 3 horas contribuye a disminuir la interacción. La absorción de los fármacos por vía oral puede modificarse en presencia de alimentos o algún componente de los mismos, por ejemplo las grasas. Los alimentos sólidos retrasan el paso al estómago de los medicamentos, y por tanto el comienzo de la absorción. Además pueden reducir la velocidad de absorción y la cantidad absorbida, pero también pueden no alterarla e incluso aumentarla. La importancia de esta influencia es muy variable y muchas veces insignificante a nivel clínico.

- Distribución.

Tras su absorción, los fármacos se distribuyen a través de la circulación sanguínea. Algunos pueden disolverse en el plasma mientras que otros requieren ser transportados por proteínas como la albúmina. El grado de unión varía de unos a otros. Esta unión es reversible. A medida que las moléculas del fármaco libre son eliminadas, las que se encuentran unidas a proteínas se liberan y ejercen su efecto farmacológico. De acuerdo con su concentración y afinidad por los sitios de unión, un fármaco puede competir con otro y desplazarlo. También debe tenerse en cuenta que el aumento de la fracción libre del fármaco incrementará la eliminación renal o hepática del mismo, ocasionando un efecto transitorio de la interacción.

Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al variar su grado de ionización.

Un último tipo de interacción por cambio en la distribución es el que tiene lugar en ciertos tejidos o células. Hay fármacos que dificultan la penetración o la salida de otros en su sitio específico de acción, impidiendo en unos casos y favoreciendo en otros que ejerzan su efecto. Por ejemplo, la rifampicina inhibe la entrada de warfarina al hepatocito y, aunque éste no es el mecanismo fundamental de la interacción entre estos dos fármacos, se suma al efecto inductor de la rifampicina para disminuir la eficacia del anticoagulante.

- Biotransformación

Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica.

La estimulación del metabolismo de los fármacos aumenta su aclaramiento y en consecuencia, disminuye su concentración en la fase estacionaria y su eficacia terapéutica.

La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media y su nivel estable, aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que produzca toxicidad.

La mayoría de las interacciones por inhibición enzimática afectan el sistema de oxidasas del citocromo P-450 (CYP); los fármacos inhibidores pueden afectar una isoenzima concreta del sistema sin afectar las demás. El proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable. Otras enzimas, cuya inhibición es fuente de interacción, son la xantín-oxidasa, la alcohol-deshidrogenasa o la monoaminoxidasa.

- Excreción

La interferencia tiene lugar principalmente en los mecanismos de transporte en el túbulo renal. Aparte ello, los cambios en el pH de la orina pueden modificar el grado de ionización de los fármacos y alterar así la intensidad de los procesos de reabsorción pasiva. Por ejemplo, la probenecida inhibe la secreción de penicilina; la quinidina, la amiodarona y el verapamilo inhiben la secreción tubular de digoxina, pudiendo elevar su nivel plasmático, con el consiguiente peligro de intoxicación digitálica. Los salicilatos inhiben la secreción activa de metotrexato, aumentando su toxicidad. Los diuréticos, al inhibir la reabsorción de sodio, favorecen la retención de litio; la furosemida reduce la eliminación de gentamicina y aumenta su toxicidad.

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello puede ser útil seguir las siguientes recomendaciones:

a) Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.

b) Tener en cuenta de forma especial las interacciones que dan origen a situaciones más graves (crisis hipertensoras, caídas bruscas de la presión arterial, hemorragias, convulsiones, arritmias e hipoglucemia).

c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas (p. ej., inhibidores de la MAO con inhibidores de la captación de serotonina).

d) Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar más frecuentemente una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).

e) Tratar de reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse.

f) Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).

g) Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.

h) Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos e inmunodepresores).

i) Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p.ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).

4. Diabetes mellitus tipo 2

4.1 Definición y patogenia.

Existen varias definiciones para la DM2. De manera sencilla y de acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se define como “Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina²⁴”.

Por otro lado, también se considera a la DM2 como parte de la enfermedad metabólica, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico. Éste último descrito por la OMS como una condición que se caracteriza por una menor sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, permitiendo una elevación compensatoria de su secreción, lo que ocasiona la hiperinsulinemia.

La DM con frecuencia inicia silenciosamente y cuando se manifiestan los síntomas ya hay cierto grado de daño en algún órgano o sistema.

Obedece a efectos hereditarios en las enzimas metabólicas (50%), obesidad (25%), alcoholismo (25%), etc. La obesidad abdominal, posiblemente determinada genéticamente (gen ahorrador) y por factores ambientales.

El tejido adiposo visceral, con un metabolismo más activo que el periférico, genera ácidos grasos libres no esterificados (AGNE) y otros componentes como citoquinas (resistina), TNF alfa, proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y disminución de adiponectina.

Los AGNE al entrar en circulación portal, llegan al hígado y se oxidan hacia acetil-CoA que estimula la gluconeogénesis y una mayor producción de triglicéridos.

Al mismo tiempo, inhiben en un 80% la eliminación hepática de insulina, agravando la hiperinsulinemia periférica y suprimiendo la utilización de glucosa a nivel muscular. Los AGNE quizás activan la actividad de GLUT 4 (Glucose Transporter).

En la dislipidemia, altamente aterogénica encontramos elevación de triglicéridos (TG) y baja concentración de HDL-c, mayor acumulación postprandial de remanentes de lipoproteínas ricas en TG, incremento de apolipoproteína B, partículas pequeñas y densas de LDL-C y HDL-C pequeñas y por tanto ineficientes.

La combinación de gluconeogénesis y menor captación periférica de glucosa antagoniza la acción de la insulina (glucotoxicidad) y determina finalmente a hiperglucemia.

Cuando la secreción de la hormona es suficiente se mantiene la normoglucemia, en cambio la insuficiencia progresiva de las células beta determina el descenso de los niveles de insulina y aumento de la glucemia correspondiendo, por el grado del

daño a las etapas de: intolerancia a la glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa, hasta llegar a la DM. Este proceso comienza de 10 a 30 años antes de que se manifieste clínicamente la DM.¹⁸

En el Síndrome de Resistencia Insulínica (SRI) se aprecia incremento en la actividad simpática del Sistema Nervioso Central (SNC) y la retención renal de sodio, que probablemente contribuyen a la hipertensión arterial asociada.

Un efecto de la insulina en el endotelio vascular, es el de estimular la síntesis de óxido nítrico, con una respuesta vasodilatadora; en el SRI ocurre el efecto contrario con un incremento en el tono simpático y vasoconstricción al liberarse endotelina 1 dependiente de insulina. Estos factores sugieren la contribución al desarrollo de la disfunción endotelial. El daño vascular conduce a respuestas compensatorias como el aumento en la adhesión de los leucocitos y plaquetas al endotelio, aumento de las actividades procoagulantes y anticoagulantes y la formación de moléculas vasoactivas como las citoquinas y los factores de crecimiento. La adhesión de leucocitos mononucleares al endotelio representa la lesión más temprana de la aterosclerosis que predispone a la hipertensión.

La Resistencia a la Insulina (RI) está involucrada en la patogénesis de la microalbuminuria, lo relevante es que ésta indica un estadio avanzado de enfermedad cardiovascular.

4.2 Etiología.

Para saber el complejo metabólico que conlleva a la Diabetes Mellitus, es conveniente conocer la homeostasis de la glucosa.

4.2.1 Fisiología de la homeostasis de la glucosa

- Biosíntesis hormonal.

El gen de la insulina humana está ubicado en el brazo corto del cromosoma 11. Su síntesis ocurre en el retículo endoplásmico de la célula beta a partir de la

prehormona preproinsulina, que es transformada por enzimas microsomales en proinsulina. Ésta a su vez es transportada al aparato de Golgi, donde se almacena en forma de gránulos y después de una proteólisis da origen a la insulina y péptido C en cantidades equimolares y poca proinsulina.

- Proinsulina.

Consiste en una cadena de 86 aminoácidos (aa), que incluye a las cadenas A y B de la molécula de insulina, más el segmento de unión de 35 aa. Al generarse la ruptura por las enzimas convertidoras, se origina la insulina, compuesta de 51 aa y el péptido C de 31aa.

Una pequeña cantidad de proinsulina producida por el páncreas, escapa a la ruptura enzimática y es secretada en forma intacta en la circulación junto con la insulina y el péptido C. Posee una vida media 3 a 4 veces más larga de la insulina y al no ser depurada por el hígado, se acumula en la sangre, constituyendo del 12 al 20% de la “insulina inmunoreactiva” en el humano en estado basal. Tiene del 7 al 8 % de la actividad biológica de la insulina y el riñón es el principal sitio de degradación.

- Péptido C.

Compuesto de 31 aa, a partir de la ruptura de la proinsulina; no es depurado por el hígado y es secretado por el riñón. Tiene vida media 3 a 4 veces mayor que la insulina y su función es poco clara. Su medición en la sangre periférica refleja en forma indirecta la producción endógena cuantitativa de la insulina y se utiliza para averiguar la reserva pancreática de insulina en diabéticos jóvenes.

- Insulina.

Péptido de 51 aa. Contiene dos cadenas peptídicas: la A de 21 aa y la B de 30aa, las cuales están conectadas por dos puentes disulfuro. Además, la cadena A tiene otro puente entre los carbonos 6 y 11. Su vida media es de 3 a 5 minutos y es catabolizada por insulinasas en el hígado, riñón y placenta, sobre todo en el primero donde se inactiva el 50%. Sujetos adultos sanos secretan de 40 a 50

U/día; su concentración sérica promedio es de 10 microU/mL y raramente se eleva por encima de 100microU/mL. Aumenta de 8 a 10 minutos después de la ingestión de alimento y alcanza su concentración pico en sangre periférica a los 30 minutos, seguida por un rápido descenso de la glucemia posprandial regresando a niveles previos después de 90 a 120 minutos.

- Secreción bifásica de la insulina.

La liberación que ocurre después de una ingesta de glucosa a los 60 minutos posteriores a la misma corresponde a la fase temprana de liberación o primera fase. La insulina que se secreta es la almacenada dentro de los gránulos y se presenta en circulación como un pico con una duración de 15 a 30 minutos. Si el estímulo sobre el páncreas persiste, las concentraciones de insulina se elevan nuevamente; a esto se le conoce como segunda fase de secreción o fase tardía. Por otra parte, si la glucemia se mantiene elevada por mucho tiempo, la célula beta se sensibiliza a este estímulo, pero no a otros, es decir, ya no responde a glucosa pero sí lo hace, por ejemplo, a arginina. La secreción de insulina requiere de calcio a AMPc.

- Receptores de insulina.

La acción de la insulina inicia cuando ésta se une a un receptor específico que se encuentra en la superficie de la membrana celular del órgano blanco, ya sea hígado, músculo o tejido adiposo.

Estos receptores son glucoproteínas de membrana, compuestos por dos subunidades, la alfa, más grande, que se extiende fuera de la célula y que se encarga de unirse a la hormona, y la beta, la más pequeña y predominante citoplasmática. Ésta última contiene tirosinasa que se activa después de la unión de insulina provocando su autofosforilación. Una vez formado el complejo hormona-receptor (HR), la activación de la subunidad beta desencadena reacciones en cascada y movilización hacia la superficie celular de varias proteínas en las que se incluyen los transportadores de glucosa (GLUTs 1-5), el

factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II), el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), etc.

Anteriormente se pensaba que la resistencia a la insulina de la DM2 se debía a alteraciones en la estructura o número de receptores, sin embargo, en la actualidad se sabe que éstos son los casos más raros y que lo común es que se trate de un defecto genético a nivel pos receptor.

- Proteínas transportadoras de glucosa.

La oxidación de la glucosa es la principal fuente de energía para muchas células del organismo y es esencial para la función cerebral. Puesto que la mayoría de las membranas celulares son impermeables a moléculas hidrofílicas tales como la glucosa, se requiere de proteínas transportadoras específicas para atravesar las capas lipídicas. El intestino y el riñón tienen un cotransportador de glucosa dependiente de ión sodio, mientras que los demás tejidos utilizan otros, que facilitan la difusión de glucosa de un sitio de mayor a uno de menor concentración de glucosa a través de la membrana celular. Se conocen cinco transportadores con diferente afinidad para la glucosa y se denominan GLUTs.

El GLUT 1 está presente en todos los tejidos humanos, parece mediar la captación basal (estado postabsortivo en reposo) ya que tiene una alta afinidad por esta última. Está presente en el sistema vascular cerebral y se encarga del transporte de glucosa al cerebro.

El GLUT 3, presente en todos los tejidos, es el principal transportador de la superficie neuronal. Tiene una enorme afinidad por la glucosa y es responsable de transferirla del líquido cefalorraquídeo a las neuronas.

En contraste, la afinidad de GLUT 2 es muy pobre y parece actuar sólo como un transportador cuando los niveles son relativamente elevados, tal como ocurre en

estado postprandial. Es el principal transportador de glucosa en la célula beta pancreática y en la hepática, así que su difusión al interior se facilita solamente cuando hay hiperglucemia.

El GLUT 4 se encuentra en músculo y tejido adiposo. Atrapado en la célula, no funciona como transportador de glucosa hasta que una señal promovida por la actividad de insulina ocasiona su translocación a la membrana celular, donde después de una comida facilita la entrada de glucosa a estos sitios de almacén.

El GLUT 5 se expresa en el borde de los enterocitos del intestino delgado, y sus propiedades bioquímicas sugieren que es un transportador de glucosa o fructosa. Considerando que una gran cantidad de calorías se deriva de la fructosa, su alta afinidad como transportador lo hace responsable de la absorción de este azúcar, así como de su captación por los hepatocitos y espermatozoides.

- Homeostasis de glucosa en sujetos normales.

Después de la ingestión de alimentos o carga de glucosa el mantenimiento de la homeostasis depende de que ocurran en forma simultánea y coordinada los siguientes procesos:

1. Secreción apropiada de insulina
2. Captación adecuada de glucosa por:

Tejidos periféricos

Tejido esplácnico (principalmente músculo)

Supresión apropiada de la producción hepática de glucosa (PHG)

En respuesta al incremento de la glucemia, se estimula la secreción de insulina por el páncreas y la combinación de hiperglucemia más hiperinsulinemia debe promover la captación adecuada de glucosa por los tejidos esplácnicos y los periféricos y suprimir la producción hepática. Cualquier defecto en la célula beta, músculo e hígado, ocasiona intolerancia a la glucosa o DM2.

Aunque el tejido adiposo es órgano blanco de la insulina, sólo es responsable del 5% de la utilización de una carga de glucosa oral, así que juega un papel muy pequeño en el defecto de la utilización periférica de la glucosa en el diabético.

- Efectos parácrinos de la insulina:

Son los ejercidos sobre las células vecinas, y “endócrinos” los que ocurren en sitios distantes. En el islote pancreático además de células beta que secretan insulina, se encuentran entre otras, las células alfa y delta. La insulina actúa en primer lugar sobre las alfa, situadas en la periferia, reduciendo la producción de glucagon, que por excelencia es un antagonista de sus acciones. En las células delta se libera somatostatina, que a su vez inhibe la secreción de glucagon.

Mientras que la glucosa sólo estimula las células beta y delta y los aminoácidos la secreción del glucagon y de insulina, el tipo y cantidad de cada una de las hormonas producidas durante la ingestión de un alimento, depende de la relación de carbohidratos/proteínas. A mayor contenido de carbohidratos, es menor la liberación de glucagon y lo contrario ocurre con un alimento rico en proteínas.

Los efectos endócrinos se resumen a continuación:

Anabólicos: síntesis y almacenamiento de glucógeno al mismo tiempo que se inhibe la glucogenólisis. Estos efectos son mediados por cambios en la actividad enzimática en la síntesis de glucógeno. En el hígado, la insulina aumenta la síntesis de proteínas, triglicéridos y la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Inhibe la gluconeogénesis y promueve la glucólisis a través de sus acciones en las enzimas de la vía glicolítica. La capacidad máxima de almacenaje hepático es de 100 a 110g¹⁷.

En el músculo la insulina promuévela síntesis proteica, incrementando el transporte de aminoácidos y la producción de proteínas ribosomales y glucógeno para remplazar el gastado en la actividad muscular. Esto lo logra aumentando el

transporte de glucosa al interior de la célula muscular, la actividad de la glucógeno-sintetasa e inhibiendo la de la fosforilasa del glucógeno.

La insulina estimula también el almacén de triglicéridos en adipocitos a través de varios mecanismos.

Inhibe la producción de lipoproteínlipasa (que está en el endotelio vascular del tejido adiposo), la cual hidroliza los triglicéridos que forman parte de las lipoproteínas circundantes (especialmente las VLDL). Al aumentar el transporte de glucosa a las células, incrementa la disponibilidad de alfa-glicerol fosfato, sustancia utilizada para la esterificación de los ácidos grasos libres a triglicéridos, bloquea la lipólisis intracelular de los triglicéridos almacenados al inhibir la lipasa intracelular.

4.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la DM ha cambiado de manera constante desde 1970. La American Diabetes Association (ADA) establece en 1997 los nuevos criterios de diagnóstico para la DM2, recomendados por la OMS.

