

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES



“POLIFARMACIA E INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA EN EL PACIENTE CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 EN LAS UNIDADES DE MEDICINA FAMILIAR DEL INSTITUTO MEXICANO  
DEL SEGURO SOCIAL EN EL ESTADO DE AGUASCALIENTES”

**TESIS**

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA  
OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

**MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

**DRA. CECILIA LILIANA GONZÁLEZ QUEZADA**

ASESOR: DR. JOSÉ DE JESÚS VALDIVIA MARTINEZ

AGUASCALIENTES, AGS. ENERO 2011

**TÍTULO**

**“Polifarmacia e interacción medicamentosa en el paciente con diabetes mellitus tipo en las unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Aguascalientes”**

CECILIA LILIANA GONZÁLEZ QUEZADA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

**“POLIFARMACIA E INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LAS UNIDADES DE MEDICINA FAMILIAR DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL EN EL ESTADO DE AGUASCALIENTES”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Familiar**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 20 de Enero de 2011

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.**

**DR. PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN.**

**PRESENTE**

Por medio de la presente le informo que el residente de medicina familiar del HGZ No. 1 del IMSS de la delegación Aguascalientes

**Dra. Cecilia Liliana González Quezada**

Ha cumplido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**“Polifarmacia e interacción medicamentosa en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en las unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Aguascalientes”**

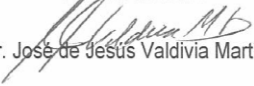
Número de Registro: R-2010-101-7 del Comité Local de Investigación en Salud Número 101.

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación:

**TESIS**

El residente Cecilia Liliana González Quezada asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga definitiva ante el comité que usted preside, para que sea nombrado el jurado de su evaluación. Sin otro particular agradezco a usted que se sirva presente y quedo de usted.

ATENTAMENTE

  
Dr. José de Jesús Valdivia Martínez



Aguascalientes, Ags. A 17 de enero del 2011.

**DRA. MARTHA ELENA TRUJILLO ÁVALOS**  
**COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Por medio de la presente le informo que el residente de medicina familiar del HGZ No. 1 del IMSS de la Delegación de Aguascalientes:

**Dra. Cecilia Liliana González Quezada**

Ha cumplido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**“Polifarmacia e interacción medicamentosa en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en las unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Aguascalientes”**

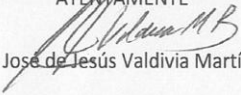
Número de Registro: **R-2010-101-7** del Comité Local de Investigación en Salud Número 101

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación:

**TESIS**

La residente Cecilia Liliana González Quezada asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga definitiva ante el comité que Usted preside, para que sea nombrado el jurado para su evaluación. Sin otro particular agradezco a usted que se sirva presente y quedo de usted.

ATENTAMENTE

  
Dr. José de Jesús Valdivia Martínez

iv



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

**“Polifarmacia e interacción medicamentosa en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en las unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Aguascalientes”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.

PRESENTA:

**Dra. Cecilia Lilliana González Quezada**

DIRIGIDO POR:

**Dr. José de Jesús Valdivia Martínez**

SINODALES:

PRESIDENTE: \_\_\_\_\_

SECRETARIO: \_\_\_\_\_

VOCAL 1: \_\_\_\_\_

VOCAL 2: \_\_\_\_\_

VOCAL 3: \_\_\_\_\_

*Martha Elena Trujillo Ávalos*  
**Dra. Martha Elena Trujillo Ávalos**  
**Coordinadora De Investigación en Salud**

*Raúl Franco Díaz de León*  
**Raúl Franco Díaz de León**  
**Decano de Centro Biomédico**

**DEDICATORIA:**

**A MIS PADRES POR HABER ESTADO CONMIGO EN TODO EL TIEMPO QUE LO NECESITE,  
SUPLIENDO MIS NECESIDADES, POR SU AMOR, CARIÑO, CUIDADOS Y APOYO  
INCONDICIONAL EN TODO MOMENTO.**

**AL AMOR DE MI VIDA PABLO POR SU AMOR, SU APOYO INCONDICIONAL A PESAR DEL  
TRABAJO Y LA FALTA DE TIEMPO Y POR SU PACIENCIA Y COMPRENSION EN EL  
TRANSCURSO DE TODO EL TRABAJO Y EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES DE MI VIDA,  
POR FORMAR PARTE DE MIS SUEÑOS E ILUSIONES, POR NUNCA DEJARME SOLA Y POR  
HACERME LA MUJER MAS PLENA Y FELIZ.**

**AGRADECIMIENTOS:**

A DIOS por darme la oportunidad inmensa de conocer este mundo tan maravilloso, por haberme traído hasta este hermoso lugar a pesar de mis debilidades, por iluminarme cuando el camino se llenaba de nubes negras, por el Don de la Vida y por Amarme como si fuese su flor más preciada del jardín.

A mis Padres Ofelia y Rodrigo por darme la vida, por cuidar de mí cuando era niña y haber corregido a tiempo mis errores, por la educación que con tanto esfuerzo lograron darme, por creer en mis sueños, por llorar conmigo y abrazarme cuando no podía más y por darme una mano para levantarme y darme todo su apoyo durante mi formación a lo largo de mi vida.

A mi abuela por ser mi segunda madre, por apoyarme, quererme y cuidarme en cada momento que lo requería.

A mis madrinas Lucha y Licha y a mis Padrinos Heriberto y Ezequiel que siempre me brindaron su apoyo, cariño y palabras de aliento cuando las necesite y porque en todo el transcurso de mi crecimiento como persona y profesionista nunca me dejaron sola.

A mis Primas Yadi, Mary, Cristy, Paty y Claudia a quienes amo y adoro con todo mi corazón quienes todo el tiempo han estado a mi lado, por haberme brindado su apoyo, cariño, dedicación, tiempo, abrazos y todo lo necesario para hacer que alguien que amas no se sienta solo.

A todos mis maestros por enseñarme el arte de sanar con el conocimiento de manera desinteresada y por ayudarme a cumplir uno de los sueños más importantes en mi vida que es mi realización como profesionista.

Al Dr. Jesús Valdivia Martínez por haber estado conmigo desde el inicio de este proyecto hasta el final del mismo, por haber creído en mi y por haberme orientado y ayudado en cada momento que lo necesitaba para poder finalizar esta tarea, por brindarme su tiempo y espacio aún cuando por sus ocupaciones no lo tenía.

A la LAP Ma. Del Rosario Esparza Palacios por su valiosa e inapreciable ayuda en el procesamiento y análisis de la información.

**A TODOS MIL GRACIAS**



## RESUMEN

**Título:** Polifarmacia e interacción medicamentosa en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en las unidades de medicina familiar (UMF) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el estado de Aguascalientes.

**Introducción:** A pesar que en múltiples artículos se habla sobre variados y altos porcentajes en la polifarmacia e interacciones medicamentosas, no encontramos información en pacientes diabéticos del estado de Aguascalientes a cerca del tema. Se ha visto en estudios ulteriores que la polifarmacia existe en un 39% de los pacientes con DM2 y la interacción medicamentosa se encuentra en el 28% de estos pacientes.

**Objetivo:** Caracterizar la polifarmacia e interacciones medicamentosas en el paciente con DM2 en las UMF del IMSS del estado de Aguascalientes.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, mediante muestreo probabilístico aleatorio simple en pacientes de las 5 UMF del estado de Aguascalientes, con un universo de 26,791 pacientes y una muestra de 250, tomando 50 pacientes por unidad. Para investigar la polifarmacia se revisaron 150 expedientes aleatorizados por unidad, se analizó el expediente electrónico de cada uno de ellos y se identificó a aquellos con polifarmacia y sin ella para así poder identificar el porcentaje real de ésta. Se utilizó un instrumento previamente realizado para registrar los datos de cada paciente y los medicamentos prescritos que ingiere de manera crónica. Las interacciones medicamentosas se verificaron mediante un software validado e interactivo denominado INTERDRUGS® el cual permite detectar las interacciones farmacológicas entre los medicamentos prescritos a cada paciente.

**Resultados:** De los 250 pacientes en estudio el promedio de edad fue de 62 años  $\pm$  10 y el 64% fueron mujeres. El 96 % de pacientes con DM2 tienen polifarmacia. En promedio cada paciente ingiere 10 medicamentos  $\pm$  3. Se encontró un promedio de 9  $\pm$  4 interacciones medicamentosas por paciente. Se encontró la glibenclamida con un total de 527 interacciones con 22 medicamentos y con mayor frecuencia con el bezafibrato, ranitidina, ácido acetil salicílico y diclofenaco, causando hipoglucemia. Y la metformina con un total de 282 interacciones con 19 medicamentos y con mayor frecuencia con la ranitidina, metoprolol y enalapril causando hipoglucemia con el primero y acidosis láctica e hiperkalemia con los segundos.

**Conclusiones:** El 96 % de los pacientes con DM2 tiene polifarmacia en las UMF de la delegación de Aguascalientes del IMSS. Existieron 223 interacciones medicamentosas en los 250 pacientes dentro del estudio, con un promedio de 10 interacciones  $\pm$  3. Los medicamentos más prescritos fueron enalapril, ranitidina y metoprolol, con la administración de metformina. La prescripción de glibenclamida es menor que la metformina y la interacción de la glibenclamida fue con mayor frecuencia con el bezafibrato.

**Palabras Clave:**

Polifarmacia, Interacción Medicamentosa

**Índice**

Dedicatoria.....	vi
Agradecimientos.....	vii
Resumen.....	viii
Índice de contenido.....	ix
I. Introducción.....	1
II. Planteamiento del Problema.....	2
III. Antecedentes Científicos.....	8
IV. Marco Teórico.....	12
V. Justificación.....	26
VI. Objetivos.....	27
VII. Material y Métodos.....	27
VIII. Tipo de estudio.....	28
VIII.1. Universo y Muestra.....	28
VIII.2. Plan de recolección de datos “tipo de instrumento”.....	29
VIII.3. Logística.....	29
VIII.4. Definición de variables.....	30
VIII.5. Técnica de recolección de datos.....	30
VIII.6. Prueba Piloto.....	31
VIII.7. Consideraciones Éticas.....	31
IX. Resultados.....	32
X. Discusión.....	37
XI. Conclusiones.....	40
XII. Recomendaciones.....	41
Anexo 1. Operacionalización de las variables.....	42
Anexo 2. Instrumento.....	43
Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....	45
Anexo 4. Cronograma de Investigación.....	46
Anexo 5. Plan presupuestal.....	47
Bibliografía.....	48

## I. Introducción

La polifarmacia y las interacciones medicamentosas en el paciente con DM2 con enfermedad concomitante, se han convertido en un problema de salud pública, ya que cada vez el paciente es más longevo lo cual implica la aparición de múltiples enfermedades y la necesidad de varios medicamentos para su control. Esto propicia múltiples interacciones entre los medicamentos que se administra al paciente con DM2 de las cuales los médicos familiares no están conscientes.

Además el paciente cree que la combinación de medicamentos es inocua e inconscientemente tiene la necesidad de ingerir múltiples medicaciones para mejorar sus malestares, sin saber que ello puede ser la causa de los mismos.

Los medicamentos son el recurso terapéutico más utilizado y, en consecuencia, el gasto farmacéutico es de los más importantes de los recursos consumidos en el sistema de salud. De ahí la trascendencia que tiene cualquier estrategia destinada a fomentar el uso racional de los medicamentos que facilite, por tanto, la selección correcta del fármaco y evite la iatrogenia y el consumo innecesario de los mismos.

Además, la disparidad de prescripción entre distintos facultativos frente a las mismas patologías, pone de manifiesto que la utilización de estos medicamentos no es del todo racional en el campo terapéutico, incluso en patologías como la DM2.

En este trabajo nos enfocamos a las interacciones entre los medicamentos administrados a los pacientes con DM2 y a la polifarmacia en dichos pacientes. El paciente que padece DM2 y alguna otra patología aguda o crónica no forzosamente requiere de tratamiento a base de medicamentos. Pudiera recibir tratamiento a base de dieta y ejercicio antes de administrar múltiples medicamentos los cuales en muchas ocasiones son innecesarios.

Por otro lado, se deben considerar parámetros farmacológicos, edad, enfermedad de base, entre otros para tomar la decisión del uso de algún tipo de medicamento en cualquier paciente y el conocimiento de las interacciones que pudiese tener con el resto de los medicamentos que se vaya a administrar. Así como debiera retirarse todos los medicamentos que no se consideren necesarios ajustando a dosis tope los indispensables y cambiarse los que tengan interacciones con el resto ocasionando daños que muchas veces son los causantes de los malestares de los pacientes y no la enfermedad como tal.

El propósito de este estudio es caracterizar la polifarmacia y las interacciones medicamentosas entre los medicamentos ingeridos por cada paciente con DM2 en las UMF del IMSS en Aguascalientes.

## II. Planteamiento del problema

El estado de Aguascalientes cuenta con una población total de 1, 124,288 habitantes.<sup>20</sup>

La DM2 afecta a más de 194 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 333 millones en el año 2025.<sup>1, 3, 4, 6, 38</sup>

La encuesta nacional de salud 2000 mostró que cerca de 8% de los adultos mayores de 20 años sufren de DM2.

El IMSS en Aguascalientes hasta marzo del 2010 cuenta con un total de 33,133 pacientes con DM2, de los cuales el 63% son mujeres y el 37% son hombres.<sup>84</sup>

Distribuidos por grupos de edad de 20 a 45 años el 19%, de 45 a 60 años el 48%, de 60 a 80 años el 23% y más de 80 años el 10%.<sup>80</sup>

De estos se encuentra que el 67% se encuentra económicamente activo, el 18% están jubilados o pensionados y el 15% dependen económicamente de sus familias.<sup>83</sup>

En estudios de polifarmacia en México se ha encontrado que el 62.3% correspondió al sexo femenino; 98% de los casos tuvo DM2; en 68.5% el tiempo de diagnóstico fue de cero a 10 años y sólo en 8% la evolución sobrepasó los 20 años. Se encontró obesidad en 56.2 % de los diabéticos, hipertensión arterial en 41.2%, tabaquismo en 7.2% y consumo de alcohol en 3.3%; sólo 42.7% realizaba alguna actividad física, el 70% de los pacientes se controlaba solo con dieta y otro 70% era controlado solo con hipoglucemiantes orales. Las complicaciones primarias fueron neuropatía periférica en 17.1%, oftalmopatía no especificada en 10.9%, nefropatía en 9.1%, cardiopatía isquémica en 4.2% y enfermedad vascular cerebral en 1.7%. Se encontró polifarmacia en el 35% de los pacientes con DM2.<sup>9</sup>

En la encuesta nacional de salud y nutrición del estado de Aguascalientes del 2006 se encuentra que la prevalencia de DM2 por diagnóstico médico previo en adultos mayores de 20 años en México se ha incrementado del 4.6% en 1993, 5.8% en el 2000 a 7% en 2006.<sup>77</sup>

La prevalencia de DM2 por diagnóstico médico previo en los adultos de 20 años o más para Aguascalientes fue de 5.9%, siendo mayor en mujeres (7.2%) que en hombres (4.3%). Para el grupo de edad de 60 años o más esta prevalencia fue del 17.7%.<sup>77</sup>

El IMSS cuenta en Aguascalientes con 2 hospitales generales de zona y 10 UMF, 5 en el estado y 5 foráneas, además de médicos especialistas en medicina familiar, medicina interna, endocrinología y otras especialidades para la atención del paciente con DM2.<sup>12</sup>

Además se cuenta con la modificación a la norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la DM2.<sup>14</sup>

Se cuenta con la guía clínica para el diagnóstico y el manejo de la DM2, la cual propone acciones para la detección, el diagnóstico, el manejo no farmacológico y farmacológico de la DM2, así como la identificación precoz de las complicaciones de la enfermedad en el primer nivel de atención.<sup>15</sup>

Existe también el programa de acción para la prevención y control de la DM2 por la secretaria de salud, éste se integra en el programa nacional de salud 2001-2006, en la estrategia: "enfrentar los problemas emergentes mediante la definición explícita de prioridades",

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en la cual se considera prioritario, de manera explícita, la promoción de la salud y la detección temprana de la diabetes.<sup>18</sup>

El IMSS anunció la campaña estilo de vida activo y saludable en el mes de Julio del 2009, como parte del programa PREVENIMSS, ante el aumento en los casos de enfermedades crónicas degenerativas y sus complicaciones como la polifarmacia.<sup>19</sup>

También se cuenta con programas prioritarios del Instituto de salud del estado de Aguascalientes (ISEA) para enfermedades crónico degenerativas en cumplimiento al mandato constitucional que otorga a la población residente en la república mexicana el derecho a la protección de la salud, y en concordancia con el programa nacional de salud (PRONASA) 2007-2012, se establece la necesidad de democratizar la atención de la salud, para mejorar la salud de los mexicanos y las mexicanas en el cual se encuentran los pacientes con DM2.<sup>20</sup>

En Internet encontramos páginas que se encargan de ayudar a la identificación de las interacciones entre las diversas drogas administradas a un paciente, las cuales pudiesen causar efectos adversos. Entre ellas encontramos las siguientes:

- . Drug Reax<sup>22</sup>
- . Medimecum<sup>21</sup>
- . Interdrugs<sup>75</sup>

