

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA**

**TESIS MONOGRAFICA PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIADO EN QUIMICA-FARMACEUTICA**



**TÍTULO: MANEJO FARMACO-TERAPEUTICO DE
DIABETICOS TIPO II CON COMPLICACIONES
AGUDAS DE LA DIABETES INGRESADOS AL
HOSPITAL DR. ROBERTO CALDERON GUTIERREZ
ENERO-DICIEMBRE 2011.**

**Autor:
Br. Luis Armando Martínez Gaitán**

**Tutor:
Dr. Germán Tenorio Bellanger**

**Asesor metodológico:
Msc. María Natalia Gutiérrez Areas**

Managua, Mayo del 2012

Dedicatoria

A Dios, el todopoderoso que nunca me ha abandonado.

A mi padre, Armado Martínez López, hombre soñador y paciente diabético no insulino dependiente diagnosticado desde hace 12 años.

A mi madre, Gladis Gaitán Sequeira, una mujer incomparable rebosante de amor maternal.
No más le debo todo lo que soy y aún me sigue endeudando...

A todos los pacientes diabéticos, quienes merecen recibir una atención de calidad

Al Químico Farmacéutico, porque nuestro trabajo va más allá de entregar medicamentos

Agradecimientos

A Dios, por darme la vida, paciencia y sabiduría para administrarla

A mis padres por transmitirme educación y valores morales, necesarios para hacer lo correcto en esta sociedad en la que tanto hacen falta

A mi tutor, Dr. German Tenorio Bellanger, por su tiempo, dedicación y por enseñarme los valores éticos que deben existir en el profesional.

Al Licenciado Omar Gutiérrez, encargado del Departamento de registro y estadística en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, por proporcionarme su apoyo incondicional y solidario, facilitándome la obtención de los resultados, los cuales son eje y motor de esta investigación.

A todos aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron, depositando en mí su confianza.

Infinitamente, gracias a todos

Resumen

Palabras clave: Estudio de utilización de medicamentos, diabetes tipo II, complicaciones agudas de la diabetes, manejo farmaco-terapeutico

Se realizó un Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM) de tipo pauta terapéutica, sobre las complicaciones agudas de la diabetes en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en Managua presentadas por pacientes diabéticos tipo II, mayores de 18 años, de ambos sexos, con el objetivo de analizar la relación entre la idoneidad del manejo farmacoterapéutico proporcionado en los centros de atención primaria correspondientes y la gravedad de la complicación presentada.

Se revisó un total de 87 expedientes de pacientes que fueron hospitalizados durante el 2011 por una complicación diabética aguda, sin embargo después del cálculo de la muestra, se analizó solamente 63 expedientes, presentándose la hipoglucemia como la complicación más frecuente (40%), seguido de cetoacidosis diabética (37%); con predominio de severidad moderada (38%) y grave (44%). Además se registró un total de 9 fallecidos (14.2%) y un abandono (1.5%).

La causa más frecuentemente asociada a estas complicaciones fue el manejo farmacoterapéutico inadecuado (65%), revelando que este aumenta el riesgo de fatalidad y deficiencias en los conocimientos del prescriptor para seleccionar el tratamiento adecuado.

Por tanto, se concluyó que la elección inadecuada de los tratamientos antidiabéticos y no antidiabéticos tiene una enorme relación e impacto en la aparición, evolución y desenlace de complicaciones agudas de la diabetes.

A partir de esta conclusión se recomienda evaluar permanentemente al prescriptor y emplear el Protocolo de atención de Hipertensión arterial y Diabetes mellitus para el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes, con el fin de evitar que la aparición de complicaciones agudas de la diabetes sean causadas por manejo farmacoterapéutico inadecuado.

Índice

Pág.

I. CAPÍTULO

1. ASPECTOS GENERALES1

1.1.	Introducción	1
1.2.	Antecedentes	2
1.3.	Justificación.....	4
1.4.	Planteamiento del problema	5
1.5.	Objetivos	6

II. CAPÍTULO

2. MARCO TEÓRICO.....7

2.1.	Diabetes Mellitus.....	7
2.1.1.	Causas y evolución	7
2.1.2.	Diabetes tipo I	8
2.1.3.	Diabetes tipo II	9
2.2.	Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus	9
2.2.1.	Tratamiento con insulina	9
2.2.1.1.	Indicaciones del tratamiento y objetivos del mismo	10
2.2.1.2.	Cálculo de la dosis de insulina NPH	10
2.2.2.	Insulina en Diabetes Mellitus tipo II	11
2.3.	Hipoglucemiantes orales	11
2.3.1.	Sulfonilureas	11
2.3.1.1.	Mecanismo de acción	12
2.3.2.	Glibenclamida	13
2.3.3.	Biguanidas	15
2.3.3.1.	Mecanismo de acción	15
2.3.4.	Metformina	17
2.4.	Manejo de diabetes mellitus tipo II	20
2.5.	Complicaciones metabólicas agudas de la Diabetes Mellitus	22
2.5.1.	Cetoacidosis diabética	22
2.5.2.	Estado Hiperglucémico Hiperosmolar no Cetósico (EHHNC).....	24
2.5.3.	Hipoglucemia	25
2.5.4.	Hipertrigliceridemia grave	25

III. CAPÍTULO

3. DISEÑO METODOLÓGICO	26
3.1. Tipo de Estudio	26
3.2. Ubicación geográfica del estudio	26
3.3. Universo y muestra	27
3.4. Operacionalización De Variables	28
3.5. Materiales y métodos	30

IV. CAPÍTULO

4. RESULTADOS.....	31
4.1. Resultados Obtenidos	31
4.2. Análisis de resultados	35

V. CAPÍTULO

5. CONCLUSIONES	40
6. RECOMENDACIONES.....	41
Bibliografía.....	42

ANEXOS

Anexo No 01: Flujograma para el Diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II	7
Anexo No 02: Mecanismo de acción de la glibenclamida	13
Anexo No 03: Mecanismo de acción de la metformina	19
Anexo No 04: Percentiles normales estándar y valores críticos de $Z\alpha$	27
Anexo No 05: Cálculo de la muestra.....	27
Anexo No 06: Ficha de recolección de datos	30
Anexo No 07: Tratamiento de los datos recopilados	31
Anexo No 08: Cruce de variables: Sexo vs complicación	31
Anexo No 09: Distribución de edades.....	31
Anexo No 10: Distribución de peso	31
Anexo No 11: Cruce de variables: Procedencia vs Severidad	31
Anexo No 12: Descubrimiento de la enfermedad	32
Anexo No 13: Cruce de variables: Complicaciones agudas vs Severidad	32
Anexo No 14: Cruce de variables: Severidad vs Desenlace	32
Anexo No 15: Cruce de variables: Estancia hospitalaria vs Desenlace	32
Anexo No 16: Cruce de variables: Dosis del antidiabético vs Severidad	33
Anexo No 17: Cruce de variables: Problemas asociados más frecuentes vs complicaciones.....	33
Anexo No 18: Cruce de variables: Hábitos tóxicos vs Severidad.....	33
Anexo No 19: Cruce de variables: Causa vs evolución	33
Anexo No 20: Diagnóstico correcto de las complicaciones	34
Cruce de variables: Cumplimiento de la norma de tratamiento vs evolución	34

CAPITULO I

ASPECTOS GENERALES

1.1.INTRODUCCIÓN

La diabetes es el problema de salud que más impacta a nivel mundial, las cifras de pacientes con complicaciones y el número de defunciones van en ascenso cada año. En América en 1996, ya era padecida por aproximadamente 45 millones de personas. Nicaragua no escapa al problema, se calcula que hay 1.300 niños menores de 14 años con diabetes tipo I en Nicaragua, y 216.800 personas entre 20 y 79 años con diabetes

Diversas investigaciones han consignado que el diabético en todas las edades tiene una expectativa de vida correspondiente a los dos terceras partes de lo que se calcula para los no diabéticos, y los pacientes con complicaciones tienen más del doble de posibilidades de morir que la población en general.

La base del manejo de la diabetes consiste en una educación nutricional adecuada, ejercicio físico (preferiblemente aeróbico) y un fuerte componente educativo orientado a que el paciente conozca bien su enfermedad y contribuya en la reducción de aparición de complicaciones agudas o crónicas. Seguido de lo anterior, se hace necesaria la administración de fármacos que contribuyan a la regulación de los niveles de glucemia.

Esta investigación tiene un carácter clínico, cualitativo, retrospectivo y transversal; en el cual se analizaron los resultados obtenidos de la revisión de expedientes clínicos, con la finalidad de evaluar la elección y dosificación adecuada de medicamentos antidiabéticos

Los resultados reflejan información sobre la etiología de las complicaciones agudas de la diabetes que puede ser empleada para el refinamiento del manejo farmaco-terapéutico de esta enfermedad tan delicada y la concientización al paciente para la prevención de las complicaciones.

Con la realización de esta investigación se pretende profundizar los conocimientos sobre las complicaciones agudas de la diabetes por su alta morbimortalidad y la relación al uso de hipoglucemiantes en estos pacientes.

1.2.ANTECEDENTES

Los pacientes diabéticos actualmente están presentando complicaciones de mayor gravedad, lo que los obliga a la búsqueda de atención especializada en los hospitales. Según registros del MINSA: En 1998 se atendieron 2609 casos con 675 fallecidos. En 1999 se incrementó a 3418 (aumento del 31%) con 769 decesos. En el 2000 el total fue de 3844 incrementándose un 12.46% con respecto al año anterior con 697 fallecidos de los cuales 605 eran mayores de 50 años.¹

En la biblioteca del Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez se encontraron las siguientes investigaciones enfocadas específicamente en el manejo y la prevención de las complicaciones agudas en pacientes diabéticos, todas realizadas en el mismo hospital:

El MD Dr. Nicolás Somarriba en su investigación: “Cetoacidosis diabética en la Unidad de Cuidados Intensivos, Medicina Interna del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez 2005-2007”, reportó mayor incidencia en personas del sexo femenino (57.7%), entre 35 y 54 años (49.9%), debutantes (34.6%) y durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad (30.8%).

Todos los pacientes deshidratados, con poliuria (96.2%), polidipsia (88.5%), respiración de Kussmaul (80.8%), inconscientes (80.8%) y glucemias superiores a 300mg/dL (65.4%). El 54% de los casos estaban asociados a infección y el 38.5% de los casos fallecieron.

En el 2004, la Dra. Azucena Gómez Ramírez, en su tesis para Especialista en Medicina Interna: “Nivel de conocimiento entre pacientes que asisten a consulta ambulatoria en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y Atención Privada”, realizó una encuesta con treinta preguntas sobre diabetes, aplicada a dos grupos: uno perteneciente a la consulta externa del hospital y el otro de consulta privada.

Dentro de los resultados sobresalientes, consiguió notar: Predominancia del sexo femenino en ambos grupos, los pacientes del área privada reflejaron un nivel de conocimiento inadecuado en el 50% de los casos, mientras que los pacientes del grupo del hospital reflejaron un 72% de conocimiento inadecuado; por tanto los diabéticos del área privada manejan un mayor conocimiento sobre la diabetes.

De igual forma, en el 2006 la Dra. Angélica María García Putoy estudiante del III año de la especialidad de Medicina Interna, realizó una investigación atractiva: “Morbimortalidad intrahospitalaria por Infarto Agudo al Miocardio (IAM) en pacientes diabéticos en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez Septiembre 1998-Enero 2006”.

Entre los principales hallazgos se encontró que el 33% de estos pacientes eran diabéticos, el resto correspondía a otras enfermedades. De estos pacientes diabéticos más del 68% eran mayores de 55 años, con predominio del sexo femenino (54.2%), asociado a hipertensión arterial (67.5%) y cardiopatía (53%), tabaquismo (37.4%). Determinó presión sistólica promedio de 117±39mm Hg con valor máximo de 260mm Hg. El 94.1% presentó taquicardia y glicemias promedio de 273±123mg/dL con valor máximo de 572mg/dL.

¹ Dirección general del servicio de salud. (2002) Protocolo de tratamiento de diabetes mellitus. MINSA, Sección IIA pagina 1. Managua

De igual forma en 1994, la Dra. Lucia C. Muñoz Castillo realizó su tesis para especialidad en medicina interna: “Efecto de la intervención nutricional en el perfil lipídico de los diabéticos tipo II”. El estudio lo realizó en un universo de treinta pacientes a los que se les realizó evaluación inicial de lípidos plasmáticos y glucemia previa y posterior a la intervención nutricional destacándose los siguientes resultados: El 50% de los casos desarrollaron hipertrigliceridemia y obesidad asociada a dislipidemia diabética en 61% de los casos. Se redujo el peso en 1.5%, el índice de masa corporal en 1.5%, la glicemia en un 11.3%, el colesterol total en 7%, el LDL en 16%, los triglicéridos en un 17% y el HDL aumento en un 3.5%. Finalmente llegó a la conclusión que la dieta baja en grasa mejora el control glucémico en los diabéticos y reduce el colesterol total y el LDL.

Recientemente, el Dr. Carlos Alberto Hernández Palacios publicó su investigación “Frecuencia de colesterol HDL disminuido en diabéticos tipo II atendidos en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez Enero-Diciembre 2010”. Durante el análisis de resultados, logró fácilmente notar una prevalencia del sexo femenino (89%), en edades desde 40-60 años, con promedio de colesterol HDL 35.53 ± 6.48 mg/dL, promedio de colesterol LDL 113.06 ± 21.48 mg/dL y promedio de triglicéridos 179.68 ± 68 mg/dL. Del total de pacientes el 76.6% recibía monoterapia con hipoglucemiantes orales.

En la biblioteca Salomón de la Selva en la UNAN-Managua se encontraron las siguientes investigaciones relacionadas con las complicaciones diabéticas:

En 1997, la Bra. Elvia Urania Martínez Morales y el Br. Edgar José Narváez Delgado, Estudiantes de Medicina de la UNAN-Managua, realizaron un estudio, que consistió en determinar el predominio de la realización de prácticas desfavorables en relación al nivel de conocimiento sobre la diabetes, titulado: “Conocimientos, actitudes y prácticas de los pacientes diabéticos ante su enfermedad Distritos 5 y 2 Managua Centro de salud Carlos Rugama Julio-Agosto 1997”, y en el que obtuvieron la siguiente conclusión: La mayoría de los pacientes entrevistados realizaban actividades desfavorables debido al poco conocimiento sobre la enfermedad, factor determinante en la aparición de las complicaciones.

En la ciudad de Masaya, en el año 2002, se realizó un estudio similar: “Principales complicaciones presentes en pacientes diabéticos tipo II ingresados en el servicio de medicina interna del hospital Dr. Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya en el periodo del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre 2001”, elaborado por la Bra. María Antonia Malespín Zúñiga y el Br. Héctor Ramón Reyes Morales, Estudiantes de Medicina de la UNAN-Managua, en el que se observó, que la cetoacidosis diabética fue la menor registrada en los pacientes del estudio con 6.3% del total de complicaciones.

Del este total de casos de cetoacidosis diabética la prevalencia fue del sexo femenino, en edades de 40 a 49 años, sin hábitos tóxicos (Tendencia por estrés) y todos los casos durante los primeros 5 años de evolución de la enfermedad. Además, en el 59% de los casos ocurrió con tratamiento por vía oral. Asimismo la hipoglucemia se reportó en un 6.8%, con predominio del sexo femenino, mayores de 50 años, sin hábitos tóxicos, durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y el 70% de los casos por tratamiento por vía oral.

1.3.JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la diabetes tipo II va en continuo aumento, con una velocidad de crecimiento mayor en los países pobres, siendo alrededor del 6 % para la población total y superando el 7% en los adultos.² Desafortunadamente, aun los mejores esfuerzos para controlar la hiperglucemia y mejorar las condiciones generales del paciente con dieta y ejercicio, son frecuentemente un fracaso. El paciente con algún tipo de complicación es la regla, no la excepción.

En Nicaragua se estima que el 80% de la población diabética lleva un control inadecuado de la enfermedad, en consecuencia, 60 de cada 100 pacientes sufren complicaciones por falta de un control apropiado; por esto, y porque la mayor parte de los pacientes diabéticos son tipo II (aproximadamente el 90%) y en su mayoría no realizan un control adecuado de la enfermedad, es necesario conocer el abordaje terapéutico cuando se descompensan metabólicamente, su causa, síntomas e intensidad.

Los resultados aportan datos de interés para las autoridades del Ministerio de Salud, con los cuales podrán planearse el refinamiento de las estrategias de intervención tanto en los servicios ambulatorios como en la hospitalización, en aras de que la medicina preventiva se fortalezca en aquellos aspectos susceptibles de modificación, de modo que en el futuro mejore la calidad de la atención al paciente y principalmente mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Esta investigación tiene como propósito evaluar las prácticas preventivas, de detección temprana, diagnósticas, terapéuticas, de control y seguimiento de la enfermedad en el Primer nivel de Atención (PNA) en nuestro país, con la finalidad de contribuir a mejorar el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo II y reducir el desarrollo y progresión de sus complicaciones agudas y crónicas así como su impacto en la mortalidad y calidad de vida.

²Dirección de Promoción de la salud (2011). Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus TIPO 2. Ministerio de Salud de la Nación. Primera edición. Buenos Aires, Argentina

1.4.Planteamiento del problema

En Nicaragua, el Ministerio de Salud (MINSAL) estableció en el 2004 el Protocolo de atención de la Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de los pacientes diabéticos, el cual facilita al personal de salud la elección y dosificación adecuada de medicamentos antidiabéticos y antihipertensivos mediante resultados de medicina basada en evidencia

Desafortunadamente, no se aplica la norma en el nivel de atención primaria, sea por desconocimiento de la norma u otros factores, se emplean tratamientos basados en criterios propios y como es de esperarse, tales decisiones acarrearán como consecuencia una cadena de factores que aumentan el riesgo de aparición de complicaciones potencialmente fatales:

- Hiperglucemia permanente, a pesar del uso de antidiabéticos por periodos prolongados
- Aparición de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infecciones recurrentes, etc.) a causa de la prolongada hiperglucemia
- Finalmente, aparición de las complicaciones agudas de la diabetes

En resumen, la elección de un tratamiento farmacológico inadecuado aunque sea dentro de la ventana terapéutica, ocasiona más problemas que los que se supone que debe resolver, lo que obliga a utilizar polifarmacia para corregir las complicaciones crónicas (Favoreciendo la aparición de interacciones medicamentosas) y agrava el problema que ya existe, sin mencionar el deterioro de la calidad de vida del paciente.