1. Glucemia plasmática en ayunas de 8 a 10 horas mayor o igual a 126mg/dL (7mmol/L). Se debe realizar una segunda determinación de la glucemia basal los días siguientes, y si mantiene estos valores se confirma el diagnóstico de DM2.
2. Glucemia al azar mayor o igual a 200mg/dL (11.1mmol/L) acompañado de síntomas típicos de la diabetes (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso). En este caso se inicia el tratamiento sin confirmar el diagnóstico.
3. Glucemia al azar mayor o igual a 200mg/dL a las 2 horas con una carga de glucosa oral de 75 g de glucosa (test de tolerancia oral a la glucosa). Actualmente no se realiza de manera rutinaria.

Existe una categoría de pacientes con glucemia basal entre 110 y 125mg/dL que no pueden diagnosticarse como diabéticos y precisan un seguimiento clínico estrecho; se trata de glucemia basal alterada (GBA). Constituye un factor de riesgo vascular y progresa a diabetes cuando no se interviene. Se aconsejan medidas dietéticas y ejercicio físico. La bibliografía marca que el tratamiento

farmacológico no está indicado en estos casos⁵, aunque en la práctica existan otras opiniones. A los pacientes de esta categoría se les denomina prediabéticos.

Según otros estudios, si la glucemia en ayuno oscila entre 100mg/dL y 125mg/dL, se le llama intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA), si la glucemia a las 2 horas después de una carga de 75g de glucosa se sitúa entre 145mg/dL y 199mg/dL se considera intolerancia a la glucosa (IG). La demostración de IGA e IG se considera prediabetes.

Otra prueba de utilidad para el diagnóstico y el monitoreo de DM2 es la Hemoglobina glucosilada (o glicosilada). La hemoglobina glucosilada es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y brinda un buen estimado del control glucémico durante los últimos 3 meses en personas prediabéticas y diabéticas, por lo que habitualmente se utiliza en el monitoreo de esta enfermedad.

La hemoglobina es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. Los glóbulos rojos viven aproximadamente 120 días, y durante todo ese tiempo la hemoglobina sufre un proceso llamado glucosilación, que consiste en la incorporación de glucosa a su molécula. El aumento sostenido de la glucemia hace que la glucosilación sea más intensa, y mayor el porcentaje de hemoglobina glucosilada con respecto a la hemoglobina normal.

La hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c, Hb1c, HbA1c, o A1c) es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y brinda un buen estimado de qué tan bien está siendo tratada la diabetes mellitus (DM) durante los últimos 3 meses. En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones oculares, renales, vasculares y de los nervios periféricos.

Las hemoglobinas glucosiladas pueden ser A1a, A1b y A1c. Estas hemoglobinas son producto de una pequeña modificación pos sintética de la hemoglobina A. La

hemoglobina A1c representa del 3 al 6 % de la hemoglobina total de los individuos sanos, y puede doblarse (e incluso triplicarse) en pacientes con DM según sus niveles de glucemia.

Existen diversas técnicas para la medición de la HbA1c, unas se basan en las diferencias de carga (cromatografía líquida de alta representación [HPLC]) y otras en la estructura (afinidad por el boronato o técnica de inmunoensayo combinado con química general).

Con el propósito de mejorar estandarizar el método, la *International Federation for Clinical Chemistry* (IFCC), desarrolló un método de medición de HbA1c que utiliza un hexapéptido N-terminal enclavado en la cadena beta de la hemoglobina por la enzima endoproteinasa Glu-C. Los hexapéptidos glucosilados y no glucosilados son separados unos de otros por *high performance liquid chromatography* (HPLC) y cuantificadas por métodos de espectrometría o electroforesis. Sin embargo, este es técnicamente complejo, consume más tiempo y es de mayor costo, por lo que no se usa como rutina en la práctica médica.

Valores de referencia.

En personas no diabéticas el valor normal de la HbA1c es <6 %. En los diabéticos, cifras menores de 7 % muestran un buen control metabólico, pudiéndose aceptar niveles mayores en los ancianos. Los niveles de hemoglobina glucosilada no son similares, pero sí equivalentes con los de glucemia en plasma venoso. Además, representan en mejor medida el grado de control metabólico que una muestra aislada de glucemia, ya sea en ayunas o posprandial, por lo que las variaciones en el tratamiento de la DM frecuentemente se basan en sus resultados.

En la siguiente tabla se mantiene una relación entre el porcentaje de hemoglobina glicosilada y la concentración de glucosa en sangre.

Tabla 1. Relación aproximada entre los niveles de glucosa en sangre venosa y el valor de HbA1c		
Hb A1c (%)	Glucosa en sangre	
	mmol/dL	mg/dL
4	3.3	60
5	5	90
6	6.7	120
7	9.5	150
8	11.5	180
9	13.5	210
10	15.5	240
11	16.5	270
12	17.7	300
13	18.3	330
14	20	360

Fuente: *Clin. Chemist. 2004, 50-166-74*²⁶

- Factores que interfieren en la interpretación de los resultados.

Los resultados pueden diferir dependiendo de la técnica utilizada, la edad del sujeto, y las variaciones biológicas entre individuos.

Las variaciones encontradas con respecto a grupos raciales o étnicos son relativamente pequeñas (0,4 % HbA1c) y no son clínicamente significantes. Su incremento con la edad es alrededor de 0,03 % por año en individuos no diabéticos, y algunos autores concluyen que este incremento es mínimo y no se necesitan cambios en cuanto a las metas entre los diferentes grupos de edades.

Niveles de HbA1c no esperados pueden encontrarse en personas que recibieron recientemente una transfusión de sangre o glóbulos, o con un conteo subnormal de hematíes, como en los individuos con anemias crónicas (déficit de hierro, déficit

de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, drepanocitosis, paludismo, pérdida de sangre crónica, o alguna otra condición que cause muerte prematura de las células rojas). Asimismo, niveles de HbA1c más altos de lo esperado se relacionan con un mayor tiempo de vida del hematíe (sujetos esplenectomizados (extirpación quirúrgica del bazo), con deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico).

Por tratarse de una simple determinación, la HbA1c revela mayor información sobre el estado metabólico (glucémico) del paciente que la glucemia en ayunas, sin embargo esta última sigue siendo determinante para la decisión de modificaciones en el tratamiento. Se recomienda, al igual que otras asociaciones, que la hemoglobina glucosilada se realice al menos 2 veces al año en pacientes con un control glucémico estable, y trimestral en aquellos en los que ha sido necesario modificar tratamiento, o en los que no alcanzan las metas para el control glucémico.

Cuando se cambia el tratamiento dietético o farmacológico se recomienda esperar al menos 6 semanas para repetir la determinación de la hemoglobina glucosilada, asumiendo que el paciente tenga un conteo de hematíes dentro de límites normales. En los casos de pacientes con anemia de cualquier etiología, se recomienda como alternativa la prueba de fructosamina (o albúmina glicada), que muestra el control metabólico de las últimas 2 a 3 semanas.

Los expertos concluyen que aquellos individuos cuyo nivel de HbA1c sea superior o igual al 6 % pero menor del 6,5 %, pueden ser considerados sujetos con riesgo elevado a la progresión de DM.

De acuerdo con las Recomendaciones del Comité Internacional de Expertos para el diagnóstico de diabetes:

La determinación de HbA1c es un método preciso en la detección de hiperglucemia crónica, se correlaciona con el riesgo de aparición de complicaciones crónicas.

El ensayo de HbA1c tiene numerosas ventajas sobre la determinación de glucemia por el laboratorio. La DM puede ser diagnosticada cuando los niveles de HbA1c sean mayores a 6,5 %. El diagnóstico debe ser confirmado con una segunda

determinación de hemoglobina glucosilada, la cual no es necesaria si el paciente manifiesta síntomas y existen niveles de glucosa en plasma e 11,1 mmol/L (menores a 200 mg/dL).

En los pacientes con hemoglobinopatías o niveles anormales de eritrocitos se recomienda para el diagnóstico de DM el uso de métodos tradicionales (glucemia en ayunas al azar).

En cuanto a los estados calificados como prediabetes, al profundizar los datos del reporte del Comité de Expertos (2008)⁴, aquellos sujetos con valores de HbA1c de 5,6 % a 6,4 % pudieran ser considerados como prediabéticos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se concluye que la HbA1c, es un examen de gran valor en el monitoreo del control glucémico de los últimos 3 meses en personas diabéticas y prediabéticas. Además, constituye una herramienta más a tener en cuenta dentro de las pruebas que se utilizan para realizar el diagnóstico de personas con DM y a identificar individuos con alto riesgo de padecer esta enfermedad.

4.4 Tratamiento farmacológico

Los objetivos para la aplicación de un tratamiento (farmacológico y no farmacológico) para la diabetes son aliviar los síntomas de hiperglucemia (fatiga, poliuria, etc.) y prevenir o reducir las complicaciones agudas y crónicas propias de la enfermedad. De manera tal que si los objetivos son cumplidos, se traduce en un mejor pronóstico, esperanza y calidad de vida de los pacientes.

4.4.1. Insulina

La insulina es la base de tratamiento de muchos individuos con DM2. Puede administrarse intravenosa, intramuscular o subcutánea. Ésta última es más común en el tratamiento a largo plazo.

Se clasifican con base en su duración. Las de acción corta y las de acción prolongada.

a) Insulina regular de acción corta. Debe inyectarse de 30 a 40 minutos antes de los alimentos.

b) Análogos de insulina de acción corta. Estos análogos se absorben con mayor rapidez, pues se ha descubierto que las modificaciones en las posiciones de los aminoácidos pueden modificar su perfil farmacocinético.

Dentro de este grupo encontramos la insulina lispro y la insulina aspártica.

La insulina lispro, una vez aplicada se disocia en monómeros de manera casi instantánea. Se absorbe rápidamente y la duración de su acción es corta; mientras que la insulina aspártica se disocia con rapidez pero tiempo después de la inyección.

Otros análogos de insulina son la insulina glulisina y detemir.

c) Insulina de acción prolongada. La Insulina Neutral Protamina Hegedorn (NHP) es una suspensión de insulina con natural con zinc y protamina en un amortiguador de fosfatos. Su absorción y acción es prolongada. Por lo regular se administra una vez al día o dos veces si se combina con otra de acción corta.

La insulina glargina ha mantenido un perfil de absorción uniforme y proporción aún mejor proporción por 24 horas²⁵.

- Dosis

La administración de insulina varía de sujeto a sujeto, según la gravedad, la forma de vida, la dieta y la sensibilidad individual.

La dosis por lo general es de 0.5 a 0.7 UI/kg de peso corporal por día. Varios regímenes incluyen mezclas de insulina administradas en dos o más inyecciones. Un régimen eficaz incluye la administración de insulina de acción prolongada antes del desayuno o antes de ir a dormir, así como inyecciones preprandiales de insulina de acción corta.

Cuando se emplea la insulina como tratamiento de la diabetes, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un importante descenso de la cantidad de glucosa en la sangre. El paciente puede advertir media hora posterior a su administración sensación profunda de astenia, hambre, sed, temblores, sudoración, cefalea, náuseas, calambres, delirio e incluso puede llegar al coma. Además de todo pueden presentarse fenómenos alérgicos locales y generales como eritema, edema o prurito. Alteraciones más específicas pueden ser en las administraciones más prolongadas, tales como lipodistrofia insulínica con zonas de atrofia o hipertrofia de la grasa subcutánea, aumento de la hidrofilia muscular que se manifiesta en eritema facial.

Un peligro importante es la aparición del efecto de Somogy, esto es, el hecho de que a dosis de insulina superiores a las que realmente necesita el paciente, agravan la diabetes volviéndola más inestable (parece ser que es debido a que la acción de estímulo de la hipoglucemia insulínica ejercida sobre el eje hipofisoadrenal).

Un aspecto interesante es el hecho de que la insulina intensifica la acción de algunos fármacos. La insulina hace más permeable la membrana celular a sustancias como la recerpina, la hidracida del ácido isonicótico, la clorpromacina, el salicilato sódico, la morfina, entre otras.

Otros factores que modifican la absorción de insulina son el flujo sanguíneo subcutáneo, tabaquismo, actividad muscular regional en el sitio, profundidad de la inyección y la misma técnica de aplicación. Es recomendable rotar los sitios de inyección del fármaco.

La situación se agrava cuando frente al estado de emergencia se suspende erróneamente la terapéutica con insulina o sulfonilureas y finalmente es reducida o suspendida la alimentación glucídica, cuando por el contrario se debe de adecuar la dieta a la nueva condición metabólica.

4.4.2 Secretagogos de insulina e hipoglucemiantes orales. Sulfonilureas.

También llamados Moduladores de K_{ATP} . Todas son arilsulfonilureas sustituidas. Existen las de primera generación (tolbutamida, tolazamida y clorpropamida), pero no se utilizan en el tratamiento de DM2. Las de segunda generación son hipoglucemiantes y dentro de las más potentes se encuentran la glibenclamida, glipizida y glimepirida.

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse a un sitio específico en el complejo de conductos de K_{ATP} en la célula beta e inhiben su actividad. La inhibición de dicho conducto provoca la despolarización de la membrana celular y una serie de eventos que conducen a la secreción de insulina.

Las sulfonilureas también pueden reducir la eliminación de insulina en el hígado. En los meses iniciales del tratamiento las concentraciones de insulina plasmática en ayuna y la respuesta de la hormona a la exposición a glucosa están incrementadas. Con la administración crónica, disminuyen las concentraciones circundantes de insulina con respecto a las iniciales, pero a pesar de estas reducciones, se mantienen concentraciones de glucosa plasmática reducidas. No hay una explicación clara, pero posiblemente se deba a que la hiperglucemia crónica por sí misma afecta la secreción de insulina.

La absorción de las sulfonilureas se lleva a cabo en el tubo digestivo. En plasma están unidas a proteínas, principalmente albúmina. Sus efectos hipoglucemiantes se manifiestan por 12 a 24 horas, es metabolizada en hígado y eliminada en orina, por lo que resulta conveniente un ajuste de dosis en casos de insuficientes hepática o renal.

- Interacciones.

Medicamentos que inducen o inhiben las isoenzimas CYP450 2C9, 2C19 y 3A4. El efecto hipoglucemiante se ve potenciado por insulina y otros antidiabéticos (orales), inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos y hormonas sexuales

masculinas, azapropazona, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, oxifenbutazona, ácido para-aminosalicílico, pentoxifilina (dosis parenteral alta), fenilbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfonamidas, agentes simpatolíticos (como son los b-bloqueadores y guanetidina), tetraciclinas, tritocualeno, trofosfamida. En estudios de laboratorio sugieren que puede elevar las enzimas pancreáticas.

- **Contraindicaciones.**

Está contraindicado en casos de cetoacidosis, coma o precoma diabético, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30mL/min), insuficiencia hepática importante, pacientes embarazadas.

- **Dosis.**

2.5 mg a 5 mg de glibenclamida una vez al día. Se recomienda no exceder 15mg al día

Glipizida: 2.5 y hasta 15mg por día-, mientras que la dosis para glimepirida recomendada es de 1 a 4mg por día.

4.4.3 Moduladores de los conductos de K_{ATP} no sulfonilureas.

- a) Repaglinida. Es un secretagogo oral de insulina del grupo de las meglitidas. Es derivado del ácido benzoico sin relación estructural con las sulfonilureas. Es metabolizado en hígado principalmente, y un 10% en riñón.
- b) Nateglinida. Derivado de la d-fenilalanina. Favorece una secreción más rápida pero menos sostenida. El principal efecto terapéutico es la reducción de las elevaciones postprandiales de la glucemia en pacientes con DM2. Igualmente se metaboliza principalmente en hígado y un 16% en riñón.

4.4.4. Activadores de A_{MPK} y PPAR_γ.

La metformina es el único fármaco del grupo de las biguanidas disponible hasta hoy.

Incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK). Esta proteína una vez activada (cuando se reducen las reservas de energía de la célula) estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo, reduce la lipogénesis y la gluconeogénesis. Todo esto da como resultado un incremento en el almacenamiento de glucógeno en el músculo estriado, menores tasas de producción de glucosa en hígado y aumento en la sensibilidad a la insulina con reducción de glucemia.

La metformina tiene pocos efectos en estadios de normoglucemia y no afecta la liberación de insulina, por lo que rara vez ocasiona hipoglucemia.

A la fecha es el hipoglucemiante más utilizado. Es eficaz su uso tanto en monoterapia como combinado con casi cualquier otro tipo de tratamiento. La dosis recomendada es de 0.5 a 1g cada 12 horas, con una dosis máxima de 2,500mg. Adicionalmente, varios estudios sugieren que la metformina ayuda a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Efectos secundarios y reacciones adversas.

Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales. Del 10 al 24% de los pacientes que inician tratamiento, experimentan náusea, indigestión, dolor abdominal, distensión o diarrea.

El uso de metformina se asocia con la reducción de 20% a 30% de las concentraciones de vitamina B₁₂.²² La mayoría de los eventos gastrointestinales desaparecen con el tiempo y el uso continuo.

Se le ha asociado con acidosis láctica, aunque muchos casos también están asociados a pacientes con insuficiencia renal.

El uso de metformina es seguro para pacientes con insuficiencia renal, sólo hasta que la depuración de creatinina se encuentra por debajo de 50mL/min. Es importante evaluar la función renal antes del inicio de tratamiento con metformina, y realizar evaluación de ésta al menos una vez por año una vez iniciado el tratamiento.