Existe controversia en la literatura a cerca de la incidencia de aparición de las interacciones medicamentosas, algunos estiman que es del 9% en los pacientes que reciben 10 o más fármacos y en otros se encuentran estas interacciones hasta en un 45%.<sup>27</sup>

La polifarmacia en el paciente con DM2 es indiscutible, ya que para el control de esta enfermedad y sus complicaciones, así como de las patología agudas agregadas, el paciente debe estar tomando en ocasiones más de 4 medicamentos, sin embargo en los estudios revisados se encuentran interacciones medicamentosas importantes en múltiples de estos pacientes, ya sean manifestadas clínicamente en el paciente o sin manifestaciones clínicas. Así mismo se ha encontrado que entre más medicamentos toma un paciente, más posibilidades tiene de presentar una interacción entre estos.<sup>23</sup>

Como antecedentes existen algunos artículos recientes relacionados con nuestro tema de investigación, sin embargo, la mayoría de la información encontrada se centra en el adulto mayor y no en el paciente diabético, debido a que los pacientes adultos mayores tienen tres características principales que los diferencian de otros grupos etáreos: polipatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, que alteran la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos. Estos tres factores contribuyen a que la interacción medicamentosa que puede pasar desapercibida en un paciente joven, en el adulto mayor se manifieste como una reacción adversa severa, que, en el mejor de los casos, si es detectada como tal podrá corregirse, pero la mayor parte de veces es interpretada erróneamente como empeoramiento de la enfermedad, pobre adherencia al tratamiento o inefectividad de alguno de los fármacos interactuantes.<sup>29</sup>

La polifarmacia e interacciones medicamentosas son uno de los principales motivos que incrementan las visitas a hospitales en el paciente con DM2.<sup>36</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Es más frecuente en el medio urbano (63%) que en el rural (37%) y mayor en mujeres que hombres.<sup>6</sup>

La prevalencia de polifarmacia en un estudio de adultos mayores es del 54.2%, de los cuales el 14.5% lo ocupa el grupo de diabéticos con un promedio de 4.1 medicamentos por paciente.<sup>20</sup>

A todo esto los afectados son los pacientes con DM2 en los cuales se encuentra polipatología y en consecuencia múltiples medicamentos que lejos de mejorar la condición del paciente, la empeoran.<sup>23</sup>

La polifarmacia y la interacción entre los medicamentos que ingiere el paciente con DM2 produce un impacto socioeconómico importante en el país, cuya valoración aún no ha sido realizada, pero se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas.<sup>5</sup>

En el mundo se ha visto que la polifarmacia es un problema de salud pública ya que los países con mayor número de pacientes adultos mayores consumen múltiples medicamentos, lo que incrementa la posibilidad de interacciones medicamentosas. El Investigador Belga André J. Scheen encuentra que las glitazonas debido a que son metabolizadas a través del citocromo P450, están expuestas a múltiples interacciones farmacocinéticas.<sup>68</sup>

Investigadores como Fernández y Cols. resaltan que del 27 al 47% de los pacientes con DM2 padece alguna otra patología crónica, entre el 75 al 90% de los diabéticos consume algún tipo de fármaco, 45% de los diabéticos diagnosticados toman al menos un medicamento, con una media de 3-7, los fármacos son responsables del 43% de las complicaciones de la hospitalización, 4.7% de los ingresos hospitalarios se deben a efectos adversos por exceso de medicamentos, 17% de los ingresos hospitalarios en ancianos se deben a efectos adversos a medicamentos, 37% de los diabéticos toman uno o más fármacos de venta libre los cuales son innecesarios, 25% de los diabéticos manejan su propia medicación, a pesar de esto, algunos diabéticos de 65 o más años consumen una media de 2-6. Algunos estudios describen que a nivel ambulatorio, el número de medicamentos consumidos crónicamente es de 2-4 por día. En los hogares este número se incremento hasta 6-8 fármacos por día, y en los hospitales son incluso más altas.

Campos Garza y Cols. en Orizaba Veracruz realizaron un estudio para detectar interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados. Recopilaron 342 farmacoterapias de las cuales 109 presentaron interacciones fármaco-fármaco. En estas farmacoterapias se encontraron 152 interacciones medicamentosas, de éstas el 26.31% fueron leves, el 61.18% fueron moderadas y el 12.5% restante fueron severas.<sup>29</sup>

En Aguascalientes no hay estudios que nos hablen sobre lo anterior, sin embargo se sabe que muchos de los adultos mayores con polipatología y polifarmacia sufren de hospitalizaciones frecuentes debido a la polifarmacia.<sup>2,11</sup>

Debido probablemente a la mala información del médico o del paciente y/o a las múltiples patologías de estos, el paciente debe ingerir varios medicamentos, en ocasiones más

de 4, ya sea indicados por un facultativo o automedicados, los cuales ya sea por desconocimiento médico o por ignorancia del paciente pueden causar mayores efectos adversos que mejoría del cuadro clínico, además de interacciones medicamentosas indeseables.

Los pacientes con DM2 deberían disminuir en lo posible la ingesta de medicamentos innecesarios y aquellos que provoquen interacciones indeseables que afecten su salud.

También se habla como factor de riesgo para polifarmacia que el paciente visite a varios médicos, ya que cada uno administra nuevos medicamentos sin percatarse de los que ya consumía el paciente previamente.<sup>23</sup>

Los factores de riesgo más importantes para que el paciente diabético tenga polifarmacia o alguna interacción medicamentosa son:

- Edad avanzada
- Polipatología
- Sexo femenino
- Número elevado de fármacos, mayores dosis y tratamientos prolongados
- Visita a varios médicos para control
- Enfermedades subyacentes
- Valoración clínica inadecuada
- Mal apego al tratamiento
- Automedicación
- Estado nutricional alterado
- Soledad
- Pobreza
- Ignorancia
- Desconfianza
- Depresión
- Falta de un cuidador

En Aguascalientes, las publicaciones acerca del tema son realmente escasas o simplemente no se tiene información sobre la interacción entre los medicamentos múltiples administrados a los pacientes con DM2 ya sea con esta sola patología o con otras agudas o crónicas agregadas a su patología de base.

Todo esto se asocia a mayores interacciones medicamentosas, algunas de tal gravedad que pudieran causar la muerte del paciente, o que causen el descontrol de su patología de base, razón que motivó a recaudar información que permita contribuir a crear conciencia prescriptiva en los médicos acerca de la existencia de interacciones medicamentosas en pacientes con DM2 en pro de concretar tratamientos de mayor efectividad y calidad para éstos, por lo cual este estudio identificará la existencia de polifarmacia e interacciones medicamentosas en los pacientes con DM2 que contribuya para futuras investigaciones sobre el tema del uso simultáneo de medicamentos en enfermedades crónicas y sus posibles interacciones.<sup>27, 28, 29, 30, 83</sup>

Algunos estudios que hablan sobre lo antes mencionado tenemos:

Kaisu, Pitkala y Cols. realizaron un estudio investigando la prescripción inadecuada de medicamentos en los ancianos. Se encontró el uso de beta bloqueadores por el 32.5% de los pacientes diabéticos con ingesta de hipoglucemiantes orales o insulina. En conclusión, el uso de ciertas drogas consideradas inapropiadas en diferentes condiciones médicas fue relativamente alto.<sup>62</sup>

André J. Scheen realizó un estudio con el objetivo de analizar las interacciones farmacocinéticas de las Tiazolidinedionas. Este estudio describe el mecanismo por el cual la farmacocinética de la rosiglitazona puede ser afectada por rifampicina, gembrozilo y trimetoprim así como la farmacocinética de la pioglitazona se ve afectada de manera importante por la rifampicina y el gembrozilo. Concluye que las interacciones farmacocinéticas de las glitazonas continúan siendo desconocidas. Sin embargo con base en la práctica clínica general con los antihiperoglucémicos orales, las interacciones metabólicas con otros fármacos se reservan para un número reducido de fármacos bien definidos y no suelen ser de preocupación para pacientes con DM2 en tratamiento.<sup>68</sup>

Fernández y Cols. estudiaron a 370 pacientes en los cuales identificaron la polifarmacia y encontraron el 28.4%, con predominio en el sexo femenino. El grupo etario de 75 años y más fue el de mayor porcentaje de la polifarmacia. Concluyen que la polifarmacia es un hábito nocivo utilizado por casi la tercera parte de la serie estudiada (28,4 % de 370), más frecuente en mujeres entre 60 y 64 años de edad, el promedio de fármacos fue mayor de 5 en las mujeres de todos los grupos de edad. En el caso de los hombres el promedio fue mayor de 4 en todos los grupos de edad. En el mayor porcentaje de ancianos con polifarmacia la prescripción fue realizada por varios médicos.<sup>42</sup>

Castelo y Cols. realizaron un estudio en pacientes mayores de 80 años con el objetivo de analizar el consumo de fármacos de esta población y su relación con la fragilidad. Se encuentra polifarmacia en el 54.2%. El consumo medio de fármacos por persona es de 4.1. Se concluye que los problemas relacionados con los medicamentos están implicados en los ingresos hospitalarios, incrementando el tiempo de estancia, la morbilidad e incluso la mortalidad, y en muchos casos pueden ser evitados si se instauran las medidas preventivas oportunas.<sup>11</sup>

Romero y Cols. realizaron un análisis del consumo de medicamentos por los adultos mayores encontrando claramente una polifarmacia arbitraria. Es interesante la distribución etárea, la relación con el género y su vinculación con la polifarmacia. De la población estudiada 70.9 % está con polifarmacia. Concluyen que nuestra responsabilidad es alertar al cuerpo médico de esta situación para racionalizar la terapéutica. De esta forma, podrán ser eliminados o cambiados entre 10 y 30% de los medicamentos, por otros que disminuyan los efectos secundarios e interacciones. Esto puede significar una mejoría en la salud bucal y general o una mejoría en la calidad de vida.<sup>43</sup>

Martínez Querol y cols. realizan un estudio con el objetivo de conocer el fenómeno polifarmacia y su expresión en la población geriátrica en el cual concluyen que la prevalencia



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

de la polifarmacia fue de un 39 % de la muestra. El grupo de edades predominante fue el de 65-69 años en el sexo el femenino. Se constató un promedio de 3.1 fármacos prescritos como promedio por cada uno; y entre los grupos de fármacos más frecuentemente indicados fueron los antidiabéticos.<sup>33</sup>

Alvarado Orozco y Cols. realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia y factores de riesgo de polifarmacia en los adultos en el cual se encontró la prevalencia de polifarmacia en un 18%. Encontrando una polifarmacia de 5.3 medicamentos por paciente. Concluyeron que es indispensable la coparticipación del médico y el farmacéutico para la prevención y el control de la polifarmacia en los adultos mayores.<sup>23</sup>

Se identificara la polifarmacia en pacientes con DM2 y sus posibles interacciones entre los medicamentos ingeridos.

Se considera que el presente estudio pueda ayudar a nuevas investigaciones en las cuales se vea necesario realizar intervenciones educativas a nuestros médicos con el fin de mejorar la calidad de la atención médica tanto a nivel primario como a nivel hospitalario, o para educación de la población diabética sobre su enfermedad, enfermedades concomitantes y la peligrosidad al combinar algunos medicamentos, aun los de venta libre.<sup>27</sup>

Polifarmacia:

Es el consumo regular de 4 o más medicamentos combinados.

Interacción Medicamentosa:

Es la respuesta clínica distinta a la esperada que aparece tras la administración de una combinación de fármacos, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los fármacos administrados por separado.

Derivado de este contexto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

*¿Cuáles son las características de la polifarmacia e interacciones medicamentosas en los pacientes con DM2 en las UMF del IMSS en Aguascalientes?*

### III. Antecedentes científicos

La búsqueda de información nos permite referir los siguientes trabajos de investigación relacionados con el problema de estudio.

Bulgarelli, Corrêa y Cols. realizaron en el 2010 un estudio descriptivo, transversal, usando una muestra de 40 pacientes diabéticos de 18 años o más, con el objetivo de caracterizar a la polifarmacia entre portadores de DM2 y correlacionar la polifarmacia y el número de complicaciones de la DM2 con indicadores de depresión. Se encontró que en el grupo estudiado, el 75% hizo uso diario de 5 a 8 medicamentos y el 12.5% usó 8 medicamentos por día o más, todos los demás tomaron por lo menos 3 medicamentos por día, y el 60% tenía entre 1 a 3 complicaciones de la DM2 y 22.5% tenían 3 o más.<sup>74</sup>

Kaisu, Pitkala y Cols. realizaron en el 2009 un estudio por muestreo aleatorio simple, investigando la prescripción inadecuada de medicamentos en los ancianos en Finlandia, por medio de una muestra aleatoria de 3921 adultos mayores de 75 a 95 utilizando encuestas enviadas por correo. Se encontró el uso de beta bloqueadores por el 32.5% de los pacientes diabéticos con ingesta de hipoglucemiantes orales o insulina, en conclusión, el uso de ciertas drogas consideradas inapropiadas en diferentes condiciones médicas fue relativamente alta.<sup>62</sup>

Leydi Aldana y Cols. realizaron en el 2008 un estudio descriptivo, longitudinal y no experimental, con un universo de 57 pacientes hipertensos polimedcados, con el objetivo de analizar si entre los fármacos asociados en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial sistémica ocurrieron interacciones farmacocinéticas potenciales, las cuales son las que producen alteración de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Para la recolección de datos se elaboró una ficha contentiva de las variables bajo estudio: edad, sexo, número de medicamentos administrados, fármacos involucrados, tipo de interacción y nivel de ocurrencia y los datos relativos a la farmacoterapia fueron analizados usando Toxi-MED®, un software aplicado a las ciencias de la salud que permite detectar la información existente en la bibliografía internacional validada sobre interacciones medicamentosas identificadas. Se encontró que el 89.5% del total presentaron interacciones farmacocinéticas potenciales con predominio significativo del sexo masculino. Se encontró una polifarmacia de  $12.37 \pm 3.28$ , con un mínimo de 6 y un máximo de 19 por persona. Se concluye que la mayoría de las personas de la muestra fueron del sexo masculino, las interacciones farmacocinéticas potenciales ocurridas se dieron en pacientes de 50 a 93 años, que recibían más de 5 fármacos.<sup>83</sup>

Suely Rozenfeld y Cols. publicaron en el 2008 un estudio transversal con la aplicación de entrevistas presenciales a una muestra aleatoria simple de 800 jubilados mayores de 60 años, con el objeto de describir el uso inapropiado de medicamentos en este grupo de pacientes. Las entrevistas fueron contestadas por los pacientes o sus cuidadores. Se encontró un consumo promedio de 3.7 medicamentos por persona a quince días de la fecha de aplicación de la entrevista. Cerca de la mitad de los entrevistados usan 4 medicamentos crónicamente y poco más del 30% usa más de cinco con mayor incidencia en mujeres y en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pacientes con mayor escolaridad, tienen su propio hogar, viven con otras personas o son más ancianos. También se observa aumento en la polifarmacia en pacientes con DM2, el uso de más de 5 fármacos en más del 80% en total así como predominio en las mujeres. Sin embargo en múltiples pacientes que presentan 2 o más enfermedades crónicas, la polifarmacia no puede ser evitada.<sup>37</sup>

Violeta Carreño José y Cols. publicaron en el 2007 un estudio descriptivo, transversal, tomando una muestra aleatoria de 170 pacientes polimedcados del distrito Almería, con el objeto de estudiar la frecuencia de las principales interacciones medicamentosas encontradas y su relevancia clínica, identificando dichas interacciones con la guía farmacológica medimecum y la base de datos del medicamento del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Se encontró la incidencia de DM2 en 28.38% y un numero de interacciones totales de 73 con una media de 2.02 por paciente con los medicamentos IECAs (captopril y enalapril) interactuando con los hipoglucemiantes orales causando hipoglucemia, solo de carácter teórico con escasa significancia clínica o permitidas bajo vigilancia médica.<sup>63</sup>

Andrea Linton y Cols. en el 2007 realizan un estudio observacional con el objetivo de cuantificar la prevalencia del uso de varios medicamentos entre una muestra de pacientes mayores de 65 años del departamento de defensa. Se analizó una muestra aleatoria del 10% de 1.27 millones de beneficiarios a los cuales se les suscribió uno o más medicamentos en un periodo de 90 días. Se usó el banco primario de datos de código numérico utilizado para identificar las drogas y calcular el número medio de medicamentos, la media y la frecuencia. Se encontró que el 41.8% de la muestra incluía los medicamentos contra la diabetes y en general la población de la muestra obtuvo una media de 6.01 medicamentos por paciente significativamente más alto en mujeres que en hombres e incrementado importantemente en ambos sexos después de los 85 años. Sin embargo en el 2.8 de los pacientes la media de medicamentos fue de 16. Los resultados arrojan un incremento importante en la frecuencia del uso múltiple de medicamentos en mayores de 65 años.<sup>64</sup>

André J. Scheen realizó un estudio descriptivo en el 2007 con el objetivo de analizar las interacciones farmacocinéticas de las tiazolidinedionas. Este estudio describe el mecanismo por el cual la farmacocinética de la rosiglitazona puede ser afectada por rifampicina, gembrozilo y trimetoprim así como la farmacocinética de la pioglitazona se ve afectada de manera importante por la rifampicina y el gembrozilo. Concluye que las interacciones farmacocinéticas de las glitazonas continúan siendo desconocidas. Sin embargo con base en la práctica clínica general con los antihiper glucémicos orales, las interacciones metabólicas con otros fármacos se reservan para un número reducido de fármacos bien definidos y no suelen ser de preocupación para pacientes con DM2 en tratamiento.<sup>68</sup>