Las complicaciones agudas tienen una mayor mortalidad que las complicaciones crónicas y el Ministerio de Salud no ha publicado estudios sobre los resultados de la aplicación de los esquemas propuestos para el manejo fármaco-terapéutico de estos pacientes desde el 2004 en una nueva edición del Protocolo de Atención de la hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Por esto, se hace una necesidad en esta investigación determinar los alcances de estas estrategias terapéuticas, así como determinar la relación del manejo fármaco-terapéutico inadecuado con la aparición, evolución y desenlace de las complicaciones agudas de la diabetes.

Por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante:

¿Es adecuado el manejo farmacoterapéutico de los diabéticos tipo II ingresados en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez con complicaciones agudas de la diabetes en el periodo comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre 2011?

1.5.OBJETIVOS:

1.5.1. Objetivo General:

Evaluar el manejo farmaco-terapéutico de los pacientes diabéticos tipo II previo a su ingreso al hospital de referencia nacional Dr. Roberto Calderón Gutiérrez atendidos del 1 Enero al 31 Diciembre del 2011, su relación con la aparición y la gravedad de las complicaciones agudas presentadas

1.5.2. Objetivos Específicos:

- 1- Establecer grupos de pacientes por sexo, edad, procedencia, causa y complicación aguda de la diabetes.

- 2- Relacionar la dosis del antidiabético administrado con la severidad de la complicación aguda de la diabetes en los pacientes de la muestra seleccionada.

- 3- Identificar la relación entre la causa desencadenante de la complicación aguda de la diabetes y su desenlace

- 4- Demostrar que la elección del fármaco inadecuado es la principal causa de la complicación aguda.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad producida por una alteración del metabolismo de los carbohidratos en la que aparece una cantidad excesiva de azúcar en la sangre y a veces en la orina.

Afecta a unos 150 millones de personas en todo el mundo. Es una enfermedad multiorgánica ya que puede lesionar casi todos los órganos y en especial los ojos, los riñones, el corazón y las extremidades.

También puede producir alteraciones en el embarazo y está caracterizada por hiperglucemia debida a carencia o disminución de la acción de la insulina pancreática.³

El criterio diagnóstico para la diabetes incluye la presencia ya sea de una glicemia en ayunas superior o igual a 126 mg/dL en dos días distintos o una glicemia mayor de 200 mg/dL dos horas después de una dosis oral de 75 g de glucosa en 375mL de agua (prueba oral de tolerancia a la glucosa). (Anexo No 1)

Se recomienda hacer prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) a todas las personas que tengan glucemia en ayunas entre 110mg/dL y 125mg/dL y a los que tengan glucemia en ayunas entre 100 mg/dL y 109mg/dL más algún factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II.⁴

La hiperglucemia, en todos los casos, se debe a una deficiencia funcional de acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución de su secreción por las células β del páncreas, una reducción en la respuesta de tejidos blanco a la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en las hormonas contrarreguladoras que se oponen a los efectos de la insulina.⁵

Más de 90% de los casos de diabetes se considera como procesos primarios en los cuales las personas tienen una predisposición genética y se clasifican ya sea como tipo I (diabetes mellitus insulino dependiente [DMID]) o tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente [DMNID]).

2.1.1. Causas y evolución

El páncreas segrega una hormona denominada insulina que facilita la entrada de la glucosa a las células de todos los tejidos del organismo, como fuente de energía.

³ Ministerio de Salud (2000) Normas de Atención de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Ministerio de Salud de Nicaragua.

⁴ Microsoft Corporation. (2009). Microsoft ® Encarta ®. Enciclopedia interactiva. Diabetes

⁵ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2001) Diabetes Care. Editorial Wiley-VHC, (Supp 1): S5-S20. Weinheim

En un diabético, hay un déficit en la cantidad de insulina que produce el páncreas, o una alteración de los receptores de insulina de las células, dificultando el paso de glucosa. De este modo aumenta la concentración de glucosa en la sangre y ésta se excreta en la orina.

Debido al fallo de la fuente principal de energía que es la glucosa, el organismo empieza a utilizar las reservas de grasa. Esto produce un aumento de los llamados cuerpos cetónicos en la sangre, cuyo pH se torna ácido interfiriendo con la respiración. La muerte por coma diabético era la evolución habitual de la enfermedad antes del descubrimiento del tratamiento sustitutivo con insulina en la década de 1920.

En las dos formas de diabetes, la presencia de niveles de azúcar elevados en la sangre durante muchos años es responsable de lesiones en el riñón, alteraciones de la vista producidas por la ruptura de pequeños vasos en el interior de los ojos, alteraciones circulatorias en las extremidades que pueden producir pérdida de sensibilidad y, en ocasiones, necrosis (que puede precisar amputación de la extremidad), y alteraciones sensitivas por lesiones del sistema nervioso.

Los diabéticos tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardíacas y accidentes vasculares cerebrales. Las pacientes diabéticas embarazadas con mal control de su enfermedad tienen mayor riesgo de abortos y anomalías congénitas en el feto. La esperanza de vida de los diabéticos tratados inadecuadamente es un tercio más corta que la población general.

El diagnóstico de la diabetes tipo II en ausencia de síntomas suele realizarse mediante un análisis rutinario de sangre, que detecta los niveles elevados de glucosa. Cuando las cifras de glucosa en un análisis realizado en ayunas sobrepasan ciertos límites, se establece el diagnóstico.

2.1.2. Diabetes tipo I

La diabetes tipo I es consecuencia de la destrucción autoinmunitaria de células β de los islotes pancreáticos, mediada por linfocitos T específicos. Se estima que los macrófagos están entre las primeras células inflamatorias presentes en los islotes.

Más adelante los islotes se infiltran con células mononucleares activadas secretoras de citocina. Los linfocitos T supresores CD8 constituyen la mayor parte de estas células y se considera, que son los principales responsables de la destrucción de células β .⁶

Es denominada también diabetes juvenil, afecta a niños y adolescentes. Constituye de un 10 a un 15% de los casos y es de evolución rápida.

⁶Ganon, William (2005) Fisiopatología Médica. Séptima edición. Editorial McGraw Hill Cap. 35: Diabetes paginas 3,4

2.1.3. Diabetes tipo II

Aunque la diabetes tipo II es 10 veces más frecuente que la diabetes tipo I, tiene una predisposición genética mucho más fuerte; el defecto o defectos moleculares específicos que causan la diabetes tipo II aún se desconocen en gran parte.

En la diabetes tipo II hay tanto secreción defectuosa de insulina como resistencia a ésta, que se requieren en la mayor parte de los casos, para que la enfermedad se manifieste clínicamente.

Las personas con diabetes tipo II secretan una cantidad menor de insulina como respuesta a la glucosa y presentan una reducción característica en la liberación temprana de insulina (liberación de insulina de primera fase). Además, los diabéticos de tipo II son resistentes a los efectos de la insulina⁶.

Es denominada diabetes del adulto, suele aparecer en personas mayores de 40 años y es de evolución lenta. Muchas veces no produce síntomas y el diagnóstico se realiza por la elevación de los niveles de glucosa en un análisis de sangre u orina.⁷

2.2. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

2.2.1. Tratamiento con insulina

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayor parte de los enfermos con diabetes insulino dependiente, y de muchos con diabetes no insulino dependiente.

Cuando se requiere, la insulina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular; de cualquier modo, el tratamiento a largo plazo se fundamenta de modo predominante en la inyección de la hormona por vía subcutánea.

La administración de insulina por vía subcutánea difiere de la secreción fisiológica de dicha hormona, al menos en dos aspectos principales: **1)** La cinética no imita el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrimentos, y **2)** la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal; de este modo, se elimina el efecto preferencial de la insulina secretada sobre los procesos metabólicos hepáticos.

Las preparaciones de insulina pueden clasificarse, según su duración, en: de acción corta, intermedia y prolongada, y según la especie de origen: humana, porcina, bovina, o una mezcla de bovina y porcina. Las propiedades fisicoquímicas de las insulinas humana, porcina y bovina difieren debido a sus secuencias de aminoácidos distintas.

⁷Foster DW. (1998) Diabetes Mellitus. Principios de Medicina Interna. 14ta Edición. Editorial McGraw Hill. Vol. II: pág.: 2341-2365 Londres

En la actualidad, todas las preparaciones se surten a pH neutro, lo cual mejora la estabilidad y permite el almacenamiento durante varios días a la vez a temperatura ambiental.

2.2.1.1. Indicaciones del tratamiento y objetivos del mismo.

La administración de insulina por vía subcutánea es la terapéutica primaria para todo paciente con diabetes insulino dependiente, para individuos con diabetes no insulino dependiente que no se controlan de manera adecuada por medio de dieta, o hipoglucemiantes orales, o ambos, y para personas con diabetes pospancreatectomía o diabetes gestacional⁸.

Además, la insulina es crítica en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y posee importancia en la terapéutica del coma hiperglucémico no cetósico, así como en la terapéutica perioperatoria de enfermos tanto con diabetes insulino dependiente como con diabetes no insulino dependiente.

El objetivo siempre es la normalización no sólo de la glucemia sino también de todos los aspectos del metabolismo; esto último es difícil de alcanzar.

El tratamiento óptimo exige un método coordinado con dieta, ejercicio y administración de insulina. A continuación se proporcionan generalidades breves de los principios de la terapéutica.

2.2.1.2. Cálculo de la dosis de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH), en el paciente con diabetes mellitus del tipo I, ambulatorio no descompensado.

a) Iniciar a dosis de 0.2 U/kg de Peso Corporal Ideal (PCI), antes del desayuno. Si se sospecha insuficiencia hipofisaria, suprarrenal o tiroidea, indicar dosis menores y vigilar la respuesta (siendo preferible la hospitalización).

b) En controles sucesivos, cada tercer día agregar 1 U de NPH por cada 20 mg de glucemia que excedan de 140 mg/dL, siendo preferible que el incremento de dosis no sea mayor de 4U

c) Cuando la dosis matutina sea de 40 U o se presente hipoglucemia antes de la cena, reducir la dosis de la mañana e indicar una segunda inyección antes de la cena, procurando alcanzar la relación de 2/3 am y 1/3 pm los días siguientes. La primera vez distribuir 25 U en am y 6-8 U en pm.

⁸Fraizer, LM, Mulrow.CD-. Alexander, L.T. Jr, Harris, R,T-, Heise. K.R., Brown, J.T, and Feussner, Jr (1987) Need for insulin therapy in type II diabetes mellitus: a randomized trial. Arch. Intern Med.,:147:1085-1089.

d) En adelante, decida la dosis previa al desayuno según la glucemia antes de la cena y la dosis previa a la cena según la glucemia antes del desayuno, aumentando o reduciendo la insulina según el control logrado.

e) Si el paciente presenta hiperglucemia persistente en ayunas a pesar del aumento importante de la insulina previa a la cena (mayor o igual que la dosis antes del desayuno), controle la glucemia entre las 2-6 am una o dos veces para descartar un efecto Somogyi.

Si se observa hipoglucemia reducir la dosis previa a la cena. Si no se observa hipoglucemia, desplazar la inyección previa a la cena a la hora de acostarse, acompañándola de una pequeña refracción.

f) Una vez optimizada la glucemia antes del desayuno, de existir hiperglucemia previa al almuerzo o al acostarse, controlarlas con pequeñas dosis de insulina regular previo al desayuno o antes de la cena (1 U por cada 30 mg/dL de glucosa que exceda de 140).

g) En todos los casos de hiperglucemia difícil de controlar, insistir sobre la dieta y descartar una posible transgresión. También investigar patologías asociadas o intercurrentes.

h) El uso de tres dosis de insulina (IR, IR, NPH) puede ser útil en los casos de difícil control (embarazo, recuperación de complicaciones agudas). Cuando se logra el control se puede utilizar la pauta de dos dosis de insulina NPH.

2.2.2. Insulina en Diabetes Mellitus tipo II.

Hay ocasiones en que se requiere administrar insulina a pacientes con Diabetes mellitus tipo II; su uso está indicada en:

- ❖ Terapia inicial de hiperglucemias graves.
- ❖ Después de la falta de respuesta a hipoglucemiantes orales.
- ❖ Reacciones adversas a los hipoglucemiantes orales.
- ❖ Durante el período perioperatorio.
- ❖ Estados agudos de hiperglucemia (infecciones severas, complicaciones agudas).
- ❖ Complicaciones crónicas severas.
- ❖ Embarazo y período preconcepcional.

2.3. Hipoglucemiantes orales

2.3.1. Sulfonilureas

Son derivados de las sulfamidas, en los cuales la estructura sulfonilurea constituye el grupo esencial de la actividad hipoglucemiante. Diversas sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea han originado compuestos cuya potencia y propiedades farmacocinéticas difieren notablemente.

Propiedades químicas. Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. Todos los miembros de esta clase de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas.

Difieren por sustituciones en la posición para del anillo benceno, y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea. El primer grupo de las sulfonilureas incluye tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida y clorpropamida.

Ha surgido una segunda generación de sulfonilureas hipoglucemiantes. Esos compuestos (gliburida [glibenclamida], glipizida y gliclazida) son mucho más potentes que los fármacos más tempranos.⁹

2.3.1.1. Mecanismo de acción

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células pancreáticas β . Con todo, sus acciones en el tratamiento de la diabetes son más complejas. La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes no insulino dependiente aumenta la liberación de insulina desde el páncreas

Es preciso distinguir entre la acción a corto y a largo plazo:

A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Para ello, las sulfonilureas actúan con gran afinidad sobre receptores asociados a los canales del ión potasio (K^+) sensibles a Adenosin Trifosfato (ATP), ($KATP$), fijándose de manera específica a la proteína sulphonylurea receptor (SUR1) adjunta a dicho canal.

A estos receptores puede unirse también la meglitinida, fracción no sulfoniluréica de la glibenclamida, que estimula igualmente la liberación de insulina. Como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada facilita la secreción de insulina. Para ello es preciso que las células β sean funcionales.

Esta acción liberadora es potenciada por otros estímulos, como el de la propia glucosa, si bien es apreciable incluso en células β que han perdido su sensibilidad a la glucosa. Los canales K -ATP con la proteína SUR1 no son exclusivos de las células β del páncreas sino que se encuentran en otros tejidos y órganos, como los vasos sanguíneos, corazón, cerebro, etc.

A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos sino que pueden ir descendiendo.

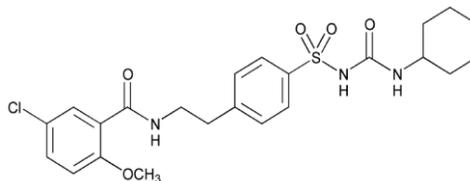
De ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos.

⁹Goodman, Louis S. & Gilman, Alfred. (2006) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill Interamericana Novena edición. Cap. 60Pág. 1594-1607 Connecticut

Por último, también parece que reducen a la larga la secreción de glucagón pancreático, pero esto puede ser simplemente el resultado de un mejor funcionamiento de la célula β pancreática.

2.3.2. Glibenclamida

❖ Nombre IUPAC:	5-cloro- <i>N</i> -[2-[4-(ciclohexilcarbamoilsulfamoil)fenil]etil]-2-metoxi-benzamida
❖ Fórmula Química:	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
❖ Peso molecular:	494.004 gr/mol
❖ Biodisponibilidad	60-75% (humanos); 30% (animales)
❖ Unión proteica:	Extensa
❖ Metabolismo Hepático:	Hidroxilación mediada por CYP2C9
❖ Vida media:	10 horas
❖ Excreción:	Renal y biliar ¹⁰



2.3.2.1. Mecanismo de acción:

La glibenclamida bloquea los canales de potasio dependientes de ATP que hay en las membranas de las células pancreáticas β . Mecanismo a través del cual provocan despolarización, entrada de calcio y liberación de insulina. (Anexo No 2), además, disminuye la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis.

2.3.2.2. Farmacocinética

Todas las sulfonilureas se absorben muy bien por vía oral. Se fijan fuertemente a proteínas, entre el 88 y el 99 %. Las que, además, presentan un volumen de distribución pequeño de 0.2 L/kg (clorpropamida, tolbutamida y glipizida) serán más susceptibles de sufrir interacciones por desplazamiento de proteínas.

Se metabolizan en proporción variable; en algunos casos, los metabolitos mantienen cierta actividad hipoglucemiante.

La eliminación renal es muy variada, pero en general la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable; la gliquidona, sin embargo, se elimina de manera casi exclusiva por la bilis. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

¹⁰THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. (2007) USP 30-NF. Editorial Port City Press., Vol. 3 pág. 2483. Baltimore

Tabla 2.1 Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Fármaco	Semivida (h)	Fijación a proteínas (%)	Metabolitos	Eliminación renal (% de dosis)	Duración del efecto (h)	Dosis diaria (mg)	Número de dosis/día
Acetohexamida	3,5-11		Activos e inactivos	60	12-18	500-1.500	2
Tolbutamida	4,0-25	95-97	Inactivos	100*	6-12	500-3.000	2-3
Tolazamida	7		Inactivos y activos	95	12-18	100-1.000	1-2
Clorpropamida	24-48	88-96	Activos e inactivos	6-60	20-60	100-500	1
Glibenclamida	10-16	99	Inactivos	50	10-24	1,5-20	1-2
Glibornurida	5-12	95	Inactivos	65	12-24	4,0-50	1-2
Gliclazida	12	94	Inactivos	60-70	6-24	80-240	1-2
Glimepirida	9,2	> 99	Activos e inactivos	60	16-24	2-8	1
Glipentida	4	95	Inactivos	60	6-12	2,5-20	2
Glipizida	3-7	92-99	Inactivos	68*	6-12	2,5-30	1-2
Gliquidona	1,5	> 90	Inactivos	< 5	6-12	15-20	2-3

* Se excretan principalmente como metabolitos inactivos.

Fuente: Flores Jesús (1997) Farmacología Humana Tercera Edición Editorial Masson pág.: 937. España

2.3.2.3. Dosificación

La dosis diaria inicial de gliburida es de 1.25 a 5 mg, en tanto no se recomiendan dosis diarias de más de 20mg. La terapéutica con las sulfonilureas debe guiarse por la respuesta del paciente individual, que ha de vigilarse con frecuencia.