4.4.5 Tiazolidinedionas

Las Tiazolidinedionas son ligandos del receptor activador de la proliferación del peroxisoma γ (PPAR γ), un grupo de receptores hormonales que participan en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos³¹.

Al la fecha la tiazolidinediona disponible en el mercado es la pioglitazona.

Una de las respuestas de la activación de PPAR γ es el incremento de la sensibilidad a la insulina en varios tejidos, así como el incremento de la captación de glucosa. Además de esto, también afectan el metabolismo de los lípidos. Reducen las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos al incrementar la eliminación y reducir la lipólisis. También causan desplazamiento de las reservas de triglicéridos de los tejidos no adiposos a los adiposos, y de los depósitos adiposos viscerales a los subcutáneos.

El PPAR γ se expresa en el tejido adiposo y con menor expresión en las células cardíacas del músculo estriado y del músculo liso, células de los islotes β , macrófagos y células del endotelio vascular.

Por tales acciones sobre el metabolismo de los lípidos y otros efectos beneficiosos en los marcadores de la inflamación, coagulación y función endotelial, se espera que las tiazolidinedonas reduzcan las complicaciones macrovasculares y la resistencia a la insulina

Las tiazolidinedonas se absorben a las 2 ó 3 horas de haber sido ingeridas, y por tanto la absorción no se ve afectada por los alimentos. Son metabolizadas en hígado a través de CYP hepáticos y pueden ser administradas a pacientes con insuficiencia renal.

El uso concomitante con gemfibrozilo (tratamiento indicado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave) puede incrementar casi al doble las concentraciones de tiazolidinedonas e impedir su metabolismo.

- Dosis.

La dosis inicial de pioglitazona es de 15mg a 30mg, siendo la dosis máxima hasta de 45mg por día. Los efectos máximos sobre la homeostasis de la glucosa se logran de manera gradual.

- Efectos secundarios e interacciones.

Los más comunes son el incremento de peso y el edema.

La exposición a tales fármacos en estudios clínicos a largo plazo, se asocia con incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca casi al doble²⁵.

Evidencias recientes sugieren que el uso de rosiglitazona, mas no pioglitazona, incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto al miocardio y apoplejías). La European Medicines Agency suspendió del comercio europeo cualquier preparado con rosiglitazona.

En general la rosiglitazona y la pioglitazona se asocian con disminución de transaminasas.

4.4.6. Fármacos basados en GLP-1

Las incretinas son hormonas gastrointestinales que se liberan después de los alimentos y estimulan la secreción de insulina. Las dos incretinas mejor conocidas son las GLP-1 y GIP. GIP no es eficaz para liberar insulina y para reducir la glucemia de personas con DM2.

GLP-1 es un producto derivado del proglucagon. GLP-1 estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el consumo de alimentos; sin embargo el GLP-1 se inactiva una vez ingresado al organismo mediante la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) con semivida plasmática de 1 a 2 minutos, por lo que el péptido natural por sí mismo no es útil como fármaco.

La estrategia consiste en el desarrollo de péptidos agonistas del receptor GLP-1 resistentes a DPP-4 y la creación de inhibidores moleculares pequeños de DPP-4.

A la fecha hay dos agonistas de GLP-1 aprobados para su uso: la exenatida-4 sintética y la liraglutida.

Los receptores de GLP-1 se expresan en las células β , células del sistema nervioso central y periférico, corazón y vasos sanguíneos, riñón, pulmones y mucosa gastrointestinal.

La exenatida se administra en inyección subcutánea varias veces al día, antes de los alimentos. Alcanza concentraciones máximas a las 2 horas. Se metaboliza principalmente por filtración glomerular con proteólisis y reabsorción tubular mínima.

La liraglutida se administra vía subcutánea una vez al día alcanzando concentraciones máximas a las 12 horas. La eliminación es dependiente de proteínas plasmáticas.

- Efectos secundarios e interacciones.

Efectos secundarios gastrointestinales, náusea (alrededor del 40% de los pacientes). Suelen ceder con el paso del tiempo.

Los agonistas de GLP-1 suelen alterar la farmacocinética de los anticonceptivos. Es poco común la hipoglucemia.

No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min. No se recomienda un reajuste de dosis por problemas renales.

4.4.7 Inhibidores de DPP-4

Los más comercializados son la sitagliptina y la saxagliptina.

El DPP-4 es una serina proteasa con distribución en todo el cuerpo. Se expresa en células endoteliales, en la superficie de linfocitos T y en forma circulante. Aunque existen muchos sustratos potenciales para esta enzima, parece ser decisiva para la desactivación de la GLP-1 y GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa; péptido de inhibidor gástrico). Al inhibirse la DPP-4 se incrementan las concentraciones plasmáticas de GIP y GLP-1 activos, lo que se asocia con incremento en la secreción de insulina, disminución en las concentraciones de glucagon y mejoría en la hiperglucemia posprandial y en ayuno. La inhibición de DPP-4 no parece tener efectos directos sobre la sensibilidad a la insulina, motilidad gástrica o saciedad; y su tratamiento crónico no conlleva a un aumento de peso corporal. Su uso reduce en un 0.8% las concentraciones de HbA_{1c}.

Su absorción se lleva a cabo en intestino delgado y generalmente no se unen a proteínas. Se excretan sin mayores cambios mediante orina, y puede usarse a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal.

- Dosis

Sitagliptina: 100mg una vez al día

Saxagliptina: 5mg dos veces al día. Puede reducirse la dosis a 2.5 cuando se administra con potentes inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, atazavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodina, nelfinavir, saquitavir y telitromicina).

- Efectos secundarios e interacciones farmacológicas.

No existen efectos adversos consistentes detectados en los estudios clínicos.

4.4.8 Otros fármacos hipoglucemiantes

- Acarbosa, miglitol y voglibosa. Los inhibidores de la glucosidasa α reducen la absorción intestinal de almidón, dextrinas, y disacáridos al inhibir la acción de glucosidasa α . Esto evita el incremento súbito de las concentraciones de glucosa. Dichos fármacos también incrementan la liberación de la hormona glucoreguladora GLP-1 hacia la circulación. Son eliminadas en el riñón y los efectos secundarios más notables con flatulencia, diarrea y distensión abdominal. No suelen provocar hipoglucemia. Están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal fase 4.
- Pramlintida. El péptido amiloide de los islotes (amilina) se secreta junto con la insulina. Se ha desarrollado una forma sintética del péptido con varias modificaciones para mejorar la biodisponibilidad. A esta forma se le nombró pramlintida. La activación del receptor de amilina causa reducción en la liberación de glucagón, retraso del vaciamiento gástrico y saciedad. Se administra vía subcutánea antes de los alimentos. No se une a proteínas plasmáticas y su vida media es de 50 min. Se metaboliza y elimina principalmente por riñón. La dosis es de 0.6mg hasta un máximo de 1.2mg. Los efectos secundarios más comunes son náuseas e hipoglucemia. Se recomienda disminuir la dosis en un 30% de insulina al incluir la pramlintida. Puede ser utilizada en personas con enfermedad renal moderada (depuración de creatinina mayor a 20ml/min.). reduce hasta en 0-5% los niveles de HbA_{1C} y produce reducción de peso.

- Resinas fijadoras de ácidos biliares. (Colecevelam). Partiendo del principio de que en las personas con DM2 el metabolismo de ácidos biliares es anormal, hay reportes en donde las resinas fijadoras de ácidos biliares reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa en individuos diabéticos. También pueden reducir la absorción intestinal de glucosa, aunque no existe evidencia directa de este efecto. La dosis de colecevelam es de 2 tabletas de 650mg dos veces al día. Es absorbido en tubo digestivo. Los efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal. Puede incrementar las concentraciones plasmáticas de triglicéridos

4.5 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de la DM2 y de la HAS es de tipo integral. Si bien los medicamentos son cruciales para su tratamiento, las indicaciones no farmacológicas optimizan la respuesta del paciente.

Se recomienda la autovigilancia de la glucemia en los siguientes casos: cuando hay que incrementar la vigilancia debido a otras enfermedades intercurrentes; si se modifican las dosis de los hipoglucemiantes, para sensibilizar al paciente sobre su tratamiento, sobre la influencia de los hábitos alimentarios y sobre los efectos del ejercicio físico. El papel del farmacéutico consiste en sensibilizar al paciente para que tome en consideración los consejos dietéticos y motivarlo a que practique algún ejercicio físico de forma habitual, así como practicar regularmente una autovigilancia de la glucemia.¹²

- Recomendaciones generales

Insistir sobre llevar a cabo la autovigilancia de la glucemia a las horas importantes del día: por la mañana en ayunas y al final de la tarde; en una situación estabilizada es suficiente y correcto hacer un control una o dos veces por semana, pero en una situación inestable (cambios de tratamiento, infecciones recurrentes) hay que hacerlo diariamente.

- Vigilar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con una frecuencia de 3 a 4 meses. El objetivo es conseguir un valor igual o menor al 6.5%
- Determinar la creatininemia y proteinuria una vez al año, si la proteinuria es negativa, es conveniente evaluar la microalbuminuria una vez al año.
- Hacer un electrocardiograma una vez al año.
- Hacer un estudio oftalmológico en el momento del diagnóstico y una vez al año.
- Aconsejar la actividad física regular. El ejercicio juega un papel clave en el tratamiento de la DM ya que mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la captación y la utilización no oxidativa de la glucosa en el músculo. Reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular por efecto positivo que ejerce en los lípidos y el miocardio, al disminuir las VLDL, los TG, la TA y al aumenta el HDL y el gasto cardiaco. El ejercicio es esencial para mantener el peso corporal a largo plazo, en especial en sujetos mayores y ancianos, ya que para su control necesitan paulatinamente menos dosis de insulina o hipoglucemiantes.
- Evitar saltarse las comidas. Las recomendaciones alimenticias para los diabéticos no difieren de manera esencial a las de la población en general, salvo que existan condicione especiales como nefropatía o alguna otra enfermedad no relacionada. El alto consumo de carbohidratos, produce menor colesterol total y aumenta los triglicéridos.²³ La carne, especialmente la roja, así como la leche y sus derivados, son los que más grasa de tipo saturada contienen. La nueva pirámide alimenticia recomienda el uso de carbohidratos de granos enteros, es decir, arroz, pan y cereales de tipo integral y aceite de tipo vegetal. Continúa en ascenso las verduras y frutas.
- Beber agua con regularidad a los largo del día.
- Como parte del tratamiento se debe incluir educación, plan nutricional, hipoglucemiantes y sensibilizadores de insulina.

Educación. Es un aspecto fundamental del tratamiento de la DM y la meta es proporcionar al enfermo los conocimientos, habilidades y motivación necesaria para incorporar el manejo de su padecimiento en su vida diaria. Se debe incluir

además, información sobre la alimentación, práctica de ejercicio y hacer énfasis sobre los hábitos sanos en relación con el desarrollo de las complicaciones.

Manejo nutricional. La meta es:

- Alcanzar una glucemia lo más próxima a la normal
- Lograr niveles óptimos de lípidos séricos
- Mantener o alcanzar un peso ideal o cercano al ideal
- Prevenir las complicaciones agudas y crónicas.

4.6 Complicaciones propias de la enfermedad

De acuerdo al tipo de complicación se dividen en agudas y crónicas.

4.6.1 Complicaciones agudas.

a) Cetoacidosis diabética.

La cetacidosis diabética (CAD) es la expresión clínica aguda de una severa deficiencia de insulina. Es la segunda urgencia endocrinológica después de la hipoglucemia. Representa el 8 al 28% del total de causas de hospitalización por DM.²³ Cuando la glucosa no está disponible, se metaboliza la grasa en su lugar. A medida que las grasas se descomponen, se forman las moléculas llamadas cuerpos cetónicos, que son cetoácidos (cetonas y ácidos carboxílicos) que se acumulan en la sangre y la orina. En niveles altos, los cuerpos cetónicos son tóxicos.

El déficit absoluto o relativo de insulina, tiene como consecuencia el aumento del catabolismo proteico, la disminución de la lipogénesis y el aumento de la gluconeogénesis hepática y muscular con hiperglucemia severa.

Aunque predomina en los casos de DM1, alrededor del 10% de los casos corresponden a DM2.

b) Odontológicas.

Un mal control de la diabetes incrementa el riesgo de inflamación de las encías (gingivitis) y facilita con ello la pérdida de dientes, promoviendo además el debilitamiento del soporte óseo de los mismos, afirmaron especialistas del IMSS.

Especialistas en Odontología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Jalisco, señalaron que un exceso de glucosa circulante en sangre, se traduce en que nueve de cada 10 personas diabéticas tengan pérdida prematura de piezas dentales. Se debe a que dicho excedente incrementa la producción de citocina, sustancia que promueve la inflamación de las encías. Señalaron que es una realidad que las personas acuden al dentista especialmente cuando sienten dolor y al solicitar análisis clínicos de los pacientes, cuatro de cada 10 presentan alteraciones en sus niveles de glucosa circulante, es decir, desconocían ser diabéticos hasta ese momento.

En este punto resaltaron que otra de las repercusiones de la diabetes se traduce en problemas de la coagulación, de ahí que el abordaje odontológico de estas personas, máxime cuando se trata de alguna extracción, debe ser sumamente cuidadoso.

Antes de intervenirlo, se debe buscar que la persona esté controlada en sus niveles de azúcar, además de proporcionarle tratamientos farmacológicos para reducir el riesgo de infecciones debido a que, también por la diabetes, tienden a desarrollarlas más fácilmente.

Asimismo, a una persona diabética difícilmente se le pueden colocar implantes fijos, debido a que el daño generalmente ya afectó la estructura ósea donde se asientan los dientes, por lo que se opta por prótesis removibles, que deben ser revisadas por lo menos dos veces al año.

- c) Hipoglucemia. La hipoglucemia es la urgencia endocrinológica más común. Algunos autores consideran hipoglucemia cualquier cifra menor a 40mg/dL. En adultos se resume en la triada de Whipple que incluye los siguientes signos y síntomas:

- Nivel de glucosa plasmática o capilar menor a 50mg/dL
- Presencia de síntomas transitorios como sudoración, palpitaciones, temblor, ansiedad y sensación de hambre.
- Desaparición de los síntomas referidos tras la rápida ingestión de azúcar.

Esta definición es precisa, pero no considera el umbral glucémico individual, el cual es variable y depende de factores diversos¹⁸. Puede a su vez clasificarse en:

Hipoglucemia leve: episodio caracterizado por manifestaciones adrenérgicas (taquicardia, temblores, diaforesis) y/o gluconeuropénicas (cefalea, vértigo, hambre, confusión).

Hipoglucemia moderada: fase con signos claros de neuroglucopenia con alteración de la coordinación, somnolencia y confusión.

Hipoglucemia severa: es la evolución natural de los dos estados anteriores, en la que se manifiestan trastornos de conducta, convulsiones o deterioro neurológico suficiente para que se requiera ayuda externa.

Pese a que la hipoglucemia es más frecuente en DM1, los diabéticos tipo 2 pueden presentarla principalmente por las siguientes causas:

- Exceso de actividad física
- Disminución, omisión o postergación de los horarios de comidas
- Dosis de sulfonilureas mayor a la necesaria
- Ingestión excesiva de alcohol
- Glucemias normales muy estrictas en diabéticos de edad avanzada
- Ingestión de medicamentos que potencian la acción de las sulfonilureas
- Asociación con enfermedad hepática y/o renal.

Como tratamiento de la hipoglucemia, si el diabético se encuentra consciente y con hipoglucemia moderada, se administran de 10 a 20 mg de glucosa en diferentes formas como jugos, chocolates, caramelos, etc.

Por otro lado, hay fármacos que bloquean o encubren la respuesta de la hipoglucemia:

Psicotrónicos: Litio, haloperidol, inhibidores de la MAO.

Antibióticos: cloranfenicol, trimetoprim-sulfanetoxazol, oxitetraciclinas

Antiinflamatorios: salicilatos, fenilbitazona

Varios: probenecid, dextropropoxifeno, quinidina, pentamidina, disopiramida.

4.6.2 Complicaciones crónicas.

a) Enfermedad macrovascular.

En condiciones normales el endotelio mantiene los vasos en un estado de relajación, inhibiendo la actividad trombótica y plaquetaria y limitando el crecimiento del músculo liso vascular. La disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio en los factores de vasodilatación y vasoconstricción, entre las acciones pro y antitrombótica y entre los promotores e inhibidores de la proliferación de la íntima. Clínicamente esta alteración se traduce en vasoconstricción y aterotrombosis. Los factores de riesgo cardiovascular asociados como la HTA, resistencia a la insulina, dislipidemia, DM así como la obesidad y el tabaquismo, provocan desde estadios iniciales, alteración severa en la función endotelial.

b) Enfermedad microvascular.

Comprende la retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Clínicamente la retinopatía diabética (RD) puede clasificarse en no proliferativa y proliferativa.