Enrique Gavilán Morala y Cols. realizaron en el 2006 un estudio descriptivo transversal con el objetivo de conocer y analizar el consumo de medicamentos de la población anciana inmovilizada, así como el número de fármacos potencialmente inapropiados. Se tomó una muestra de 160 pacientes escogidos por muestreo polietápico realizando visitas domiciliarias. Los grupos de mayor consumo son los adultos mayores de  $81.3 \pm 7.9$  años. El porcentaje de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

polimedicados (con un consumo de más de 4 fármacos) fue del 71.3%. Los médicos de atención primaria prescribieron el 75%, los de atención especializada el 22,7% y un 1,5% correspondía a automedicación.<sup>65</sup>

Uriel Badillo Barradas diseñó en el 2005 un estudio de tipo retrospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual analiza una cohorte de 185 pacientes comprendido en un periodo de 6 meses, con el objetivo de encontrar la presencia de polifarmacia y con ello la presencia de interacciones medicamentosas adversas. Se encontró polifarmacia en el 27.5% de los 185 pacientes. Los agentes con actividad endócrina se encontraron en el 23.5%, de los cuales la glibenclamida es usada por el 15.6% de los pacientes. Del número de fármacos empleados por nuestro grupo de estudio, varió desde cuatro hasta nueve medicaciones distintas. Con respecto a posibles interacciones medicamentosas predecibles el 11.7% tomaron ácido acetil salicílico, ya sea con digoxina o glibenclamida. De los diagnósticos más frecuentes, la diabetes mellitus tipo 2 se encontró en el 25.4% de los pacientes. Factores tales como el deterioro cognoscitivo y la privación visual, aislamiento social, cuidador único y agotado, pueden ser determinantes de polifarmacia.<sup>66</sup>

Daniela Fialová y Cols. en el 2005 realizaron un estudio retrospectivo de 2707 pacientes adultos mayores durante 5 meses con el objetivo de estimar la prevalencia y factores asociados al uso inapropiado de medicamentos entre los pacientes ancianos cuidados en casa de países europeos. Las características de los pacientes con el uso inadecuado de medicamentos fueron identificados con un modelo de regresión logística múltiple. En este estudio se definió polifarmacia como el uso de 6 o más medicamentos, lo cual fue documentado en el 51% de los pacientes. El riesgo relativo del uso inapropiado de medicamentos fue 1.9 veces más alta entre los pacientes que recibieron 6 o más medicamentos y en personas con 4 o más condiciones medicas.<sup>67</sup>

Nishio y Cols. realizaron en el 2005 una investigación sobre la interacción entre amlodipino y simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia e hipertensión arterial sistémica (HAS). Se estudiaron ocho pacientes con hipercolesterolemia y HAS a los que se les administró por 4 semanas amlodipino oral combinado con simvastatina (5mg/día cada medicamento). Este tratamiento combinado aumenta el pico de concentración de la simvastatina de  $9.6 \pm 3.7\text{ng/ml}$  a  $13.7 \pm 4.7\text{ng/ml}$ , sin alterar su efecto de disminución del colesterol. Los pacientes no presentaron clínica ni exámenes de laboratorio de gravedad.<sup>78</sup>

Martínez y Cols. publicaron en el 2005 un artículo sobre las interacciones farmacológicas potenciales entre antihipertensivos y otros medicamentos de uso crónico; su propósito fue determinar las asociaciones de fármacos antihipertensivos que presentan riesgo de interacciones en pacientes que consumen medicamentos de uso prolongado. El 19.5% de los pacientes presentó alguna interacción moderada o grave, entre las que destacan las ocurridas entre el nifedipino y los antidiabéticos orales. Las proporciones no se diferenciaron de manera significativa en ambos sexos, así como tampoco la edad. Concluyéndose que determinadas interacciones pueden producir mal control de las cifras tensionales o descompensación de otras patologías como la diabetes.<sup>79</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Galetta y Cols. realizaron en el 2005 un estudio de serie de casos clínicos para la detección de interacciones medicamentosas en pacientes ingresados a la unidad de cuidados Intensivos de un hospital universitario. Evaluaron 35 pacientes que fueron tratados al menos 24 horas. Los datos de los fármacos utilizados en su terapéutica se recolectaron en un formato y mediante un software validado e interactivo de datos registrados, denominado Toxi-MED®, se obtuvo los medicamentos que interactuaron, el tipo de interacción, su efecto clínico más importante, así como la severidad del mismo. Se detectaron 116 interacciones medicamentosas (86% de los estudiados). Se encontró un promedio de  $6.7 \pm 1.9$  medicamentos por paciente. La edad promedio  $39 \pm 20$  años, con mayor porcentaje entre los 24-64 años (60%). El sexo masculino representó el 51.4%. De las interacciones medicamentosas clínicamente importantes, 20% de las farmacocinéticas se consideraron graves. El sistema nervioso central resultó ser el más afectado con 34.28%. Con estos resultados se aportaron las bases para fijar un criterio nacional en la utilización simultánea de varios medicamentos.<sup>80</sup>

Schpilberg y Cols. crearon en el 2001 un sistema para la detección de interacciones farmacológicas en una historia clínica electrónica cuyo objetivo fue diseñar e implementar un sistema notificador de interacciones farmacológicas inserto en un sistema de prescripción electrónica en la historia clínica ambulatoria de un hospital de Buenos Aires. Reportan que de 3-5% de las interacciones se producen en pacientes con bajo consumo de medicamentos, mientras que 20% se produce en aquéllos que reciben de 10-20 medicamentos. La ocurrencia de las interacciones fue mayor en pacientes añosos que frecuentemente se habían polimedicado.<sup>81</sup>

En el 2000, Peña y Cols. resaltaron la importancia clínica de las interacciones medicamentosas revisando 200 historias clínicas de un hospital para evaluar posibles interacciones medicamentosas. Estas fueron clasificadas según su fase de localización en farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se detectaron 40 posibles interacciones farmacológicas (20%) con predominio de las farmacodinámicas (70%). Del total de las interacciones encontradas, el 55% fueron asociaciones incorrectas.<sup>82</sup>

#### IV. Marco teórico

En los últimos años la DM2 ha aumentado de manera impresionante, esto a causa del sedentarismo, la obesidad y el aumento en la sobrevivencia de la población adulta, lo cual ha hecho que este problema se magnifique.

Aunado a ello, la herencia y los malos hábitos alimenticios y la inversión de la pirámide poblacional hacia mayoría en adultos mayores han estimulado la presencia de 2 o más enfermedades crónico-degenerativas en un mismo paciente, por lo cual, este se ve obligado a ingerir más de 4 medicamentos para el control de su(s) patología(s) de base. Agregando a esto las enfermedades de tipo agudo, la automedicación con todos los fármacos de venta libre, la búsqueda de varios médicos para la resolución de un problema o enfermedad, la ignorancia del médico sobre los medicamentos que receta a cada paciente y la ignorancia de los pacientes sobre su enfermedad y los medicamentos que ingiere, han creado un problema alarmante a nivel mundial ya que esto es causa de múltiples interacciones medicamentosas, e ingresos hospitalarios, la gran mayoría adversas de diferente gravedad, y en algunos casos hasta mortales.

El paciente con DM2 se considera un paciente de riesgo, tanto para polifarmacia como para interacciones entre los medicamentos que ingiere. Estos, deben ingerir varios fármacos de manera crónica para lograr el control de su enfermedad, sin embargo, el hecho de que estos pacientes tengan mayor riesgo a la polipatología y que cada vez haya más adultos mayores con DM2 y otras patologías concomitantes, hace la necesidad de ingerir varios medicamentos simultáneamente para la curación o control de varias enfermedades a la vez y por lo tanto mayores interacciones y mayor morbilidad en los pacientes que lo ingieren.

##### Polifarmacia

Varios autores concluyen que la polifarmacia es el uso de varios medicamentos al mismo tiempo. Otras definiciones incluyen recetar más medicamentos de los clínicamente indicados, un régimen terapéutico que incluye al menos un medicamento innecesario, o el uso empírico de cinco o más medicamentos.<sup>69</sup> Según Lee en 1998<sup>71</sup> la definición de la polimedición es controvertida, según los autores en desacuerdo sobre el número de drogas existen variaciones de un artículo a otro: el uso concomitante de más de 2 fármacos, 4 fármacos, 5 fármacos, 6 fármacos y 10 fármacos, y si se incluyen como medicamentos necesarios, medicamentos de venta libre o hierbas y medicamentos alternativos. Para fines de esta investigación concluimos que la polifarmacia es el consumo regular de 4 o más medicamentos.

El consumo de tres o más fármacos al día aumenta el riesgo de deterioro funcional en las personas de edad avanzada en un 60%.

Los riesgos de la polimedición incluyen un aumento en el número de prescripciones potencialmente inapropiadas, trastornos cognitivos, caídas, fracturas de cadera, depresión e incontinencia. Wilkinson y Moskowitz en el 2001<sup>70</sup>, revisaron 21 estudios sobre el uso de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

múltiples medicamentos en adultos mayores que habitan en comunidades en los Estados Unidos y encontraron que aproximadamente se les recetan medicamentos inapropiados del 10 al 27% de los adultos mayores. Allard en el 2001<sup>72</sup> informó sobre un estudio realizado por la Junta del Seguro de Salud de Quebec (1992), que encontró que aproximadamente el 10% de la población mayor de Quebec tiene al menos una interacción de medicamentos nocivos, además, el riesgo de prescripción potencialmente inapropiada aumenta exponencialmente con el número de medicamentos administrados, por ejemplo, teniendo menos de 4 fármacos se asocia con un riesgo nocivo 12%, mientras que tomar más de 5 fármacos al día implica un riesgo un 40%.

El uso de medicamentos constituye en la actualidad una de las principales causas de mortalidad en el mundo desarrollado, históricamente se han utilizado para salvar vidas y prevenir enfermedades. Sin embargo la utilización inadecuada los está convirtiendo en un importante problema de salud pública.<sup>74</sup> Se hace pues necesario poner mayor atención a su utilización y realizar un seguimiento fármaco terapéutico de los tratamientos impuestos, valorando riesgo-beneficio en el paciente.<sup>75</sup>

Según datos de las Naciones Unidas, aproximadamente del 15 al 17% de la población del planeta es adulta mayor. El 15.9% de la población cubana es mayor de 60 años y la expectativa de vida es de 77 años. Conjuntamente con el envejecimiento se presenta la aparición de discapacidades y pluripatología, pudiendo hacer más compleja la terapéutica geriátrica, asociada a co-morbilidad y que condicionan la utilización de varios medicamentos, a la polifarmacia<sup>76</sup> y están altamente expuestos a la aparición de problemas relacionados con la medicación que comprometen el tratamiento terapéutico e interfieren real o potencialmente, con los resultados deseados.<sup>77</sup>

La polifarmacia se da debido a múltiples factores, entre ellos tenemos la polipatología, la edad avanzada, el sexo femenino, el número elevado de fármacos, mayores dosis, tratamientos prolongados, visita a diferentes médicos, enfermedades subyacentes, valoración clínica inadecuada, mal apego al tratamiento, automedicación, estado nutricional alterado, soledad, pobreza e ignorancia, desconfianza, depresión y falta de un cuidador.

**Edad avanzada:** Se ha visto en múltiples estudios el hecho de que a mayor edad, mayor incidencia de polifarmacia y con ello, mayor probabilidad de interacciones medicamentosas, todo ello debido a que a mayor edad existe disminución del metabolismo, disminución del agua corporal, disminución de la absorción, adsorción y eliminación de los medicamentos y por consiguiente acumulación de éstos en el organismo, produciendo múltiples efectos secundarios e interacciones.<sup>11, 13, 23</sup>

**Polipatología:** Con el paso de los años, las expectativas de vida en la población van en aumento. Según el instituto nacional de estadística geografía e informática (INEGI) para el año 2010 la expectativa de vida para los hombres es de 75 años y para las mujeres es de 78. Esto provoca que los pacientes mayores de 60 años vayan acumulando enfermedades ya que algunas como la DM2 y la HAS son enfermedades que están apareciendo en adultos jóvenes a partir de los 30 años. El hecho de tener alguna de estas enfermedades lo convierte en factor de

riesgo para presentar otra u otras enfermedades crónicas, y así sucesivamente el paciente debe ingerir diversos medicamentos para el control de esas patologías.<sup>2, 11, 23, 32</sup>

**Sexo femenino:** Existe cierta tendencia a la polifarmacia y a reacciones adversas en las mujeres por la mayor sobrevivencia y con ello una mayor incidencia de polipatología. Además la diabetes es una enfermedad que afecta en mayor grado a los pacientes del sexo femenino, que a los hombres. Algunos estudios hablan que los pacientes del sexo masculino con DM2 mueren por complicaciones de ésta a edades más tempranas que los pacientes del sexo femenino con la misma patología.<sup>33, 36</sup>

**Número elevado de fármacos, mayores dosis y tratamientos prolongados:** Se ha realizado múltiples estudios en los cuales se ha encontrado que entre más patologías presente el paciente existe mayor posibilidad de que algunos de ellos presenten interacciones entre sí con los otros de forma no satisfactoria y no esperada por el paciente o por los médicos que los administran. Aparte debemos de tomar en cuenta que los pacientes ingieren múltiples medicamentos naturistas, hierbas y algunos alimentos que interactúan con dichos medicamentos como el alcohol, entre otros. Esto sin tomar en cuenta los medicamentos ingeridos de forma esporádica o para padecimientos agudos.<sup>11, 32, 33, 39, 40</sup>

**Visita a varios médicos para control:** En varios estudios se observa la incidencia de los pacientes a acudir a varios médicos para el control de sus patologías debido a diversos factores, entre ellos la esperanza de la cura de sus patologías sin sentir mejoría de ésta, además existe la posibilidad de que cada médico que el paciente visita no se percate de los otros medicamentos que ya ingiere el paciente y esto agrava el problema de polifarmacia y sus interacciones.<sup>23, 27</sup>

**Enfermedades subyacentes:** Esta bien estudiado que entre más enfermedades padezca el paciente, más medicamentos se verá obligado a ingerir para el alivio de sus enfermedades. Este problema agrava en gran magnitud la polifarmacia y con ello la incidencia en las interacciones medicamentosas.<sup>2, 23, 37, 39</sup>

**Valoración clínica inadecuada:** Si no se tiene el Diagnóstico correcto se medicará de forma inadecuada al paciente con un medicamento que no sea el exacto para la cura de su enfermedad, al no sentir mejoría el paciente continuará visitando varios facultativos y cambiando de medicación o aumentando ésta lo que podría ocasionar polifarmacia en dicho paciente.<sup>3, 23</sup>

**Mal apego al Tratamiento:** Cuando el paciente no toma su medicamento de forma adecuada, de forma consecutiva, no se efectuará la correcta terapéutica y si ingiriese más medicamento del indicado, esto pudiese, según el medicamento, causar más alteraciones que beneficios y mayor número de interacciones.<sup>28, 34, 35, 41</sup>

**Automedicación:** Esto se ha convertido en un problema de salud pública ya que los pacientes no caen en la cuenta de la gravedad sobre tomar medicamentos de todo tipo sin indicación médica. Los pacientes no pueden saber si el medicamento, multivitamínico o producto herbolario que va a ingerir puede tener alguna interacción con los medicamentos de base que ya está ingiriendo o que pueda causar alguna interacción de gravedad variada.<sup>8, 10</sup>



**Estado nutricional alterado:** Cuando los pacientes pasan los 60 años de edad existen ciertas deficiencias en el organismo normales por disminución del metabolismo, disminución de la masa magra, disminución del agua corporal y aumento de los depósitos de grasa, lo cual hace que los medicamentos no se metabolicen de la manera esperada. Cuando el paciente no se alimenta adecuadamente no se cuenta con las proteínas necesarias para el transporte del medicamento o para el metabolismo de éste.<sup>11, 24, 31</sup>

**Soledad:** El paciente adulto mayor o enfermo que vive solo y que no cuenta con familiares que lo cuiden y lo apoyen presenta mayor dificultad para apegarse al tratamiento indicado. Esto debido a que una gran parte son analfabetas y no pueden leer las recetas ni las dosis indicadas o ya no pueden ver, y la ingesta de forma errónea se convierte en un problema de salud pública. Cuando los pacientes cuentan con el apoyo de los familiares y el cuidado de éstos pueden tomar dosis correctas y los medicamentos adecuados, además el apoyo familiar influye de gran manera en el buen tratamiento y la recuperación adecuada de los pacientes. También es más difícil que el paciente tenga el necesario apego al tratamiento si no cuenta con alguien que le recuerde que debe ingerir su medicamento y los horarios para éstos.<sup>7, 24, 41</sup>

**Pobreza:** Este es un factor que aparentemente no tiene gran influencia en la polifarmacia, sin embargo el paciente muchas veces no cuenta con los medios suficientes para transportarse a la institución de salud ya que viven en lugares muy retirados o para la compra de algunos medicamentos indispensables, los cuales no les pudiese administrar su unidad de salud y toman otros que si les pueden administrar o son más baratos, aunque no tengan la adecuada eficacia para la patología del paciente.<sup>5, 8</sup>

**Ignorancia:** En algunos artículos recientes se habla de este factor como de importancia para la polifarmacia, ya que el paciente no sabe si debe tomar más medicamento, no sabe leer para reconocer en sus recetas el tiempo de administración del medicamento, o escucha que algún otro medicamento es mejor por algún familiar, amigo o vecino y decide cambiarlo con el afán de que su mal se resuelva con prontitud.<sup>5, 8</sup>

**Desconfianza:** Se dice que el paciente con polipatología ha tenido que realizar un largo recorrido por varios médicos para lograr el diagnóstico correcto y para lograr el alivio a sus patologías, sin embargo esto ha hecho que ya no confíe en todo lo que se le dice por lo cual seguramente el paciente no seguirá su tratamiento.<sup>58</sup>

**Depresión:** Múltiples estudios hablan sobre el hecho de que un paciente deprimido tiene la tendencia a tomar más medicamentos en el intento de mejorar la sintomatología presentada, además se corre el riesgo que al caer en depresión profunda se realice ingesta múltiple de dichos medicamentos y con ello intoxicaciones en ocasiones de gravedad. En otras ocasiones por desesperación y al no sentir alivio de sus malestares se rinden y deciden dejar todos sus medicamentos.<sup>24</sup>

Al revisar la bibliografía sobre polifarmacia encontramos una frase muy acertada: "Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa; cuando se administran tres es muy probable; cuando se administran cuatro, lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa."<sup>68, 69</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Cuando en algunos estudios se utiliza el concepto de polifarmacia como el uso de más de 2 medicamentos y el de polifarmacia mayor cuando se utilizan más de 5 drogas, pensamos que nuestros resultados nos alertan sobre un número importante de fármacos simultáneamente administrados a nuestros pacientes ingresados.