2.3.2.4. Criterios para el tratamiento con glibenclamida

Los criterios de selección son los siguientes: *a)* edad de comienzo de la diabetes por encima de los 40 años; *b)* pacientes sin tendencia a la cetosis, y *c)* pacientes con tendencia a la obesidad o en los que la dieta adecuada no sea suficiente para obtener buenos controles metabólicos. En definitiva, la diabetes ha de ser de carácter moderado y responde adecuadamente a las restricciones dietéticas.

2.3.2.5. Reacciones adversas

La más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser muy intensa e incluso mortal, y mantenida aunque se la trate con soluciones de glucosa. Por ello, su empleo ha de ser restringido e incluso evitado en los ancianos y en los enfermos hepáticos y renales, y deben tenerse en cuenta las interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos.

Pueden provocar molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad de diverso tipo, localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). En ocasiones se ha descrito ictericia colestásica por clorpropamida.

Aparece un fallo secundario cuando el paciente pierde su capacidad para producir insulina como resultado de la progresiva pérdida de capacidad para segregarla en la evolución natural de la Diabetes mellitus tipo II.

Cualquier causa de insulino-resistencia, que ya existe de por sí en la Diabetes mellitus tipo II, como se señaló anteriormente, será un factor sobreañadido que puede acelerar la aparición de un fallo secundario a las sulfonilureas; el más frecuente es la incapacidad de realizar dieta adecuada y la persistencia de la obesidad.

Se está prestando atención al posible papel de la *amilina* en la aparición de la insulino-resistencia; es un péptido de 37 aminoácidos que presenta analogía estructural con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y que se encuentra en los islotes de pacientes con Diabetes mellitus tipo II.

Las sulfonilureas pueden producir efectos no relacionados con la glucemia. La clorpropamida tiene propiedades antidiuréticas e inhibe la alcohol-deshidrogenasa, por lo que puede producir reacciones de tipo disulfiram en presencia de alcohol.

La gliclazida tiene efectos antitrombóticos, al parecer por reducir la agregación plaquetaria, por lo que podría ser útil en el tratamiento de las microangiopatías diabéticas.⁹

2.3.3. Biguanidas

La metformina y la fenformina se introdujeron en 1957, y la buformina, en 1958; esta última tuvo uso limitado, pero las dos primeras se utilizaron ampliamente. La fenformina dejó de usarse en muchos países durante el decenio de 1970 debido a una relación con acidosis láctica.

La metformina sólo rara vez ha mostrado vínculo con ese tipo de complicación, y se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá; quedó disponible en Estados Unidos en 1995.

La metformina administrada sola o en combinación con una sulfonilurea mejora el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos en sujetos que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola¹¹.

2.3.3.1. Mecanismo de acción

La metformina es un antihiper glucemiante, no un hipoglucemiante. No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes.

La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina.

Entre las acciones que produce se destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal.

⁹/LOC. CIT., página 12

¹¹DeFronzo, R.A., Goodman, A.M., and the Multicenter Metformin Study Group, (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Med., 333:541-549. New England

A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte.

Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores glucose transporter (GLUT4) desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica.

En fibroblastos de individuos control y con diabetes mellitus de tipo II provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y postprandial.

Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).¹²

Las principales causas de las cifras de glucosa reducidas durante tratamiento con metformina parecen ser un aumento del efecto de la insulina en los tejidos periféricos, así como reducción de la producción hepática de glucosa debido a inhibición de la gluconeogénesis.

La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica.

Los pacientes con deterioro renal no han de recibir metformina, enfermedad hepática, un antecedente de acidosis láctica (de cualquier origen), insuficiencia cardiaca, o enfermedad pulmonar de origen hipóxico crónica también constituyen contraindicaciones para el uso del compuesto.

Todos esos padecimientos predisponen al incremento de la producción de lactato y, por consecuencia, a las complicaciones letales de la acidosis láctica.

La incidencia informada de este último tipo de acidosis durante terapéutica con metformina es de menos de 0.1 casos por 1 000 pacientes-año, y el riesgo de mortalidad es aún más bajo.

Los efectos adversos agudos de la metformina, que ocurren en hasta 20% de los pacientes, incluyen diarrea, molestias abdominales, náusea, sabor metálico y anorexia.

En general, éstos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas. Durante tratamiento prolongado con metformina, a menudo hay decremento de la absorción intestinal de vitamina B₁₂ y folato.

¹² Flores Jesús (1997) Farmacología Humana Tercera Edición Editorial Masson Cap. 54 págs.: 930-942 España

La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, pero sólo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, alcoholismo o en mujeres embarazadas; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato.

Debe considerarse la suspensión de la terapéutica con metformina si la concentración plasmática de lactato excede a 3 mM. De modo similar, la función renal o hepática disminuida también puede ser una fuerte indicación para suspender el tratamiento.

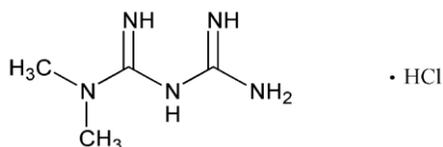
También sería prudente eliminar la metformina si un paciente se encuentra en ayuno prolongado o recibe terapéutica con una dieta con muy bajo contenido de calorías. El infarto de miocardio o la septicemia exigen la suspensión inmediata del medicamento. El fármaco suele proporcionarse en combinación con sulfonilureas.

No se debe usar, por lo tanto, en estos enfermos y en situaciones en las que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y shock).

Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso corporal, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o con insulina, reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo.⁹

2.3.4. Metformina

Figura 2.1 Estructura molecular de la metformina hidrociorada



✓ Nombre IUPAC:	Diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidico
✓ Fórmula Química:	C ₄ H ₁₁ N ₅ •HCl
✓ Peso molecular:	129.164 gr/mol, 165.63 gr/mol (hidrocloruro)
✓ Densidad	1,41 g/cm ³
✓ Punto de ebullición	97 °C (207 °F)
✓ Solubilidad en agua	0,285 mg/mL (20 °C)
✓ Biodisponibilidad	50 a 60% en ayunas
✓ Unión proteica	No se fija a proteínas plasmáticas
✓ Metabolismo	Ninguna
✓ Vida media	6.2 horas
✓ Excreción	Excreción renal activa ¹⁰

⁹/LOC. CIT., página 12

¹⁰/ THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTIONOP. CIT., página 2883

2.3.4.1. Farmacocinética

La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. El fármaco es estable, no se une a proteínas plasmáticas, y se excreta sin cambios en la orina (el 90 % de una dosis oral en 12 horas).

Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día. Tiene vida media de 1.3 a 4.5 h.

La dosis diaria máxima recomendada de metformina es de 3 g, tomados en tres dosis con las comidas. La concentración plasmática de metformina considerada como dentro de la normalidad es de $0,6 \pm 0,5$ mg/L.¹³

2.3.4.2. Mecanismo acción

El objetivo celular principal de la metformina se cree que es el complejo I de la fosforilación oxidativa mitocondrial, aunque el sitio exacto de la interacción aún no se ha establecido.¹⁴

Complejo que es el punto de entrada único para la reducción de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) a contribuir al mantenimiento del gradiente de protones mitocondrial necesarios para la producción de ATP, y su inhibición por metformina y fenformina conduce a una reducción de la carga de energía celular, una medida del estado energético de las células "pool de nucleótidos de adenina" se define como $([ATP] + 0,5 [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$.

La reducción de carga de energía inducida por la metformina activa la AMP proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que por tanto estaba muy razonablemente avanzado como el principal mediador de los efectos reductores de la glucosa de la metformina.¹⁵

La capacidad de un mutante constitutivamente activo de la subunidad catalítica de AMPK para imitar las acciones de la metformina también apoya esta idea.¹⁶

Sin embargo, estudios en que se utiliza la ablación genética de las dos subunidades catalíticas y la AMPK activa la enzima hepatoquinasa B1 (LKB1, en inglés) en el hígado y hepatocitos primarios para mostrar claramente que la AMPK y LKB1 son indispensables para la disminución de la producción hepática de glucosa en ratones inducida por metformina.¹⁷

¹³ Lalau JD, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 2003 Mar; 5(2):93-8

¹⁴ El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. (2000) Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem.*;275 (1):223–228 Virginia

¹⁵ Zhou G, et al. (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.*;108(8):1167–1174 Minnesota

¹⁶ Foretz M, et al. (2005) Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*;54(5):1331–1339. Toronto

¹⁷ Foretz M, et al. (2010) Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.*;120(7):2355–2369. Toronto

La metformina inhibe complejo I mitocondrial y aumenta la proporción AMP / ATP, lo que conduce a la activación de la enzima electrosensible AMPK. Investigaciones¹⁷ muestran que la activación de la AMPK es prescindible para la reducción en la producción hepática de glucosa inducida por metformina.

Mientras que existen varios puntos de la regulación directa por AMP y ATP mediando efectos sobre la glucólisis y la gluconeogénesis, el mecanismo de regulación de carga de energía de la expresión génica gluconeogénica descrito por tal investigación, actualmente se desconoce. (Anexo No 3)

Como era de esperar, la metformina y otros activadores AMPK causan una disminución de ATP celular y un aumento concomitante de la AMP, que se sugieren que son responsables de la reducción de la producción hepática de glucosa inducida por metformina.

Tal vez el mecanismo principal resida en el incremento de la captación periférica de la glucosa al hacer aumentar el número de receptores tisulares de insulina, pero otros mecanismos propuestos son: una reducción de la absorción oral de glúcidos; un aumento de la captación muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática.

2.3.4.3. Criterios para el tratamiento con metformina

- Monoterapia inicial en pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo II que no se controlan con dieta y ejercicio.
- Tratamiento combinado en pacientes con diabetes mellitus tipo II con falla a sulfonilureas en el control óptimo de la glucosa.^{18, 19}
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo II.²⁰

La metformina puede administrarse en asociación con insulina pues se ha comprobado que mejora el control de la glucemia en la diabetes mellitus de tipo I cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia.

Aventaja a las sulfonilureas por producir menos grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias

2.3.4.4. Dosificación

Se inicia usualmente con dosis bajas, 1 tableta de 500 u 850 mg en el desayuno, con incrementos progresivos semanales. Las tabletas se ingieren con las comidas. Dosis máxima: 3,000 mg.²¹

¹⁸Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1998) United Kingdom prospective diabetes study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.*;128:165 - 175.

¹⁹Diabetes Control and Complications Trial Research Group.(1998) United Kingdom prospective diabetes study group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*;352:854 - 865..

²⁰Wulfelé M, Koov A, Lehert P. et al. (2002) Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Editorial Chapman & Hall.. *Diabetes care*; 25:2133 - 2140Manchester

Tabla 2.2 Algunas características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los hipoglucemiantes orales

Nombre genérico	Dosis inicial ^b	Dosis maxima	Duración de efectos (horas) ^c
Sulfonilureas^a			
Glibenclamida	1.25-5.0 mg c/día	10 mg 2 v/día	24-60
Glipizida	2.5-5.0 mg c/d	20 mg 2 v/día	12-24
Clorpropamida	100-250 mg c/d	250 mg 2 v/día	60-90
Tolazamida	100-250 mg c/d	500 mg 2 v/día	10-24
Acetohexamida	250-500 mg c/d	750 mg 2 v/día	12-24
Tolbutamida	250-500 mg c/d	1,000 mg 3 v/día	
Biguanida			
Metformina	500 mg c/d	1,000 mg 3 v/día	

Fuente: Goodman, Louis S. & Gilman, Alfred. (2006) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill Interamericana Novena edición. Connecticut Pág. 1600 a Las sulfonilureas se enumeran en orden de potencia decreciente; el efecto máximo es similar con todos los preparados cuando se administran en las dosis máximas.

b Se recomiendan las dosis más bajas posibles para iniciar el tratamiento en los pacientes ancianos, que tienen horarios imprevisibles de comidas y en aquellos que presentan hiperglucemia leve.

c La actividad de las sulfonilureas se prolonga en la insuficiencia hepática y renal.

2.3.4.5. Contraindicaciones

Antecedentes de acidosis láctica, infección grave que disminuir la perfusión tisular, insuficiencia renal (creatinina plasmática superior a 1.5mg/dL en hombres o 1.4mg/dL en mujeres), enfermedad hepática evidenciada por valores anormales de las pruebas funcionales, alcoholismo en grado suficiente como para causar toxicidad hepática, enfermedad cardiaca o respiratoria que pueda reducir la perfusión periférica o causar hipoxia central.

2.4. Manejo de diabetes mellitus tipo II

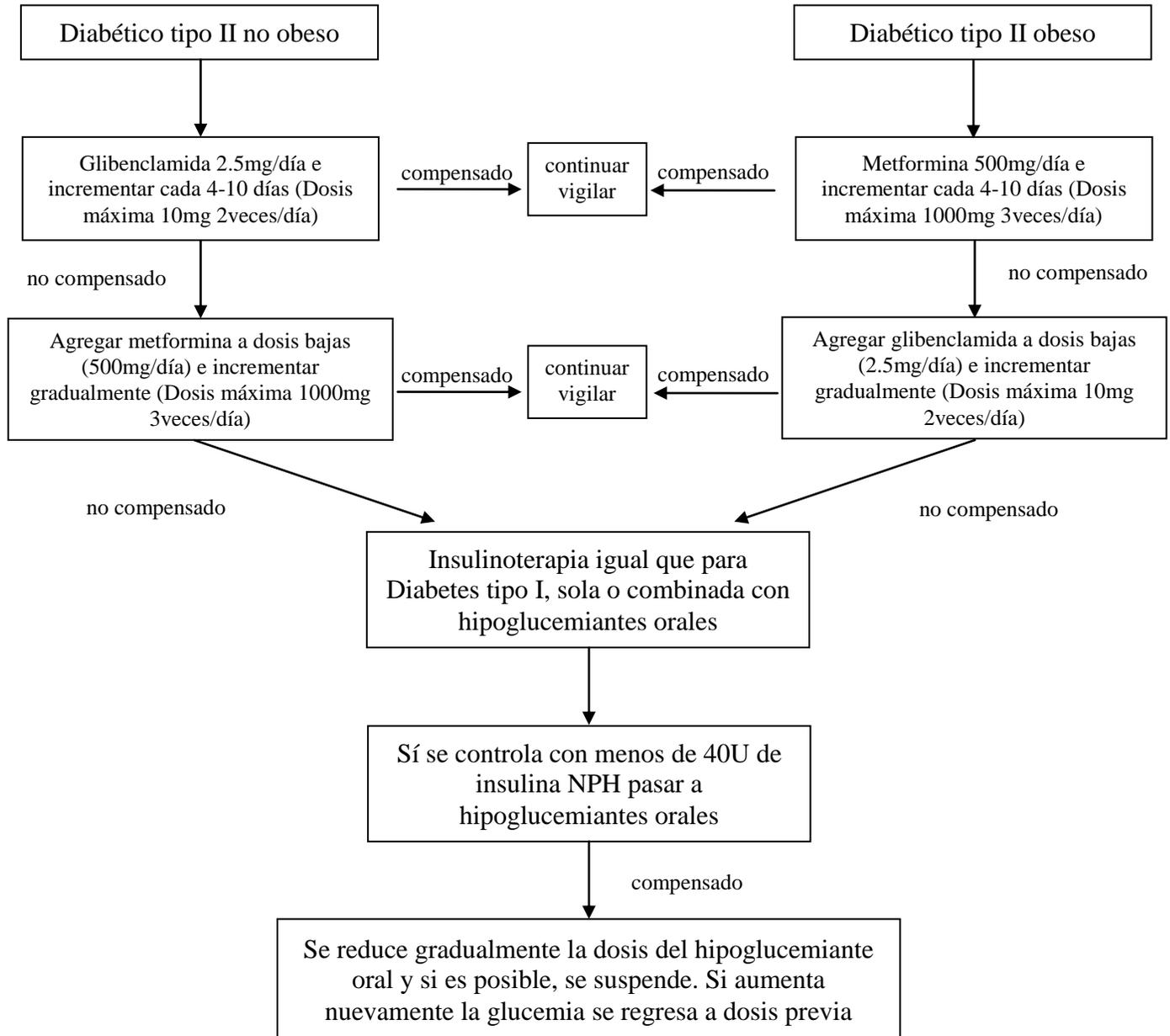
El tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II es variable y depende fundamentalmente del grado de insuficiencia de la insulina endógena.

La deficiencia absoluta de insulina no suele ser tan grave como para alterar la demanda basal de insulina (excepto en la diabetes secundaria a enfermedad pancreática grave o en la pancreatectomía grave o en la pancreatectomía casi total): por eso, estos pacientes muestran resistencia a la cetoacidosis, salvo cuando se le añade un estrés muy intenso.

²¹ Bailey C, Path M, Turner R (1996). Metformin. Sage publications. Págs. 334: 574 - 579. London

La glucemia plasmática en ayunas representa un indicador aproximado del grado de insuficiencia insulínica. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II y de otra naturaleza son más vulnerables a las complicaciones crónicas que se relacionan con la duración y la gravedad de la hiperglucemia.

Esquema 2.1 Propuesta de tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes tipo II que no han sido compensados con medidas dietéticas y ejercicio



Fuente: Dirección general del servicio de salud. Protocolo de tratamiento de diabetes mellitus. MINSA, Managua Agosto 2004

2.5. Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes mellitus

La descompensación metabólica ocurre cuando no hay suficiente actividad fisiológica de la insulina, se produce hiperglucemia con poliurias, polidipsia, polifagia y glucosuria. Si la descompensación no se corrige a tiempo, aumentan los cuerpos cetónicos en sangre y orina (Cetonuria).

Posteriormente se produce un desequilibrio hidroelectrolítico por pérdida principalmente de sodio, agua e hidrogeno en la orina con acidosis metabólica y finalmente el paciente pierde la conciencia y cae en coma.

a) Cetoacidosis diabética:

Glucosa plasmática > 250 mg/dL con signos y síntomas característicos (deshidratación, shock, alteración de la conciencia, respiración acidótica, aliento cetónico, etc.) y pH arterial < 7.30, bicarbonato sérico < 15 mEq/L, cetonuria y/o cetonemia.

b) Estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico:

Glucosa > 600 mg/dL osmolaridad sérica aumentada > 320 mOsm/k, acompañado de alteración del estado mental, deshidratación. Especial énfasis en ancianos.

c) Hipoglucemia.