La RD no proliferativa es el estadio más temprano y es el resultado de la permeabilidad vascular. Se clasifica a su vez en 4 estadios: leve, moderado, severo y muy severo. Los capilares de la retina muestran un engrosamiento de la membrana basal del endotelio y reducción del número de pericitos. Estas alteraciones determinan la presencia de microaneurismas y hemorragias intraretinarias puntiformes, en mancha y en flama, edema de la mácula y exudados duros. El edema macular es la causa más frecuente (10%) de pérdida

visual en los diabéticos y es secundario a la ruptura de la barrera hematorretinaria con escape de líquido y elementos constitutivos del plasma. Los exudados duros constan de acumulo de lípidos o lipoproteínas en las capas profundas de la retina, y se observan como puntos amarillos aislados o confluentes.

Los estadios más severos se caracterizan por la presencia de isquemia, venas en rosario, múltiples exudados cotonosos, anormalidades intrarretinarias y grandes hemorragias en mancha que representan infartos hemorrágicos de la retina.

La RD proliferativa es el estadio final de esta condición degenerativa y compromete seriamente la visión. Puede evolucionar a glaucoma neovascular. Los vasos sangran fácilmente hacia el humor vítreo y en el espacio preretinario causan imágenes referidas como “telaraña”, “flotadores” y “moscas volantes”. Si la hemorragia es masiva, con frecuencia causa pérdida súbita de la visión y la formación de tejido fibroso que puede causar desprendimiento de la retina.

c) Nefropatía diabética (ND).

Es responsable de un tercio de los casos de insuficiencia renal (IR) terminal. El término nefropatía diabética se utiliza en la actualidad para señalar las lesiones microangiopáticas renales. Es una complicación vascular crónica. Se afecta la microcirculación renal y se originan una serie de alteraciones funcionales y estructurales a nivel glomerular que llegan a involucrar también los túbulos. El síndrome crónico se caracteriza por proteinuria persistente, HTA y deterioro progresivo de la función renal.

La hiperglucemia, el factor genético, la ingestión excesiva de proteínas, HAS y algunas alteraciones metabólicas representadas por dislipidemia, intervienen en el proceso. También la pérdida de integridad microvascular resulta en escape de albúmina y otras sustancias por el túbulo renal.

Para el diagnóstico resulta útil la clasificación de Mogensen que consta de 5 etapas. La primera hace referencia a la hipertrofia e hiperfiltración glomerular. El

aumento de tamaño renal así como de filtrado glomerular, coincide con el descontrol metabólico del comienzo de la diabetes, pero son reversibles con el tratamiento intensivo. Después, aparecen lesiones estructurales y sin presencia de microalbuminuria. Esta etapa se caracteriza por un mal control de la glucemia, e hiperfiltración glomerular.

En la nefropatía diabética incipiente o tercera etapa, la membrana basal alterada pierde su capacidad selectiva y el resultado es la proteinuria, al principio en forma de microalbuminuria. Ésta se define como la tasa de excreción de albúmina correspondiente a 30-300mg/24hrs o bien, la relación microalbuminuria/creatinina en una sola micción y es la primera evidencia de daño renal. La identificación de microalbuminuria en el DM2 se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Una posible explicación de esta asociación es que la microalbuminuria sea indicador de cambios funcionales en la pared vascular.

Sin intervención terapéutica, la excreción de albúmina progresa hasta la nefropatía clínica, cuarta etapa, caracterizada por macroproteinuria. La albuminuria y la hipertensión son consecuencias directas de la falla renal y conducen al síndrome nefrótico y a la IR.

La última etapa es la IR terminal. Se caracteriza por disminución severa del filtrado glomerular, HTA con renina baja, disminución de la proteinuria y deterioro de la función renal. Ésta se manifiesta en promedio después de los 20 a 25 años de la diabetes y aproximadamente 7 años después de la aparición de la proteinuria persistente. Durante este tiempo se desarrollan otras complicaciones como la retinopatía proliferativa, HTA, polineuropatía, angiopatía periférica y coronaria, anemia, osteoporosis, hipoaldosteronismo hiporreninémico hasta llegar a la uremia y la muerte, de no aplicarse el tratamiento con diálisis o trasplante renal.

A medida que progresa la ND, disminuyen las necesidades de insulina, aspecto de alerta clínica para su detección y para prevenir la aparición de hipoglucemia. Completarían el estudio la cuantificación de proteínas y la depuración de creatinina.

Por los efectos metabólicos cardio y nefroprotectores, en el diabético, los antihipertensivos de elección son los IECA.

d) Neuropatía diabética.

Entre las complicaciones secundarias a la glucotoxicidad, la neuropatía es una de las primeras en ser detectada y afecta del 60 al 70% de los diabéticos.

El edema que se produce en la membrana basal y el incremento del tamaño y número de las células endoteliales contribuyen a la reducción y obliteración (obstrucción) del lumen capilar. Otra explicación plantea que el exceso intracelular de glucosa es transformado en sorbitol, por activación de la aldosa reductasa. El acumulo de sorbitol interfiere en la función nerviosa a través de cambios osmóticos que causan edema, disminución de mioinositol intracelular, parte fundamental de la bomba sodio-potasio-ATPasa, de la cual depende el potencial de la membrana. El déficit de mioinositol influye negativamente sobre la velocidad de conducción nerviosa y se refleja en el cuadro clínico. Por otra parte, la glucosilación de proteínas se lleva a cabo mediante una reacción no enzimática entre el grupo amino terminal de éstas últimas y la glucosa, formando productos finales glucosilados que alteran significativamente la función tisular.

La neuropatía diabética se clasifica en:

- Neuropatía distal, difusa o polineuropatía simétrica (PS) sensitivo-motora distal.

Inicia regularmente con una hiposensibilidad simétrica en extremidades inferiores. La queja más frecuente es incomodidad y dolor en los pies y piernas, incluyendo sensación de hormigueo, de entumecimiento y ardor. Estos síntomas empeoran durante la noche.

La PS avanza y los cambios motores en pies y manos se hacen evidentes. Paulatinamente se altera la coordinación de movimientos finos de las manos, la incapacidad para ciertos movimientos, así como lesiones involuntarias de los dedos, tropezones y golpes en los pies.

- Neuropatía motora proximal de las extremidades inferiores

Es probablemente debida a la lesión vascular del plexo lumbar. Es una rara complicación que involucra los músculos pélvicos y se manifiesta con dolor y debilidad.

Se llega al diagnóstico clínico por la disminución de los reflejos osteotendinosos y menor percepción de la vibración, para la evaluación de ésta última, la biotensiometría es el método más rápido y sensible, además de específico.

Se valora la neuropatía sensitiva por medio de monofilamentos de nylon que se aplican en las áreas con mayores riesgos de úlceras (dedos de pie, primero metatarsos y talón).

La neuropatía con síntomas severos requiere de analgésicos como ibuprofeno 60mg qid, sidulac 200mg bid, tramadol, etc. Mejoran la sintomatología pero aumentan los riesgos de nefropatía.

e) Otras.

- Hipoacusia.

Aunque las causas de la sordera súbita pueden atribuirse a varias razones, la doctora Dolores Erandi González Palacios, experta del Centro Multidisciplinario de Diabetes San Rafael, en la Ciudad de México indica que factores de riesgo como edad avanzada, cambios de altitud y presión atmosférica, la diabetes mellitus y la arterioesclerosis, además del estrés quirúrgico y la anestesia general, podrían estar relacionados con dicho problema.

La doctora Erandi González Palacios, reiteró que si bien la hipoacusia no es una complicación propia de quien padece diabetes, cuando llega a presentarse el único problema trasciende en el primer tratamiento prescrito para los pacientes porque puede contener esteroides, que incrementan los niveles de glucosa en sangre.

- Úlceras.

Principalmente en los pies. La disminución de sensibilidad asociada a insuficiencia vascular, aumenta el riesgo de lesiones, infecciones y traumatismos. Como medida preventiva es imprescindible instruir al paciente sobre la higiene e inspección diaria de pies y calzado.

- Neuropatía visceral o autónoma. (NA)

Aumenta numerosos órganos y sistemas, incluyendo glándulas sudoríparas, médula adrenal, pupilas, aparato cardiovascular, digestivo y genitourinario. No existe tratamiento específico.

La NA afecta el tracto gastrointestinal y las manifestaciones clínicas van desde la dispepsia inespecífica, hasta la incontinencia fecal. Los síntomas de reflujo son particularmente frecuentes, ya sea por la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, o secundarios a gastroparesia, o bien, a una combinación de ambos.

Otra manifestación incluye la disminución de la absorción de los fármacos, pérdida de peso inexplicable, desnutrición, neumonía por aspiración, esofagitis por candidiasis.

También se presenta diarrea, la cual puede ser multifactorial. Entre los diversos mecanismos se menciona la dismotilidad del intestino delgado, proliferación bacteriana, mala absorción de ácidos biliares, insuficiencia pancreática exócina o elevación de glucagon, somatostatina o polipéptido pancreático. La constipación también es común.

No existe un tratamiento específico para las diferentes manifestaciones de la enteropatía diabética y en la mayoría de los casos se maneja de manera sintomática.

- Sistema genitourinario.

Los signos tempranos de una disfunción vesical o vejiga nerogénica son la disminución de la sensación consiente de vejiga llena y una reducción en la

frecuencia de las micciones. El diagnóstico se realiza por medio de una sonda o ecosonografía demostrando orina residual.

Como tratamiento se le indica al paciente realizar una micción cada 4 horas con o sin estímulo o bien, el uso de parasimpáticos como el betanecol. De esta forma se reduce el riesgo de infecciones urinarias que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal.

- Disfunción sexual.

La DM causa disfunción sexual en el 30% de las mujeres y en el 50% de los hombres por alteración selectiva del sistema nervioso para simpático. En el sexo femenino, su papel no es muy claro y no ha sido muy estudiado.

En promedio, la disfunción eréctil (DE) afecta del 50 al 70% de la población masculina con DM.

La etiología es multifactorial, ya que participan el sistema nervioso simpático y parasimpático, el endotelio, el músculo liso y la disminución de la activación colinérgica del proceso eréctil. La acetilcolina actúa sobre el endotelio vascular del pene, liberando óxido nítrico y prostaciclina, las cuales en la DM son de escasa cantidad. Por otra parte, la actividad no adrenérgica, no colinérgica es contrarrestada por el bajo contenido de VIP neurotransmisores y vasodilatadores peneanos.

En la actualidad sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) y tadalafil (Celis) son una solución satisfactoria en muchos casos en DM2, por sus resultados y pocas reacciones adversas. Estos fármacos son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, responsable de las bajas concentraciones de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos.

5. Hipertensión arterial sistémica (HAS)

Las enfermedades cardiovasculares son la causa número uno de muerte tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Su morbilidad además de frecuente, la derrama económica en la salud pública también es alta. Tan sólo en México, el costo anual por hipertenso en la Seguridad Social durante el año 2000

correspondió a \$1 067 en el escenario promedio y de \$3 913 en el escenario extremo. El gasto anual en hipertensión arterial equivale a 13.95% del presupuesto destinado a la salud y a 0.71% del PIB¹⁴

Se conoce su extraordinaria relación con la edad, dislipidemia, obesidad y trastornos del metabolismo de carbohidratos, incluyendo intolerancia a la glucosa y diabetes.

5.1 Definición y patogenia

Tanto el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNCVII) de 2003 como el Informe de la OMS del mismo año consideran como límites de la normalidad una Presión Arterial Sistólica (PAS) de 140 mmHg ó superior y/o una Presión Arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg ó superior, en personas no tratadas con fármacos antihipertensivos.

El JNC VII define como “pre-hipertensos” aquellos pacientes que tienen una PAS de 120-139 mmHg y/o una PAD de 80-89 mm Hg, diferenciando como “borderline” sólo las situadas entre PAS de 130-139 mmHg y PAD 85-89 mmHg (definida como “normal-alta” por la Sociedad Europea de Hipertensión).

La medida de presión arterial (PA) nos informará sobre la presencia de HTA cuando en un adulto en posición de sentado o acostado, en ausencia de esfuerzo físico o intelectual, sin experimentar ansiedad ni dolor, sin fumar, y fuera del embarazo en el caso de las mujeres, las cifras tensionales obtenidas con esfigmomanómetro sean superiores a 130/85 mmHg.¹²

Aunque la distribución de la presión arterial (PA) en la población y su relación con el riesgo cardiovascular son continuos, los médicos han utilizado en su práctica asistencial una definición operativa (valores de PA mayores o iguales a 140/90 mmHg) de HTA como ayuda para decidir a quién tratar.

Tabla 2. Clasificación de la presión arterial en adultos.¹⁶

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	≤120	≤80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA grado 1 (leve)	140-159	90-99
HTA grado 2 (moderada)	160-179	100-109
HTA grado 3 (grave)	≥180	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	≤90

5.4 Patogenia y factores de riesgo.

Además de la edad, a continuación se enlistan otros factores de riesgo asociados, en donde también la DM2 tiene un lugar, con una glucemia en ayunas ≥126 mg/dl o una glucemia posprandial > 198 mg/dl. También se mencionan las lesiones en órganos diana y las enfermedades clínicas asociadas¹⁶:

Tabla 3. "Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005".

Factores de riesgo para enfermedad Cardiovascular	Lesión de órgano diana	Enfermedades clínicas asociadas
<ul style="list-style-type: none"> -Valores de PAS y PAD -Edad (varones > 55 años o mujeres > 65 años) -Tabaquismo -Dislipemia (colesterol total > 250 mg/dl. LDL > 155 mg/l HDL < 40 mg/dl en varones o < 48 mg/dl mujeres) -Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años o mujeres < 65 años) -Obesidad abdominal (perímetro abdominal \geq 102 cm en varones o \geq 88 cm en mujeres) -Proteína C reactiva \geq 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> -Hipertrofia ventricular izquierda -Aumento leve de la creatinina plasmática (varones 1,3 a 1,5 mg/dl o mujeres 1,2 a 1,4 mg/dl) -Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina \geq 22 mg/g en varones o \geq 31 mg/g en mujeres) -Signos ecográficos de engrosamiento de la pared arterial (grosor íntima-media carotídea \geq 0,9 mm) o detección de placas ateroscleróticas 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad cardíaca: infarto de miocardio, angina de pecho, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca -Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio -Enfermedad renal Nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina plasmática en varones > 1,5 mg/dl o en mujeres > 1,4 mg/dl) -Arteriopatía periférica -Retinopatía hipertensiva (hemorragias, exudados o edema de papila)

5.3 Diagnóstico

El diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas.

La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2 o 3) según el valor de la PAS (presión arterial sistémica).

HTA: hipertensión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica.¹⁶

Todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, incluyendo la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal están más fuertemente relacionadas con la PA sistólica (PAS) que con la diastólica (PAD) en ambos sexos. Un análisis más detallado ha mostrado que a partir de los 50 años la PAS superior a 140 mmHg se comporta como un factor de riesgo cardiovascular más potente que la PAD.

- Método

La medida de la PA es una de las exploraciones médicas más repetida y, sin embargo, se realiza con un escaso cumplimiento de las recomendaciones. Las dificultades para medir la PA de un paciente derivan de su variabilidad, relacionadas sobre todo con la actividad física y mental, de las limitaciones en la exactitud de la medida indirecta, con el propio observador como mayor fuente de inexactitud y de la reacción de alerta a la toma de la PA.

- Medida de presión arterial en el entorno clínico.

La técnica de referencia de medida de PA es la toma en consulta mediante esfigmomanómetro de mercurio. Debe realizarse con el sujeto en reposo físico y mental.

El objetivo es obtener una medida basal de la PA en reposo psíquico y físico. Las condiciones en la que debe estar el paciente son:

- Relajación física.

- Evitar ejercicio físico previo
- Reposo durante al menos 5 minutos antes de la medida
- Evitar actividad muscular isométrica: espalda y brazos apoyados, piernas no cruzadas.
- Evitar medir en casos de incomodidad, vejiga llena, etc.
- Relajación mental

Circunstancias a evitar

- Consumo previo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos
- Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica/emocional
- Tiempo prolongado de espera antes de la visita

Condiciones del equipo

- Dispositivo de medida Esfigmomanómetro de mercurio mantenido de forma adecuada
- Manómetro aneroide calibrado en los últimos 6 meses
- Aparato automático validado y calibrado en el último año
- Manguito Adecuado al tamaño del brazo, la cámara debe cubrir el 80% del perímetro
- Disponer de manguitos de diferentes tamaños: delgado, normal y obeso
- Velcro o sistema de cierre que sujete con firmeza

Desarrollo de la medida

- Colocación del manguito. Seleccionar el brazo con PA más elevada, si lo hubiere ajustar sin holgura y sin que comprima.
- Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman¹⁷
- Para el diagnóstico es recomendable cumplir con todos los puntos detallados con anterioridad.

5.4 Tratamiento farmacológico en la hipertensión.

No existe un esquema terapéutico estándar. La elección de un determinado tratamiento depende del tipo de hipertensión, de su severidad, de sus repercusiones, de la edad y de las contraindicaciones o efectos adversos del

medicamento utilizado. El tratamiento pretende disminuir la morbilidad ligada a los accidentes cerebrovasculares, a la insuficiencia cardiaca y a los aneurismas aórticos¹². La terapéutica comprende medidas higiénico dietéticas junto con un tratamiento medicamentoso que tiene como objetivos:

Retomar los valores tensionales a la normalidad (PAS menor a 130mmHg; PAD menor a 85mmHg).

En determinados pacientes, disminuir el riesgo de complicaciones neurológicas o cardiovasculares debido a la HTA.