Con la mayor susceptibilidad a las agresiones que estas personas "diabéticas" tienen, los peligros que entraña la polifarmacia pueden ser evidentes y preocupantes. Su repercusión pudiera considerarse, como ya se expuso, limitado a un posible inhabilitante antagonismo o una descontrolada y perjudicial potenciación de los efectos médicos, pero también debemos tener en mente que con mayor cantidad de drogas en un paciente con DM2 estamos contribuyendo a una disminución de su estado vigil, y por tanto a su respuesta defensiva en el exterior y hasta en el interior de su hogar.<sup>80</sup>

Con mayor preocupación debemos ver esta práctica intrahospitalaria pues podría ser una forma indirecta de sugerirle al paciente que la conducta correcta frente a una enfermedad puede ser el uso de numerosas drogas sin hacer una racionalización lógica de los medicamentos.<sup>70</sup>

Con ello, los pacientes en su medio habitual mantendrían esta tendencia a la polifarmacia, con una repercusión más negativa por el agravante de la automedicación, la interpretación no siempre correcta de las indicaciones médicas y la suma de distintos tratamientos cuando el paciente es tratado por varios especialistas.

En conclusión, consideramos que debemos analizar críticamente los tratamientos que imponemos y hasta dónde estamos contribuyendo a un mal uso de los medicamentos en cantidad y en interacciones potencialmente peligrosas.<sup>83</sup>

### **Interacción medicamentosa**

#### **Teoría de la interacción fármaco-receptor: la curva dosis respuesta**

##### **Definiciones:**

Fármaco: es toda molécula química capaz de producir efectos en un sistema biológico.

Receptor: es una macromolécula situada en el organismo con la que el fármaco interactúa específicamente para producir su efecto biológico característico.

Especificidad: selectividad con la que un fármaco se une a un receptor determinado y no a otro.

Afinidad: es la capacidad que posee un fármaco para unirse al receptor específico y formar el complejo fármaco-receptor.

Actividad intrínseca o eficacia: es la capacidad de un fármaco una vez unido al receptor, de activarlo y así producir su efecto.

Fármacos agonistas: son aquellos que tienen gran actividad intrínseca y gran afinidad.

Fármacos antagonistas: Están dotados de afinidad pero carecen de actividad intrínseca.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Fármacos agonistas parciales o de acción dual: Están dotados de afinidad pero su actividad intrínseca es pequeña. Se comportan como agonistas o antagonistas, dependiendo de las situaciones.

Fármacos agonistas inversos: Se unen al receptor y están dotados de actividad intrínseca con efectos opuestos a los del agonista puro.<sup>85</sup>

**Curvas dosis-efecto:**

Es la representación gráfica que expresa la relación entre la dosis administrada y la respuesta obtenida. La representación puede ser lineal o semilogarítmica.

Descripción de la curva dosis-respuesta: potencia, pendiente, efecto máximo.

**Cinética de la interacción fármaco-receptor**

Se explica con las siguientes teorías:

**Teoría de Clark o de la ocupación de receptores**

Ésta se fundamenta en los siguientes postulados:

- a) La unión fármaco-receptor (FR) es reversible;
- b) El efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados;
- c) El efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados.

En la actualidad se ha comprobado que esta teoría no se ajusta exactamente a la realidad. Sin embargo, en determinadas condiciones experimentales, estos postulados son válidos y permiten extraer mediciones cuantitativas de la interacción fármaco-receptor.

**Teoría cinética de Paton:**

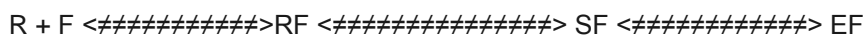
La magnitud del efecto depende de la velocidad de unión del fármaco con el receptor, de forma que una misma molécula de fármaco que se disocia de su receptor puede interactuar de nuevo con él.

Modelo de dos estados de conformación del receptor, en "reposo" R y activado R+, que existen en equilibrio. Cuando no hay ligando, el equilibrio se desplaza hacia R.

Los agonistas muestran más afinidad por el estado R+ y el equilibrio se desplaza hacia R+. Un agonista inverso muestra más afinidad por R, mientras un antagonista neutro tiene la misma afinidad por R que por R+.

Por analogía con lo que sucede en las reacciones enzimáticas se acepta que la interacción fármaco-receptor tiene lugar de acuerdo con la ley de acción de masas de la forma siguiente:

$K_1$   $K_3$



$K_2$

R=Receptor

F=Fármaco

RF=Complejo fármaco receptor

SF=Estímulo inducido

Por la interacción RF

$K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ =Constantes de la reacción

EF=Efecto

En una situación equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales. Asumiendo los postulados de la teoría de Clark y tras una serie de ecuaciones matemáticas se concluye que la obtención de la mitad del efecto máximo representa la ocupación del 50% de los receptores. Ello permite definir la constante de disociación de un fármaco (KD), como la concentración de este fármaco capaz de producir el 50% de la respuesta máxima. A su vez, la afinidad del fármaco se define como la inversa de la KD.<sup>85</sup>

#### **Antagonismos:**

Los fármacos antagonistas disminuyen o inhiben, dependiendo de la dosis, el efecto de los agonistas. Los antagonismos pueden ser de tres tipos:

Antagonismo Farmacológico, Antagonismo Fisiológico y Antagonismo Químico

#### **Antagonismo farmacológico.**

Competitivo: La molécula del agonista y antagonista compiten por el mismo lugar dentro del receptor.

En presencia de estos antagonistas, la curva dosis-efecto del agonista se desplaza hacia la derecha, sin que se produzcan cambios en la pendiente o en el efecto máximo, que puede ser alcanzado aumentando suficientemente la dosis de agonista.

pA<sub>2</sub>: Concepto útil para el estudio de los antagonismos competitivos y se define como la concentración de antagonista que hace necesario multiplicar por dos la dosis de agonista, para obtener un efecto similar al que se obtendría por éste en ausencia del antagonista. Este término sirve para medir la afinidad de un antagonista por un receptor, y se utiliza como base para la clasificación de receptores.

No competitivo: El fármaco antagonista no actúa en el mismo lugar que el agonista, sino en una zona relacionada con él y necesaria para que el agonista pueda ejercer su efecto. Esta acción antagonista no puede revertirse incrementando la dosis de agonista, puesto que ambas moléculas no compiten.

Así, en presencia de un antagonista no competitivo se produce una disminución de la pendiente y del efecto máximo en la curva dosis respuesta al agonista.<sup>85</sup>

#### **Antagonismo fisiológico.**

Aparece con fármacos que tienen acciones opuestas y actúan a través de receptores distintos.

#### **Antagonismo químico.**

Aparece cuando dos sustancias presentes en una solución reaccionan entre sí, lo que conduce a la inactivación del fármaco activo.

#### **Sinergismos:**

Cuando el efecto de dos fármacos al usarlos conjuntamente es igual o superior a la suma de sus efectos individuales, se dice que ambos actúan sinérgicamente.

Sinergismo de sumación.

Sinergismo de potenciación.

#### **Identificación de receptores**

Crterios farmacolgicos: Uso de agonistas y antagonistas.

Crterios bioqumicos y moleculares:

Identificacin molecular de receptores con frmacos agonistas o antagonistas marcados radioactivamente (radioligandos) y dotados de gran afinidad y selectividad para cada tipo de receptor.

Desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a receptores.

Tcnicas de recombinacin de cido desoxirribonucleico (DNA): Una vez aislada y purificada una proteina receptora se puede analizar la secuencia de aminocidos de una pequea zona. Esa secuencia de aminocidos permite deducir la correspondiente secuencia de bases del cido ribonucleico mensajero (mRNA). Con esta secuencia de base se sintetiza una sonda de oligonucleotidos para obtener la secuencia total de DNA de ese receptor por mtodos de clonacin.<sup>85</sup>

### **Factores que favorecen la aparicin de interacciones medicamentosas**

Interaccin medicamentosa es la respuesta clnica o farmacolgica que aparece tras la administracin de una combinacin de frmacos, distinta de la esperada, cuantitativa o cualitativamente, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los frmacos administrados por separado. De otra forma, se podra expresar como la aparicin de una modificacin mensurable (en intensidad o duracin) del efecto de un frmaco ("objeto") producida por la administracin previa, posterior o conjunta de otro frmaco ("desencadenante").<sup>56</sup>

En ocasiones esta interaccin es bidireccional. Puede tambin definirse, utilizando una expresin matemtica, como aquella situacin en la que el efecto combinado de dos frmacos es superior o inferior a la suma algebraica de sus efectos individuales.<sup>82</sup>

El riesgo real de que se desarrolle una infraccin farmacolgica con repercusin clnica es difcil de establecer, por tanto, ser necesario poder identificar en lo posible aquellas situaciones clnicas o aquellos factores que puedan facilitar su aparicin. Para su descripcin se pueden agrupar en aquellas que dependen de las caractersticas de los propios medicamentos y en las que dependen del paciente o derivan de una situacin clnica determinada.<sup>82</sup>

### **Relevancia clnica de las interacciones medicamentosas adversas**

Teoricamente, las posibilidades de interaccin entre los frmacos son muy elevadas. Sin embargo, la frecuencia de aparicin de las interacciones entre frmacos, ya sean beneficiosas o perjudiciales (adversas), de importancia clnica es muy difcil de cuantificar.<sup>75</sup>

En la mayoria de los casos los datos de interacciones proceden de estudios *in vitro* o de estudios realizados en voluntarios sanos y los datos disponibles para la evaluacin epidemiolgica de las interacciones adversas son escasos y proceden de comunicaciones aisladas o de estudios de farmacovigilancia con diseo no siempre adecuado. Esto obliga a tomar una actitud expectante y vigilante cuando un paciente recibe frmacos potencialmente interactivos.<sup>82</sup>

Se estima que las interacciones pueden representar cerca del 7% de todas las reacciones adversas en pacientes hospitalizados y el 0.2% de las graves.

La probabilidad de que aparezcan se relaciona directamente con el número de medicamentos que recibieron los pacientes, de forma que la prevalencia sería del 3-5% en aquellos que toman menos de 5 medicamentos y aumentaría al 20% en los que reciben entre 10 y 20. Si se tiene en cuenta el elevado número de fármacos que consumen los pacientes hospitalizados, puede tenerse una idea del riesgo que se corre en estas situaciones.<sup>75</sup>

Las interacciones farmacológicas pueden representar el 1% del total de las hospitalizaciones y el 2% de los pacientes ingresados por enfermedades agudas pueden presentar reacciones adversas por interacciones.

En el mundo se le brinda especial interés a las interacciones medicamentosas y existen casos reportados muy interesantes en la literatura sobre el tema. Asimismo se expone el importante rol de los farmacéuticos en la detección de reacciones adversas; tal como surge de un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos del Massachusetts general hospital durante 10 meses, donde la participación de farmacéuticos logró reducir la incidencia de efectos adversos probables en un 66%, identificaron 22 casos de problemas potenciales por interacciones y en 32 pacientes ubicaron la reacción adversa, además de sugerir en 47 casos terapias alternativas con drogas más seguras.<sup>68</sup>

Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos.<sup>71</sup>

En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.<sup>71</sup>

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, ocurriendo este fenómeno con tal frecuencia que utilizamos esta interacción para obtener, mediante su asociación, un beneficio terapéutico.

Sin embargo, las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso, bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia.<sup>71</sup>

Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren simultáneamente. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, al 28 % entre los que reciben de 11 a 15, y al 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos.

Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas.<sup>71</sup>

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la importancia clínica de esa interacción. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan los fármacos hipoglucemiantes.

A medida que los medicamentos se hacen más sofisticados, sus acciones son mayores, como también sus reacciones indeseables. Si utilizamos dos drogas estaremos duplicando las posibilidades de que se manifiesten los efectos que deseamos para beneficiar al paciente, pero también las reacciones adversas.

Cuando un hombre primitivo se aplicó la primera hoja de una planta en una herida, nació la farmacia pero cuando se aplicó dos hojas de más de una planta, ya apareció la polifarmacia.

Nos hemos acostumbrado tanto a usar numerosas drogas en un mismo paciente, que si decidimos e indicamos sólo un medicamento a una persona enferma, por nuestra parte nos quedaría la duda de si no habríamos podido hacer más por ella, e incluso el enfermo, por su parte, saldría convencido de que no le han tratado con toda la energía y posibilidades disponibles en ese momento.

Así hemos llegado a un estadio en que, cada día agredimos más con drogas a nuestros enfermos y ellos están cada día más agradecidos de ello.<sup>70</sup>

No siempre, sin embargo, cuando se usan dos medicamentos combinados, la respuesta es la mejor, así vemos que pueden ocurrir antagonismos, que podrían, en muchas ocasiones, disminuir o incluso eliminar por completo el efecto de ambas drogas relacionadas, lo que conlleva a una prolongación perjudicial del proceso morboso; por otro lado, los efectos pueden ayudar o mostrar un sinergismo muy por encima del deseado y esto también provocaría una respuesta indeseable, es decir, puede darnos una reacción medicamentosa exagerada con consecuencias impredecibles.<sup>75</sup>

Otros factores que pueden facilitar las interacciones medicamentosas son la duración y el número de fármacos usados. Así se ha calculado que el uso de dos drogas tiene el 6% de posibilidades de interacción, si son 5 drogas puede calcularse que en el 50% de los casos puede ocurrir y cuando se utilizan 8 ó más medicamentos se puede esperar el 100% de los pacientes con algún grado de interacción medicamentosa.<sup>78</sup>

Consideramos que el exagerado uso de medicamentos nos lleva a la polifarmacia. Nos estamos haciendo dependientes de sustancias químicas para que hagan el trabajo de defensa, restauración y curación de nuestro cuerpo.

Estos datos y estos razonamientos nos estimularon a pensar si lo que se describe en la literatura mundial no es también una realidad nuestra, donde nuestro primer objetivo es el ser humano, su bienestar y no lo que económicamente puede representar el consumo de las drogas. Máxime cuando nuestras disponibilidades están limitadas por la afectación en nuestros suministros.<sup>84</sup>

Se hace obligatorio continuar precisando estos aspectos, y aunque encontremos algunas situaciones que lo pudieran justificar, pensamos que 9, 10 ó 13 drogas siempre van a ser muchas sustancias químicas a incorporar en un organismo. Con mayor razón ahora que

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nuestro país se encuentra sumergido en una lucha contra el uso indiscriminado de los medicamentos y aboga por su uso más racional.<sup>72</sup>

### **Mecanismos de producción de las interacciones entre fármacos**

Las interacciones medicamentosas entre dos o más fármacos se producen cuando se añade un fármaco a una pauta terapéutica o cuando se retira uno que ya se estaba administrando. Muchos de los fármacos que interactúan no lo hacen por un solo mecanismo, sino por dos o más que actúan coordinadamente, aunque para una mayor claridad la mayoría de los mecanismos se considerarían como si ocurrieran de forma aislada. A efectos prácticos, los mecanismos de las interacciones medicamentosas pueden clasificarse en tres grandes grupos: de carácter farmacéutico, farmacocinético y farmacodinámico.<sup>88</sup>

Independientemente del mecanismo o mecanismos que faciliten la aparición de una interacción, uno de los factores más importantes a considerar, es su curso temporal, es decir, cuando es previsible que uno de los fármacos pueda modificar de alguna manera el efecto del otro. Cuando se analiza la secuencia temporal de una interacción, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) El momento de aparición de la interacción (cuándo puede ser detectada por primera vez)
- 2) El momento en el que se presenta el máximo efecto de la interacción
- 3) El momento en el que el paciente puede experimentar clínicamente la interacción como un efecto adverso
- 4) El tiempo necesario para que desaparezcan los efectos de la interacción.<sup>82</sup>

El conocimiento de la secuencia temporal permitirá establecer el momento más adecuado para realizar la monitorización de la posible interacción.