Leve: episodio asociado con síntomas colinérgicos como diaforesis o adrenérgicos tales como taquicardia, palpitaciones o temblor. El paciente puede autotratarse.

Moderada: episodio asociado con disfunción neurológica debida a aporte insuficiente de glucosa en el cerebro.

Los signos y síntomas incluyen disminución en la concentración, confusión, somnolencia, visión borrosa y mala coordinación. Durante este episodio el paciente puede autotratarse.

Severa: episodio asociado con un compromiso neurológico severo en el que se requiere que el paciente sea atendido por otra persona.

Los signos y síntomas incluyen desorientación severa, conducta totalmente inapropiada, imposibilidad de ser despertado del sueño, convulsiones y coma. Bioquímicamente se acepta que concentraciones de glucosa debajo de **50 mg/dL** son significativas.

d) Hipertrigliceridemia grave (mayor 1000 mg/dL): peligro de pancreatitis.

2.5.1. Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) es el estado final de una deficiencia casi absoluta de insulina que generalmente ocurre en los pacientes diabéticos tipo I, sin embargo cualquier diabético puede presentarla.

Es un estado incontrolado de catabolismo activado por una insuficiente actividad fisiológica de la insulina o por una deficiencia relativa o absoluta de dicha hormona con elevación recíproca de las hormonas contrarreguladoras, produciéndose gluconeogénesis, hiperglucemia, polidipsia, polifagia, glucosuria y lipólisis.

La lipólisis provee sustrato (ácidos grasos libres) para que el hígado tenga una producción incontrolada de cetonas. Dicha producción provoca acidosis y elevación de la brecha aniónica, lo que casi siempre ocurre.

La mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética se recuperan cuando el tratamiento es correcto, representando una mortalidad del 10%.

La cetoacidosis diabética puede ser el signo inicial de diabetes mellitus en 15%-25% de los casos.

Causas desencadenantes

- Infección respiratoria, urinaria y de tejidos blandos (25%-56%).
- Interrupción o reducción de la dosis acostumbrada de insulina (15%-30%).
- Gastroenteritis, pancreatitis (5%).
- Hidroclorotiazida, β bloqueadores, esteroides, difenilhidantoína.
- Mal funcionamiento de las bombas de infusión.
- No se encuentra causa desencadenante en 20%-30% de los pacientes.

Cuadro clínico

- Síntomas: poliuria polidipsia, náuseas, vómitos, anorexia, debilidad, visión borrosa, dolor abdominal (puede confundir con abdomen agudo), alteraciones del estado de la conciencia (coma) hasta en 30% de los casos.
- Exploración física: taquicardia, deshidratación, hipotensión que puede llegar al shock, respiración de Kussmaul (cuando el pH es menor 7.2), aliento cetónico, tendencia a la hipotermia, fiebre (sólo en 50% de los casos de infección), íleo paralítico, distensión gástrica.

Laboratorio (tabla 2.3)

- Hiperglucemia (250-500 mg/dL), de todos los parámetros diagnósticos la hiperglucemia es el más variable y no debe utilizarse para valorar la gravedad del cuadro.
- Bicarbonato menor 18, pH menor 7.2, brecha aniónica menor 20.
- Cetonuria.
- Déficit sustancial de Na, K, magnesio, fósforo, y agua.
- Leucocitosis, hiperosmolaridad, hiperamilasemia

Tabla 2.3 Parámetros de laboratorio en sangre

Parámetros	Cetoacidosis diabetica			EHHNC
	Leve	Moderada	Severa	
Glucosa mg/dL	Mayor 250	Mayor 250	Mayor 250	Mayor 600
Bicarbonato Meq/L	15-18	10-15	Menor 10	Mayor 15
Cetonuria	Poca	Moderada	Mucha	Poca
Cetonemia	Poca	Moderada	Mucha	Poca
Osmolaridad serica efectiva (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	Mayor 320
Brecha aniónica	Mayor 10	Mayor 12	Mayor 12	Mayor 12
Estado de conciencia	Alerta	Alerta /somnoliento	Estupor /coma	Estupor /coma

Fuente: Dirección general del servicio de salud. (2004) Protocolo de tratamiento de diabetes mellitus. MINSA, Pág. 12 Managua

Se deben buscar con intención infecciones, infartos al miocardio, embarazo ya que muchas veces no son evidentes de forma clínica.

2.5.2. Estado Hiperglucémico Hiperosmolar no Cetósico (EHHNC)

Es una descompensación aguda de la DM que se caracteriza por hiperglucemia grave (> 600 mg/dL), deshidratación e hiperosmolaridad (> 320 mOsm/L) en ausencia de cetoacidosis significativa. Se presenta por lo general en diabéticos tipo II.

a. Los factores precipitantes son básicamente los mismos que para la Cetoacidosis.

b. Cuadro Clínico.

Síntomas: poliuria, polidipsia, vómitos, toma del estado general, el estado hiperosmolar se presenta hasta que el paciente no es capaz de mantener una ingesta de líquidos y disminuye el flujo urinario.

Exploración física: taquicardia, deshidratación grave, hipotensión (30% se presentan en estado de choque), alteraciones neurológicas.

c. Diagnóstico.

Se confirma con una glucemia > 600 mg/dL, osmolaridad sérica > 320 mOsmol y cetonuria < ++. La osmolaridad sérica se calcula con las siguientes fórmulas:

- Osmolaridad sérica: $2(\text{Na} + \text{K}) + (\text{glucosa}/18) + (\text{BUN}/ 2.8)$ valor normal: 85.295 mOsmol/L
- Osmolaridad efectiva: $2(\text{Na} + \text{K}) + (\text{glucosa} /18)$ Normal: 280-290 mOsmol/L

Cuando la osmolaridad efectiva excede 320 mOsm/L la hiperosmolaridad es significativa, cuando es mayor de 350 mOsm/L la hiperosmolaridad es severa

2.5.3. Hipoglucemia

En su forma clínica la hipoglucemia se define por la presencia de 3 datos conocidos como la tríada de Whipple:

- i) concentraciones bajas de glucemia,
- ii) síntomas de hipoglucemia y
- iii) alivio de los síntomas al corregir la hipoglucemia.

El umbral glucémico para la liberación de hormonas contra reguladoras caracterizado por la presencia de síntomas adrenérgicos, es más alto que el umbral para desarrollar síntomas de daño cerebral, dicho umbral comienza a presentarse entre **50-70** mg/dL, aunque en pacientes con diabetes puede estar disminuido.

Luego que el paciente se ha recuperado debe considerarse si la dosis del hipoglucemiante oral se debe reducir, suspenderlo de forma transitoria o definitivamente cambiarse por otro hipoglucemiante oral con una farmacocinética más adecuada para el paciente.

2.5.4. Hipertrigliceridemia grave

Las complicaciones agudas de la diabetes pueden aparecer con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos > 1000 mg/dL), resultado de la acción de la lipasa de lipoproteína.

Esta hipertrigliceridemia produce disminución del sodio sérico y alteración de los valores de creatinina, lo que dificulta el manejo del cuadro de descontrol glucémico. Además la hipertrigliceridemia favorece la aparición de pancreatitis aguda, por lo que su atención debe ser urgente.²²

²²Dirección general del servicio de salud. (2004) Protocolo de tratamiento de hipertensión arterial y diabetes mellitus. MINSA, Sección IIB Págs. 9 – 12. Managua

CAPITULO III

DISEÑO METODOLOGICO

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de Estudio

Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM) Pauta terapéutica, observacional-exploratorio, retrospectivo y de corte transversal

EUM: aquellos que tratan sobre el registro, la promoción, la comercialización, la distribución, la prescripción y el uso de medicamentos en la sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Los EUM de pauta terapéutica tienen por objetivo determinar la idoneidad de la pauta terapéutica y darle seguimiento al tratamiento del paciente diabético

Estudios observacionales: El investigador no posee la autoridad de decidir quiénes si o quiénes no van a estar expuestos a la influencia de determinado factor, no controla ni manipula las variables de estudio.

Estudios exploratorios: Tiene por objetivo, la formulación de un problema para posibilitar la investigación más precisa o el desarrollo de una hipótesis.

Estudios retrospectivos: Se realizan basándose en las observaciones clínicas, o a través de análisis especiales, a partir de las fuentes secundarias de información (archivos, historias clínicas, reportes de laboratorio, etc.)

Estudios de corte transversal: Permite medir la prevalencia de un problema salud en un lugar y tiempo específico.

3.2. Ubicación geográfica del estudio

Managua, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Distrito V, Barrio Manolo Morales del mercado Roberto Huembes 200 metros al oeste.

El Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez presta servicios de hospitalización, y consulta externa para diez áreas de Atención Primaria de Influencia (Centros de Salud):

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1. Francisco Buitrago | 6. Silvia Ferrufino |
| 2. Roberto Clemente | 7. Roger Osorio |
| 3. Pedro Altamirano | 8. Ticuantepe |
| 4. Carlos Rugama | 9. Tipitapa |
| 5. Villa Libertad | 10. San Francisco Libre |

Cubriendo una extensión territorial de 2,618.7 Km², con más de 847,765 habitantes (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2005).

Es un Hospital Médico-Quirúrgico de especialidades y docentes de referencia Nacional, el cual inició funciones el 2 de septiembre de 1974.

Periodo del estudio: Desde el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2011.

3.3. Universo y muestra

3.3.1. Universo

En el periodo comprendido desde el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2011 se reportaron 87 casos, todos diabéticos tipo II mayores de 18 años que fueron atendidos en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez con una complicación aguda de la diabetes.

3.3.2. Muestra:

Con el fin de presentar información representativa, válida y confiable; y evitar realizar prácticas que puedan distorsionar la información, se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple, esto debido a que sus procedimientos son más apropiados para el tipo de estudio y esta mejor relacionado con los objetivos.

En consecuencia, se calculó la muestra mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

donde:

- N = Total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (a 95% de confianza, Anexo No 4)
- p = proporción esperada (en el 2000, el MINSA reflejó una incidencia hospitalaria del 18% de complicaciones agudas a nivel nacional en el Protocolo de Atención de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus del 2004, no hay referencias más recientes)
- q = 1 – p (1-0.18=0.82)
- d = precisión (en este caso se desea un 5%).

Donde, después de la sustitución de variables por su valor correspondiente se descubrió que se deben incluir sesenta y tres pacientes del universo para obtener una muestra representativa (Anexo 5), los cuales serán seleccionados según el plan de muestreo de pacientes.

3.3.3. Muestreo

Del total de expedientes de pacientes diabéticos ingresados con complicaciones agudas de la diabetes se calculó el tamaño adecuado para una muestra representativa y se dividió entre el universo para descubrir cada cuantos expedientes se tomó una muestra.

$$\text{Muestreo} = \frac{\text{Muestra}}{\text{Universo}} = \frac{63}{87} = 0.72$$

El resultado del muestreo es 0.72, es decir que se tomaran 5 de cada 7 expedientes.

3.3.4. Criterio de inclusión

Todos los pacientes mayores de 18 años que fueron atendidos en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez con una complicación aguda de la diabetes entre el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2011.

3.3.5. Criterios de exclusión

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Todos los menores de 18 años ➤ Diabéticos ingresados por complicaciones crónicas ➤ Diabéticos debutantes con complicación aguda | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacientes embarazadas ➤ Pacientes diabéticos tipo I ➤ Pacientes sólo con hiperglucemia |
|---|--|

3.4. Operacionalización De Variables

Tipo	Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
Independiente	Procedencia	Origen de la persona.	-----	-----
Independiente	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de encuesta.	Años cumplidos	22-32 años 33-43 años 44-54 años 55-65 años 66-76 años 77-87 años
Independiente	Sexo	Características sexuales	-----	-----
Independiente	Datos clínicos	Exámenes que se realizan para determinar el estado de salud	Glucemia	✓ 0-69mg/dL ✓ 70-109mg/dL ✓ Mayor que 110mg/dL
			Examen de orina	✓ Cetonuria ✓ Bacteriuria ✓ Glucosuria
Independiente	Historia clínica	Historial de enfermedades y antecedentes	Evolución de la enfermedad	✓ Antecedentes de complicaciones ✓ Hábitos tóxicos
Independiente	Administración del antidiabético	Periodo en que se ha administrado desde la primera prescripción	Años cumplidos	Menos de 1 año 1-8 años 9-16 años 17-25 años 26-33 años 34-41 años

Tipo	Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
Independiente	Problemas asociados	Enfermedades que presenta el paciente además de la diabetes tipo II que pueda influir en la complicación presentada	Infecciones Anemia Asma Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Epilepsia Hipertensión arterial Inconsciencia	Interacción No interacción
Dependiente	Otros tratamientos	Tratamiento farmacológico que pueda interferir o empeorar el tratamiento de la diabetes tipo II	Antiparasitarios Antibióticos Anti anémicos Antineoplásicos Antihipertensivos Antiasmáticos Antiepilépticos AINES Laxantes Otros antidiabéticos	Interacción No interacción
Dependiente	Peso	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo	✓ Obesidad ✓ IMC ✓ Idoneidad del tratamiento	50-62 Kg 63-75 Kg 76-88 Kg 89-101 Kg 102-114 Kg 115-127 Kg
Dependiente	Dosis del antidiabético	Forma de administración de un fármaco	Dosis, intervalo	Baja Media Alta
Dependiente	Desenlace	Fin del desarrollo de la complicación	Egreso Fallecido Abandono	Superó la crisis No superó la crisis
Dependiente	Diagnóstico	Reconocimiento de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas, signos y exámenes de laboratorio	Hipoglucemia Cetoacidosis EHHNC Hipertrigliceridemia	Correcto Incorrecto

Fuente: Investigador

AINES : Antiinflamatorios no esteroideos

EHHNC: Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico

IMC: Índice de masa corporal

3.5. Materiales y métodos

3.5.1. Material para recolección de datos.

Se elaboró una ficha para la recolección de información, tomando en cuenta los datos brindados por la hoja de registros de la historia clínica del paciente. (Anexo No 6)

3.5.2. Material para procesar datos:

Programas de procesamiento Excel 2007 y SPSS 15.0, graficas de proporciones.

3.5.3. Método

Observacional-Descriptivo: Se estableció el comportamiento concreto de las complicaciones en estudio en grupo experimental en base a las observaciones realizadas durante el mismo.

Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el programa Statistic Package for Social Science (SPSS 15.0) y posteriormente se expresaron en frecuencia, gráficos de barra y tablas comparativas.

3.5.4. Fuentes de información

Fuentes primarias: Monografías, libros de texto, libros de especialidades.

Fuentes secundarias: Historia clínica, perfil fármaco terapéutico, guías terapéuticas.

CAPITULO IV

RESULTADOS OBTENIDOS

4.1.RESULTADOS OBTENIDOS

Se estudiaron un total de 63 pacientes diabéticos tipo II hospitalizados, procedentes de sala de emergencia y consulta externa que cumplieron los criterios de inclusión, cuyos datos proporcionados fueron organizados como se indica en el Anexo No 7, produciendo los siguientes resultados:

4.1.1. Resultados relativos a las tablas formuladas para el primer objetivo

CRUCE DE VARIABLES: COMPLICACIÓN VS SEXO

Hay una ligera prevalencia del sexo masculino asociado a la hipoglucemia (56%) y cetoacidosis (52%), mientras que el sexo femenino predominó en la hipertrigliceridemia (66%). Las complicaciones se distribuyeron de la siguiente frecuencia, en orden descendente hipoglucemia (40%), cetoacidosis diabética (36%), estado Hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (14%) e hipertrigliceridemia (10%). (Anexo 8)

DISTRIBUCIÓN DE EDADES

La grafica de la tabla de distribución de edades refleja una distribución Gaussiana, es decir con tendencia de acumulación central entre los 52 a 71 años (54%), así entre los 42 hasta los 81 años se acumula el 81% de los casos.

Se presento una edad promedio de 60 años, con dispersión de 15 años y con edad mínima de 22 y máxima de 90 años. (Anexo 9)

DISTRIBUCIÓN DE PESO

Se encontró que 2 de cada 5 pacientes presentaron peso que puede catalogarse normal ($IMC \leq 25\text{kg/m}^2$). Se encontró que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes presentaron obesidad grado I y dos casos (3%) con más de 115kg de peso, es decir, obesidad grado III ($IMC \geq 40\text{kg/m}^2$).

No se registraron pacientes con peso entre los 89 hasta los 114kg. Tampoco se registró el peso en 1 de cada 4 casos. El peso promedio registrado fue de 66kg, con dispersión de 15kg. El peso mínimo encontrado fue 50kg y el máximo de 126kg. (Anexo 10)

CRUCE DE VARIABLES: PROCEDENCIA VS SEVERIDAD

Se encontró que aproximadamente 5 de cada 6 pacientes eran procedentes de Managua, seguido de los procedentes de Masaya (1 de cada 9 pacientes), debido a la cercanía geográfica que tiene el hospital Roberto Calderón con la carretera a Masaya.

Los 4 casos restantes (6%), fueron referidos desde centros de salud del Matagalpa, la RAAN, Nagarote y Ticuantepe. (Anexo 11)

DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Aproximadamente 5 de cada 8 pacientes tenían menos de 15 años de haber sido diagnosticados como diabéticos tipo II, y 1 de cada 6 pacientes tenían menos de 1 año de haber sido diagnosticados, el resto (37%), tenían más de 15 años de diagnosticados. (Anexo 12)

CRUCE DE VARIABLES: COMPLICACIONES AGUDAS VS SEVERIDAD

Se observó que 2 de cada 5 pacientes presentaron hipoglucemia, y de estos, aproximadamente 5 de cada 9 ingresaron en condición grave (Glucemia < 50mg/dL, Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus del MINSa, 2004 Sección IIC página 3).

De forma similar, 3 de cada 8 pacientes presentaron cetoacidosis diabética (CAD) y de estos casi la mitad cumplieron con criterios de glucemia y gasometría de severidad moderada. (Anexo 13)

4.1.2. Resultados relativos a las tablas formuladas para el segundo objetivo

CRUCE DE VARIABLES: SEVERIDAD VS DESENLACE

El 46% de los pacientes cumplieron criterios de condición de ingreso grave, de estos aproximadamente 1 de cada 5 pacientes falleció. Estos pacientes representaron el 60% de los fallecidos, el resto de los fallecidos fueron pacientes en condición de ingreso de severidad moderada. (Anexo 14)

CRUCE DE VARIABLES: ESTANCIA HOSPITALARIA VS DESENLACE

El 83% de los pacientes estuvieron hospitalizados durante menos de 8 días. El resto permanecieron en el hospital entre 8 y 12 días, distribuyéndose sin predominio alguno en cuanto a severidad de condición de ingreso se refiere.