En la actualidad hay dos organismos internacionales con puntos de vista diferentes al respecto. American Joint National Committee (JNC) VI quien argumenta que hacen falta más estudios prospectivos antes de poder considerar a algún tipo de medicamento como el de primera elección, por lo que recomienda el uso de diuréticos y bloqueadores beta, sin complicaciones. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud y la International Society of Hypertension (OMS-ISH), indica que no importa el tipo de fármaco utilizado siempre y cuando la presión arterial se mantenga atenuada durante un tiempo significativamente alto.⁸

La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Los fármacos disminuyen la presión arterial al actuar en uno u otro de los factores mencionados o en ambos. Pueden disminuir el gasto cardiaco al inhibir la contractibilidad del miocardio o aminorar la presión del llenado ventricular por medio de acciones en el tono venoso, o por medio de efecto en los riñones.

5.4.1 Diuréticos

Por definición son fármacos que incrementan la velocidad del flujo de la orina; sin embargo los diuréticos de utilidad clínica son los que también aumentan la excreción de iones sodio (natriuresis) y de un anión acompañante por lo general cloruro.

No hay certeza del mecanismo exacto por el cual los diuréticos disminuyen la presión arterial. Disminuyen el volumen extracelular al interactuar con un co-

transportador del cloruro de sodio sensible a una tiazida, expresado en el túbulo distal contorneado del riñón lo que permite intensificar la excreción de sodio por la orina y con ello disminuir el gasto cardiaco.

A continuación se describen generalidades de la función renal que podrán explicar el mecanismo de acción de los diuréticos.

5.4.1.1 Regulación de la función renal y el volumen muscular

- Anatomía y función renal.

La unidad básica formadora de orina es la nefrona, la cual consta de un aparato filtrador (glomérulo) conectado a una porción tubular larga que reabsorbe y condiciona el ultrafiltrado.

El túbulo proximal está contiguo a la cápsula de Bowman y sigue un trayecto hasta que forma una porción recta que se hunde en la médula renal. Entre la franja interna y externa, el túbulo se convierte en el asa delgada descendente (ADD) que luego forma el asa ascendente delgada (AAD). Entre la unión de la médula externa e interna una vez más cambia al asa ascendente gruesa con 3 segmentos (una porción medular -MTAL-, la porción cortical -CTAL - y un segmento posmacular). En conjunto es conocido como asa de Henle.

La DTL es más permeable al agua pero no a NaCl y urea.

El espesor del asa de Henle tiene contacto con la mácula densa, la cual tiene una ubicación que permite detectar las concentraciones de NaCl que salen del asa de Henle, regulando e impidiendo que salga más NaCl.

Posteriormente se encuentra el túbulo contorneado distal (TCD). Transporta de manera activa NaCl y es impermeable al agua. Es hipotónico.

El sistema de conductos colectores es una zona de control de la composición y el volumen del ultrafiltrado y la composición de electrolitos, paso mediado por la

aldosterona. Además, la hormona antidiurética (HAD) modula la permeabilidad de esta parte de la nefrona al agua. Las porciones más distales del túbulo colector pasan a través de la médula renal, donde el líquido intersticial es hipertónico. La HAD hace que el sistema de conductos colectores reabsorba el agua.

La hipertonicidad en el intersticio medular desempeña un papel decisivo para concentrar la orina. La urea se concentra en el líquido tubular. Puesto que la ADD es impermeable a la sal y la urea, la gran concentración de urea en la médula interna extrae agua de la ADD y concentra NaCl en el líquido tubular de ADD. A medida que el líquido tubular entra en la ATL, el NaCl se difunde fuera de la ATL permeable al agua y contribuye de esta manera a la hipertonicidad del intersticio medular.

5.4.1.2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Metazolamida, diclorfenamina y acetolamina, siendo el último prototipo para este grupo de fármacos; que aunque no son muy utilizados, constituyeron parte importante para el descubrimiento de los mecanismos del sistema renal.

- Mecanismo de acción.

Las células epiteliales del túbulo proximal están dotadas de la enzima anhidrasa carbónica, misma que desempeña un papel decisivo en la reabsorción de NaHCO_3 y la secreción de ácido. Se incrementa el pH urinario a 8 y la aparición de acidosis metabólica; puede ocurrir la reabsorción de HCO_3^- .

La inhibición de la anhidrasa carbónica conlleva un incremento rápido de la excreción de orina con HCO_3^- y esto a su vez un incremento en la liberación de iones sodio y cloruro en el asa de Henle. Al inhibir la reabsorción proximal, los inhibidores de la anhidrasa carbónica incrementan la descarga de solutos hacia la mácula densa. Esto dispara la retroalimentación tubuloglomerular e incrementa la resistencia arterial aferente y reduce el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtrado glomerular (TFG).

La eliminación del fármaco es vía renal.

- Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.

Al ser derivados de la sulfonamida pueden causar depresión de la médula ósea, efectos tóxicos en la piel, lesiones renales y reacciones alérgicas. A dosis elevadas se puede presentar somnolencia.

Contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática.

5.4.1.3 Diuréticos Osmóticos

Se filtran libremente en el glomérulo, reabsorción escasa por túbulo renal. Los diuréticos osmóticos utilizados son: glicerina, isosorbida y manitol.

Su principal sitio de acción es el asa de Henle. Probablemente tienen un efecto osmótico en los túbulos reduciendo la tonicidad medular. Incrementan la excreción de casi todos los electrolitos: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- y fosfato. Los diuréticos osmóticos incrementan el flujo sanguíneo renal dilatando la arteriola aferente. En general se incrementa la SNGFR (tasa de filtrado superficial), pero se modifica escasamente la tasa de filtrado glomerular total.

Glicerina e isosorbida se administran vía oral. Esta última se metaboliza vía renal al igual que el manitol y la urea.

- Toxicidad, efectos adversos e interacciones farmacológicas

Al extraerse agua de los espacios intracelulares, se expande el volumen de líquido extracelular. Esto puede ocasionar hiponatremia, lo que explica la cefalea, náuseas y vómito. Están contraindicados en pacientes con anuria

5.4.1.4 Inhibidores del transportador paralelo de Na^+ , K^+ , -2Cl^- (diuréticos de ASA).

Inhiben la actividad del transportador paralelo de Na^+ , K^+ , -2Cl^- en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Su eficacia se debe a que aproximadamente el 25% de la carga de Na^+ filtrada anormalmente es reabsorbida por la rama gruesa ascendente y a que los segmentos de la nefrona corriente debajo de la

rama ascendente gruesa no poseen la capacidad de absorción para rescatar el flujo del líquido rechazado que sale de la rama ascendente gruesa.

Los diuréticos de este grupo más comercializados son la furosemida, bumetanida, ácido etacrínico y la torsemida.

Su acción principal reside en incrementar la carga de solutos fuera del asa de Henle, principalmente NaCl, pero también iones de calcio y magnesio. En etapas agudas los diuréticos de asa también incrementan la excreción de ácido úrico. La hiperuricemia asintomática puede ser una consecuencia frecuente.

Los diuréticos de asa bloquean la capacidad del riñón para concentrar la orina durante la hidropenia.

Son potentes estimuladores de la liberación de renina. En particular, la furosemida puede causar efectos vasculares directos.

5.3.1.5 Inhibidores de transportadores paralelos de Na^+ $-\text{Cl}^-$ (Tiazidas y diuréticos tiazídicos).

Los diuréticos derivados de la tiazida inhiben el transporte de NaCl en el TCD. En general no modifican el flujo renal y sólo reducen de manera variable la tasa de filtrado glomerular.

Por ejemplo, la hidroclorotiazida puede abrir los conductos de potasio activados por calcio, por lo cual provoca hiperpolarización de células del músculo liso ventricular, lo cual a su vez origina el cierre de los conductos de calcio y disminuye la probabilidad de abrirlos y como consecuencia aminora la penetración de calcio y disminuye la vasoconstricción.

El efecto de los diuréticos tiazídicos se añade al de otros antihipertensivos.

La mayoría de las veces, el agente empleado por primera vez es un diurético, según los expertos, los diuréticos a bajas dosis reducen todas las variables clínicas relacionadas con la evolución de la hipertensión, incluyendo el accidente vascular cerebral, insuficiencia cardiaca, coronariopatía y mortalidad general

- Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas

Rara vez producen alteraciones en el SNC, hematológicos, del túbulo digestivo ni dermatológicos.

La mayor parte de los efectos adversos importantes tiene que ver con el balance hidroelectrolítico. Las tiazidas han producido hiponatremia casi mortal.

Los diuréticos tiazídicos también disminuyen la tolerancia a la glucosa y durante el tratamiento puede manifestarse una diabetes mellitus latente.²²

La hiperglucemia puede estar relacionada con el agotamiento de K^+ . También aumentan las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos totales.

Pueden disminuir el efecto de los anticoagulantes, las sulfonilureas y la insulina. Incrementan los efectos de los anestésicos, litio, diuréticos de asa.

Una interacción casi letal puede ser con la clonidina, produciendo taquicardia ventricular polimorfa.

5.4.1.6 Inhibidores de los conductos de Na^+ del epitelio renal (Diuréticos ahorradores de K^+).

El triamtereno y la amilorida son los únicos con aplicaciones clínicas. Ambos producen pequeños incrementos en la excreción de NaCl. Regularmente se utilizan para contrarrestar los efectos de diuréticos que incrementan la excreción de K^+ (debido probablemente a la despolarización de la membrana luminal al excretar Na^+).

Puesto que el túbulo distal terminal y el conducto colector tienen capacidad limitada para reabsorber solutos, el bloqueo de los conductos de ión sodio

hiperpolariza la membrana luminal reduciendo el voltaje transepitelial negativo en la luz. Puesto que la diferencia de potencial negativo en este sitio se contrapone a la reabsorción del catión y facilita la secreción del catión, la atenuación del voltaje disminuye las tasas de excreción de iones potasio, magnesio, calcio e hidronio.

Ambos medicamentos de este grupo son eliminados mediante la orina.

- Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas

El más peligroso es la hiperpotasemia. No administrar en pacientes con insuficiencia renal, o bajo tratamiento con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la hormona convertidora de angiotensina. Incluso los AINEs pueden incrementar la posibilidad de hiperpotasemia.

5.4.2 Antagonistas de receptores de mineralocorticoide Antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K^+ .

Los mineralocorticoides producen retención de sal y agua, e incrementan la excreción de K^+ y H^+ al unirse a receptores específicos de mineralocorticoide. Los fármacos comercializados en Estados Unidos son la espirolactona y la esplerrenona.

Las células epiteliales en el túbulo distal terminal y en el túbulo colector contienen receptor de mineralocorticoides. La aldosterona entra a la célula epitelial uniéndose a los receptores de mineralocorticoides. Esta unión provoca la expresión de proteínas activadas por aldosterona, aumenta el transporte epitelial de NaCl y se incrementa el voltaje transepitelial negativo en la luz, incrementando la secreción de K^+ e H^+ .

La eficacia clínica de estos fármacos depende de las concentraciones endógenas de aldosterona. Cuanto más altas sean estas concentraciones, más intenso será el efecto de los antagonistas.

- Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.

Hiperpotasemia potencialmente letal.

Los salicilatos pueden reducir la eficacia terapéutica de espirolactona. Debido a la afinidad de la espirolactona por otros receptores esteroides, puede causar ginecomastia, impotencia, disminución de la libido e irregularidad en el ciclo menstrual. También tiene efectos adversos a nivel gastrointestinal y a nivel SNC. Contraindicado en casos de úlcera péptica.

5.4.3 Inhibidores del sistema Renina-Angiotensina.

El sistema Renina-Angiotensina participa de manera importante en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto al miocardio y la nefropatía diabética.

Aumentos moderados en las concentraciones de angiotensina II incrementan de manera aguda la presión arterial, pues incrementa de manera directa la contractibilidad cardiaca (por medio de apertura en los canales de calcio). Las concentraciones muy altas de angiotensina promueven mayor resorción de NaCl.

5.4.3.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Todos estos bloquean la conversión de angiotensina I y angiotensina II. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) disminuye la resistencia vascular periférica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica en diversos estadios de hipertensión. Causan una dilatación arteriolar general e incrementan la adaptabilidad de arterias de gran calibre.

Tienen indicaciones terapéuticas, efectos adversos y contraindicaciones similares. Uno de los efectos adversos característicos de este grupo es la tos y molesta mediada por la acumulación de bradicina o prostaglandinas en los pulmones. También provocan hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, angioedema, alteración en la percepción del sentido del gusto, glucosuria, hepatotoxicidad.

Tienen interacciones farmacológicas con antiácidos y AINES, los cuales pueden reducir la respuesta hipotensora. Los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio pueden exacerbar la hiperpotesemia.

A continuación se enumeran los de uso más común en nuestro país.

- Captopril. Pese a que tiene biodisponibilidad del 70% aproximadamente, ésta se ve reducida por la ingesta de alimentos, por lo que se recomienda su administración una hora antes de los alimentos. La mayor parte es eliminado en orina. La dosis es de 6.25 a 150mg dos a tres veces al día.
- Enalapril. Da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona. Las dosis varían de la siguiente manera. HTA: inicial: 5-20 mg/día. Mantenimiento: 20 mg/día; máx. 40 mg/día. I.R. $30 < \text{Clcr} < 80$ ml/min: 5-10 mg/día; $10 < \text{Clcr} \leq 30$ ml/min: 2,5 mg/día; $\text{Clcr} \leq 10$ ml/min: 2,5 mg en los días de diálisis.
- Lisinopril. Además de utilizarse como tratamiento antihipertensivo, es utilizado en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva, como tratamiento adyuvante con diuréticos y digitálicos cuando sea apropiado. Altas dosis reducen los riesgos combinados de hospitalización y mortalidad. Está indicado en el tratamiento de infarto agudo del miocardio (dentro de las primeras 24 horas). Complicaciones renales de diabetes mellitus, en diabéticos insulino-dependientes normotensos y en no insulino-dependientes hipertensos quienes tienen una nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, reduce la tasa de excreción urinaria de albúmina.

En algunos pacientes con función renal comprometida quienes han sido tratados con (AINEs), la coadministración de lisinopril puede resultar en un deterioro mayor de la función renal. La dosis recomendada para tratamiento de hipertensión arterial esencial: 10mg al día. Puede aumentarse a 20mg. Dosis máxima: 80mg. IR con depuración de creatinina menor a 10 mL /min= 2.5 mg; Insuficiencia

cardiaca congestiva: 5mg. Complicaciones renales de diabetes: En diabetes mellitus insulino-dependientes normotensos, la dosis diaria es de 10 mg de lisinopril una vez al día, la cual puede incrementarse a 20 mg.

- Benazapril. Tiene una semivida plasmática eficaz de 11 horas. La dosis varía entre 5 a 80mg al día.

5.4.3.2 Antagonistas no peptídicos de los receptores de angiotensina II (Bloqueadores de los receptores de angiotensina II) (ARA)

Tienen una alta afinidad del receptor AT1, inhibiendo de manera potente y selectiva todos los efectos biológicos de la angiotensina II: contracción del músculo de fibra lisa de vasos, respuestas presoras rápidas y lentas, sed, liberación de vasopresina, secreción de aldosterona, liberación de catecolaminas suprarrenales, intensificación de la neurotransmisión noradrenérgica, intensificación del tono simpático, cambios en la función renal e hipertrofia de células.

Los ARA son nefroprotectores en casos de DM2 a través de mecanismos independientes a la presión arterial.

Dentro de los efectos secundarios son la teratogenia. Pueden ocasionar hipopotasemia.

A continuación se citan los antagonistas del receptor de angiotensina II más utilizados:

- Cilexetilo de candesartán. Dosis diaria de 4 a 32mg al día
- Eprosartán. Se elimina por riñones y bilis. La dosis recomendada es de 400 a 800mg por día.
- Isbesartán. Dosis recomendada de 150 a 300mg una vez al día.

- Losartán. La depuración plasmática de losartán se ve modificada por insuficiencia hepática, no así con insuficiencia renal. Su administración puede ser una o dos veces al día de 25 a 100mg diarios.
- Medoxomilo de olmesartán. Aunque el deterioro renal y hepático disminuyen la depuración plasmática, no es necesario hacer un ajuste en la dosis, la cual oscila entre los 20 y los 40mg una vez al día.
- Telmisartán. Dosis oral recomendada de 40 a 80mg al día.
- Valsartan. Dosis oral de 80 a 320 mg al día. También es útil en casos de insuficiencia cardiaca.

5.4.3.3 Inhibidores directos de la renina.

El aliskireno es el único aprobado para su uso. Se une al sitio activo de la renina para antagonizar la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I. También disminuye las concentraciones plasmáticas y urinarias de aldosterona y favorece la natriuresis.

Dentro de los efectos adversos se reportan problemas gastrointestinales, aumento en concentraciones de ácido úrico, cálculos renales y gota. No debe usarse durante el embarazo.

La dosis recomendadas de 150 a 300mg/día.

5.4.4 Antagonistas de calcio.

Los conductos de calcio median la penetración de este al músculo liso o a miocitos del corazón y células de los nódulos sinoarticulares y auroventricular en relación a la despolarización eléctrica. En los músculos de la fibra lisa y en los miocitos cardiacos el calcio es elemento que desencadena la contracción. Estos fármacos permiten la relajación de los lechos arteriales principalmente.