Una valoración correcta de la secuencia temporal en que puede aparecer una interacción adversa determinada ayudará a reducir las posibilidades de que esta aparezca, evaluar su magnitud y controlar sus consecuencias.

Las interacciones medicamentosas, según el sitio de la interacción<sup>80</sup>, se clasifican en externas –para hacer referencia a las incompatibilidades químico-físicas en las mezclas de administración intravenosa por precipitación o inactivación– e internas, las que ocurren en el tracto gastrointestinal, hígado, o en el sitio de acción de la droga.

Las interacciones medicamentosas, según el mecanismo de producción, se clasifican en:

- Interacciones de carácter farmacéutico: Se refieren a incompatibilidades físico-químicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución.
- Interacciones de carácter farmacocinético: Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Interacciones de carácter farmacodinámico<sup>81</sup>: Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector que originan fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación.

La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los



receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.

Las interacciones de carácter farmacodinámico son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector<sup>80</sup>. La interacción puede estar a nivel del receptor y puede producirse por antagonismo fisiológico, antagonismo farmacológico competitivo reversible o irreversible, antagonismo no competitivo, agonismo parcial, desensibilización de los receptores, hipersensibilidad de los receptores, o puede deberse a sinergismos funcionales.

#### **A nivel de los receptores:**

##### a) Antagonismo fisiológico:

Dos drogas agonistas que actúan sobre receptores diferentes y producen efectos opuestos.

##### b) Antagonismo farmacológico competitivo:

Dos medicamentos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor.

- Reversible: Se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista.
- Irreversible: El antagonista se une de forma irreversible (no competitivo)

##### c) Antagonismo no competitivo:

La droga antagonista bloquea el efecto de la droga agonista más allá del sitio receptor, o sea, en la cadena de reacciones que desencadena el agonista para producir un efecto.

##### d) Agonismo parcial:

La droga se une al receptor y produce una respuesta subóptima.

##### e) Desensibilización de los receptores:

Es la pérdida de la respuesta de una célula a la acción de un ligando, como consecuencia de la acción de ese ligando sobre la célula. Mediante la desensibilización la célula se protege de la estimulación excesiva o prolongada del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida se llama taquifilaxia, y de manera crónica, tolerancia crónica.

##### f) Hipersensibilidad del receptor:

Incremento de la respuesta de la célula a la acción de un ligando, como resultado de la falta de acción del ligando sobre la célula. Se puede producir por aumento del número de receptores, porque aumente su síntesis o disminuya su degradación. Este fenómeno fisiológico aparece cuando se desnerva una vía nerviosa, el receptor se bloquea con antagonista o es depletado el neurotransmisor de la vía nerviosa.<sup>81</sup>

El médico, por lo tanto, debe conocer qué fármacos, entre los que prescribe, experimentan interacciones con mayor frecuencia y, en particular, aquellas interacciones que pueden ser graves.

Los datos obtenidos a partir de estudios in vitro, con animales de experimentación e incluso de individuos sanos son meramente orientativos y deben llevarnos a establecer una estrecha vigilancia del paciente cuando recibe fármacos potencialmente interactivos. Además, la posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga de manera constante, ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y situación del paciente.<sup>71</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los fármacos que con más frecuencia sufren la acción del desencadenante y provocan el efecto no deseado suelen ser:

- a) Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco;
- b) Los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, y
- c) Aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción.

En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes.<sup>71</sup>

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

- 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 (hipoglucemia, hiperglucemia, entre otras).
- c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas.
- 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.
- i) Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo.<sup>71</sup>

Cuando se prescriben varios fármacos la posibilidad de interacciones medicamentosas aumenta, esta posibilidad está influida por factores como la edad, el género y enfermedades subyacentes.

Se calcula que 2.8% de los ingresos hospitalarios son a consecuencia de interacciones entre diferentes fármacos, y que diariamente uno de cada 100 pacientes tiene una reacción adversa secundaria a la combinación de medicamentos, lo que representa en Estados Unidos 130,000 muertes anuales.

Recordar todas las posibles interacciones medicamentosas y sus efectos adversos sería imposible; sin embargo, es nuestra obligación conocer los diferentes mecanismos de acción de los fármacos más prescritos en nuestra especialidad, para alertar a los pacientes de los probables efectos indeseables y disminuir el riesgo de un evento adverso.<sup>72</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Las interacciones pueden tener consecuencias favorables o desfavorables para el paciente, siendo estas últimas las más importantes desde el punto de vista clínico.

En los últimos años existe un especial interés por las interacciones, lo cual puede deberse en parte a que éstas han sido el motivo de la retirada del mercado de algunos medicamentos, pero también a que ha mejorado el conocimiento de sus mecanismos íntimos de producción. Las publicaciones sobre interacciones farmacológicas se han multiplicado y los médicos tienen necesidad de información clara sobre este tema.

Existe cierta confusión sobre el propio concepto de interacción y con frecuencia se considera que el mero hecho de que 2 fármacos estén incluidos en un listado es suficiente para que aquélla exista, olvidando que para que pueda hablarse propiamente de interacción deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la respuesta de uno de los fármacos se ha modificado.

Es importante distinguir entre interacción potencial, que es la que puede producirse debido a las características farmacológicas de los fármacos que se administran conjuntamente, e interacción clínicamente relevante, que según la agencia europea del medicamento es la que ocurre entre 2 fármacos utilizados frecuentemente y obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos o a otro tipo de intervención médica.

Las interacciones se producen en algunos pacientes que reciben más de un fármaco, pero no todos los pacientes que reciben una misma combinación de fármacos presentan manifestaciones clínicas de interacción. Las circunstancias relacionadas con el tratamiento y con las características, incluso genéticas, del paciente condicionan que aparezca o no.<sup>73</sup>

Aunque muchas de las interacciones descritas se refieren a casos individuales relacionados con la idiosincrasia del paciente, existen determinados medicamentos, afortunadamente pocos, cuya asociación debería evitarse porque el riesgo de interacción es elevado. Es imposible recordar todas las interacciones farmacológicas de interés clínico, por lo que el médico debe mantener una actitud cautelosa ante la prescripción conjunta de medicamentos que teóricamente puedan interactuar.

Existe un perfil de paciente de riesgo para presentar interacciones. El riesgo aumenta con el número de medicamentos administrados simultáneamente al mismo paciente, con la edad de éste y con la gravedad de la enfermedad que padece.

Además, los fármacos que interactúan más frecuentemente tienen también características bien definidas: biotransformación por una ruta metabólica única, elevada aclaración presistémica, ventana terapéutica estrecha con concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas muy próximas o reacciones adversas dependientes de la dosis.

Las interacciones no tienen manifestaciones clínicas específicas, pero se debe pensar en ellas cuando un paciente polimedcado presenta una reacción adversa o fracaso terapéutico.<sup>73</sup>

## V. Justificación

Más del 50% de los pacientes con DM2 tiene otras enfermedades crónico-degenerativas asociadas como HAS, dislipidemias, osteoartritis degenerativa, enfermedad ácido péptica, entre otras. Debido a la falta de conocimiento del paciente diabético a cerca de su enfermedad y/o a las múltiples patologías en estos, deben ingerir varios medicamentos, en ocasiones más de 4, dependiendo la(s) patología(s), los cuales, por desconocimiento médico pueden causar mayores efectos adversos en lugar de mejoría del cuadro clínico, además de interacciones medicamentosas indeseables que pudieran empeorar la condición del paciente.

Se habla como factor de riesgo para polifarmacia que el paciente acuda con varios médicos, ya que cada uno administra nuevos tratamientos sin percatarse de los que ya consumía el paciente.

Otro factor de riesgo son los medicamentos prescritos por el médico familiar ya que en cada visita le indica diversos medicamentos aun de la misma familia pero con diferente nombre y el paciente los ingiere todos juntos indiscriminadamente al sentirse mal, sin saber que ese hecho le puede causar alguna alteración a su salud y mayor malestar del presente.

En Aguascalientes no se cuenta con artículos que informen sobre las interacciones entre los medicamentos múltiples administrados a los pacientes con DM2 ya sea solo con esta enfermedad o con otras patologías asociadas, todo ello asociado a mayores interacciones medicamentosas, algunas de tal gravedad que pudieran causar internamientos múltiples o fallecimiento del paciente, por lo cual en este estudio se analizará la polifarmacia y las interacciones medicamentosas a manera que próximos estudios intervengan con el fin de eliminar la polifarmacia innecesaria en el paciente con DM2 y sus interacciones.

Existe controversia en la literatura a cerca de la incidencia de aparición de las interacciones medicamentosas, algunos estiman que es del 9.9% hasta el 31.87% en los pacientes que reciben 10 o más fármacos. Otros artículos hablan de 42% con la ingesta de hasta 10 medicamentos. Y en la polifarmacia la controversia es mayor desde 18 y 20% en algunos artículos, hasta el 70.9% en otros.

Con el presente estudio se espera encontrar la cantidad de medicamentos ingeridos por el paciente diabético en el estado de Aguascalientes ya sea si solo presenta DM2 o si además existen otras enfermedades crónicas o agudas concomitantes, así como las interacciones medicamentosas debidas a la ingesta de éstos, la identificación de los medicamentos que causan la mayor cantidad de las interacciones medicamentosas no deseadas. Además se considera que el presente estudio pueda ayudar a nuevas investigaciones en las cuales se vea necesario realizar intervenciones educativas a nuestros médicos con el fin de mejorar la calidad de la atención médica tanto a nivel primario como a nivel hospitalario, o para educación de la población diabética sobre su enfermedad, enfermedades concomitantes y la peligrosidad al combinar algunos medicamentos, aun los de venta libre.

## VI. Objetivos

### Objetivo general:

Caracterizar la polifarmacia e interacciones medicamentosas en el paciente con DM2 en las UMF del IMSS del estado de Aguascalientes.

### Objetivos específicos:

Identificar la existencia de polifarmacia en el paciente con DM2.

Identificar la existencia de Interacciones Medicamentosas en el paciente con DM2.

## VII. Material y métodos

De acuerdo con lo planteado en el problema y lo expresado en la fundamentación teórica, en este trabajo se pretende un:

### Diseño metodológico:

Se realizará un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

### Universo de trabajo:

Pacientes con DM2, en tratamiento con hipoglucemiantes orales, asignados a las UMF del IMSS en el estado de Aguascalientes, que padezcan o no alguna otra enfermedad crónica y/o aguda en control por el médico familiar en los últimos 12 meses, de julio del 2009 a julio del 2010 asentado en notas médicas del expediente electrónico.

### Unidad de observación:

Paciente con DM2, en tratamiento con hipoglucemiantes orales, asignado a una de las 5 UMF del IMSS del estado de Aguascalientes.

### Población blanco:

Pacientes con DM2 que acuden a consulta de medicina familiar de las UMF No. 1, 7, 8, 9 y 10 del IMSS de la delegación Aguascalientes.

### Unidad de análisis:

Paciente con DM2 que acude a consulta de medicina familiar a control con nota en el expediente electrónico.

### Criterios de selección:

#### *Criterios de Inclusión:*

Pacientes con DM2, de ambos sexos, mayores de 45 años, con o sin otras enfermedades crónicas concomitantes, que haya acudido a la consulta de medicina familiar, en los últimos 12 meses del año, y que tengan nota médica en el expediente electrónico a los cuales se les prescriba 4 o más medicamentos. Los pacientes con menos de 4 medicamentos se incluirán para detectar el porcentaje real de polifarmacia.

#### *Criterios de no inclusión:*

1. Pacientes menores de 45 años.
2. Pacientes con Diabetes Insípida o Insulinodependiente.
3. Pacientes con uso de insulinas.

4. Pacientes que padezcan insuficiencia renal crónica en tratamiento por nefrología o en tratamiento sustitutivo.

*Criterios de exclusión:*

1. Pacientes con DM2, los cuales no hayan acudido a consulta de control en los últimos 12 meses.
2. Pacientes que no padezcan DM2.
3. Pacientes con DM2 que acudieron a control en los últimos 12 meses pero ya fallecieron.
4. Pacientes con DM2 que no se puedan encontrar en el expediente electrónico.
5. Pacientes con DM2 que hayan sido dados de baja del IMSS en los últimos 12 meses.
6. Pacientes con DM2 que hayan cambiado de UMF en los últimos 12 meses.
7. Pacientes con DM2 que no tengan ninguna nota médica en los últimos 12 meses.

## **VIII. Tipo de estudio**

### **Muestreo:**

Los pacientes con DM2, serán seleccionados por el método de muestreo probabilístico aleatorio simple, para ello se usará el programa computacional de EXCEL. Se escogerán 150 pacientes por UMF y se revisarán los expedientes uno a uno hasta completar los 50 pacientes para la muestra, excluyendo a los pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión y así como detectando a todos los pacientes que no tengan polifarmacia, los cuales se usarán para detectar el porcentaje real de ésta.

### **Unidad muestral:**

Paciente con DM2 asignado a una UMF del estado de Aguascalientes.

### **Marco muestral:**

Se cuenta con un listado de pacientes con DM2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales que acudieron a las UMF del IMSS en el estado de Aguascalientes en los últimos 12 meses. Este listado se tomo del censo de principales causas de atención del informe que tienen cada Unidad y que puede ser consultado en la red local institucional en la página web de intranet del IMSS.

### **VIII.1 Universo y muestra**

#### **Tamaño de la muestra:**

Se utilizó la muestra para estudios descriptivos usando el muestreo aleatorio simple, la muestra será extraída de un total de 26,791 Pacientes con DM2 adscritos a las UMF de la delegación Aguascalientes y se estimó una prevalencia esperada del factor en estudio del 38%. A considerar esta prevalencia en la población, se determinó que el resultado más alejado de esta prevalencia es del 32%.

Por lo anterior el tamaño de la muestra es de 250 pacientes, los cuales serán tomados de las 5 UMF urbanas de la delegación Aguascalientes, correspondiendo a 50 pacientes por unidad.

Se utilizó un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%.

### **VIII.2 Plan de recolección de datos “tipo de instrumento”**

Para la recolección de la información se utilizará un instrumento exprofeso para registrar los datos de identificación personal del paciente con DM2 conteniendo folio, su UMF, turno, número de afiliación, nombre, sexo, edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC), medicamentos administrados, y las interacciones que se encuentren entre ellos.

Por otra parte las interacciones medicamentosas serán analizadas usando INTERDRUGS® un software validado aplicado a las ciencias de la salud que permite detectar la información existente en la bibliografía internacional sobre interacciones medicamentosas identificadas. Tal software recibe la información aportada por el usuario, quien teclea el nombre genérico de cada fármaco administrado y sus automatismos muestran, en el caso que exista, una reseña de la interacción que pudiese darse entre los agentes asociados, siendo tal detección posteriormente asentada en la ficha de recolección de datos.

### **VIII.3 Logística**

La recolección de datos en este estudio se llevara a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos electrónicos por parte del investigador durante los meses de junio y julio del 2010.

De cada UMF se seleccionarán 50 pacientes con DM2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales, que acudieron a consulta de medicina familiar para control en los últimos 12 meses, de julio del 2009 a julio del 2010. Este listado se toma del censo de principales causas de atención del informe que tiene cada UMF y que puede ser consultado en la red local institucional en la página web de intranet del IMSS.

Posteriormente se buscará en el expediente clínico electrónico la nota clínica de los últimos doce meses que identifique el diagnostico de DM2 y que especifique otras enfermedades crónicas, si es que las tiene y su tratamiento. Se evaluará si se cumple con los criterios de selección y se dará paso a la captura del registro de datos en el instrumento exprofeso para ello.

Los pacientes que no tengan polifarmacia se identificarán para encontrar los porcentajes de polifarmacia con relación a los pacientes detectados sin ella.

Se utilizará un instrumento previamente diseñado que contemple los datos de identificación del paciente, el diagnostico de Diabetes DM2, enfermedades concomitantes, su tratamiento, el manejo terapéutico, farmacológico de enfermedades crónicas y agudas.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Para investigar la polifarmacia se buscará la cantidad de medicamentos recetados a cada paciente y se anotará en el documento previamente realizado para ello. Se buscará en el expediente electrónico a todos los pacientes aleatorizados y aparte de incluir a los pacientes que cumplan con los criterios se incluirá a todos los pacientes sin polifarmacia, y así con ello poder identificar el porcentaje de pacientes que caen en la misma.

Para las interacciones medicamentosas se utilizará un software validado llamado INTERDRUGS® desarrollado por expertos farmacólogos de la facultad de medicina de la universidad de Buenos Aires (UBA) y dirigido por el doctor Rodolfo Rothlin, profesor titular de la tercera cátedra de farmacología de la citada facultad que permite detectar posibles interacciones farmacológicas entre todos los medicamentos que se administran a cada paciente.

#### **VIII.4 Definición de variables:**

##### **Polifarmacia:**

Es el consumo regular de 4 o más medicamentos combinados.