Se registro una estancia hospitalaria promedio de 5 días con una dispersión de 3 días, una estancia mínima de 1 día (perteneciente a un fallecido) y máxima de 12 días.

Cabe señalar que se registro un caso de abandono al segundo día de hospitalización, dicho paciente ingresó en condición grave, y se incluyó dentro de los fallecidos, asumiendo el peor de los desenlaces.

Aproximadamente 1 de cada 6 pacientes fallecieron, para un total de 10 pacientes fallecidos, en dichos pacientes predominó la condición de ingreso grave (60%) y moderada (40%).

Además, presentaron edad promedio de 62 años, un promedio de 9 años de diagnosticados y glucemia promedio de 360mg/dL (Anexo 15)

CRUCE DE VARIABLES: DOSIS DEL ANTIDIABÉTICO VS SEVERIDAD

Es necesario señalar que los criterios para definir las categorías de la metformina y la glibenclamida se formularon dividiendo la diferencia de las dosis mínima y máxima terapéutica entre el número de categorías.

De igual forma se realizó para el caso de la insulina, difiriendo únicamente en que las dosis mínima y máxima fueron calculadas empleando el peso promedio de los pacientes de la muestra (66kg).

El 92% de los pacientes con complicaciones agudas recibían tratamiento a dosis baja o media, sin embargo esto no quiere decir que recibían el tratamiento adecuado.

Se registraron 3 casos (5%) donde no se encontraron escritas en el expediente las dosis del tratamiento antidiabético que recibían, lo que dificultó identificar si el tratamiento y/o su dosificación era correcta y la causa de la complicación. (Anexo 16)

4.1.3. Resultados relativos a las tablas formuladas para el tercer objetivo

CRUCE DE VARIABLES: PROBLEMAS ASOCIADOS VS COMPLICACIONES

El problema asociado más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA), 5 de cada 7 pacientes ingresaron con esta comorbilidad asociada, seguido de la insuficiencia renal crónica (IRC), la cual estuvo asociada en casi la mitad de los casos.

También se encuentran asociados cuadros infecciosos: Infecciones de las vías urinarias (IVU) y Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con frecuencias de 14% y 8% respectivamente, así como problemas circulatorios (insuficiencia venosa, pie diabético y úlceras en extremidades).

Se calculó el promedio de problemas asociados por complicación. Se encontró una distribución relativamente pareja (2 - 3 problemas), con mayor promedio (3 problemas) en los casos con hipoglucemia y el Estado Hiperosmolar Hiperglucémico No Cetósico (EHHNC). (Anexo 17)

CRUCE DE VARIABLES: HÁBITOS TÓXICOS VS SEVERIDAD

Aproximadamente 3 de cada 5 pacientes realizaban hábitos tóxicos, el hábito tóxico principal fue el alcoholismo, que era consumido sólo (24%) o asociado con tabaco (13%); el 41% de los pacientes no realizaban hábitos tóxicos. (Anexo 18)

CRUCE DE VARIABLES: CAUSA VS DESENLACE

El origen del 65% de los casos tubo relación con el tratamiento del paciente, es decir: elección de antidiabético incorrecto; interacción entre los hábitos tóxico-antidiabético ó interacción entre los diferentes tratamientos que se le administraban. (Anexo 19)

4.1.4. Resultados relativos a las tablas formuladas para el cuarto objetivo:

DIAGNÓSTICO CORRECTO DE LAS COMPLICACIONES

En promedio, 3 de cada 8 pacientes ingresaron con un diagnóstico incorrecto de la complicación presentada, sin embargo sólo 1 de cada 6 pacientes fallecieron. (Anexo 20)

CRUCE DE VARIABLES: CUMPLIMIENTO DE LA NORMA DE TRATAMIENTO VS DESENLACE

El 61% de los pacientes no cumplieron la norma de tratamiento, sin embargo de este total (38 casos), el 79% sobrevivió a la complicación gracias al manejo hospitalario adecuado.

Se calculó para las complicaciones fatales, la reducción absoluta del riesgo (RAR=13%); reducción relativa del riesgo (RRR=62%); riesgo relativo (RR=2.63) y número necesario a tratar (NNT=8). (Anexo 20)

4.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS OBTENIDOS

4.2.1. Interpretación de resultados obtenidos para el primer objetivo

CRUCE DE VARIABLES: SEXO VS COMPLICACIÓN (Anexo 8)

Los estudios presentados en los antecedentes de esta investigación, expusieron un predominio del sexo femenino no mayor al 60% (Malespín y Reyes, 2004; García, 2006; Somarriba, 2008), lo cual se aleja ligeramente de los resultados obtenidos en esta investigación (48% del total).

En cuanto a las complicaciones, hay una tendencia a sufrir hipoglucemia y cetoacidosis diabética (Representan más de tres cuartas partes de los casos), esto debido a que los rangos de los parámetros de laboratorio para establecer el diagnóstico del estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico y la hipertrigliceridemia son muy elevados y por tanto, difíciles de alcanzar, en consecuencia su diagnóstico es poco frecuente en relación a las otras.

DISTRIBUCIÓN DE EDADES (Anexo 9)

Los resultados de esta investigación fueron similares a los expuestos por Malespín y Reyes (2004) y Somarriba (2008); sin embargo, es importante señalar que coinciden con los resultados encontrados por García (2006) y Hernández (2011).

Por tanto, se puede afirmar que la población más predispuesta a padecer complicaciones agudas es la cercana a 60 años, no obstante, hay que recordar que el estilo de vida y la adherencia al tratamiento influyen poderosamente en la evolución de la enfermedad.

DISTRIBUCIÓN DE PESO (Anexo 10)

La obesidad es uno de los factores de resistencia a la insulina: en los obesos, se dificulta el manejo porque disminuye la sensibilidad de las células a la acción de la insulina tal como lo presenta el Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus del MINSA (2004) Sección IIB página 1. Este inconveniente se registró asociado en el 60% de los casos.

Además, se registró que aproximadamente a 1 de cada 4 pacientes no se le anotó el peso, puede ser que el personal de salud del hospital calculó la dosis de insulina a administrar en estos pacientes adecuadamente, sin embargo el no anotar el peso implica dificultades para determinar la idoneidad del tratamiento, así como el cálculo de todos los tratamientos que se dosifican empleando esta variable.

CRUCE DE VARIABLES: PROCEDENCIA VS SEVERIDAD (Anexo 11)

De los 11 pacientes procedentes de los departamentos, se registraron 10 casos que ingresaron con complicaciones de severidad moderada y grave (5 casos respectivamente a cada categoría).

Más aun, dos de estos pacientes se encuentran dentro de los fallecidos: un paciente femenino procedente de Bonanza (la cual ingreso con severidad de la complicación moderada) y un paciente masculino procedente de Masatepe (en condición grave).

De igual forma, es importante enfatizar que en ambos casos la causa de la complicación aguda de la diabetes fue el manejo farmaco-terapéutico inadecuado, proporcionado en el centro de salud que les atendió.

Este resultado destaca la influencia que tiene el traslado oportuno de pacientes sobre el desarrollo y desenlace estas complicaciones (Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes procedentes de los departamentos falleció) y da una idea del impacto que tiene el manejo farmaco-terapéutico en la aparición de las complicaciones aguda.

DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD (Anexo 12)

Se considera que debido al corto tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de la complicación diabética aguda (Menos de 8 años) en gran cantidad de pacientes (38%) en relación al resto de la población en estudio, se deduce que no fueron tratados adecuadamente en los centros de salud que les atiende y no emplean el Protocolo de atención de la Hipertensión arterial y diabetes mellitus del MINSA, para el manejo de esta delicada pero cada vez más frecuente enfermedad.

Esto concuerda con los resultados encontrados por Malespín y Reyes (2004) y Somarriba (2008), esto puede traducirse en deficiencias en la preparación del prescriptor en materia del manejo fármaco-terapéutico durante casi toda la última década.

CRUCE DE VARIABLES: COMPLICACIONES AGUDAS VS SEVERIDAD (Anexo 13)

La aparición de hipoglucemia como principal complicación presentada era predecible por las siguientes razones:

La hipoglucemia es la principal complicación asociada a hipoglucemiantes orales; además la mayoría de los pacientes tienen relativamente poco tiempo de diagnosticados, lo que implica conocimientos y hábitos inadecuados para esta delicada enfermedad.

Más aun, al 41% de los pacientes se les administraba insulina NPH, y algunas veces (3 casos, 5%) combinada con insulina cristalina, lo cual es incorrecto hasta no utilizar hipoglucemiantes orales hasta dosis máximas (Flores Jesús [1997] Farmacología Humana Tercera Edición Editorial Masson pág.: 937, España), y para empeorar la situación, el principal hábito tóxico asociado fue el alcoholismo (1 de cada 4 pacientes), el cual potencia los efectos hipoglucemiantes de los antidiabéticos.

La elevada frecuencia de cetoacidosis diabética también era anticipable porque:

Los pacientes estaban tratados inadecuadamente, como anteriormente se explicó, asimismo, además de potenciar los efectos hipoglucemiantes, el alcohol se acumula en forma ácida en la sangre, acidificándola y precipitando la cetoacidosis.

Por último, el alcoholismo es una de las contraindicaciones principales del tratamiento con metformina, puesto que es un factor de riesgo de acidosis láctica, razón por la cual las biguanidas análogas (Fenformina y Buformina) fueron retiradas del mercado (Goodman, Louis S. & Gilman, Alfred. [2006] Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill Interamericana Novena edición. Pág. 1606 Connecticut)

4.2.2. Interpretación de resultados obtenidos para el segundo objetivo:

CRUCE DE VARIABLES: SEVERIDAD VS DESENLACE (Anexo 14)

La tasa de fallecidos totales (16%) es aproximadamente igual a la que aparece en el Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus del MINSA (2004) Sección IIA página 3 en el año 2000 (18%).

Sin embargo existe un ligero descenso, por tanto se puede afirmar que la atención hospitalaria ha logrado mejorías desde entonces, es decir, desde la publicación y por consiguiente, aplicación del Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus se ha logrado mejorar la calidad de atención a nivel hospitalario y aumentar las expectativas de vida de los pacientes que sufren estas complicaciones.

Este es uno de los beneficios de la aplicación de guías redactadas mediante la recopilación de información procedente de la medicina basada en evidencia.

CRUCE DE VARIABLES: ESTANCIA HOSPITALARIA VS DESENLACE (Anexo 15)

En general, se observa una relación inversamente proporcional entre la estancia hospitalaria y el número de pacientes; es decir a mayor estancia hospitalaria, menor número de pacientes hospitalizados

Puesto que existe una distribución desproporcionada de los pacientes fallecidos en relación a la estancia hospitalaria se puede afirmar que los pacientes reciben un buen manejo hospitalario.

Aun más, el no haber registrado egresos en el primer día se considera apropiado, es decir, aun después de haber estabilizado a los pacientes se mantuvieron en observación para descartar cualquier recaída o complicación.

CRUCE DE VARIABLES: DOSIS DEL ANTIDIABÉTICO VS SEVERIDAD (Anexo 16)

Los resultados señalan que la dosificación de todos los tratamientos estaba dentro de su ventana terapéutica correspondiente, pero no se empleaba el fármaco adecuado en aproximadamente 3 de cada 5 casos

El problema de emplear un fármaco inadecuado consiste principalmente en que puede llegar a ocasionar más problemas que los que se supone que debe resolver o agravar el que ya existe, y dada su elevada incidencia con estas complicaciones se puede afirmar que la iatrogenia es un factor fundamental en la aparición de complicaciones agudas de la diabetes.

4.2.3. Interpretación de resultados obtenidos para el tercer objetivo:

CRUCE DE VARIABLES: PROBLEMAS ASOCIADOS VS COMPLICACIONES (Anexo 17)

Hay un mínimo de dos problemas asociados por paciente, y generalmente se trata de complicaciones crónicas, las cuales son la consecuencia de un manejo farmaco-terapéutico inadecuado, por un periodo prolongado.

Los problemas asociados, por si solos, empeoran la calidad de vida del paciente y dificultan al personal de salud tratar los problemas principales; más aun, los problemas agravan si los tratamientos de estas comorbilidades presentan interacciones, ya que pueden desencadenar las complicaciones agudas.

Estos resultados sugieren que la agrupación de complicaciones crónicas en los pacientes diabéticos (Consecuencias de un manejo farmaco-terapéutico inadecuado durante mucho tiempo) es un factor importante en la precipitación de complicaciones agudas de la diabetes.

CRUCE DE VARIABLES: HÁBITOS TÓXICOS VS SEVERIDAD (Anexo 18)

La concomitancia de hábitos tóxicos dificulta el manejo farmacológico, empeora la calidad de vida del paciente, potencia los efectos tóxicos del tratamiento e incrementa las posibilidades de precipitar complicaciones agudas diabéticas y no diabéticas.

A pesar de no registrar fatalidades por hábitos tóxicos, fue la tercera causa más frecuente de complicaciones agudas de la diabetes. Además, aproximadamente 3 de cada 5 casos estaban asociados a hábitos tóxicos y principalmente en condición moderada y grave.

Por lo anteriormente expuesto se puede afirmar que los hábitos tóxicos son un factor importante en la aparición, desarrollo y desenlace de las complicaciones agudas de la diabetes.

CRUCE DE VARIABLES: CAUSA VS DESENLACE (Anexo 19)

La elevada incidencia de complicaciones asociadas a fármacos implica que el paciente presenta complicaciones que pueden ser fatales, deteriora su salud (en caso que sobreviva), el tratamiento de estas complicaciones y sus repercusiones en la calidad de vida del paciente son situaciones que podrían ser fácilmente evitables, esto confirma el análisis de las tablas **DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD y PROBLEMAS ASOCIADOS VS COMPLICACIONES** (Manejo farmaco-terapéutico inadecuado en los centros de salud precedentes).

Si se orientara con rigor el empleo del Protocolo de Atención de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus establecido por el MINSA, para seleccionar y calcular el tratamiento adecuado, evitará la aparición de gran cantidad de estos casos, mejorará la calidad de atención y mejorará la calidad de vida del paciente.

Así también, evaluar constantemente al prescriptor para fortalecer la prescripción, tratamiento y evaluación correctos, prevendrá complicaciones causadas por fármaco inadecuado, interacción farmacológica o intoxicación.

4.2.4. Interpretación de resultados obtenidos para el cuarto objetivo:

DIAGNÓSTICO CORRECTO DE LAS COMPLICACIONES (Anexo 20)

La frecuencia de diagnóstico incorrecto se debe a que el personal de recepción es el que clasifica al paciente, este diagnóstico no se modifica en la hoja de ingreso aunque se compruebe un diagnóstico diferente respaldado por los exámenes de laboratorio.

La baja incidencia de fallecidos a pesar de un diagnóstico incorrecto se debe a que el personal médico decide el tratamiento hospitalario basado en dichos exámenes, la historia clínica disponible y la respuesta al tratamiento administrado en emergencia, de aquí la baja frecuencia de fallecidos.

CRUCE DE VARIABLES: CUMPLIMIENTO DE LA NORMA DE TRATAMIENTO VS DESENLACE (Anexo 20)

La gran cantidad de casos que no cumplían la norma de tratamiento (3 de cada 5 pacientes) y la incidencia de fallecidos permitieron determinar las siguientes asociaciones:

El tratamiento adecuado reduce el riesgo de producir una complicación aguda de la diabetes fatal en un 13%.

El tratamiento adecuado reduce el riesgo en 62% en el total de casos de individuos expuestos a este (25 pacientes)

El tratamiento inadecuado aumenta el riesgo de aparición de complicaciones fatales 2.63 veces en relación al tratamiento adecuado.

Se necesita tratar correctamente 8 pacientes por 10 años (promedio de diagnóstico y uso de tratamiento de los pacientes fallecidos) para evitar una complicación aguda fatal.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

En base al análisis de resultados, se alcanzó el cumplimiento de los objetivos obteniéndose las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes propensos a sufrir complicaciones agudas de la diabetes de mayor severidad son los cercanos a 60 años, obesos, con menos de 10 años de diagnosticados y con hábitos tóxicos.
2. La severidad de la complicación diabética no guarda relación alguna con la dosis del antidiabético administrado.
3. La elección adecuada de los tratamientos antidiabéticos y no antidiabéticos tiene una enorme relación e impacto en la aparición, evolución y desenlace de las complicaciones agudas de la diabetes, aun más que los problemas asociados.
4. El manejo farmaco-terapéutico inadecuado aumenta el riesgo de aparición .de complicaciones agudas de la diabetes fatales, registrándose como su principal causa.