Todos los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular periférica.

Dentro de este grupo encontramos amlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, diltiazem y verapamil. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas.

Las reacciones adversas varían de un medicamento a otro. Dentro de los efectos adversos compartidos se encuentran los efectos gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico; el estreñimiento es más común con verapamil, por ejemplo.

5.4.5 Antagonistas del receptor β adrenérgico

El tomolol, metoprolol, atenolol y propranolol poseen efectos cardioprotectores. El efecto neto del bloqueo de dicho receptor es disminuir el consumo de oxígeno por el miocardio. Al bloquearse estos receptores, disminuye la secreción de renina y Ang II circulante.

Efectos adversos y contraindicaciones. Cerca del 1% de los pacientes han presentado bradicardia, extremidades frías, trastornos gastrointestinales (incluyendo náusea debida a clortalidona, fatiga, trastornos del sueño. No usar durante el embarazo. Se tiene riesgo de reacciones hipoglucémicas, especialmente en diabéticos tratados con insulina.

5.4. Elección del tratamiento.

En los pacientes hipertensos moderados la JNC ha optado por una terapéutica basada en la evidencia. No obstante, se propone considerar la siguiente información contenida en la siguiente tabla.

Tabla 4. Características de los tipos de medicamentos antihipertensivos.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TIPOS DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

	1ª elección JNC	1ª elección OMS	Accidente vascular cerebral	Coronariopatía	Ancianos	Resistencia a insulina	Lípidos en sangre	K+ plasmático	Renal
Diurético	(+)	(+)	(+)	(+)	(++)	Aumento	Aumento	Disminución	?
Bloq. Beta	(+)	(+)	(+)	(+)	(+/-)	Aumento	Aumento	Sin cambio	?
Antagonistas de calcio	(-)	(+)	(+)	(+)	(++)	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	?
IECA	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	Sin cambio	Sin cambio	Aumento	(++)
ARA	(-)	(+)	?	?	?	Sin cambios	Sin cambios	Aumento	?
Bloq. Alfa	(-)	(+)	Aumento	Aumento	?	Disminución	Disminución	Sin cambio	?

(+) = Favorable

(-) = No favorable

? = Respuesta desconocida

Tabla 5. Criterios para seleccionar en tratamiento farmacológico de la hipertensión.

CRITERIOS PARA SELECCIONAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN				
Tipo de fármaco	Indicaciones	Posibles indicaciones	Principales contraindicaciones	Contraindicaciones relativas
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca, ancianos Hipertensión sistólica	Diabetes	Gota	Dislipidemia. Varones con actividad sexual
Bloqueadores beta	Post infarto al miocardio Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo Diabetes	Asma, EPOC grave Bloqueo cardiaco*	Dislipidemias, Atletas y pacientes con actividad física, Enfermedad vascular periférica
Inh de la ECA	Insuf. cardiaca Disfunción de ventrículo izq Post infarto del miocardio. Nefropatía diabética	Protección CV cuando haya PA bajo control	Embarazo Hipertensión Estenosis bilateral de la arteria renal	Tos intensa, Estenosis aórtica grave
Antagonistas de angiotensina II	Tos por inhibidores de ECA	Insuficiencia cardiaca	Embarazo Hipertensión Estenosis bilateral de la arteria renal	Estenosis aórtica grave

CRITERIOS PARA SELECCIONAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Antagonistas de calcio	Angina Ancianos Hipertensión Sistólica	Enfermedad vascular periférica Diabetes	Bloqueo cardiaco, Insuficiencia cardiaca sintomática (a excepción de amlodipino)	Insuficiencia cardiaca en fase temprana
Bloqueadores	Hipertrofia prostática	Intolerancia a la glucosa Dislipidemia Impotencia	En combinación con diuréticos	Hipotensión ortostática, Insuficiencia cardiaca temprana

5.5. Tratamiento no farmacológico

El objetivo del tratamiento antihipertensivo no es sólo el descenso de los valores de PA, sino la reducción de la morbimortalidad vascular asociada. Es necesario tratar, además de la HTA, todos y cada uno de los factores de riesgo asociados.

La terapéutica no farmacológica debe ser el estándar en todos los hipertensos, especialmente la pérdida de peso corporal en casos de obesidad, y una dieta baja en sodio en los límites de 80 a 100mmol o 6g de cloruro de sodio⁸.

La pérdida de peso ayuda a atenuar la presión arterial y mejorar la calidad de vida y puede ser de gran importancia para contrarrestar el incremento del riesgo cardiovascular por elevación del colesterol.

Otras medidas son el aumento del ejercicio aeróbico, suspender el tabaquismo y disminuir el consumo de alcohol. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para coronariopatía y accidente vascular.

6. METODOLOGÍA



1. Revisión Bibliográfica. La construcción del método utilizado se basa en una revisión de la información bibliográfica acerca de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Hipertensión arterial Sistémica (HAS), para conocer sus causas, síntomas, prevención y tratamiento; así como en la revisión del expediente de cada paciente incluido en el programa.
2. Selección de pacientes. Se seleccionaron 74 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, así como con Hipertensión Arterial Sistémica, durante 7 meses de seguimiento.
3. Perfil farmacoterapéutico y seguimiento de tratamiento. Se diseñó un perfil farmacoterapéutico que permitiera visualizar de manera individual la evolución de la enfermedad o las evidencias clínicas que hicieran notar un progreso en la terapia de cada paciente (Ver anexo A y B).
4. El estudio se efectuó de manera retrospectiva y prospectiva. La primera se logró mediante investigación de la historia medicamentosa previa al seguimiento. Se realizaron anotaciones relevantes referentes al tratamiento prescrito en su momento, a los cambios y las razones de éstos en la terapéutica.
5. Resultados y Análisis de Resultados.

Los ejes de discusión comprenden los siguientes rubros:

- Años de evolución
- Terapia medicamentosa
- RAM's
- IF's
- PRM
- Cumplimiento de tratamiento
- Complicaciones propias de la enfermedad
- Observaciones

Finalmente los resultados obtenidos del total de los pacientes se ordenaron en tablas para facilitar el conteo y promedio de los puntos de evaluación y discusión. (Ver anexo C).

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se revisó la historia clínica y la farmacoterapia de 71 pacientes diabéticos hipertensos de una clínica de beneficencia durante un periodo de 7 meses.

Se realizó de manera individual el perfil farmacoterapéutico con la finalidad de detectar de manera más ordenada:

- Reacciones adversas medicamentosas (RAM's)
- Interacciones farmacológicas (IF's)
- Problemas relacionados con los medicamentos
- Cumplimiento de tratamiento
- Complicaciones propias de la enfermedad

Para la implementación de un servicio de atención farmacéutica se deben considerar los siguientes aspectos:

- Obtener el perfil farmacoterapéutico del paciente, conocer su historia clínica y medicamentosa, alergias o hábitos que puedan interferir en la terapéutica.

- Información vasta sobre su patología, los síntomas, el tratamiento, el diagnóstico, así como las complicaciones propias de la enfermedad para de esta manera descartar cuando se trate de problemas relacionados con los medicamentos, reacciones adversas, el propio mecanismo de acción del fármaco y los síntomas propios de la enfermedad.
- La educación sanitaria es fundamental tanto para los pacientes ya diagnosticados, como para los que corren un peligro potencial de desarrollar la enfermedad. Educar sobre los hábitos saludables y el uso correcto de medicamentos.
- Planificar los objetivos terapéuticos y el plazo para obtenerlos, delimitar prioridades.

La propuesta integra el estado del paciente con la atención farmacéutica prestada y los resultados obtenidos, tanto de tipo clínico, económico y de actividad, como de calidad de vida y satisfacción. Entre sus características destaca su marcado carácter asistencial, así como el hecho de que permite la documentación y el establecimiento de una sistemática forma de trabajo.

El perfil farmacoterapéutico diseñado se muestra en el anexo B “Seguimiento de tratamiento individual”.

El perfil individual por paciente se tenía disponible en electrónico para las modificaciones y observaciones del farmacéutico hospitalario. Como datos esenciales se notan:

- a) Datos del paciente. Nombre del paciente, fecha de nacimiento, género, peso, talla, diagnóstico central, diagnóstico secundario, alergias, antecedentes.
- b) Especificaciones de los medicamento recetados. Nombre del medicamento, frecuencia de administración, dosis, horario, indicaciones, dosis recomendada, interacciones farmacológicas y fechas de visita subsecuentes.
- c) Anotaciones. Como se comentó con anterioridad, el estudio y seguimiento fue llevado a cabo en retrospectiva y prospectiva. Las anotaciones

prospectivas se observarán en las columnas denominadas “fecha de visita”; mientras que las anotaciones prospectivas se hacían en los renglones asignados al final de la hoja del perfil farmacoterapéutico.

- d) En el Anexo B se incluye el seguimiento de datos clínicos que ayudaron a la determinación de cumplimiento de tratamiento y a dar soporte a las decisiones en cambios de terapéutica o ajuste de dosis. Se registraron todos los datos disponibles en la historia clínica de cada paciente para obtener un promedio de los valores de estudios de laboratorio.

Posterior al llenado y análisis individual, se continuó con la fase de tratamiento de resultados globales para obtención de promedios y estadísticas del grupo de estudio.

En el Anexo C se muestra el “Seguimiento de tratamiento global”. A razón de sintetizar y generalizar la información, se vació la información individual de cada paciente en cada renglón del cuadro diseñado, conteniendo la siguiente información:

- a) Nombre en iniciales, género y edad del paciente.
- b) Años de evolución. Tanto si se diagnosticaron DM2 y HAS en la misma fecha o distinta.
- c) Terapia medicamentosa actual. Anotados tanto medicamentos de uso crónico como para enfermedades o padecimientos agudos.
- d) Reacciones Adversas Medicamentosas. Información basada en la inclusión o descarte de las sospechas detectadas en los perfiles individuales.
- e) Interacciones farmacológicas. Incluye qué medicamentos interaccionan, si la interacción es leve, moderada o grave mediante el uso de un código de colores (azul=leve; amarillo=moderada; rojo=grave), y un breve comentario sobre el mecanismo de la interacción.
- f) Problemas Relacionados con los Medicamentos. Duplicación de medicamento o grupo de medicamento, error de dosificación, error en la terapia, etc.

- g) Cumplimiento de tratamiento. Basado en una escala máxima de 24 puntos y diseñada de acuerdo a la información del marco teórico.
- h) Complicaciones propias de la enfermedad.
- i) Observaciones. Información adicional, presencia de otras enfermedades concomitantes, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo u otros factores.

Posterior al tratamiento de los datos, se llegaron a los siguientes resultados.



Gráfico 1. Pacientes por género.

Conocer qué género es más vulnerable nos permite saber más sobre los posibles factores asociados al sexo, identificar áreas de oportunidad de mejora en los tratamientos. Por ejemplo, se consideró relevante el estudio y revisión de la interacciones farmacológicas entre enfermedades o padecimientos frecuentes y concomitantes asociados al género o con prevalencia dominante en el género femenino, tales como síndrome de climaterio y osteoporosis. De manera anticipada, no se identificaron interacciones importantes de mencionar.

Aparentemente en este caso el dato sólo fungió como estadístico pues no se encontró una asociación directa que diera respuesta a la frecuencia imperante de las mujeres, con el 74% de la población diabética hipertensa. Algunos artículos coinciden con que en los países desarrollados es más frecuente en la mujer, mientras en los países en vías de desarrollo es casi igual en ambos sexos.¹⁹ En

estadísticas nacionales, también son mayoría las mujeres diabéticas así como mujeres hipertensas.

De acuerdo al Journal de Diabetes del departamento de salud pública de la Facultad de Medicina de la UNAM, menciona que en general hay mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres que en hombres²⁰.

No se encontró una asociación que justificara los datos arrojados, sólo que las mujeres eran mayoría dentro de la misma clínica.

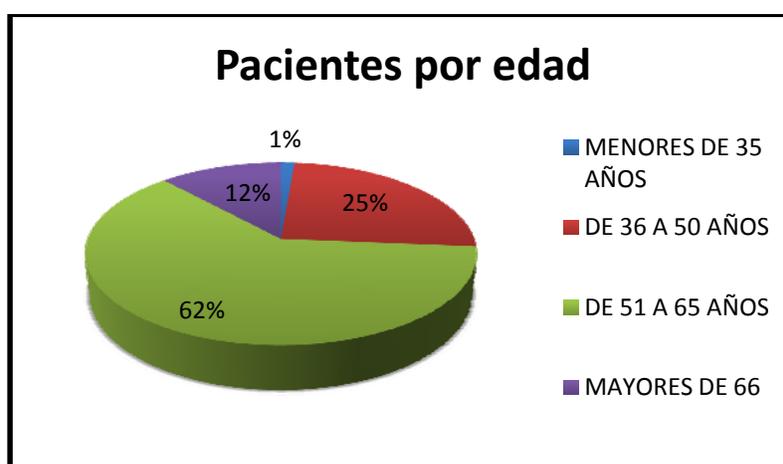


Gráfico 2. Pacientes por edad.

Los pacientes diabéticos en México viven 20 años en promedio con la enfermedad; este padecimiento se presenta entre los 35 y 40 años. Anualmente se registran 210 mil personas diabéticas y fallecen 30 mil aproximadamente. Por cada diabético que muere se detectan siete nuevos casos de enfermedad.²⁰

La asignación de 14 años de diferencia entre un grupo y otro se obtuvo de manera tal que se cubriera el dato del paciente más joven y del más longevo; considerando la esperanza promedio de vida entre la población mexicana (de acuerdo con el INEGI 2013, de alrededor de 77 años en promedio); lográndose así poder homogenizar los grupos de edad.

Los bloques podrían justificarse de la siguiente forma:

Menores de 35 años. Adultos jóvenes. Enfermedades poco frecuentes y cuando las hay son de tipo agudo. Los sujetos de este grupo son minoría dentro de la misma clínica.

De 36 a 50 años. Adultos de mediana edad. Enfermedades agudas más frecuentes, mientras que las crónicas comienzan a manifestarse. 14 años de evolución marcan la diferencia entre pacientes más jóvenes y los de éste grupo.

De 51 a 65 años. Adultos de mediana edad. Es más frecuente la aparición y detección de enfermedades crónicas. Muchos ya con varios años de evolución de una o ambas enfermedades (DM2 e hipertensión).

Mayores de 66 años. Adultos de la tercera edad.

Cabe señalar que todos los pacientes entre 51 y 65 años (siendo la mayoría en el presente trabajo) tenían un historial de al menos 5 años de evolución. Muchos de ellos acudiendo por primera vez por causas ajenas a la sintomatología correspondiente a diabetes o hipertensión.

Se pueden mencionar los casos de dos pacientes que acudieron a servicios odontológicos en donde al realizar una prueba rápida de glucosa capilar, se desenlazó en un diagnóstico de diabetes mellitus. Ambos pacientes ya eran hipertensos.

Tener en cuenta qué grupo demográfico de acuerdo a la edad es el más frecuente nos permite planear estrategias tanto de prevención como de seguimiento. Si bien, el grupo entre los 51 y 65 años es el más frecuente, se deben crear estrategias para que los grupos con riesgos potenciales (evidentemente, grupos más jóvenes) no se declaren hipertensos o diabéticos. Para las estrategias de tratamiento, permite considerar de qué manera planear el tratamiento tanto farmacológico (pacientes de estas edades son polimedicados en su mayoría), y también el tratamiento no farmacológico (planes de dieta y ejercicio acorde a su edad).

Se debe considerar y dar seguimiento de manera anticipada a los dos últimos grupos de edad, pues tienen a ser polimedicados y a automedicarse de manera rutinaria.

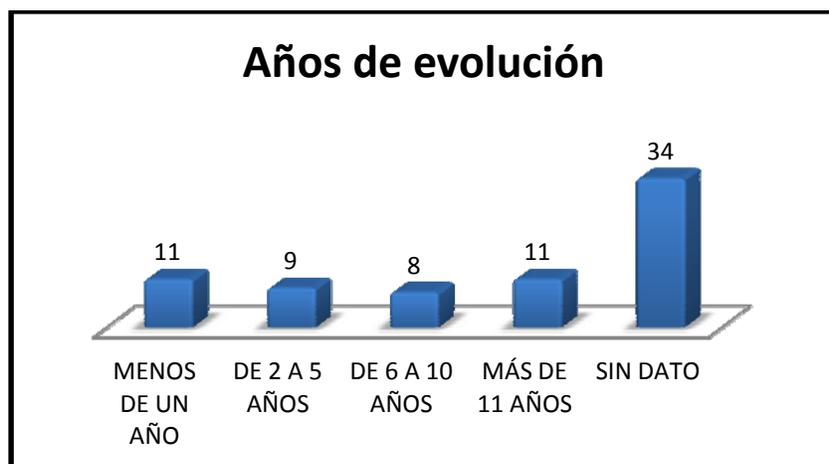


Gráfico 3. Pacientes por años de evolución.

Los años de evolución de ambas enfermedades van de la mano con los daños degenerativos.

Se consideraron años de evolución a los años que lleva el paciente diagnosticado con una de las dos enfermedades centrales.