##### **Interacción medicamentosa:**

Es la respuesta clínica distinta a la esperada que aparece tras la administración de una combinación de fármacos, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los fármacos administrados por separado.

##### **Plan de análisis:**

Se utilizará el programa computacional EPI INFO 6 para la captura, procesamiento y análisis de los datos.

Los datos obtenidos en los instrumentos de trabajo de campo se capturarán y almacenarán en forma cotidiana, con un proceso de captura – recaptura para validar la confiabilidad del proceso.

##### **Análisis de datos:**

En el nivel descriptivo para todas las variables se obtendrá distribución de valores absolutos y relativos (razones o porcentajes) con el fin de caracterizar la identificación del paciente y el registro en el manejo del paciente con DM2.

Para las variables de tipo cuantitativo se obtendrá medidas de tendencia central (media aritmética o mediana según la distribución de las variables) y de dispersión (desviación estándar).

#### **VIII.5 Técnica de Recolección de Datos**

Para obtener la información del presente trabajo se tendrá acceso al expediente electrónico por medio del intranet del instituto al cual se accederá con la matrícula del investigador a cargo de la tesis. El lugar y horario para obtener la información será en las computadoras de la biblioteca del HGZ No. 1 con el horario de 8:00 a 16:00 hrs de lunes a



sábado y de 8:00 a 15:00hrs los domingos hasta completar la información requerida de las 250 encuestas en un tiempo aproximado de 30 días.

#### **VIII.6 Prueba Piloto**

Para identificar problemas potenciales en el estudio se efectuará una prueba piloto para revisar la metodología y la logística en la recolección de los datos en las UMF del estado de Aguascalientes, realizando 2 encuestas aleatorizadas por cada unidad hasta completar 10 en total.

La revisión de los expedientes será efectuada por el investigador.

La prueba piloto tiene una duración aproximada de 3 días. Se llevará a cabo en las UMF No. 1, 7, 8, 9 y 10 mediante la selección de 2 expedientes por unidad, de pacientes con DM2 que hayan acudido a consulta de medicina familiar para control de dicha enfermedad y de otras enfermedades concomitantes, detectando también los pacientes sin polifarmacia para la detección real de la misma.

Se medirá el tiempo necesario para seleccionar los expedientes clínicos y obtener la información deseada que se encuentra en el instrumento de captura.

Se valorará la información obtenida del expediente clínico y se adecuará si es necesario el instrumento de captura.

#### **VIII.7 Consideraciones Éticas**

El protocolo de investigación corresponde a una investigación sin riesgo ya que no se utiliza ninguna intervención o modificación intencional en las variables en estudio, ya que únicamente se considera obtener información de los expedientes clínicos de las decisiones terapéuticas del médico familiar en el manejo de los pacientes con DM2.

Invariablemente se utilizará una carta de consentimiento informado por escrito donde se especifique la justificación y objetivos del estudio, los procedimientos, los riesgos esperados y beneficios de la investigación. Se garantizará su confidencialidad y anonimato.

**IX. Resultados**

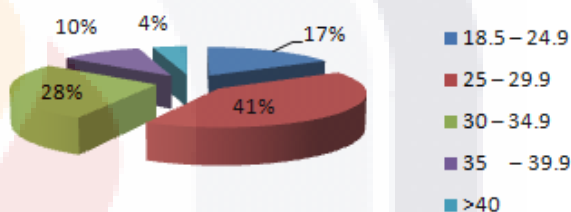
La población en estudio fueron 250 individuos, donde el promedio de edad fue de 62 años  $\pm$  10 años, el 64 % (160) fueron mujeres.

Estos pacientes están adscritos a las UMF No. 1, 7, 8, 9 y 10 en forma proporcional. 5 de cada 10 pacientes fueron el trabajador y 4 de cada 10 beneficiaria esposa o esposo. No existió diferencia significativa en la pertenencia a turnos de atención.

Las características antropométricas de los pacientes fueron: con respecto al peso el promedio fue de 74.73 kilos  $\pm$  15.21 kilos, la estatura promedio fue de 1.58metros  $\pm$  0.09 metros, el índice de masa corporal en promedio fue de 29.72  $\pm$  5.08, la distribución se muestra en la tabla y grafica 1.

**Tabla 1 y grafica 1. Índice de masa corporal (IMC)**

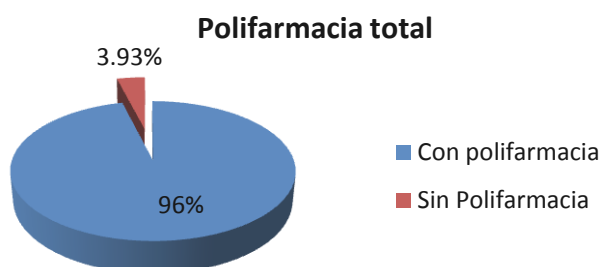
IMC	Frec.	Fr	%
18.5 – 24.9	42	0.168	16.8%
25 – 29.9	102	0.408	40.8%
30 – 34.9	69	0.276	27.6%
35 – 39.9	26	0.104	10.4%
>40	11	0.044	4.4%
<b>TOTAL</b>	250	1	100.00%



Como se puede observar solo 2 de cada 10 pacientes están dentro de límites normales y el resto de pacientes tienen sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida.

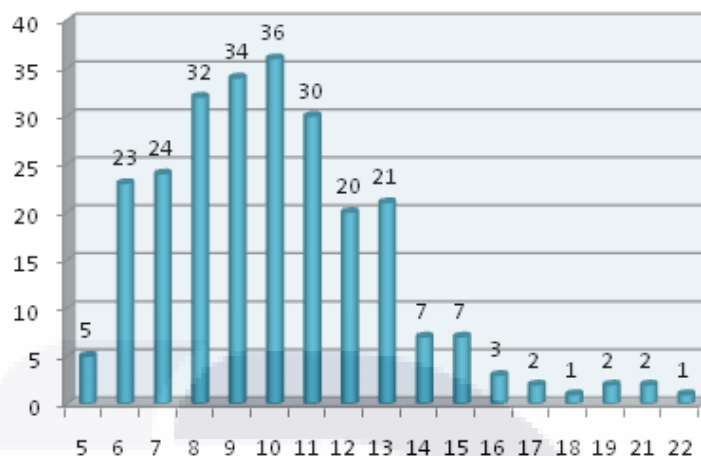
En nuestro estudio se revisaron 585 pacientes de los cuales 562 tenían polifarmacia, de estos pacientes se excluyeron los que no cumplían con los criterios de selección para una muestra final de 250 pacientes. Esto significa que el 96 % de pacientes con DM2 tienen polifarmacia. (Grafica 2)

**Gráfica 2. Polifarmacia en pacientes con DM2**



**Tabla 2 y Gráfica 3. Consumo de medicamentos**

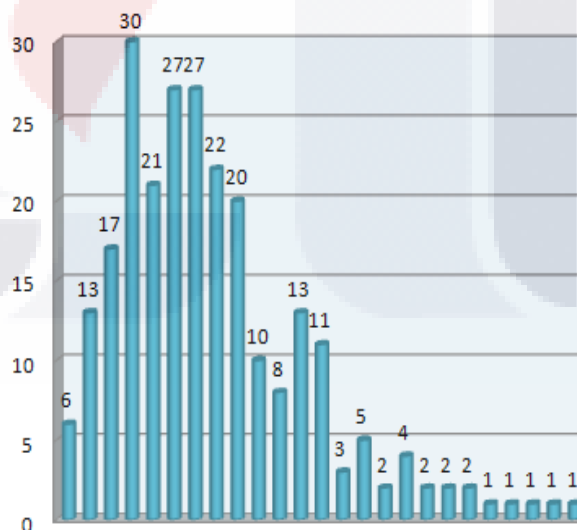
REGISTRO	Frec.	Fr	%
5	5	0.020	2.0%
6	23	0.092	9.2%
7	24	0.096	9.6%
8	32	0.128	12.8%
9	34	0.136	13.6%
10	36	0.144	14.4%
11	30	0.120	12.0%
12	20	0.080	8.0%
13	21	0.084	8.4%
14	7	0.028	2.8%
15	7	0.028	2.8%
16	3	0.012	1.2%
17	2	0.008	0.8%
18	1	0.004	0.4%
19	2	0.008	0.8%
21	2	0.008	0.8%
22	1	0.004	0.4%
223	250	1	100.0%



La tabla 2 y gráfica 3 muestran el número de medicamentos que consumen los pacientes dentro del estudio, como podemos apreciar, con un promedio de 10 medicamentos  $\pm$  3 por paciente. Llama la atención que el 36% de los pacientes consumen más de 10 medicamentos.

**Tabla 3 y Gráfica 4. Interacción medicamentosa**

INTERACCIONES	Frec.	Fr	%
0	6	0.024	2.4%
1	13	0.052	5.2%
2	17	0.068	6.8%
3	30	0.120	12.0%
4	21	0.084	8.4%
5	27	0.108	10.8%
6	27	0.108	10.8%
7	22	0.088	8.8%
8	20	0.080	8.0%
9	10	0.040	4.0%
10	8	0.032	3.2%
11	13	0.052	5.2%
12	11	0.044	4.4%
13	3	0.012	1.2%
14	5	0.020	2.0%
15	2	0.008	0.8%
16	4	0.016	1.6%
17	2	0.008	0.8%
18	2	0.008	0.8%
19	2	0.008	0.8%
22	1	0.004	0.4%
23	1	0.004	0.4%
24	1	0.004	0.4%
30	1	0.004	0.4%
31	1	0.004	0.4%
Total	250	1	100.0%



El número total de interacciones por paciente va de 0 a 31, el número promedio de interacciones es de 9, el número de interacciones que más se repite es de 3, con una varianza de 24.1 y una desviación estándar de 4.91.

En la tabla 3 y gráfica 4 se muestra el promedio de interacciones medicamentosas encontradas en la población en estudio que fue de  $9 \pm 4.91$ . Sólo en 2 de cada 100 pacientes no se encontró ninguna interacción medicamentosa.

Llama la atención que 3 de cada 10 pacientes tenían más de 10 interacciones medicamentosas.

**Tabla 4. Interacciones farmacológicas con glibenclamida**

GLIBENCLAMIDA	FREC	FR	%
NAPROXENO	37	0.0702	7.02
CIPROFLOXACINO	27	0.0512	5.12
KETOROLACO	11	0.0209	2.09
ALUMINIO Y MAGNESIO	27	0.0512	5.12
DICLOFENACO	60	0.1139	<b>11.39</b>
DORZALAMIDA CON TIMOLOL	3	0.0057	0.57
RANITIDINA	65	0.1233	<b>12.33</b>
BEZAFIBRATO	70	0.1328	<b>13.28</b>
ASA	60	0.1139	<b>11.39</b>
HIDROCLOROTIAZIDA	22	0.0417	4.17
ITRACONAZOL	8	0.0152	1.52
SULINDACO	23	0.0436	4.36
METOPROLOL	42	0.0797	7.97
CLORTALIDONA	27	0.0512	5.12
CLORAMFENICOL	5	0.0095	0.95
PIROXICAM	10	0.0190	1.90
PSYLLIUM	4	0.0076	0.76
IMIPRAMINA	4	0.0076	0.76
LEVOTIROXINA	4	0.0076	0.76
ACENOCUMAROL	1	0.0019	0.19
METAMIZOL	11	0.0209	2.09
LIDOCAINA CON HIDROCORTISONA	6	0.0114	1.14
<b>TOTAL</b>	<b>527</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

Con respecto a los hipoglucemiantes orales podemos observar en nuestros resultados que la glibenclamida tiene un total de 527 interacciones, interactuando con 22 medicamentos, el medicamento con el que interactúa más frecuentemente es el bezafibrato, y posteriormente con la ranitidina, el ácido acetil salicílico y con el diclofenaco. Estas interacciones pueden causar hipoglucemia. (Tabla 4)

**Tabla 5 Interacciones farmacológicas con metformina**

METFORMINA	FRECUENCIA	FR	PORCENTAJE
CIPROFLOXACINO	28	0.099	9.93
ENALAPRIL	48	0.170	17.02
DORZALAMIDA CON TIMOLOL	3	0.011	1.06
RANITIDINA	72	0.255	25.53
METOPROLOL	49	0.174	17.38
HIDROCLOROTIAZIDA	22	0.078	7.80
ITRACONAZOL	9	0.032	3.19
PROPRANOL	5	0.018	1.77
PREDNISONA	2	0.007	0.71
HIDROCORTISONA	2	0.007	0.71
DIGOXINA	4	0.014	1.42
FUROSEMIDA	12	0.043	4.26
DEXAMETASONA	3	0.011	1.06
PSYLLIUM PLÁNTAGO	6	0.021	2.13
LEVOTIROXINA	6	0.021	2.13
CITALOPRAM	1	0.004	0.35
CLORAMFENICOL	2	0.007	0.71
DEXTROMETORFANO	1	0.004	0.35
LIDOCAÍNA CON HIDROCORTISO	7	0.025	2.48
<b>TOTAL</b>	<b>282</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

Con respecto a la metformina se observaron un total de 282 interacciones, este medicamento interactúa con 19 medicamentos, la interacción más frecuente es con la ranitidina, seguida por el metoprolol y el enalapril. La interacción de la metformina con los dos primeros medicamentos puede causar hipoglucemia y la interacción con el enalapril puede provocar acidosis láctica e hiperkalemia en insuficiencia renal crónica. (Tabla 5)

**Tabla 6. Medicamentos prescritos por patología**

MEDICAMENTOS FRECUENTES POR ENFERMEDAD		
<b>Diabetes Mellitus</b>	Glibenclamida Metformina	Pioglitazona Rosiglitazona
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	Acenocumarol	Clopidogrel
<b>Enfermedad Acido Péptica</b>	Aluminio y Magnesio Butilhioscina Cisaprida Metoclopramida	Omeprazol Ranitidina Sucralfato
<b>Arritmia Cardíaca</b>	Amiodarona	
<b>Hipertensión Arterial</b>	Amlodipino Captopril Clortalidona Enalapril Espironolactona Felodipino Furosemide Verapamilo	Hidroclorotiazida Losartán Metoprolol Nifedipino Prazocina Propranolol Telmisartán
<b>Infecciones Agudas</b>	Ampicilina Ciprofloxacino Cloramfenicol	Metronidazol Neomicina
<b>Osteoartritis Degenerativa</b>	Acido Acetil Saliclico Diclofenaco Indometacina Ketorolaco	Naproxeno Paracetamol Sulindaco
<b>Dislipidemia</b>	Bezafibrato	Pravastatina
<b>Insuficiencia Renal Incipiente</b>	Calcitriol	
<b>Neuropatía Diabética</b>	Carbamazepina	
<b>Insomnio</b>	Clonazepam	Diazepam
<b>Rinofaringitis Viral</b>	Clorfeniramina	Dextrometorfano
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	Digoxina	
<b>Micosis</b>	Fluconazol Itraconazol	Ketoconazol Miconazol
<b>Depresión</b>	Fluoxetina Imipramina	Sertralina
<b>Hipotiroidismo</b>	Levotiroxina	
<b>Hemorroides</b>	Lidocaína Hidrocortisona	Psyllium Plántago
<b>EPOC</b>	Salbutamol	Teofilina

En la tabla 6 se muestran las enfermedades concomitantes más frecuentemente encontradas en los 250 pacientes dentro del estudio y los medicamentos más usados en ellos para estas patologías.

## X. Discusión

La polifarmacia, la pluripatología y la edad de los pacientes son, posiblemente, los factores más íntimamente relacionados con la posibilidad de que aparezcan interacciones medicamentosas.<sup>87</sup>

En la presente tesis se investigó la polifarmacia en los pacientes con DM2, con ingesta de hipoglucemiantes orales en las UMF del IMSS del estado de Aguascalientes, así como las interacciones medicamentosas que sufren dichos pacientes por la amplia gama de medicamentos indicados para las enfermedades concomitantes más comunes y los cuales se encuentran en el cuadro básico de medicamentos de nuestra institución.

A la polifarmacia en el paciente con DM2 se le ha dado mucho menor importancia de la que realmente tiene ya que no se ha considerado que la glibenclamida y la metformina, medicamentos ampliamente prescritos en nuestra institución en estos pacientes, interactúan de manera impresionante con otros múltiples medicamentos de uso común en enfermedades concomitantes a la DM2 tan frecuentes como la HAS o la osteoartritis degenerativa (OAD).

Múltiples intervenciones y medicamentos son necesarios para el control de enfermedades asociadas con la DM2 (hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia y la trombogénesis).<sup>86</sup>

En nuestro estudio se encontró que el perfil del paciente polimedcado es mujer de 62 años +/- 10 años lo cual coincide con Violeta J., Gayo ML. y Cols. 2008, Enrique Moral y Cols., Ana María Pérez 2006, Uriel Badillo Barradas 2005, entre otros.

Encontramos un impresionante elevado porcentaje de polifarmacia en un 96% de los pacientes estudiados lo cual difiere ampliamente de lo encontrado por diversos autores como el 76.1% encontrado por Enrique Gavilán Moral y Cols. 2006, el 54.2% encontrado por R. Castillo Domínguez y Cols. 2006 y el 27.5% encontrado por Uriel Badillo Barradas 2005. La variación puede estar ocasionada ya que los estudios se llevaron a cabo en pacientes de diferentes edades, así como en los pacientes que son ingresados a un hospital, con manejo para el exclusivo problema agudo y algunos con una sola patología, sin embargo nuestro estudio, al realizarse a partir de lo administrado por el médico familiar, incluye mayor número de medicamentos, ya que en el consultorio el paciente acude a control de todas sus enfermedades y no solo de la enfermedad agudizada o de especialista.