6. RECOMENDACIONES

De acuerdo con las conclusiones obtenidas se recomienda lo siguiente:

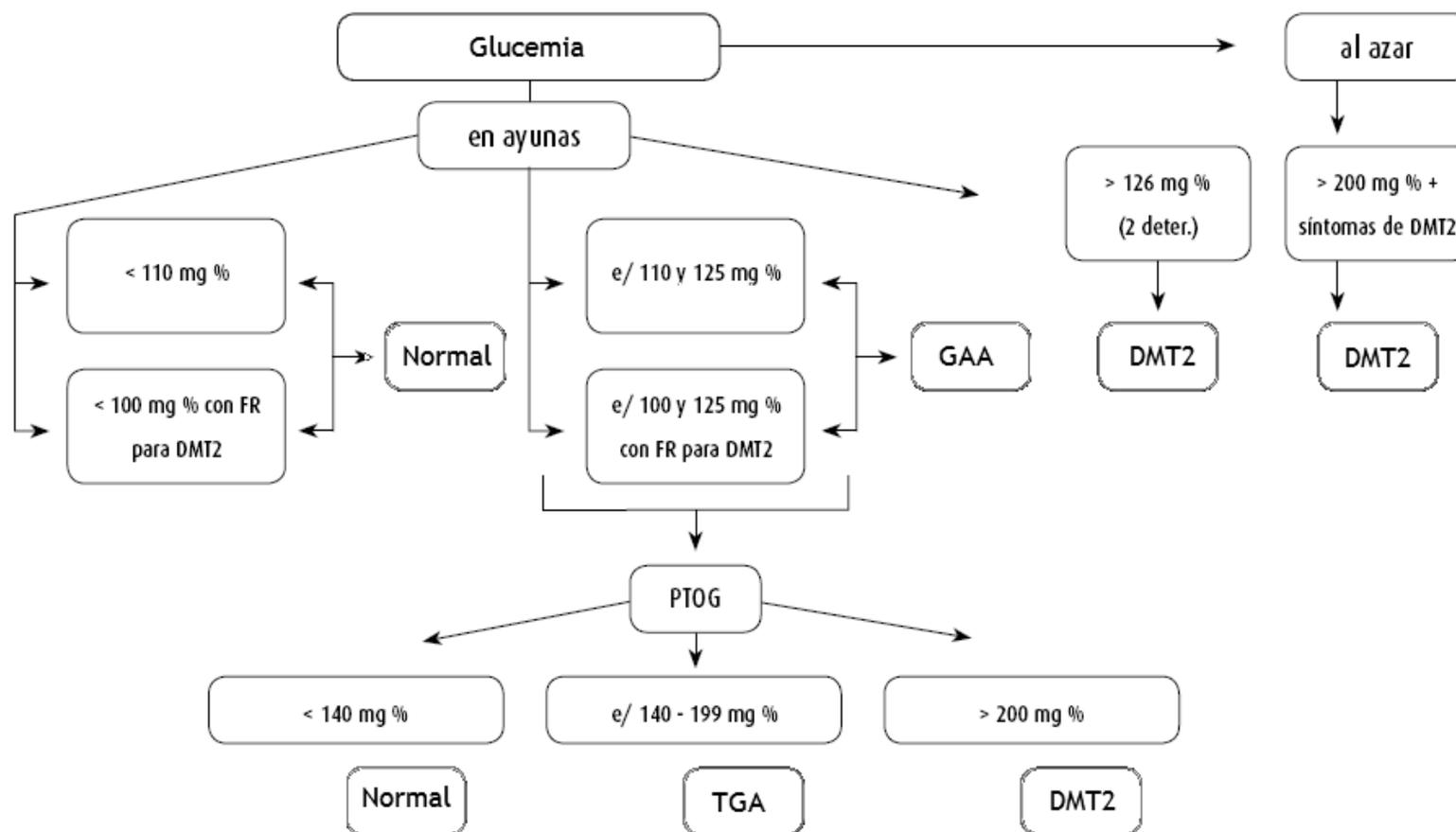
1. Reforzar los esfuerzos por concientizar a los pacientes diabéticos acerca del impacto de su estilo de vida sobre su salud, sobre todo en los posibles candidatos para complicaciones, e influir en aquellos que practican hábitos tóxicos para que los abandonen.
2. Iniciar todos los tratamientos en dosis mínimas y utilizar el Protocolo de atención de Hipertensión y Diabetes mellitus para el manejo farmaco-terapéutico de los pacientes.
3. Evaluar permanentemente la prescripción en el Nivel de Atención Primaria, con el objetivo de fortalecer el conocimiento del personal de salud, mejorar la calidad de atención y principalmente, mejorar la calidad de vida del paciente.
4. Emplear el Protocolo de atención de Hipertensión y Diabetes mellitus para diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes, con el fin de evitar que las complicaciones agudas de la diabetes sean causadas por manejo farmaco-terapéutico inadecuado

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey C, Path M, Turner R (1996). Metformin. Sage publications. Págs. 334: 574 - 579. London
2. DeFronzo, R.A., Goodman, A.M., and the Multicenter Metformin Study Group, (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Med., 333:541-549. New England
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1998) United Kingdom prospective diabetes study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med.;128:165 - 175.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1998) United Kingdom prospective diabetes study group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet;352:854 - 865..
5. Dirección de Promoción de la salud (2011). Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus TIPO 2. Ministerio de Salud de la Nación. Primera edición. Buenos Aires, Argentina
6. Dirección general del servicio de salud. (2002) Protocolo de tratamiento de diabetes mellitus. MINSA, Sección IIA pagina 1. Managua
7. Dirección general del servicio de salud. (2004) Protocolo de tratamiento de hipertensión arterial y diabetes mellitus. MINSA, Sección IIB Págs. 9 – 12. Managua
8. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. (2000) Dimethyl biguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. J Biol Chem.;275 (1):223–228 Virginia
9. Eco, Umberto. (1991). Como se hace una tesis: Técnicas y procedimientos de estudio, investigación y escritura. Editorial Gedisa Barcelona. (Guía metodológica)
10. Flores Jesús (1997) Farmacología Humana Tercera Edición Editorial Masson Cap. 54 págs.: 930-942 España
11. Foretz M, et al. (2005) Short-term over expression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. Diabetes;54(5):1331–1339. Toronto
12. Foretz M, et al. (2010) Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. J Clin Invest.;120(7):2355–2369. Toronto

13. Foster DW. (1998) Diabetes Mellitus. Principios de Medicina Interna. 14ta Edición. Editorial McGraw Hill. Vol. II: pág.: 2341-2365 Londres
14. Fraizer, LM, Mulrow. CD-. Alexander, L.T. Jr., Harris, R,T-, Heise. K.R. Brown, J.T, and Feussner, Jr (1987) Need for insulin therapy in type II diabetes mellitus: a randomized trial. Arch. Intern Med.,:147:1085-1089.
15. Ganon, William (2005) Fisiopatología Médica. Séptima edición. Editorial McGraw Hill Cap. 35: Diabetes páginas 3,4
16. Goodman, Louis S. & Gilman, Alfred. (2006) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill Interamericana Novena edición. Cap. 60Pág. 1594-1607 Connecticut
17. Lalau JD, Lacroix C (2003). Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. Diabetes ObesMetab Mar; 5(2):93-8
18. Microsoft Corporation. (2009). Microsoft ® Encarta ®. Enciclopedia interactiva. Diabetes
19. Ministerio de Salud (2000) Normas de Atención de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Ministerio de Salud de Nicaragua.
20. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2001) Diabetes Care. Editorial Wiley-VHC, (Supp 1): S5-S20. Weinheim
21. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. (2007) USP 30-NF. Editorial Port City Press,. Vol. 3 pág. 2483. Baltimore
22. Wulffelé M, Koov A, Lehert P. et al. (2002) Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Editorial Chapman & Hall. Diabètes care; 25:2133 - 2140 Manchester
23. Zhou G, et al. (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest.;108(8):1167–1174 Minnesota

ANEXOS

DIAGNÓSTICO DE DMT2

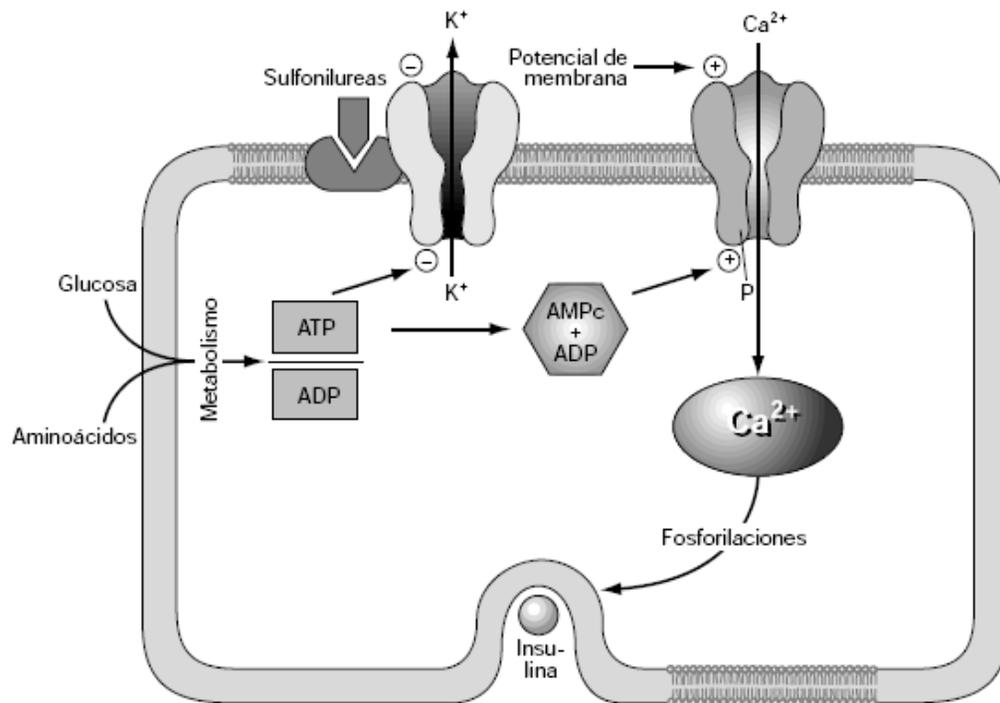
FR: Factores de riesgo
DMT2: Diabetes Mellitus Tipo II

GAA: Glucosa en Ayunas Alterada
PTOG: Prueba de Tolerancia Oral de la Glucosa

TGA: Tolerancia a la Glucosa Alterada

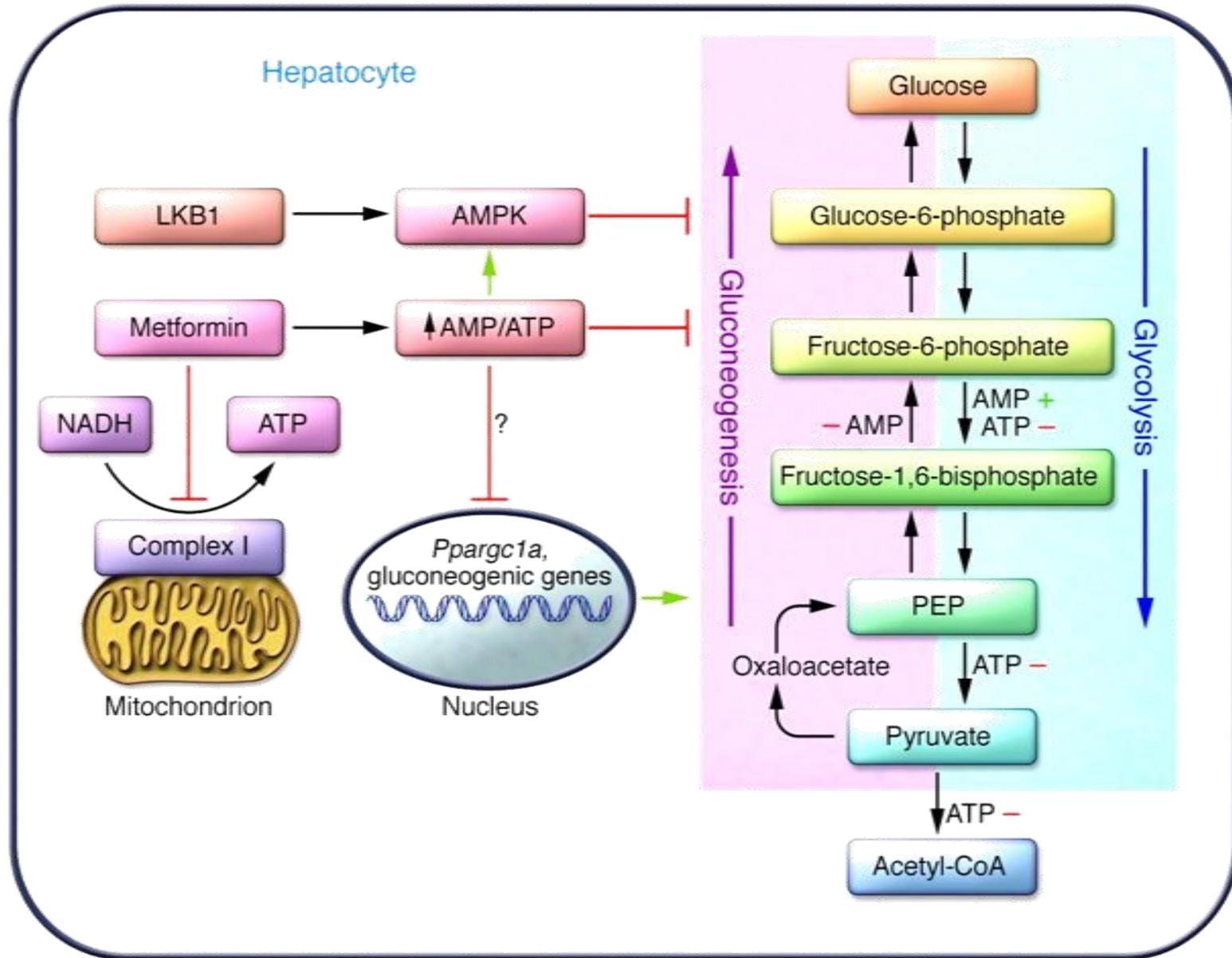
Fuente: Ministerio de Salud de la Nación (2010) Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes TIPO 2. MINSa Pág. 10 Argentina

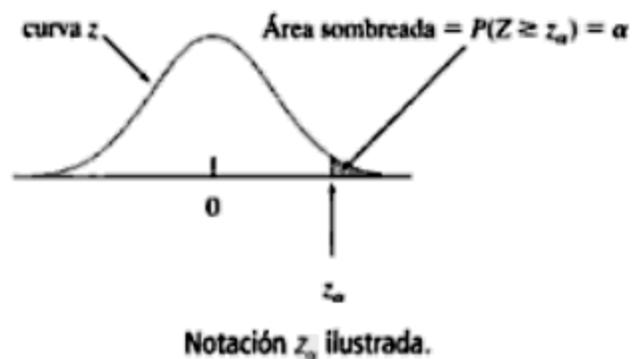
MECANISMO DE ACCIÓN DE LA GLIBENCLAMIDA



SU + Receptor
 ↓
 Inhibición eflujo K⁺
 ↓
 Despolarización
 ↓
 Apertura canales Ca⁺⁺
 voltaje
 ↓
 ↑ Ca⁺⁺ intracelular
 ↓
 ↑ Secreción insulina

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA





Como α del área bajo la curva Z queda a la derecha de Z_α , $1-\alpha$ del área queda a la izquierda. Por tanto, Z_α es el 100 $(1-\alpha)^\circ$ percentil de la distribución normal estándar.

Por simetría el área bajo la curva normal estándar a la izquierda de $-Z_\alpha$ también es α .

Los valores de Z_α en general se conocen como los valores críticos Z .

PERCENTILES NORMALES ESTÁNDAR Y VALORES CRÍTICOS DE Z_α PARA UN CONTRASTE DE DOS COLAS				
Percentil	90	95	97.5	99
α (área de cola)	0.1	0.05	0.025	0.01
$Z_\alpha=100(1-\alpha)^\circ$ percentil	1.645	1.960	2.240	2.576

Fuente: Jay L. Devore (2008) Probabilidad y Estadísticas para Ingenierías y Ciencias Editorial Cengage Learning Latinoamérica Séptima Edición Pág. 148 México

Cálculo de la muestra:

Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

donde:

- N = Total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (a 95% de confianza, Anexo No 4)
- p = proporción esperada (en el 2000, el MINSA reflejo una incidencia hospitalaria del 18% de complicaciones agudas a nivel nacional en el Protocolo de Atención de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus del 2004, no hay referencias más recientes)
- q = 1 – p (1-0.18=0.82)
- d = precisión (en este caso se desea un 5%).

$$n = \frac{(63)(1.96^2)(0.18)(0.82)}{(0.05^2)(63-1) + (1.96^2)(0.18)(0.82)} = \frac{(63)(3.8416)(0.18)(0.82)}{(0.0025)(62) + (3.8416)(0.18)(0.82)}$$

$$n = \frac{35.7223}{0.155 + 0.5670} = \frac{35.7223}{0.7220} = 63.08 \approx \boxed{63}$$

Donde, después de la sustitución de variables por su valor correspondiente se descubrió que se deben incluir sesenta y tres pacientes del universo para obtener una muestra representativa, los cuales serán seleccionados según el plan de muestreo del de pacientes.

Fuente: Wayne W. Daniel (1990) Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de salud Editorial LIMUSA S.A. de C.V. Tercera edición Pagina 202 México



**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES
EN MAYORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ**

El presente instrumento tiene como finalidad recopilar información acerca de la historia clínica del paciente diabético y el tratamiento farmacológico al momento de su ingreso al hospital.

Nombre y apellidos _____ Número de expediente _____

Procedencia _____ Edad ____ Sexo M ____ F ____ Peso: _____

Datos clínicos: Si ____ No ____ Signos: _____

Severidad de la complicación: Leve ____ Moderada ____ Grave ____ Inconsciencia ____ Consciente ____

Dosis de metformina _____ Otro antidiabético _____

Dosis de otro antidiabético _____ Tiempo en que se ha usado el antidiabético _____

Antihipertensivo _____ Dosis _____

Otro tratamiento y dosis _____

Diagnóstico _____ Desenlace _____

Problemas asociados _____

Historia clínica: Hábitos tóxicos _____ Descubrimiento de la enfermedad: _____

Antecedentes de complicaciones agudas _____ Concentración de glucosa al ingreso _____

Mes de ingreso _____ Estancia _____ Observaciones _____

Cumplimiento de la norma en la pauta terapéutica del tratamiento de la diabetes:

Si: ____ No ____ Porque _____

Organización de los datos recopilados

Intervalos para agrupar los datos en categorías

Para definir el número de intervalos a utilizar para agrupar los pacientes se utilizó la fórmula: $K=1+3.322\log(n)$, donde K representa el número de intervalos de clases y n el número de casos en el conjunto de datos bajo consideración.

$K=1+3.322\log(50)=6.977$, por tanto se utilizarán 7 clases para agrupar los datos

Cálculo de amplitud total para cada categoría

La amplitud total (Rango) está dada por la diferencia entre los valores mayor y menor del conjunto de datos, es decir:

$$\text{Rango} = \text{valor más alto} - \text{valor más bajo}$$

En el caso de la edad, el rango viene dado por

$$\text{Rango (años)} = 90 - 22 = 68$$

En el caso del peso:

$$\text{Rango (kilos)} = 126 - 50 = 76$$

Para el tiempo de evolución la diabetes mellitus tipo II:

$\text{Rango (años)} = 40 - 0.08 = 39.92$, por conveniencia para la presentación de estos datos se dejó en 40 años.