De acuerdo a los años de evolución con hipertensión y diabetes tipo 2 en su mayoría se trata de pacientes de reciente ingreso que no tienen ese dato. Muchos de ellos refieren ya haber sido diagnosticados por alguien más, pero no haber tenido seguimiento ni tratamiento al no contar con seguridad social.

Con respecto a los demás sectores, se tienen grupos homogéneos, de menos de un año, de 2 a 5 años, de 6 a 10 años y más de 11. Con todos estos pacientes se trabajó el modelo de implementación.

A pesar de tener pacientes de reciente diagnóstico, al presentarse DM2 se puede tener evidencia del daño principalmente en células beta pancreáticas, por lo que comenzar con el tratamiento de inmediato es crucial para obtener el éxito terapéutico. Algunos textos no están de acuerdo en comenzar a medicar a los pacientes prediabéticos; sin embargo hay evidencia de casos en donde se ha comenzado con el tratamiento tanto farmacológico como con medidas sanitarias, alcanzándose la reversibilidad de la enfermedad (sólo en prediabéticos).

Referente al orden de aparición de DM2 o HAS, no se encontró una relación que justificara la aparición previa de una o de otra. Ambas enfermedades comparten factores desencadenantes como sobrepeso, falta de ejercicio y una dieta poco balanceada.

La esperanza de vida de un paciente diabético es de dos tercios de la esperada. Los pacientes con complicaciones crónicas tienen el doble de posibilidades de morir que la población general¹⁹.

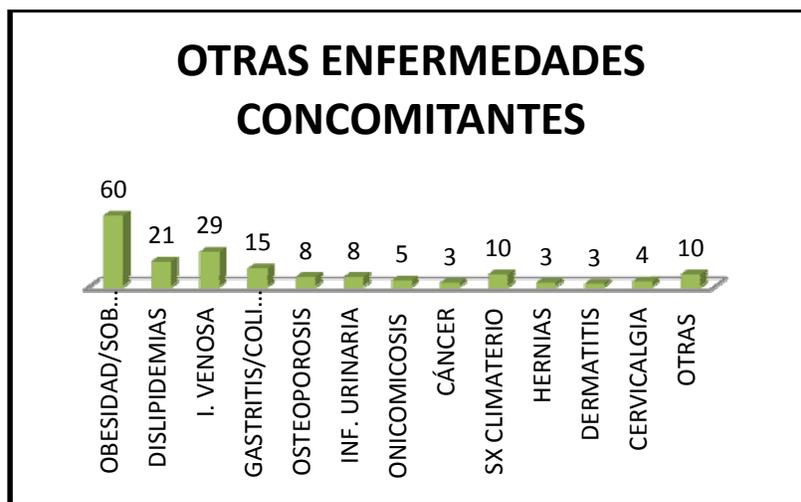


Gráfico 4. Enfermedades concomitantes.

Se mencionan las enfermedades concomitantes más frecuentes (con al menos tres casos). Saber las enfermedades concomitantes más recurrentes permite

prevenir importantes interacciones farmacológicas o bien, evaluar el riesgo-beneficio de la terapéutica.

De un total de 71 pacientes, 60 comparten sobrepeso u obesidad en primer, segundo y tercer grado. De estos 60 pacientes ninguno logró llegar a su peso ideal.

Seguido de este padecimiento, 29 comparten insuficiencia renal en distintos estadios. La mayoría de estos pacientes se encuentran en estadios primarios. En todos estos casos, los pacientes llevaban ya más de cinco años con el diagnóstico de DM2 e HAS. Tenemos el caso del paciente RRR quien tras dos años de tratamiento con metformina, se le fue retirada de su esquema terapéutico por presentar proteinuria importante (15893 mg/24 hrs).

Las dislipidemias son parte del complejo desorden metabólico que conlleva la Diabetes Mellitus, dando como resultado que el 29% padeciera de éstas también.

Osteoporosis ligada a síndrome de climaterio. Su prevalencia se asocia a que la mayoría de las pacientes son de sexo femenino, y entre 50 y 60 años.

Gastritis y colitis en tres casos ocasionados por el uso crónico de AINE's.

8 casos de infección en vías urinarias recurrentes. Se relacionan las infecciones en vías urinarias a diabetes, así como los 5 pacientes con onicomicosis persistentes. Más adelante se detallará la importante interacción farmacológica entre antidiabéticos y antimicóticos.

Los otros padecimientos encontrados son parálisis facial, gota, VHC, EPOC, Hipotiroidismo, estomatitis e insuficiencia aórtica con al menos una o dos personas que los presentaron. Se revisaron las terapias individuales sin observaciones importantes, más que el hipotiroidismo que sin tratamiento

pertinente y bien dosificado puede propiciar un empeoramiento en los niveles de glucosa.



Gráfico 5. Cumplimiento de tratamiento

Se define apego al tratamiento como la conducta del paciente que coincide con la prescripción médica, en términos de tomar los medicamentos, seguir las dietas o transformar su estilo de vida. El apego al tratamiento es importante para evaluar la evolución clínica, ya que una alianza terapéutica entre el paciente y el médico es necesaria para el éxito del tratamiento⁴.

El éxito de la terapia lo constituye en buena parte el cumplimiento de tratamiento, por lo que cada paciente fue analizado de manera individual.

Sackett describe varios métodos para medir el cumplimiento terapéutico como son la cuenta de tabletas y la entrevista con el paciente cuando no se puede hacer el estándar de oro (medición del fármaco en sangre o en orina).⁴

Para el presente trabajo no fue posible alguno de los métodos antes descritos, por lo que la escala de cumplimiento de tratamiento se estableció con base en criterios relevantes como:

a) Número de citas

El paciente diabético para tener un seguimiento apropiado, debe de acudir al menos una vez al mes. Esto permite evaluar si se le está dando el tratamiento, la

dosis y que le respuesta al tratamiento sea la esperada. Permite un mejor monitoreo.

La escala se estableció con las siguientes asignaciones:

1 vez al mes= 4 pts.

1 cada 3 meses = 3pts.

1 cada 6 meses = 2pts.

1 vez al año = 1pto.

Menos de una vez al año = 0pts.

Observamos que el 38% de los pacientes no tuvo datos suficientes para establecer un puntaje. Dentro de las razones se encuentran:

-Pacientes de reciente ingreso

-Pacientes que acudieron en un periodo de tiempo más prolongado a un año

-Pacientes que acudieron a la cita por alguna otra sintomatología y no se les dio seguimiento a su diagnóstico de DM2.

Dentro de este rubro muy probablemente tenemos a los pacientes de mayor riesgo ya que no tienen un seguimiento o bien no lo acatan.

Posteriormente tenemos a los pacientes con apego bueno y regular. El éxito en el apego de estos pacientes radica principalmente en la concientización de éstos con respecto a su enfermedad.

Las estrategias que se tomaron en la clínica fueron:

-Educación sanitaria (o educación para la salud) adecuada. La educación sanitaria es fundamental para el apego al tratamiento. Debe ser clara y sencilla para que el paciente pueda comprender los riesgos de no seguir el tratamiento, así como las alternativas que puede tomar para continuar con una calidad de vida significativamente mejor a aquellos pacientes sin tratamiento. La OMS define educación para la salud como “cualquier combinación de actividades de

información y educación que conduzca a una situación en la que las personas deseen estar sanas, sepan cómo alcanzar la salud, hagan lo que puedan individual y colectivamente para mantenerla y busquen ayuda cuando la necesiten.”¹

Dentro de las estrategias implementadas para favorecer el apego al tratamiento se encuentran:

-Opción de obtener los medicamentos gratuitos. Esta opción no se implementó en su totalidad en la clínica. Los medicamentos con los que se apoyaba a los pacientes provenían de donaciones de otros pacientes, externos, médicos, personal de la clínica y representantes de farmacéuticas. A pacientes de muy bajos recursos se les regalaba tratamiento de sostén bajo la autorización de coordinación al analizar su situación económica.

-Jornadas de diabetes. Organizadas cada año se les invitaba a los pacientes a participar activamente. Dentro de las actividades se organizaron conferencias, rondas de preguntas, juegos didácticos, exposición de casos de éxito y premios en donde se fomentaba un mejor apego al tratamiento.

En el último grupo de pacientes clasificados con un cumplimiento de tratamiento bajo a muy bajo tenemos al sector más vulnerable a padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad.

b) Reducción de peso.

Logró su peso ideal y lo mantiene = 4pts.

Logró reducción de peso mínima=3 pts.

Logró reducción de peso (hasta el 10% de su peso inicial) = 2pts.

Mantuvo su peso = 1pto.

Aumentó de peso = 0 pts.

Uno de los principales factores desencadenantes de DM2 e hipertensión es la obesidad. La reducción de peso es crucial para tener un éxito en la terapia.

Dentro de las estrategias para lograr la pérdida segura de peso estuvieron:

-Asesoría nutricional. Equipo especializado conformado por el departamento de nutrición de la clínica, diseña dietas personalizadas basadas en las diferentes necesidades de edad, género, actividad o incluso un posible daño renal.

-En casos muy puntuales se recetaron medicamentos como Sibutramina y Orlistat bajo supervisión médica evaluando las posibles RAM's o IF's (no se detectó alguna y ningún paciente continuó el tratamiento).

-Programa de ejercicio de bajo impacto. Dos veces por semana se les invitaba a participar en las actividades físicas impartidas. Las actividades involucraban ejercicio cardiovascular de bajo impacto, dinámico y gratuito.

c) Niveles de glucosa en sangre, promedio⁵.

Se mantuvieron en rangos hasta 120mg/dL =4pts

Se mantuvieron en rangos de 121mg/dL a 145mg/dL = 2pts

Se mantuvieron en rangos de 146mg/dL a 160mg/dL = 1pto

Se mantuvieron en rangos mayores 161mg/dL = 0 pts

Siendo uno de los principales criterios a tomar para definir el apego al tratamiento por parte del paciente, o si bien, por otro lado, la modificación de la dosis o el fármaco. Si por el contrario no hay cambios en los niveles de glucosa plasmática, podremos atribuir (en conjunto con los demás parámetros) incumplimiento de tratamiento.

d) Hb A1 promedio de todas las consultas

Menos de 6% = 4pts

De 6.1 a 8.0% = 3pts

De 8.1 a 9.0%= 2pts

Más de 9.1% = 0pts

Vigilar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con una frecuencia de 3 a 4 meses. El objetivo es conseguir un valor igual o menor al 6.5%

El puntaje establecido para los valores de hemoglobina glicosilada se basó en un artículo de la Revista Cubana Endocrinológica³⁵ en donde de acuerdo a la tabla 1 (ver página 42) donde se plasman equivalentes de Hemoglobina glicosilada y mg/dL de glucosa.

Según este reporte del Comité de Expertos (2008), las ventajas del uso de la HbA1c para el diagnóstico de la DM en comparación con determinaciones de glucemia son:

- Ofrece un mejor índice de exposición a altos niveles de glucemia, y también un mejor índice del riesgo de padecer complicaciones a largo plazo.
- Tiene menor variabilidad biológica, así como menor inestabilidad preanalítica.
- Se utiliza con frecuencia como guía para modificaciones terapéuticas.
- Pudiera ser utilizada para la búsqueda de los estadios de prediabetes.

Por otro lado, se considera un control adecuado de la DM, cuando el valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se encuentra entre 8% y 12%.⁴ La asociación estadounidense de DM ha establecido los parámetros bioquímicos para el control de la enfermedad. Se estima que el valor normal de la HbA1c es de 3-6%, pero debido a diferencias metodológicas en la técnica de medición, es responsabilidad del laboratorio estandarizar la técnica a utilizar.⁴

e) Perfil lipídico

Dado que la diabetes mellitus es por definición un trastorno metabólico, los niveles séricos de lípidos se ven afectados.

La escala de valores es la siguiente:

Colesterol (60 a 200mg/dL) y triglicéridos en rango normal (50 a 150mg/dL = 4pts

Colesterol hasta 250mg/dL y triglicéridos hasta 200mg/dL = 2pts

Colesterol mayor a 250mg/dL y triglicéridos mayor a 200mg/dL = 0 pts

f) Presión arterial

Escala basada en referencia 17, Artículo “Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005.”

PAS de 120-129 y PAD de 80 a 84mmHg = 4 pts

PAS 130 a 139 y PAD de 85 a 89 = 3pts.

PAS de 140 a 159 y PAD de 90 a 99mmHg =2pts.

PAS de 160 a 179 y PAD de 100 a 109mmHg=1pto.

PAS mayor de 180 y PAD de 110mmHg=0pts

Algunos estudios respecto al tema de incumplimiento de tratamiento muestran que sólo alrededor del 50% de los pacientes con enfermedades crónicas, se apegan a su tratamiento. Entre las principales causas se encuentran en desconocimiento de la enfermedad, desconfianza en la capacidad del médico duración de la consulta menor a 5 minutos, falta de comprensión de las indicaciones del médico, escolaridad baja, estado civil e intolerancia a los medicamentos.⁴

• **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Con base en el seguimiento individual, se obtuvieron los siguientes resultados de interacciones farmacológicas.

La gravedad de la interacción se clasifica como:

1. Leve
2. Moderada
3. Importante

*Clasificación de acuerdo al programa Macromedix, utilizado dentro de la clínica.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas que se presentaron. (Cecilia Ramírez Quiroz. México, 2013).

INTERACCIÓN	EFEECTO	GRAVEDAD	NÚMERO DE CASOS
METFORMINA+ ENALAPRIL	Hiperkalemia acidosis láctica	2	15
METFORMINA+ ENALEPRIL+AI NE'S	Posible daño renal	2	2
METFORMINA+ CAPTOPRIL	Metformina potencia efecto de captopril	2	2
METFORMINA+ FLUOXETINA	pueden incrementar el riesgo de sangrado.	3	1
METFORMINA+ TRIMETROPRI M	Disminuye las concentraciones plasmáticas de metformina	3	1
INSULINA+ASA	Puede resultar en hipoglucemia y depreión del SNC	2	9
INSULINA+ DIURÉTICO	Los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia	2	2
INSULINA+ BEZAFIBRATO	La acción de las sulfonilureas y de la insulina puede potenciar con BEZAFIBRATO, puede explicarse por una mejoría en la utilización de la glucosa con ahorro simultáneo de insulina.	2	10

INTERACCIÓN	EFEECTO	GRAVEDAD	NÚMERO DE CASOS
ENALAPRIL+ ASA	ASPIRINA puede reducir la efectividad de ENALAPRIL (por inhibición de pg)	1	6
CAPTORPRIL+ ASA	Reducción de la efectividad de captopril	2	4
VERAPAMILO+ CARBAMACEPI NA	Puede incrementar la concentración de carbamacepina en plasma y el riesgo de toxicidad	2	1
AMLODIPINO+ FLUCONAZOL	Pueden incrementarse las concentraciones séricas de amlodipido ocasionando mareo hipotensión, dolor de cabeza y edema	3	1
B BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO+AINES	Puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal y antagonizar el efectohipotensivo	2	6
QUINOLONAS (norfloxacino)+ ANTIDIABÉTICOS	Pueden ocasionar hipoglucemia importante	3	1
IECA+ DIURÉTICO	Puede ocasionar hipotensión	2	3
LISINOPRIL+ ASA	ASA puede disminuir la efectividad de lisinopril	1	1
ASA+VERAPAMILO	Puede incrementar el riesgo de sangrado	2	1

INTERACCIÓN	EFEECTO	GRAVEDAD	NÚMERO DE CASOS
B BLOQUEADORES DE CA+DIHIDROPIRIDINA	Mayor efecto hipotensor	1	1
B BLOQUEADORES+ANTIDIABÉTICOS	Vigilar estrechamente los niveles de glucosa. Hipoglucemia, hipotensión	1	3
DIURÉTICO+AINE	Riesgo de edema en pacientes con daño renal	2	2
INHIBITORES DE LA ENZYMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA +AINE	Puede decrementar el efecto antihipertensivo. Puede incrementar el riesgo de daño renal	1	1
PERINDOPRIL+ASA	Puede reducirse el efecto de perindopril	1	1
PENTOXIFILINA+ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	Incremento en el riesgo de sangrado	3	1
ÁCIDO ASCÓRBICO+ANTICOAGULANTES ORALES	El ácido ascórbico puede antagonizar la acción de los anticoagulantes orales	2	1

Los pacientes polimedicados tienen una mayor probabilidad de presentar una interacción farmacológica. Todos los pacientes eran polimedicados con un esquema en donde al menos se incluía:

- Uno, dos o más antidiabéticos.
- Uno o dos antihipertensivos.
- Un multivitamínico.

- Un antiagregante plaquetario (principalmente Ácido acetilsalicílico en una dosis de 10mg/día).
- Medicamentos para alguna otra enfermedad concomitante crónica o aguda.

La principal interacción registrada es Enalapril+ metformina con 15 casos, cuya principal atribución es la acidosis láctica y la hiperkalemia. Se le atribuye a ésta última el uso de IECAS (Enalapril), en donde los pacientes diabéticos presentan mayor vulnerabilidad. La explicación podría resultar de la despolarización y liberación de insulina sin ningún control debido a la diferencia del potencial de membrana.