Otra variable importante en nuestro estudio es el número de medicamentos que consumen los pacientes. En nuestro estudio encontramos un promedio de 10 medicamentos  $\pm$  3 por paciente. Llama la atención que el 36% de los pacientes consumen más de 10 medicamentos. Con respecto a ello, encontramos similitudes encontradas por Violeta Carreño José y Cols. 2008, quien encuentra 9.2 +/- 4 medicamentos por paciente, y de 4-9 medicamentos encontrados por Uriel Badillo B. 2005, Serge Brazeau 2001, encuentra ingesta de 6 medicamentos por paciente, sin embargo dicho estudio incluye sólo pacientes mayores de 75 años, y nuestro estudio incluye pacientes a partir de los 45 años.

Otro punto importante a discusión en el presente estudio son las interacciones medicamentosas en el paciente con DM2. El promedio de interacciones medicamentosas encontradas en nuestra población de estudio fue de  $9 \pm 4$  con un intervalo de 0 a 31 interacciones. En este punto también encontramos diferencias significativas, José Violeta Carreño y cols. 2008 encontró 2 interacciones medicamentosas por paciente, con un intervalo de 1-7. Caridad Peña F. y Cols. 2000, encontraron el 20% de interacciones medicamentosas en pacientes que consumen 10 o más fármacos, Teodoro Oscanoa en el 2004 encontró un 31% de interacciones medicamentosas en ancianos usando un software de computadora para rastrear dichas interacciones. Campos Garza J.F. y Cols. encontraron el 31.87% de interacciones medicamentosas usando medimecum 2005 en pacientes hospitalizados. Los datos y porcentajes encontrados en otros estudios similares al nuestro difieren probablemente por la base de datos utilizada por cada uno para la búsqueda de las interacciones, ya que el hecho de usar un software de computadora nos da la posibilidad de encontrar específicamente todas las interacciones entre los medicamentos, sin dejar pasar ni una sola, lo cual difiere al buscar en una base de datos escrita. Otro factor importante puede ser el año de realización del estudio, ya que ente más actual sea, mayores avances tecnológicos y médicos se encontraran realizando así un escrutinio más preciso.

Como se pudo observar en el estudio la glibenclamida tuvo un total de 527 interacciones, interactuando con 22 medicamentos, principalmente con el bezafibrato, ranitidina, ácido acetil salicílico y diclofenaco, medicamentos utilizados ampliamente por el médico familiar en la consulta externa para el control de enfermedades como dislipidemia, enfermedad ácido péptica, OAD y HAS, enfermedades comúnmente encontradas en el paciente con DM2. Estas interacciones pueden causar hipoglucemia, diagnóstico ampliamente encontrado en los pacientes que ocupan los servicios de Urgencias de nuestros hospitales. Caridad Peña Fleites y Cols. En el 2000 encontraron el 5% de los pacientes de su estudio con hipoglucemia a causa de la interacción del trimetoprim con glibenclamida. Campos Garza J.F. y Cols. en el 2006 encontraron interacciones múltiples de la glibenclamida con otros medicamentos como fluoroquinolonas en un 4.6%, ácido acetil salicílico en un 2.6% y con Hidroclorotiazida en un 0.6%, sin embargo este estudio se realizo a todos los pacientes de un servicio de medicina interna, no exclusivamente a pacientes diabéticos, por lo cual pueden verse los bajos porcentajes en las interacciones con este medicamento.

Con respecto a la metformina se observaron un total de 282 interacciones, encontramos que este medicamento interactúa con 19 medicamentos. Su interacción más frecuente fue con la ranitidina, metoprolol y enalapril. La interacción de la metformina con los dos primeros medicamentos puede causar hipoglucemia y la interacción en el enalapril puede provocar acidosis láctica e hiperkalemia en pacientes con insuficiencia renal grave lo cual coincide con un estudio reportado en el boletín de farmacovigilancia de Cataluña 2007, el cual encontró que el tratamiento con metformina se asocia a acidosis láctica, con una incidencia de 2 a 9 casos por 100.000 pacientes por año, pero con una letalidad que puede llegar al 50% de los que la padecen. De entre el primer millón de pacientes tratados con metformina en Estados



Unidos, se notificaron 47 casos de acidosis láctica de los cuales 20 fueron mortales y en Cataluña desde el año 2005 se han recibido 9 notificaciones espontáneas de acidosis láctica por metformina, dos de las cuales tuvieron desenlace mortal. Y Rafael Pila Pérez 2005 encontró en varios estudios que al asociar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los pacientes presentaban hipoglucemia de una manera rápida.

Estos medicamentos se usan ampliamente en la consulta de medicina familiar en enfermedades tan comunes como HAS y enfermedad ácido péptica. Al igual que con la glibenclamida que sus interacciones causan hipoglucemia, con la metformina esta interacción puede causar múltiples internamientos, los cuales pasan desapercibidos probablemente por desconocimiento del médico de dichas interacciones.

En este estudio no se encontró en ningún expediente electrónico el registro de síntomas debidos a la interacción medicamentosa, probablemente por desconocimiento del paciente o porque la reacción adversa es tan grave que el paciente acude al servicio de urgencias para la resolución del problema y no advierte la importancia de avisarlo al médico familiar posteriormente en la consulta.

Es de suma importancia que el médico familiar se encuentre familiarizado con este tema, con las interacciones entre los hipoglucemiantes orales y los medicamentos de uso diario en otras enfermedades crónicas, así como con los efectos secundarios de dichas interacciones para poder ayudar de mejor manera al paciente.

En el presente trabajo existió una limitación importante que fue la falta de registro de los eventos secundarios a las interacciones entre los medicamentos en el expediente electrónico, por desconocimiento tanto del médico familiar como del paciente. Encontramos varios autores que hablan a cerca de esta limitación encontrando frecuentemente atención en los servicios de urgencias en pacientes con DM2 por cuadros de hipoglucemia o hiperglucemia que son los eventos adversos más frecuentemente encontrados por dichas interacciones como M. A. de Cos 2007, quien explica el riesgo exponencial a interacciones de acuerdo al número de medicamentos administrados en pacientes hospitalizados, M. Sánchez Cuervo y Cols. 2006 encontró que de 1626 pacientes estudiados se encontró un 27.3% de pacientes confirmados como reacción adversa por interacción medicamentosa, P. Alonso Hernández y Cols. 2002 encuentra el 28.2% la incidencia de ingresos hospitalarios por reacciones adversas por interacciones medicamentosas.

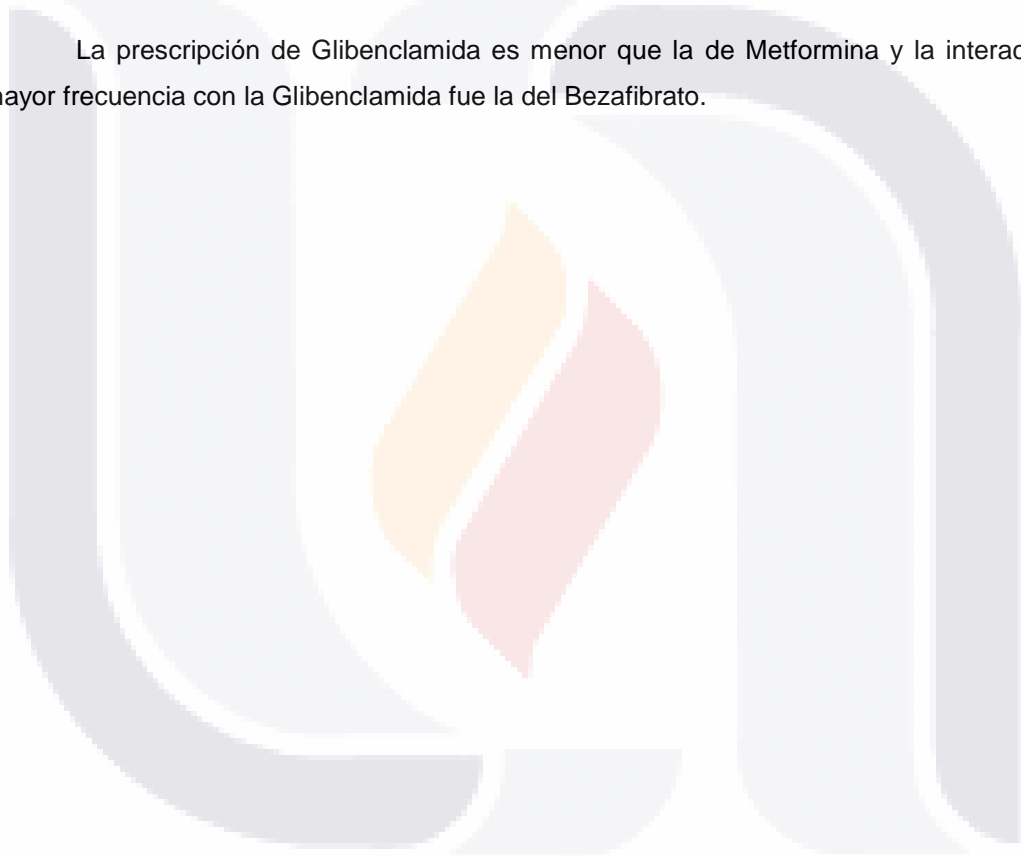
## XI. Conclusiones

El 96 % de los pacientes con DM2 tiene polifarmacia en las UMF de la delegación de Aguascalientes del IMSS.

Existieron 223 interacciones medicamentosas en los 250 pacientes dentro del estudio, con un promedio de 10 interacciones  $\pm$  3.

Los medicamentos más prescritos fueron enalapril, ranitidina y metoprolol, con la administración de metformina.

La prescripción de Glibenclamida es menor que la de Metformina y la interacción de mayor frecuencia con la Glibenclamida fue la del Bezafibrato.



## XII. Recomendaciones

### **De políticas de salud**

Sistematizar la capacitación continua en médicos familiares con relación al manejo y tratamiento de la DM2 y su relación con la polifarmacia y la interacción medicamentosa.

### **De investigación en salud**

Efectuar proyectos de investigación dirigidos a la evaluación de estrategias educativas participativas que mejoren la prescripción de medicamentos en pacientes con DM2.



ANEXO I

Operacionalización de variables

OBJETIVO	CONCEPTO	DIMENSIONES	VARIABLES	INDICADORES
<p>Caracterizar la polifarmacia e interacciones medicamentosas en el paciente con DM2 en las UMF del IMSS del estado de Aguascalientes.</p>	<p>Combinación regular de 4 o más medicamentos con una respuesta clínica distinta a la esperada que aparece tras la combinación de éstos.</p>	<p>Polifarmacia: Es el consumo regular de 4 o más medicamentos combinados.</p> <p>Interacción Medicamentosa: Es la respuesta clínica distinta a la esperada que aparece tras la administración de una combinación de fármacos, a partir de los efectos conocidos de cada uno de los fármacos administrados por separado.</p>	<p>Medicamentos orales que utiliza el paciente para el control de su DM2 y enfermedades concomitantes.</p> <p>Es la presencia de signos y síntomas imprevistos que aparecen tras la ingesta de la combinación de varios medicamentos. Se consideran también las interacciones que no dan sintomatología pero que en la evidencia científica han demostrado efectos de sinergia o antagonismo.</p>	<p>Con Interacción</p> <p>Sin interacción</p> <p>Hipoglucemia, hiperglucemia, hipotensión, hipertensión, acidosis láctica, taquipnea, náusea, vómito, dolor abdominal, debilidad, convulsiones, depresión del sistema nervioso central o toxicidad por medicamentos.</p>





**ANEXO III**

**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación clínica**

Aguascalientes, Ags., a 30 Julio 2010

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **“Polifarmacia e Interacción medicamentosa en el paciente con DM2 en las UMF del IMSS en el estado de Aguascalientes.”** El objetivo del estudio es demostrar la existencia de polifarmacia e interacción medicamentosa en los pacientes con DM2 en las UMF del estado de Aguascalientes y aportar estos resultados a las autoridades médicas de cada una de ellas con la finalidad de iniciar programas de enseñanza al médico Familiar sobre las interacciones entre los medicamentos VO administrados a los pacientes para la diabetes en relación con otras enfermedades crónicas y cuáles no debe administrarse con otros.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir acceder al expediente electrónico y registrar los datos en una cédula ya diseñada.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del Médico participante

---

Nombre, firma, matrícula del investigador responsable

---

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 449 157 07 52.

ANEXO IV

Cronograma de investigación

ACTIVIDADES	2009			2010					2011		
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	ENE
Acopio de bibliografía.	X	X	X								
Revisión de literatura.	X	X	X								
Diseño de protocolo.	X	X	X								
Antecedentes		X	X								
Justificación.		X	X								
Introducción.				X	X						
Revisión de protocolo.						X					
Registro del protocolo ante el comité de investigación local							X				
Aprobación del protocolo								X			
Capacitación encuestador o colector de información.									X		
Prueba piloto.									X		
Trabajo de campo.									X		
Acopio de datos.									X		
Captura de datos.									X	X	
Tabulación de datos.										X	
Revisión de resultados.										X	
Análisis de resultados.										X	
Validación de resultados.										X	
Interpretación de resultados.											X
Revisión de la investigación											X
Autorización.											X
Elaboración de tesis.											X
Formulación de informe final.											X
Difusión de resultados.											X



**ANEXO V**

**Plan presupuestal**

**Hoja de Gastos**

En el plan de trabajo de este estudio, participará 1 médico residente de medicina familiar encargado del proyecto de investigación, el cual se encargará de realizar y completar los cuestionarios de los participantes.

Él mismo se encargará de realizar las encuestas en las computadoras de la biblioteca, para con ello completar el instrumento previamente realizado.

Se realizará múltiples visitas a la biblioteca del hospital general de zona no. 1, ambos turnos para la recolección de datos de del SIMF, expediente electrónico, para llenar los cuestionarios de cada paciente. Las UMF están dispersas en la Delegación, se encuentran aproximadamente a 10km en promedio de la sede en donde se conduce la investigación.

Categoría	Costo Unitario	Factor Multiplicador	Costo Total
Lapiceros	\$ 10.00	6	\$ 60.00
Gomas	\$ 20.00	1	\$ 20.00
Hojas	\$ 70	2 paq. c/500	\$ 140.00
Cartucho de Tinta	\$ 350.00	6	\$ 2,100.00
CD-room	\$ 5.00	10	\$ 50.00
Memoria USB	\$ 400.00	1	\$ 400.00
Engrapadoras	\$ 50.00	1	\$ 50.00
Grapas	\$ 20.00	1 caja	\$ 20.00
Fotocopias	\$0.50	1,000	\$ 500.00
Carpetas	\$ 70.00	3	\$ 140.00
Tarjetas Telefónicas	\$ 500.00	1	\$ 500.00
Laptop Hp Pavilion	\$ 14,000.00	1	\$14,000.00
Transporte Automóvil	Litro de Gasolina \$ 8.10 10 Km por litro	Núm. De km No. días/No. km día 30 x 50/10-	\$ 1,215.00
Alimentos			
Agua Embotellada	\$ 14.00	1x30 – 30	\$ 420.00
Refrigerio	\$ 30.00	1x30 - 30	\$ 900.00
SUBTOTAL \$ 18,625.00			
5% CONTINGENCIA \$ 931.25			
TOTAL \$ 19,556.25			

**Bibliografía**

1. **Los números de la Diabetes en México.** PM Farma México. 2 de Agosto 2007 (Fecha de acceso 25 de noviembre 2009). URL disponible en: <http://mexico.pmfarma.com/noticias/noti.asp?ref=1359>
2. García López A, García Raso MA, Morilla Herrera JC, Lobato Madueño F, Portillo Strempe J, Pérez Vicente A. **Detección de interacciones medicamentosas en pacientes crónicos mediante un programa informático. Utilidad práctica en un centro de salud.** Atención Primaria 1997. Vol.19 Núm. 3:138-41
3. Mora, Reyna (2009, Agosto 19) **“El 21 por ciento de la población que padece diabetes, no sabe que la porta”.** La Jornada, Ags. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009). URL disponible en: [http://lajornadaaguascalientes.com.mx/index.php?option=com\\_content&task=view&id=5335&Itemid=6](http://lajornadaaguascalientes.com.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=5335&Itemid=6)
4. **OMS. Nota descriptiva N°312.** 2008 Noviembre. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009). URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
5. Tapia Zegarra GG, Chirinos Cáceres JL, Tapia Zegarra LM. **Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones adquiridas en la comunidad admitidos en los servicios de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia.** Revista Médica Herediana. 2000; Vol. 11(3)
6. Moreno Altamirano L. **Medicina actual, Epidemiología y Diabetes.** Revista de la Facultad de Medicina UNAM 2001. Vol.44 No.1
7. Gil Alfaro I, Pérez Hernández C. **Perfil de la familia del diabético: características sociodemográficas y clínicas.** Archivos en Medicina Familiar. 2002; Vol. 4(3): 95-98
8. Quintana A, Merino JM, Merino P, Cea JC. **Variables psicosociales asociadas a compensación metabólica de pacientes diabéticos de tipo 2.** Revista Médica de Chile 2008; Vol. 136: 1007-1014
9. Rodríguez Moctezuma JR, López Carmona JM, Rodríguez Pérez J, Jiménez Méndez JA. **Características epidemiológicas de pacientes con diabetes en el Estado de México.** Revista Médica IMSS 2003; Vol. 41 (5): 383-392
10. Comité de Educación en Diabetes Fundación IMSS A. C. **El papel del derechohabiente en la prevención y control de la diabetes mellitus.** Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2007; Vol. 45 (2): 101-103
11. Castelo Domínguez R, Cano García P, Pérez Cachafeiro S. **Prevalencia de polifarmacia en mayores de 80 años.** Farmacia de atención Primaria 2006.Vol. 4, (3)
12. **Directorio IMSS, Aguascalientes.** (Fecha de acceso 14 Octubre 2009). URL disponible en: <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/DF981724-8CC5-4F5C-B7BD-87D05C4B2735/0/aquascalientes.pdf>