Para el rango de la estancia hospitalaria:

$$\text{Rango (días)} = 12 - 1 = 11$$

Cálculo del intervalo de cada clase

Intervalo de cada clase (C) se calculó dividiendo el rango entre el número de intervalos a utilizar, es decir:

$$C = \text{Rango} / K$$

Para la tabla de distribución de edades:

$$C (\text{años}) = 68 / 7 = 9.71, \approx 10.$$

Para la tabla de distribución de peso, se destinó una categoría para los pacientes a los que no se les registro peso, dejando solamente 6 clases:

$$C \text{ (kilos)} = 76/6 = 12.67, \approx 13$$

Para la tabla de distribución de tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II, primeramente se estableció una clase donde se incluyan todos los que tienen menos de un año de diagnosticados diabéticos, dejando solamente 6 clases:

$$C \text{ (años)} = 40/6 = 6.66, \approx 7$$

Para la tabla de distribución de clases de la estancia hospitalaria, se obtuvieron los siguientes intervalos:

$$C \text{ (días)} = 10/6 = 1.6666 \approx 2$$

A continuación se presenta un resumen de las categorías resultantes

Clase	Edad (años)	Peso (kg)	Diagnóstico DMII (años)	Estancia hospitalaria (días)
1	22-31	50-62	Menos de 1 año	0-1
2	32-41	63-75	1-7	2-3
3	42-51	76-88	8-14	4-5
4	52-61	89-101	15-21	6-7
5	62-71	102-114	22-28	8-9
6	72-81	115-127	29-35	10-11
7	82-91	No se registró	36-42	12-13

Medidas de asociación:

Tabla Cruce de variables: Cumplimiento de la norma de tratamiento vs evolución

Cumplimiento de la norma	Desenlace			Medidas de asociación				
	Alta	Fallecido	Total	Incidencia fallecidos	RAR	RRR	RR	NNT
Tratamiento adecuado (Ie)	23	2	25	0.080	13%	62%	2.63	7.66
Tratamiento no adecuado (Io)	30	8	38	0.211			0.38	
Total	53	10	63					

La incidencia de los pacientes fallecidos expuestos a un tratamiento adecuado (Ie) y los fallecidos no expuestos a un tratamiento adecuado (Io) fue calculada dividiendo el número de pacientes fallecidos entre la suma de pacientes dados de alta y fallecidos para cada categoría, es decir:

$$I_e = 2/25=0.080, \quad I_o = 8/38=0.211$$

La Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) es la diferencia aritmética absoluta entre las incidencias de fallecidos de los pacientes con tratamiento adecuado y los pacientes que recibieron tratamiento no adecuado, es decir:

$$RAR = I_o - I_e = 0.211 - 0.080 = 0.131 \approx 0.13 \times 100 = 13\%$$

La Reducción Relativa del Riesgo (RRR) es la disminución proporcional de las tasas las complicaciones agudas fatales con respecto a la incidencia de pacientes fallecidos que recibieron tratamiento no adecuado:

$$RRR = RAR/I_o = 0.13/0.211 = 0.616 \approx 0.62 \times 100 = 62\%$$

El Riesgo Relativo (RR) es la relación que existe entre Ie y Io, se calcula dividiendo una incidencia entre la otra:

$$RR = I_o/I_e = 0.080/0.211 = 0.379 \quad (\text{con respecto al tratamiento adecuado})$$

$$RR = I_e/I_o = 0.211/0.080 = 2.632 \quad (\text{con respecto al tratamiento no adecuado})$$

Finalmente, el Numero Necesario a Tratar (NNT) es el número de pacientes que han de tratarse adecuadamente, durante 10 años (promedio de diagnóstico y uso de tratamiento de los pacientes fallecidos) para evitar una complicación fatal.

El NNT es el inverso de la RAR, es decir:

$$NNT = 1/RAR = 1/0.13 = 7.69 \approx 8 \text{ pacientes}$$

Tablas de resultados formuladas para cumplir el primer objetivo:

Tabla 1: Cruce de variables: Sexo vs complicación

Complicación	Sexo		Total	Frecuencia relativa (%)
	Masculino	Femenino		
Hipoglucemia	14	11	25	40%
CAD	12	11	23	37%
EHHNC	5	4	9	14%
Hipertrigliceridemia	2	4	6	10%
Total	33	30	63	100%

CAD: Cetoacidosis diabética EHHNC: Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico

Gráfico 1: Distribucion de complicaciones agudas

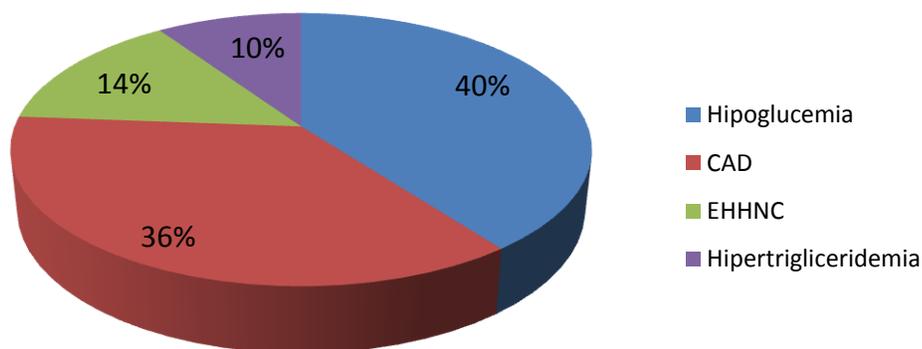


Gráfico 2: Complicacion vs sexo

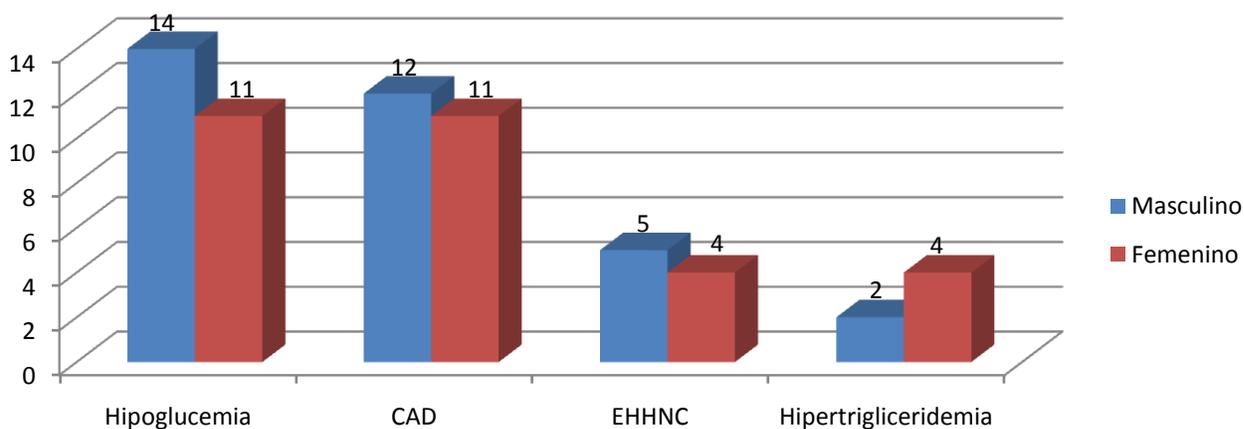


Tabla 2: Distribución de edades

Clase (años)	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia relativa acumulada
22-31	2	3%	3%
32-41	5	8%	11%
42-51	9	14%	25%
52-61	17	27%	52%
62-71	17	27%	79%
72-81	8	13%	92%
82-91	5	8%	100%
Total	63	100%	

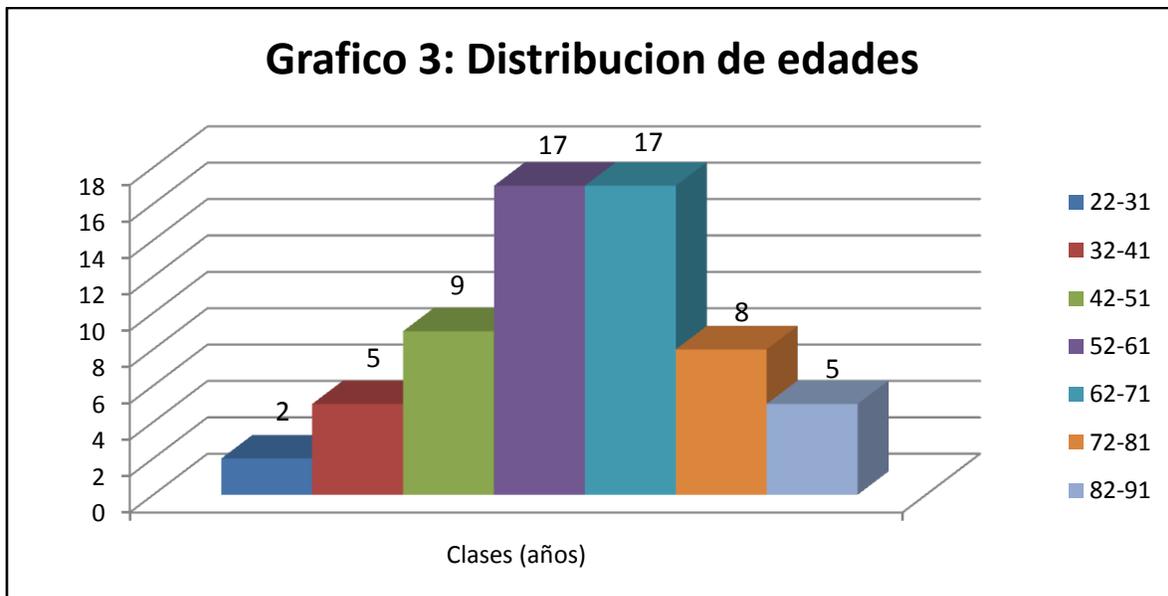


Tabla 3: Distribución de peso

Clases (kilos)	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia relativa acumulada
50-62	25	40%	40%
63-75	17	27%	67%
76-88	3	5%	71%
89-101	0	0%	71%
102-114	0	0%	71%
115-127	2	3%	75%
No se registró	16	25%	100%
Total	63	100%	

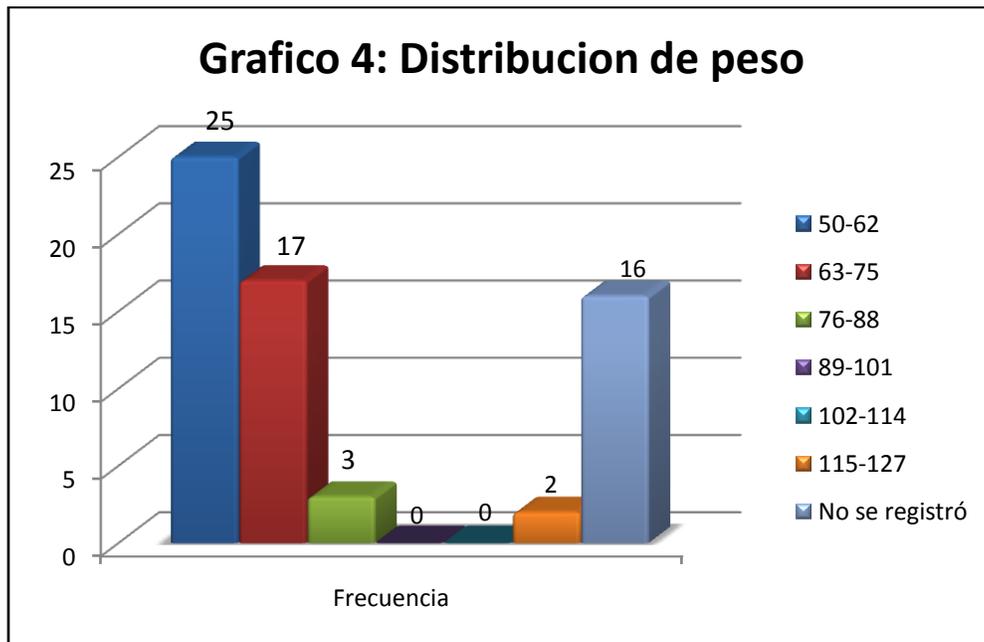


Tabla 4: Cruce de variables: Procedencia vs severidad

Procedencia	Severidad			Total	Frecuencia relativa (%)
	Leve	Moderada	Grave		
Managua	10	19	23	52	83%
Masaya	1	3	3	7	11%
Otros	0	2	2	4	6%
Total	11	24	28	63	100%

Gráfico 5: Distribución de procedencia (%)

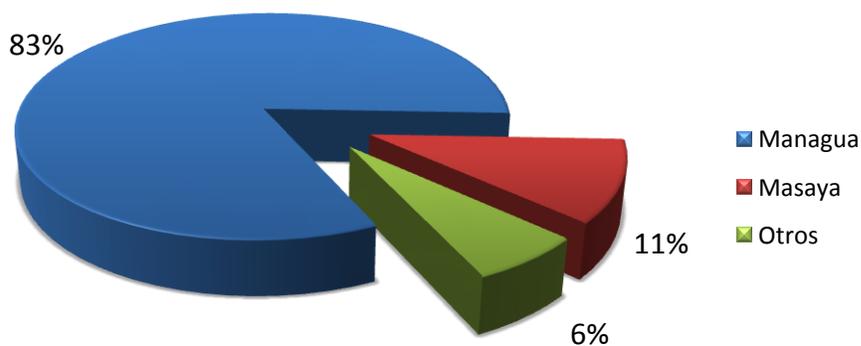


Gráfico 6: Severidad de las complicaciones

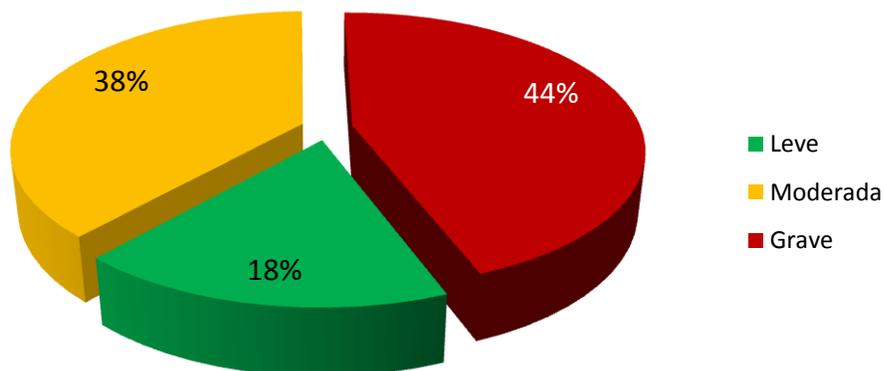


Tabla 5: Descubrimiento de la enfermedad

Clases (años)	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia relativa acumulada (%)
Menos de 1 año	10	16%	16%
1-7	14	22%	38%
8-14	16	25%	63%
15-21	12	19%	83%
22-28	3	5%	87%
29-35	6	10%	97%
36-42	2	3%	100%
Total	63	100%	

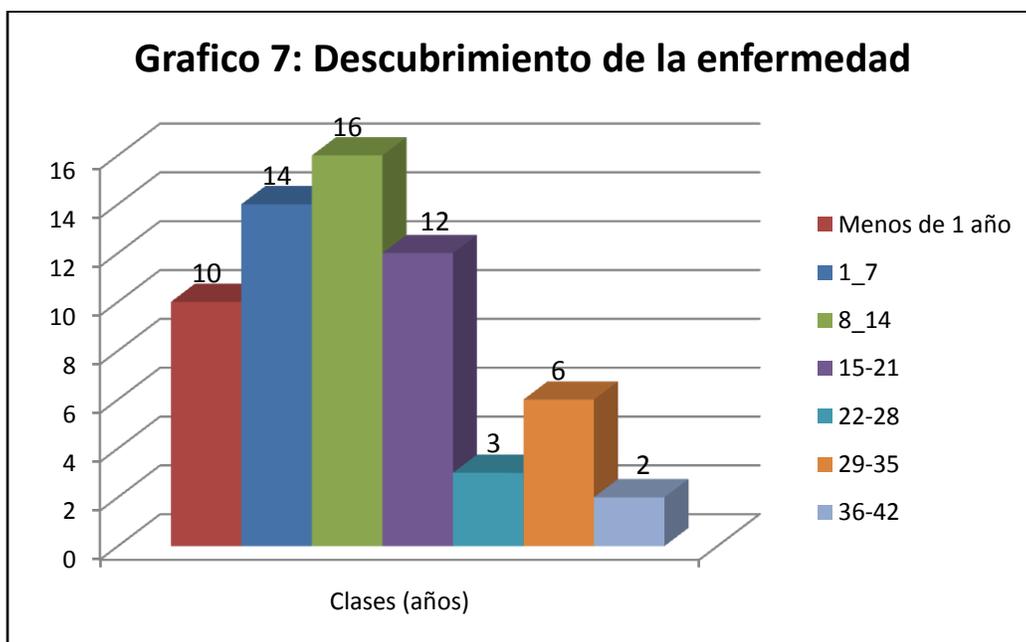
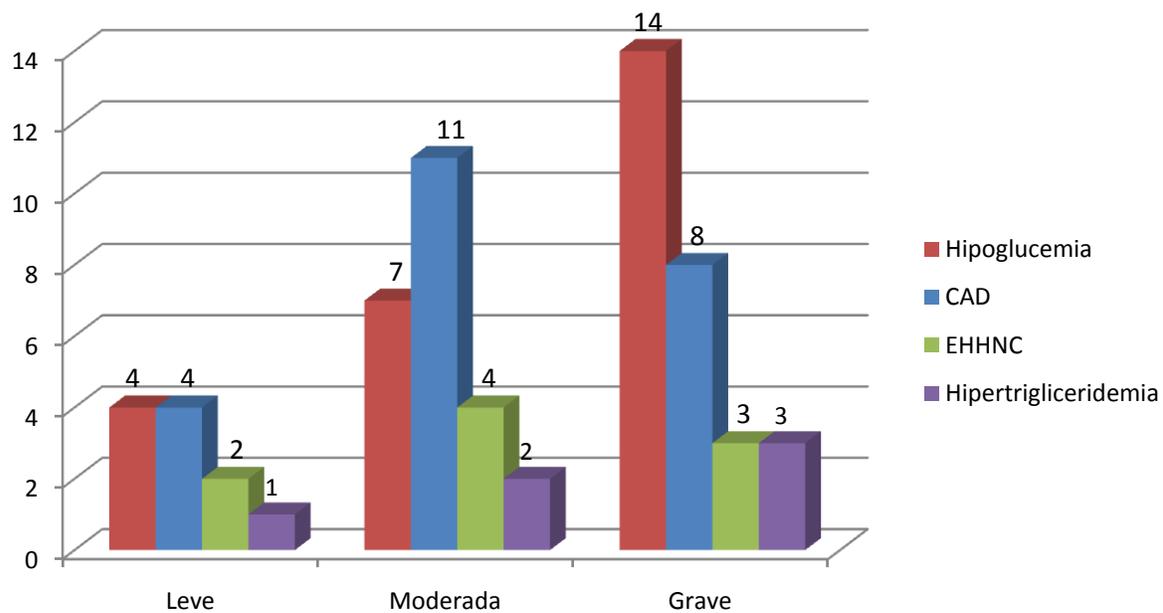