La célula beta pancreática presenta una corriente inespecífica de entrada de calcio que afectaría al potencial de membrana originando una despolarización y liberación de insulina sin ningún control. Esto no ocurre porque la entrada de Ca^{2+} es compensada con una salida de K^+ a favor de gradiente de concentración, a través de canales de K^+ ATP-dependiente y de esta manera mantenemos el potencial de reposo.

Cuando los niveles de glucosa se elevan, ésta entra en la célula beta y se metaboliza formando ATP, que cerraría el canal de K^+ , con lo que el ión no podría salir y compensar la entrada de Ca^{2+} , originándose una despolarización y liberándose la insulina. Por ello, la insulina se libera ante determinadas situaciones que bloqueen el canal de K^+ como ocurre en presencia de glucosa o por determinados fármacos como las sulfonilureas o las meglitinidas, cuyo mecanismo de acción es cerrar el canal.

Otras circunstancias que podrían afectar a la salida de K y, por tanto, a la liberación de insulina, serían modificaciones en la concentración extracelular de K. Este ión sale a favor de gradiente de concentración, ya que ésta es muy superior dentro de la célula que fuera. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA) al inhibir la liberación de aldosterona son ahorradores de potasio y por tanto producen hiperpotasemia. Como consecuencia, la concentración extracelular de potasio aumenta y por tanto existirá menor gradiente de concentración, disminuyendo la salida de potasio. Desde un punto de vista

práctico, el resultado es como si se estuviera bloqueando el canal de K, y por tanto favoreciendo que se produzca la despolarización y la liberación de insulina. Por tanto, este efecto lo presentan tanto los IECA como los antagonistas de los receptores de angiotensina o los diuréticos ahorradores de potasio.

Interacciones entre antidiabéticos con otros Betabloqueadores.

Estos últimos inhiben la gluconeogénesis y la glucogenólisis por lo que tendrían cierto efecto hipoglucemiante. Su principal problema en el paciente diabético sería en caso de que existiera una hipoglucemia porque enmascararía los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia y dificultaría la recuperación de la ésta, ya que inhibe la gluconeogénesis.

Antidiabéticos y Diuréticos. Estos fármacos favorecen la pérdida de potasio, por tanto producirían hipopotasemia. En estas circunstancias las concentraciones extracelulares del ión disminuirían, aumentando aún más la diferencia de concentración con el interior de la célula beta, lo que favorecería la salida de potasio. Este efecto haría que tuviera que entrar más calcio para conseguir que se produjera la despolarización y la liberación de insulina. Por tanto, la consecuencia final es que podría haber una disminución en la liberación de insulina.

Antagonistas del canal de Calcio. Se han descrito algunos casos en la que estos fármacos pueden disminuir el efecto de los antidiabéticos orales, ya que al bloquear el canal de Ca^{2+} se inhibiría la liberación de insulina.

Antimicóticos + antidiabéticos. Cabe señalar que algunos antimicóticos (en particular las quinolonas como norfloxacino) tienden a ocasionar cuadros de hipoglucemia importante, sin embargo el caso del paciente LMAL cuya micosis comenzaba a invadir una de sus extremidades, fue necesario mantener el tratamiento. Su médico no consideró importante realizar un ajuste en la dosis de insulina, ya que la paciente no la aplicaba de manera regular, aunado al bajo

incumplimiento en el tratamiento y a niveles de glucosa por encima de los 200mg/dL.

En general es necesario vigilar la respuesta de los medicamentos, pues muchas de las interacciones se asocian a un efecto farmacodinámico. Ésta interacción puede ser evitable si se administran en horarios más espaciados los medicamentos que interactúan entre sí.²⁴

8. Conclusiones

- 1) Se revisó la farmacoterapia y se le dio seguimiento de tratamiento durante 7 meses de manera directa, teniendo acceso al historial médico desde el ingreso de los pacientes de una clínica de beneficencia. Se pudieron detectar problemas relacionados con los medicamentos, algunos se pudieron corregir, otros tenían implicaciones de tipo riesgo-beneficio que no pudieron ser modificables.
- 2) No se encontraron reacciones adversas comprobables, ya que los pacientes no proporcionaron la información suficiente como para clasificarlas como tal. En ocasiones las sospechas de reacciones adversas compartían síntomas que se presentan por el curso natural de la enfermedad, pudiéndose descartar en primera instancia.
- 3) Se logró optimizar el tratamiento farmacológico y el uso racional de medicamentos al revisar el historial médico, descartar medicamentos duplicados, posologías erróneas o bien interacciones farmacológicas, dando aviso al médico tratante sobre dichas observaciones.

9. Anexos. Anexo A. Perfil farmacoterapéutico. Seguimiento de tratamiento individual.

PERFIL FARMACOTERAPEUTICO.																						
NOMBRE PACIENTE:	SRMA				PESO:	79.2 kg	EDAD:	61	TALLA:	166 cm	SEXO:	M										
DX:	DM2				F.N.	06/07/1950																
DX SECUNDARIO:	HAS, HIPERTRIGLICERIDEMIA, HIPERREACTOR ANTECEDENTES:																					
ALERGIAS:	NO																					
REVISO PERFIL:	CRQ																					
MEDICO TRATANTE:	SANDRA LÓPEZ																					
MEDICAMENTOS CON HORARIO																						
MEDICAMEN- TOS	DOSIS	VIA	FRE- CUENCIA	INDICACIO- NES	DOSIS RECOMEN- DADA	IF	FECHA VISITA															
							18.08.11	20/09/2011														
HIDROCLOROTIAZID A	12.5MG	ORAL	1CADA 24 HORAS			NO		SE SUSPENDE POR NIVELES DE														
LOSARTAN	50MG	ORAL	1CADA 24 HORAS			NO																
METFORMINA	850MG	ORAL	1CADA 12 HORAS			NO																
ONGLYZA	5MG	ORAL	1 ANTES DE COMER	ANTES DE COMER		NO																
BEZAFIBRATO	200MG	ORAL	1POR LAS MAÑANAS	ANTES DE COMER		NO																
PRAVASTATINA	20MG	ORAL	1POR LA NOCHE	POR UN MES		NO																
LORATADINA	10MG	ORAL	1POR LAS NOCHES	POR UN MES		NO	SE LE DIERON 2 TABS	SUSPENDID O														
ASPIRINA PROTEC	100MG	ORAL	CADA 24 HORAS			NO																
FECHA	OBSERVACIONES																					
28/09/2008	DX HTA, OBESIDAD II, TOS CRÓNICA.																					
11/06/2008	SE AÑADE ENALAPRIL 10MG																					
05/05/2009	NIVELES DE GLUC 160. NO SE PRESCRIBEN HIPOGLUCEMIANTES. TA 120/87																					
28/07/2009	PB INTOLERANCIA A LA GLUCOSA. GLUC 91. Ag prstático 0.61 (valor de referencia 0.64 a 3.2)TAG471. COLEST176.																					
10/11/2009	PRESENTA EDEMA INFLAMACIÓN Y DOLOR A LA PALPACIÓN PALPEBRAL																					
22/12/2009	SE SUMA LOSARTAN AL TX. NIVELES DE GLUC, TAG Y COLEST NORMALES																					
19/01/2010	INFX EN VÍAS URINARIAS																					
15/07/16/2010	PB PREDIABETES HIPERINSULINEMIA																					
19/08/2010	DX DM2 INICIA C/ METFORMINA																					

En el Anexo A se incluyen los datos del paciente: nombre, edad, género, talla, peso, fecha de nacimiento, diagnóstico, diagnóstico secundario, médico tratante, farmacéutico que revisa y actualiza el perfil.

En la tabla se registraron los medicamentos actuales, dosis, vía de administración, duración del tratamiento. Al momento, se revisaron interacciones farmacológicas. Como se puede observar, en la terapéutica del paciente SRMA, no se presentaron.

En las últimas columnas, se llevó el seguimiento retrospectivo, con anotaciones importantes extraídas de las historias clínicas, tales como fechas de diagnóstico, observaciones y justificaciones de los cambios en la terapia medicamentosa, entre otras. Por ejemplo, el paciente SRMA comenzó en 2008 con diagnóstico de HAS, en 2009 comienza con intolerancia a la glucosa y niveles de glucosa plasmática de 160mg/dL. Es hasta 2010 que se le diagnostica DM2 comenzando la terapia con metformina.

De este modo se trabajaron los perfiles personalizados de los pacientes. Para posteriormente pasar los datos requeridos en el seguimiento global (Anexo C).

Anexo B. Seguimiento clínico individual

CONTROL DE LA PRESION Y GLUCO					
FECHA	PRES	GLUC	TAG	COLE	HB GL
20/08/2010	130/80	133	232	173	6.6
17/09/2010	110/80	124	172	190	
10/11/2010	110/70	133	232	222	6.8
09/03/2011	110/60	116	206	211	5.7
08/06/2011	110/70	130PP	236	229	6.5
13/07/2011	110/60	122	285	201	
10/08/2011	110/80	116	393	198	4.6
14/09/2011	100/70	307	242		
16/11/2011	100/70	119	296	225	
		promedio gluc=144	promedio= 265	proedio = 206	promedio = 6

De manera personalizada y cita por cita se obtenían datos clínicos de interés para el monitoreo. Las determinaciones clínicas que sirvieron para uno de los puntos clave en los valores de cumplimiento de tratamiento son los mencionados en la tabla anterior.

Anexo C. Seguimiento de tratamiento global.

PACIENTE	AÑOS DE EVOLUCIÓN	TERAPIA MEDICAMENTOSA	RAM'S	IF'S	PRM'S	CUMPLIMIENTO DE TX (max. 24 PTS)	COMPLICACIONES	OBSERVACIONES
GSF 55A	DM2 DESDE HACE 11 AÑOS CONTROLADA CON EJERCICIO Y DIETA	METFORMINA+ ONGLYZA+ BEZAFIBRATO + PRAVASTATINA+ ENALAPRIL+ ASA		ENALAPRIL + METFORMIN pueden resultar en hiperkalemia acidosis láctica. ASPIRINA puede reducir la efectividad de ENALAPRIL (por inhibición de pg)	NO	17pts	PROTEINURIA	DISLIPIDEMIA, PROTEINURIA, SOBREPESO
DCCM 51 A	SD	HUMALOG MIX 25+ METFORMINA+ VERAPAMILLO+ ASA+ ENALAPRIL+ CARBAMACEPINA+ BEZAFIBRATO	NO	Carbamacepina+verapamilo puede incrementar la concentración de carbamacepina en plasmay el riesgo de toxicidad Aspirina+insulina puede resultar en hipoglucemia y depresión de SNC. ENALAPRIL + METFORMINA pueden resultar en hiperkalemia y acidosis láctica	NO	12 pts	NEUROPATÍA DIABÉTICA	HAS, OBESIDAD MÓRBIDA, NÓDULO PULMONAR SOLITARIO, INSUFICIENCIA VENOSA, NEUROPATÍA DIABETICA
SCR 52 A	DM2 Y HAS 3 AÑOS	metformina+glibenclamida+ onglyza+omeprazol+bezafibrato+pravastatina+captopril+riopan	no		no	11	no	HAS, OBESIDAD GI, HIPERTRIGLICERIDEMIA, GASTRITIS, INSUFICIENCIA VENOSA SUPERFICIAL, INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.
RHSH 63 A	DM2 4 AÑOS, CONTROLADA CON GLIBENCLAMIDA. HTA DIAGNOSTICADA HACE 2 AÑOS Y MEDIO, CON TRATAMIENTO NO ESPECIFICADO . PADRE DM. RESTO INTERROGADO Y NEGADO	ONGLYZA, ZOFILIP+MERFORMINA+ENALAPRIL+ASA+INDOMETACION A+ATORVASTATINA+BEZAFIBRATO	NO		NO	datos insuficientes	HIPOGLUCEMIA	IMC 27.16= PREOBESIDAD

Una vez completados los perfiles farmacoterapéuticos individuales y el seguimiento clínico individual, los datos fueron vaciados el perfil global. Los datos capturados fueron: nombre (iniciales) y edad del paciente, años de evolución de la enfermedad, terapia farmacológica actual, RAMs, INFs, PRMs, cumplimiento de tratamiento, complicaciones propias de la enfermedad y observaciones tales como enfermedades concomitantes, entre otras.

Con base en esta información se trabajaron los resultados y análisis de resultados.

10. Referencias

- 1) Alpizar Salazar Melchor. "Guía para el manejo integral del paciente diabético". Editorial El Manual Moderno. México, 2001
- 2) Herrera Carranza Joaquín. "Manual de Farmacia Clínica y atención farmacéutica". Editorial Elsevier. Madrid, 2003
- 3) Faus Dader María José, Martínez Romero Francisco "La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha"<<http://www.ugr.es/~cts131/documentos/DOC0016.PDF>> [consultado el día 11/02/2012].
- 4) Blanca Rosa Durán, Varela "Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2". <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342001000300009&script=sci_arttext&lng=en> [consultado el día 24/02/12].
- 5) Herrera Carranza Joaquín, Montero Juan Carlos. "Atención farmacéutica en geriatría". Pp (317-328). Editorial Elsevier. España 2005.
- 6) Malacara. Fundamentos de endocrinología clínica. Editorial Salvat. 4ª edición. México 1990.
- 7) Faus M.J. "Atención farmacéutica como respuesta a una necesidad social" *Ars Pharmaceutica*, 41: 1; 137-143, Granada, 2000. <<http://www.ugr.es/~ars/abstract/41-137-00.pdf>> [consultado el día 31/01/2012].
- 8) Opie Lionel H. "Fármacos en cardiología". 3ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México 2002.
- 9) Ley general de Salud Art. 224 B III Reglamento de Insumos para la Salud Art.66,88 México, enero 2011 <http://sesver.ssaver.gob.mx/portal/page?_pageid=693,11932673&_dad=portal&_schema=PORTAL> [consultado el día 3 de agosto de 2011].
- 10) Hall Ramírez Victoria. "Atención Farmacéutica: Seguimiento del Tratamiento Farmacológico". Boletín del Centro Nacional de Información de

- medicamentos, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Costa Rica 2003 <
<http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed14.pdf>> [Consultado el día 3 de agosto de 2012].
- 11) Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. Vol. 38, número 1. México, 2007. “Diabetes mellitus tipo 2: ventas de los hipoglucemiantes orales y costos de los tratamientos farmacológicos en México”, <<http://redalyc.uaemex.mx/pdf/579/57938104.pdf>> [consultado el día 16/02/2012].
 - 12) Belon Jean Paul. “Consejos en la farmacia” 2ª edición. Editorial Elsevier Masson. Barcelona 2002. Pp(37-41, 317-320).
 - 13) Martínez Olmos y Baena “La Atención Farmacéutica, requisito para conseguir una atención sanitaria de calidad y basada en la evidencia científica” *Ars Pharmaceutica*, 42:1; 39-52, Granada, 2001 <<http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/214.pdf> > [Consultado el día 23/02/2012].
 - 14) Villarreal-Ríos Enrique. “Costo de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México” México 2000 <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342002000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=es>. [Consultado el día 23/02/2012].
 - 15) Universidad de Granada, España. “Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)” <farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf> [Consultado el día 25/02/12].
 - 16) “Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España” *Hipertensión y Riesgo Vascular*, Volume 19, Issue 9, Pages 390-39 España, 2005.
<<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v125n01a13076402pdf001.pdf>> [Consultado el día 10 de marzo 2012].
 - 17) LOZANO Flores Fernando. “Endocrinología” 5ª edición. Editorial Méndez editores. México D.F. 2007 pp(391-481).

- 18) Zarzuelo Zurita Antonio. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, 2009 <http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1314000511915_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N65_-_General_4.pdf> [Consultado el 22 de agosto 2012].
- 19) Moreno Altamirano, Laura. "Epidemiología y diabetes". Depto. de Salud Pública. Facultad de Medicina UNAM. Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.1 Enero-Febrero, 2001 <<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no44-1/RFM44109.pdf>> [Consultado el 1 de marzo 2013]
- 20) B. Sádaba, I Gil Andrea. Curso de Farmacología Clínica Aplicada Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universitaria de Navarra Pamplona. <<http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea.htm>> (25 de marzo 2013).
- 21) Revista Cubana de Endocrinología v.20 n.3. Ciudad de la Habana, 2009. "Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones" <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532009000300007&script=sci_arttext> [consultado el 4 de septiembre 2013].
- 22) Archivos de cardiología de México. "Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo" Vol. 74 Número 3/Julio-Septiembre 2004:231-245 <<http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2004/ac043k.pdf>> [Consultado el día 4 de septiembre de 2013].
- 23) Catálogo maestro de guías de práctica Clínica. IMSS. "Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2" http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/000GRR_DiabetesMellitus.pdf [Consultado el día 22 junio 13].
- 24) Laurence L. Bruton, John S. Lazo, Keith L Parker. "Goodman Y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica" 12ª edición. Editorial Mc Graw Hill.

- 25) María José FAUS DADER, Francisco MARTÍNEZ ROMERO “La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha” *Pharmaceutical Care España* 1999; 1: 52-61
- 26) Hernández Gonzálo. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Editorial Panamericana. España, 2011 (pp. 629-939).
- 27) Zárte Méndez Luis Hernán, Valenzuela Montero Alex. “Equilibrio sodio-potasio en la regulación de la hipertensión arterial” *Revista Biomédica*. Santiago de Chile 2012.
<<http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5301>>
[Consultado el 27 de junio de 2013].