13. Vázquez Martínez JL, Gómez Dantés H, Fernández Cantón S. **Diabetes mellitus en población adulta del IMSS**. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2006. Vol. 44 (1): 13-26
14. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, **Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994**, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009). URL disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html>
15. Oviedo Mota MA, Espinosa Larrañaga F, Reyes Morales H, Trejo y Pérez JA, Gil Velázquez E. **Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2**. Revista Médica IMSS 2003; Vol. 41: S27-S46
16. Gómez Vinales C, Herrera Segura JE, Solano Mejía BV. **El IMSS en Cifras. Acciones integrales de salud en el Programa IMSS-Oportunidades**. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2008. Vol. 46 (2): 223-232
17. **Programa de Acción: Diabetes Mellitus**. Secretaría de Salud México, D.F. Primera Edición 2001, Noviembre 22
18. SDP. (2009, Julio 29) **“80% de las muertes en el IMSS se relacionan con diabetes”**. Ciudad y Poder, Querétaro. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009). URL disponible en: [http://www.ciudadypoder.com.mx/index.php?option=com\\_content&view=archive&year=2009&month=07&limitstart=20](http://www.ciudadypoder.com.mx/index.php?option=com_content&view=archive&year=2009&month=07&limitstart=20)
19. **Programas prioritarios de ISEA para enfermedades crónico degenerativas**. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009). URL disponible en: [http://www.isea.gob.mx/Prog\\_P\\_ECD.asp](http://www.isea.gob.mx/Prog_P_ECD.asp)
20. <http://www.medimecum.com/>
21. <http://www.micromedex.com/products/drugreax/>
22. Alvarado Orozco M, Mendoza Núñez VM. **Prevalencia y Factores de Riesgo para polifarmacia en adultos mayores del Valle del Mezquital, Hidalgo**. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2006. Vol. 37 (4)
23. Granados Ponce JA, Peralta Pedrero ML, Munguía Miranda C, López Carmona JM, Ávila Leyva A, Rodríguez Moctezuma R. **Síntomas depresivos como factor de riesgo para polifarmacia en pacientes mayores de 60 años**. Gaceta Médica de México 2007. Vol. 143 (4)
24. Mora, Reyna (2009, Agosto 3) **“37 mil derechohabientes del IMSS del estado padecen diabetes mellitus”**. La Jornada, Ags. (Fecha de acceso 27 Noviembre 2009). URL disponible en: [http://lajornadaaguascalientes.com.mx/index.php?option=com\\_content&task=view&id=4894&Itemid=13:testset](http://lajornadaaguascalientes.com.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=4894&Itemid=13:testset)
25. Díez Cascón González P, Sisó Almirall A. **Atención urgente al paciente anciano en atención primaria**. Revista Española de Geriátría y Gerontología 2009
26. Peña Fleites C, Méndez Sánchez OM, Rivero Moreno M, Yodú Ferral N. **Importancia clínica de las interacciones medicamentosas**. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología 2000; Vol. 38(1): 48-52

27. Oscanoa T. **Interacción medicamentosa en geriatría.** Anales de la Facultad de Medicina 2004. Vol. 65(2)
28. Campos Garza JF, Aquino Arteaga A, Uc Morales DN, Herrera Huerta EV, Velázquez Hernández F, Hernández Cruz R. **Detección de Interacciones medicamentosas en el servicio de Medicina Interna del Hospital general regional de Orizaba, Veracruz.** Revista de salud Pública y Nutrición 2006. Edición especial (11)
29. Machado Alba JE, Moncada Escobar JC, Mesa Escobar G. **Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos.** Revista Panamericana de Salud Pública 2007. Vol. 22(2):124-31
30. Recalde JM, Zunzunegui MV, Béland F. **Interacciones entre medicamentos prescritos en la población mayor de 65 años.** Atención Primaria 1998. Vol.22 (7):434-9
31. Herrera Adela 2003. **Polifarmacia y automedicación en la población adulta mayor.** Universidad de Chile.
32. Martínez Querol C, Pérez Martínez VT, Carballo Pérez M y Larrondo Viera JJ. **Polifarmacia en los adultos mayores.** Revista Cubana de Medicina General Integral 2005. Vol. 21(1-2)
33. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Pérez del Molino Martín J. **Consumo de medicamentos en los ancianos.** Resultado de un estudio poblacional. Revista Española de Salud Pública 1998. Vol. 72 (3): 209-319
34. Puente González G, Salinas Martínez AM, Villarreal Ríos E, Albarrán Gómez T, Contreras Patiño J, Elizondo García R. **Costo-efectividad de un programa educativo para diabéticos tipo 2.** Revista de Enfermería IMSS 1999. Vol. 7 (3): 147-150
35. Dirección de Medicina Tradicional y desarrollo intercultural. SSA. **Diagnóstico de los aportes de diferentes modelos clínico-terapéuticos para la Diabetes Mellitus.** (Fecha de acceso 10 Octubre 2009). URL disponible en: [http://www.dgplades.salud.gob.mx/descargas/dmtdi/carpeta4/Diagnostico\\_Aportes\\_Diabetes.pdf](http://www.dgplades.salud.gob.mx/descargas/dmtdi/carpeta4/Diagnostico_Aportes_Diabetes.pdf)
36. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA. **Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil.** Revista Panamericana de Salud Pública. 2008. Vol. 23(1):34–43
37. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. **Estudio de los costes directos sanitarios de los pacientes con diabetes mellitus en España.** Universidad Carlos III de Madrid 2004. Departamento de Economía
38. Grant R, Devita N, Singer D, Meigs J. **Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes.** Diabetes Care 2003, Volume 26, Number 5, may
39. Rollason V y Vogt N. **Reducción de la Polifarmacia en los Ancianos.** Drugs and Aging 2003. Vol. 20(11): 817-832
40. Martínez Y, Rascón Pacheco RA, Prado Aguilar CA, Valdivia Martínez JJ, Díaz Díaz E. **Características del cumplimiento a indicaciones terapéuticas farmacológicas asociadas con la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diabetes mellitus tipo.**

(Fecha de acceso 12 Octubre 2009). URL disponible en:

[http://www.uaa.mx/investigacion/memoria/ponencias/mesa\\_cb/doc/martinez\\_yolanda.doc](http://www.uaa.mx/investigacion/memoria/ponencias/mesa_cb/doc/martinez_yolanda.doc)

41. Fernández Guerra N, Díaz Armesto D, Pérez Hernández B, Rojas Pérez A. **Polifarmacia en el anciano**. Acta Médica 2002. Vol. 10 (1-2)
42. Romero MR, Nisizaki S, Dellature G. **Análisis de la farmacoterapia del adulto mayor en la polifarmacia**. Facultad de Odontología, Universidad de Montevideo, Uruguay
43. Rodríguez Duque R, Jiménez López G, Fernández Manchón E, González Delgado B. **Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos**. Cuba 2003-2005
44. [http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Especial:Libro&bookcmd=download&collection\\_id=b30e1ec3d8082973&writer=rl&return\\_to=Glibenclamida](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Especial:Libro&bookcmd=download&collection_id=b30e1ec3d8082973&writer=rl&return_to=Glibenclamida)
45. [http://www.diagnosticomedico.es/principio\\_activo/Glibenclamida--50939.html](http://www.diagnosticomedico.es/principio_activo/Glibenclamida--50939.html)
46. Chaves Ortiz R, de la Vega R, de la Vega E. **Hipoglucemiantes orales: Propiedades farmacológicas y usos terapéuticos**. Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina 2001 Vol. 106: 8-12 (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009) URL disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>
47. **Propiedades farmacológicas de la metformina**. (Fecha de acceso 28 Noviembre 2009) URL disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>
48. Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. **Inappropriate Drug Prescribing in Home-Dwelling, Elderly Patients**. Archivos de Medicina Interna. Diciembre 2002. Vol. 162.
49. Carreño Joséa V, Gayo Loredoa ML, Pérez Manzanoa F, Gómez Ortegab AI, Acosta Ferrerb M. **Interacciones Farmacológicas en población Polimedicaada**. Atención Primaria 2008. Vol. 40(11)
50. Linton A, Garber M, K Fagan N, and R. Peterson M. **Examination of multiple medication use among TRICARE beneficiaries aged 65 years and older**. Journal of Managed Care Pharmacy. March 2007. Vol. 13(2)
51. Gavilán Moral E, Morales Suárez-Varelab MT, Hoyos Estebanc JA, Pérez Suanesb AM. **Polimedicación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad**. Atención Primaria 2006. Vol. 38(9): 476-82
52. Badillo Barradas U. **La prescripción en el anciano: cuidado con la polifarmacia y los efectos adversos**. Revista del Hospital Juárez de México 2005. Vol. 72(1):18-22
53. Fialová D, Topinková E, Gambassi G. **Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe**. JAMA, March 16, 2005. Vol 293(11)
54. J Scheen A. **Pharmacokinetic Interactions with Thiazolidinediones**. Clinical Pharmacokinetics 2007. 46(1)
55. Michocki, R.J. Polypharmacy and Principles of Drug Therapy. 20 Common Problems in Geriatrics. New York. 2001. McGraw-Hill, 69-81.
56. Wilkinson C, and Moskowitz H. (2001). **Polypharmacy and Older Drivers: Literature Review**. Unpublished Manuscript, Southern California Research Institute, Los Angeles, CA.

57. Lee, R.D. (1998). **“Polypharmacy: A Case Report and New Protocol for Management.”** *Journal of the American Board of Family Practitioners*, 11(2), 140-144
58. Allard, J., Hébert, R., Rioux, M., Asselin, J., and Voyer, L. (2001). **“Efficacy of a Clinical Medication Review on the Number of Potentially Inappropriate Prescriptions Prescribed for Community-Dwelling Elderly People.”** *Canadian Medical Association Journal*, 164(9), 1291-296.
59. H Lococo K, Staplin L. **Literatura Review of Polypharmacy and Older Drivers: Identifying Strategies to Study Drug Usage and Driving Functioning Among Older Drivers. National Highway traffic safety administraron.** February 2006
60. Rodríguez M, Aguilar N. **Atención farmacéutica al paciente ambulatorio. Serie medicamentos esenciales y tecnología.** No. 5.5. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Buenos Aires, Argentina. Octubre 1997.
61. García Arnao O, Alfonso Orta I, García Orihuela M, González Valcárcel L. **Identificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) en adultos mayores con polifarmacia, ingresados en el Hospital Calixto García durante mayo 2006 – 2007.** GEROINFO. RNPS 2008. 2110. Vol. 3(1)
62. Climente M y Jiménez NV. **Manual para la Atención Farmacéutica.** Edición especial. Edita: AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, 2005; 2
63. Ramos Cedeño AM, Milián Vázquez PM, Fonseca León JL, Quirós Enríquez M. **Determinación de polifarmacoterapia en pacientes geriátricos de un consultorio médico de la familia en Cienfuegos.** *Revista Cubana Farmacéutica* 2000. Vol. 34(3):170-4. URL disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v34n3/far03300.pdf>
64. Linares Borges A, Alemán Aguilar H, Rodríguez Muñiz JM, Martín García LM, Milián Vázquez PM. **Bases Farmacológicas de las interacciones medicamentosas.** *Medicentro* 2002.I Vol. 6(2)
65. Sellers EM, Romach MK. **Drug interactions.** En: Kalant H. *Principles of Medical Pharmacology.* 6ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 801-810.
66. Hansten PD. Appendix II. **Important Drug Interactions & Their Mechanisms.** En: Katzung B G. *Basic & Clinical Pharmacology.* 7ª ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 1059-1069.
67. Lubomirov Histrov R, Guerra López P. **Interacciones medicamentosas.** Capítulo 31. p. 415-482
68. Linares Borges A., M. Milián Vázquez P., Jimenez Fernández L., Chala Tandrón JM., Alemán Aguilar H., Betancourt Rodríguez BY., Rodríguez Muñiz JM., Martín García LM. **Interacciones Medicamentosas.** *Acta Farmacéutica Bonaerense* 2002. Vol. 21(2): 139-48
69. Linares Borges A., Alemán Aguilar H., Rodríguez Muñiz JM., Martín García LM., Milián Vázquez PM. **Bases Farmacológicas de las Interacciones Medicamentosas.** *Medicentro* 2002. Vol. 6(2)

70. Rodríguez Fernández S., García Ledo S., Almeida Torregrosa M. **Polypharmacy behaviour: an aspect to be taken into consideration.** Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur 2007. Vol. 5(1)
71. De Cos MA. **Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas.** Farmacología Humana 3ra edición. Editorial MASSON. Cap. 10. p. 165-176
72. Aquino Pérez CG., Jurado Santa Cruz F. **Interacciones medicamentosas en dermatología.** Revista Mexicana de Dermatología 2009. Vol. 53(3):125-40
73. Morales-Olivas FJ y Estaño L. **Interacciones Medicamentosas. Nuevos Aspectos.** Medicina Clínica (Barcelona) 2006. Vol.127(7):269-75
74. Bulgarelli do Nascimento A., Corrêa Chaves E., Alves Grossi SA.,Lottenberg SA. **The relationship between polipharmacy, chronic complications and depression in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus.** Revista da escola de enfermagem da USP 2010. Vol. 44(1): 39-45
75. Software **INTERDRUGS®**
76. **Programa Nacional de Salud 2007-2012** Primera edición, 2007. Secretaria de Salud.
77. **Encuesta Nacional de salud y Nutrición 2006.** Aguascalientes, Instituto Nacional de Salud Pública.
78. Nishio S., Watanabe H., Kosuge K., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K. **Interaction between amlodipine and Sinvastatin in patients with Hypercholesterolemia and Hypertension.** Hypertens Res 2005. Vol. 28:223-27.
79. Martínez V., Álvarez J., García E. **Interacciones farmacológicas potenciales entre antihipertensivos y otros medicamentos de uso crónico.** Hipertensión 2005; Vol. 22(4):146-50.
80. Galetta D., Calderón L., Durán M., Núñez T. **Detección de interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del instituto autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie Clínica).** VITAE Academia Biomédica Digital 2005; Vol. 25:1-16. URL disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/vitae/VitaeVeinticinco/Articulos/Microbiologia/ULA/Archivos/PDF/MicrobiologiaULA.pdf>
81. Schpilberg M., Bernardo F., Luna D., Gómez A., Martínez M., Cifarelli G. **Creación de un sistema para la detección de interacciones farmacológicas en una historia clínica electrónica.** En Luna D-O Editor: 4to Simposio de Informática en Salud 2001; Buenos Aires, Argentina. Sociedad Argentina de Informática e Investigación Operativa (SADIO).
82. Peña F., Menéndez S., Rivero M., Yodú F. **Importancia clínica de las interacciones medicamentosas.** Revista Cubana de Higiene y epidemiología 2000; Vol. 38(1):48-52.
83. Aldana L, Carmona M, Muskus N, Arenas E, Cardozo R, Ortunio M, Guevara H. **Interacciones Farmacocinéticas Potenciales en Pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica Polimedcados.** Departamento de Salud Pública. Universidad de Carabobo, Venezuela. 28 Agosto 2008
84. **Intranet IMSS**

85. **Farmacología.** Tercer Curso 2009-2010. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UAM.
86. Diabetes Management in General Practice. **Guidelines for Type 2 Diabetes.** Fourteenth edition 2008/2009. URL available in [www.racgp.org.au](http://www.racgp.org.au)
87. Violeta J., Gayo ML., Pérez F., Gómez AI., Acosta M. **Interacciones Farmacológicas en la población polimedicada.** Atención Primaria 2008; 40(11): 581-7
88. Uriel Badillo B. **La prescripción en el anciano: cuidado con la polifarmacia y los efectos adversos.** Revista Hospital Juárez México 2005; 72(1):18-22.
89. Gavilán E., Morales M., Hoyos JA., Pérez AM. **Polimedicación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad.** Atención Primaria. 2006; 38(9):476-82.
90. Boletín de farmacovigilancia. Cataluña, España. Vol. 5, no. 3 mayo - junio 2007.
91. Pila R., Pila P., Paulino M., Del Sol J., López f. **Hipoglucemia severa secundaria a captopril. Informe de casos.** Archivo Médico de Camagüey 2005; 9(3) ISSN 1025-0255.