Tabla 6: Cruce de variables: Complicaciones agudas vs Severidad

Complicación	Severidad			Total	Frecuencia relativa (%)
	Leve	Moderada	Grave		
Hipoglucemia	4	7	14	25	40%
CAD	4	11	8	23	37%
EHHNC	2	4	3	9	14%
Hipertrigliceridemia	1	2	3	6	10%
Total	11	24	28	63	100%

CAD: Cetoacidosis diabética EHHNC: Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico

Gráfico 8: Complicaciones agudas vs severidad

Tablas de resultados formuladas para cumplir el segundo objetivo:

Tabla 7: Cruce de variables: Severidad vs Desenlace

Severidad	Sobrevivió	Frecuencia relativa (%)	Fallecido	Frecuencia relativa (%)
Leve	11	17%	0	0%
Moderada	20	32%	4	6%
Grave	22	35%	6	10%
Total	53	84%	10	16%

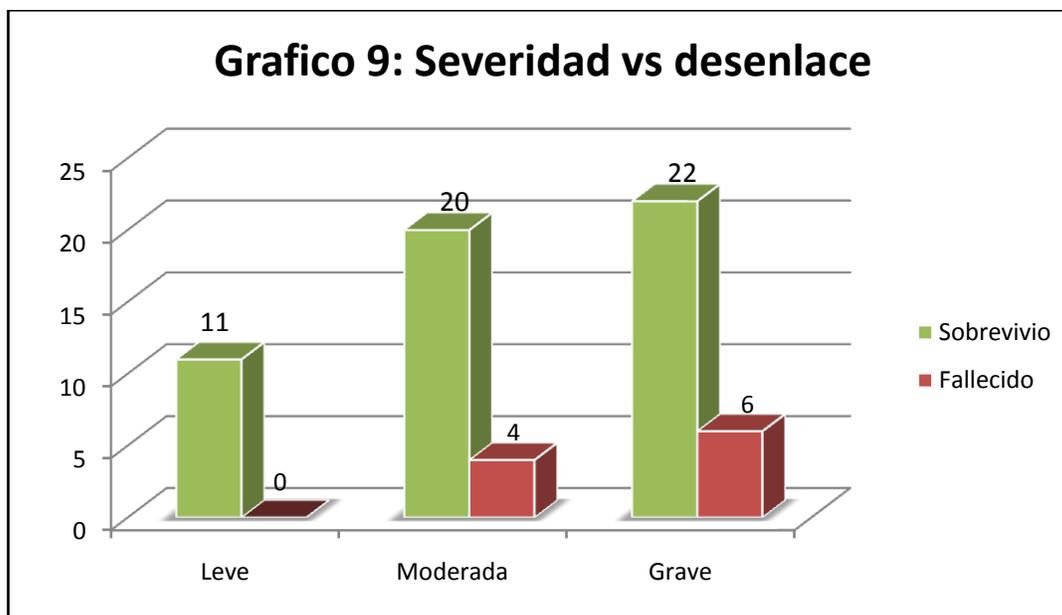


Tabla 8: Cruce de variables: Estancia hospitalaria vs Desenlace

Estancia hospitalaria	Alta	Frecuencia relativa (%)	Fallecido	Frecuencia relativa (%)	Total
0-1	0	0%	1	10%	1
2-3	20	38%	4	40%	24
4-5	14	26%	0	0%	14
6-7	9	17%	4	40%	13
8-9	5	9%	0	0%	5
10-11	4	8%	1	10%	5
12-13	1	2%	0	0%	1
Total	53	100%	10	100%	63

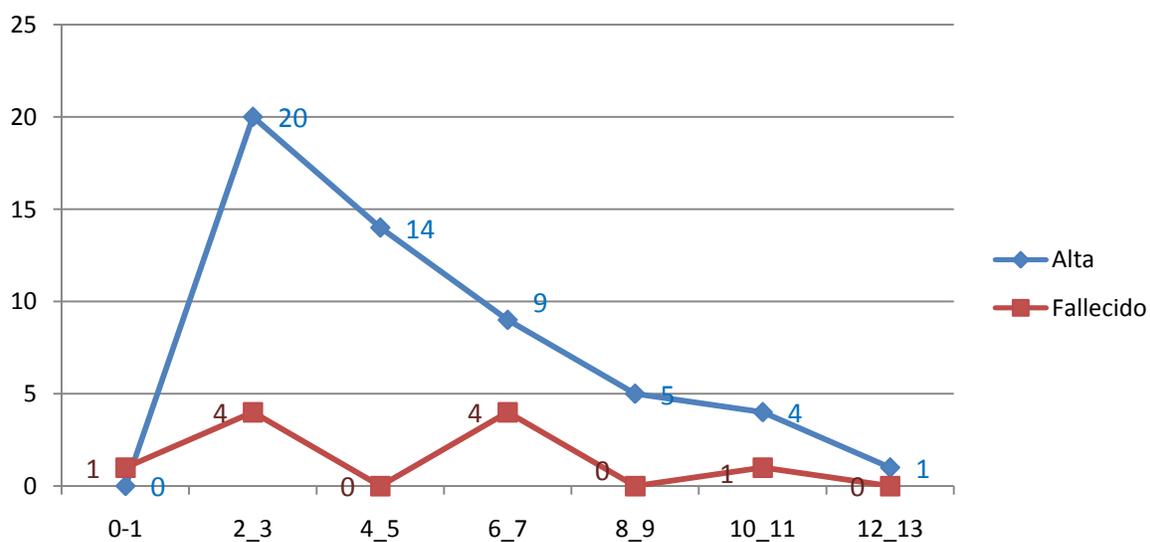
Gráfico 10: Estancia hospitalaria vs desenlace

Tabla 9: Cruce de variables: Dosis del antidiabético vs Severidad

Dosis	Severidad			Total	Frecuencia relativa (%)
	Leve	Moderada	Grave		
Baja	6	14	13	33	52%
Media	5	7	13	25	40%
Alta	0	2	0	2	3%
No registrada	0	1	2	3	5%
Total	11	24	28	63	100%

Criterios de clasificación para las dosis de los antidiabéticos			
Dosis	Metformina	Glibenclamida	Insulina
Baja	0-999mg	0-6mg	13.2-52.7U
Media	1000-1999	7-13mg	52.8-92.3U
Alta	2000-3000	14-20mg	92.4-132U

Gráfico 11: Dosis del antidiabético vs severidad

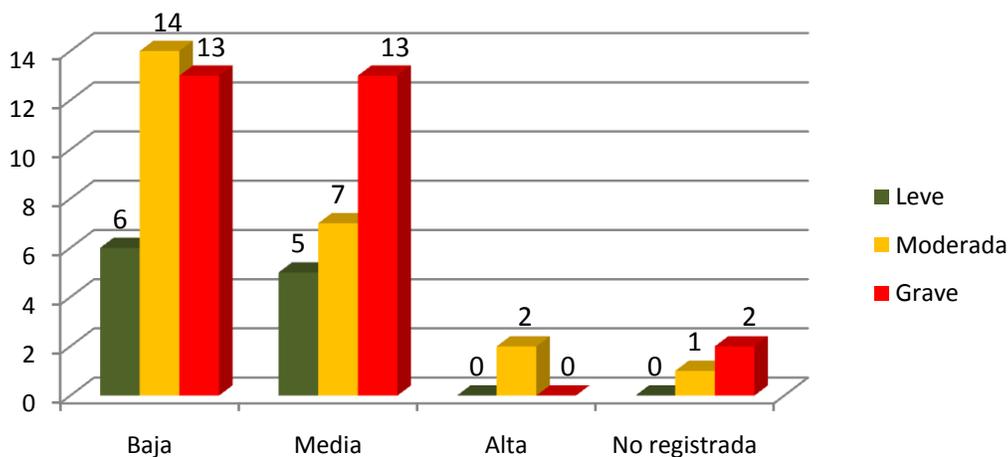
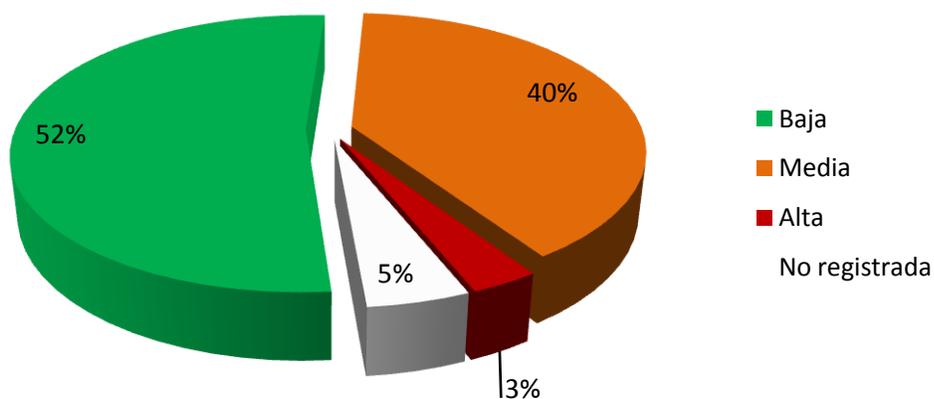


Gráfico 12: Dosis del antidiabético



Tablas de resultados formuladas para cumplir el tercer objetivo:

Tabla 10: Cruce de variables: Problemas asociados más frecuentes vs complicaciones

Problemas asociados	Complicaciones				Total	Promedio del problema por paciente
	CAD	EHHNC	Hipoglucemia	Hipertrigliceridemia		
HTA	15	6	20	4	45	0.71
IRC	8	6	13	2	29	0.46
IVU	3	5	1	0	9	0.14
Insuficiencia venosa	2	0	4	0	6	0.10
Cardiopatías	2	1	3	2	8	0.13
Ulceras en extremidades	3	0	3	1	7	0.11
Anemia	2	1	6	0	9	0.14
NAC	4	0	1	0	5	0.08
Otros (Incidencia < 3%)	22	8	18	5	53	0.84
Total	61	27	69	14	171	2.71
Promedio de problemas por paciente	2.7	3.0	2.8	2.3	2.71	

CAD: Cetoacidosis diabética EHHNC: Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico
 HTA: Hipertensión Arterial IRC: Insuficiencia renal crónica
 IVU: Infección de las vías urinarias NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

Gráfico 13: Problemas asociados más frecuentes

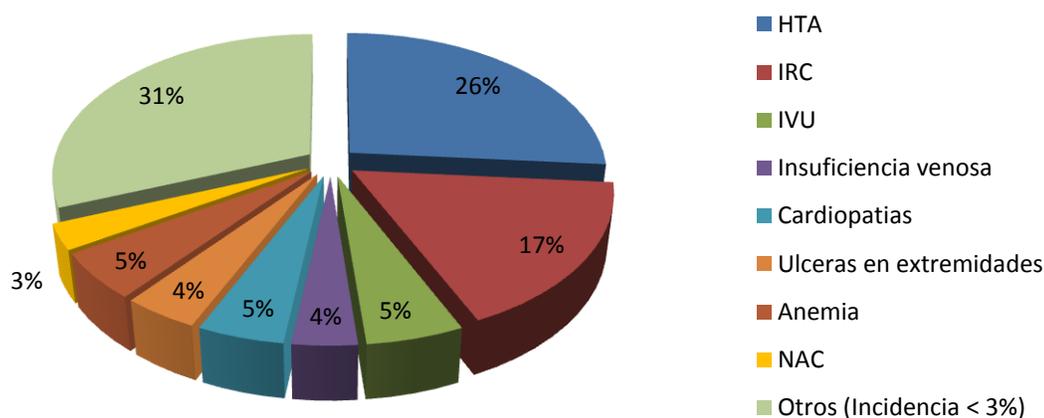


Tabla 11: Cruce de variables: Hábitos tóxicos vs Severidad

Habitto tóxico	Severidad			Total	Frecuencia relativa (%)
	Leve	Moderada	Grave		
Licor	1	8	6	15	24%
Tabaco + Licor	2	3	3	8	13%
Tabaco	0	1	4	5	8%
Otros (café, pipa, humo de leña)	0	4	5	9	14%
Sin hábitos tóxicos	8	8	10	26	41%
Total	11	24	28	63	100%
Frecuencia relativa (%)	17%	38%	44%	100%	

Grafico 14: Hábitos toxicos

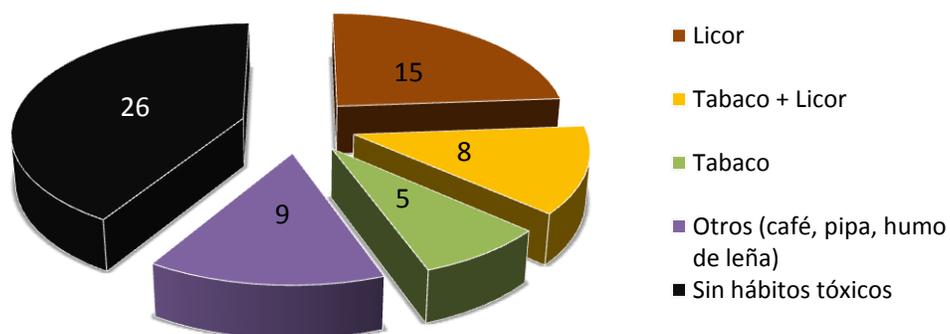
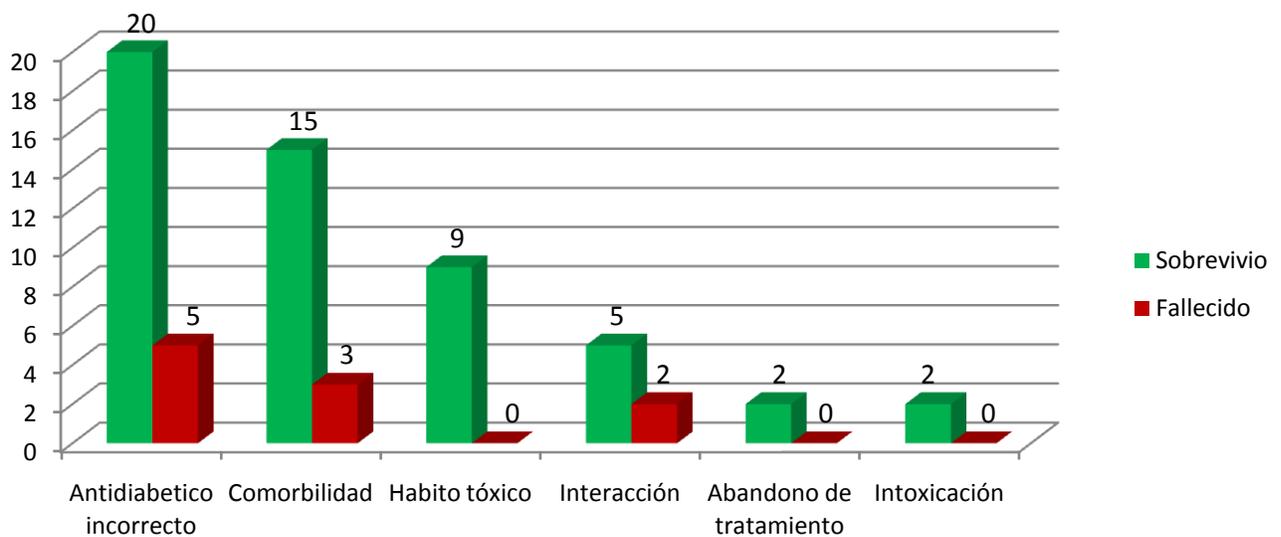


Tabla 12: Cruce de variables: Causa vs Desenlace

Causa	Desenlace		Total	Frecuencia relativa (%)
	Alta	Fallecido		
Antidiabético incorrecto	20	5	25	40%
Comorbilidad	15	3	18	29%
Habito tóxico	9	0	9	14%
Interacción	5	2	7	11%
Abandono de tratamiento	2	0	2	3%
Intoxicación	2	0	2	3%
Total	53	10	63	100%

Gráfico 15: Causa vs Desenlace



Tablas de resultados formuladas para cumplir el cuarto objetivo:

Tabla 13: Diagnóstico correcto de las complicaciones

Diagnóstico	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)
Correcto	39	62%
Incorrecto	24	38%
Total	63	100%

Gráfico 16: Evaluación del diagnóstico hospitalario de la complicación

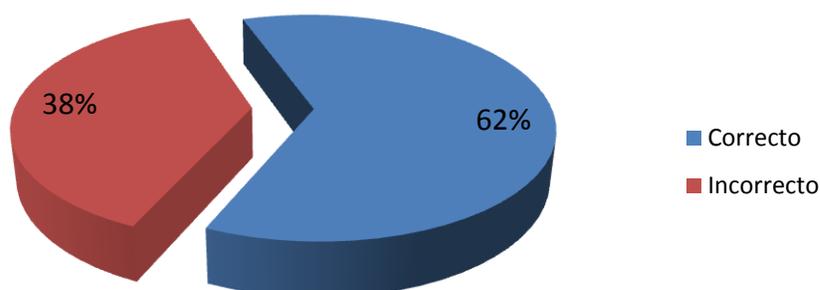


Tabla 14: Cruce de variables: Cumplimiento de la norma de tratamiento vs desenlace

Cumplimiento de la norma	Desenlace		Total	Medidas de asociación				
	Alta	Fallecido		Incidencia fallecidos	RAR	RRR	RR	NNT
Tratamiento adecuado (Ie)	23	2	25	0.080	13%	62%	2.63	7.66
Tratamiento no adecuado (Io)	30	8	38	0.211			0.38	
Total	53	10	63					

