



PROPUESTA PARA LA CREACIÓN DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN MUJERES CON SUPLEMENTACION HORMONAL SUSTITUTIVA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL CONCOMITANTE CON DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE EN UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD EN COLOMBIA.

YENNY CAROLINA MONDRAGÓN CHIVATA (1.033.738.513)
SANDRA LORENA ORTIZ CARDONA (1.023.870.060)

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUÍMICA FARMACÉUTICA
2017**

**PROPUESTA PARA LA CREACIÓN DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN
FARMACÉUTICA EN MUJERES CON SUPLEMENTACION HORMONAL
SUSTITUTIVA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL CONCOMITANTE CON
DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE EN UNA INSTITUCIÓN
DE ALTA COMPLEJIDAD EN COLOMBIA.**

**YENNY CAROLINA MONDRAGÓN CHIVATA (1.033.738.513)
SANDRA LORENA ORTIZ CARDONA (1.023.870.060)**

**PROYECTO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

**DIRECTOR: JOSE RICARDO URREGO NOVOA Químico Farmacéutico
Especialista en Farmacología, Especialista en Epidemiología; MSc Toxicología, MSc
Administración, PhD (C) Ciencias Farmacéuticas**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUÍMICA FARMACÉUTICA
2017**

Nota de Aceptación:

Firma del presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Bogotá D.C.

DEDICATORIA

Dios
Por habernos permitido llegar
a este punto ofreciéndonos
salud y sabiduría para
lograr nuestros objetivos.

A nuestros padres
y Profesores
Por ser el pilar fundamental
en todo lo que somos
y nos caracteriza hoy
por su incondicional apoyo,
por sus valores,
por la motivación
constante lo que ha
contribuido a que seamos
personas de bien.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser la guía en nuestro camino, por darnos las fuerzas necesarias para seguir adelante sin importar las adversidades que se nos presentaron.

A nuestro director José Ricardo Urrego Novoa por su apoyo incondicional, paciencia, guía y constante ánimo para culminar este trabajo,

A todos aquellos familiares, amigos y/o compañeros que dieron su aporte en la realización de este proyecto para poder decir ¡Lo Logramos!

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: La enfermedad cerebrovascular es un grupo heterogéneo de condiciones patológicas cuya característica común es la disfunción focal del tejido cerebral por un desequilibrio entre el aporte y los requerimientos de oxígeno y otros substratos. Incluye también las condiciones en las cuales el proceso primario es de naturaleza hemorrágica. (Collazos)

ADHERENCIA TERAPÉUTICA: la magnitud con la cual el enfermo sigue las instrucciones médicas para llevar a cabo un tratamiento. El seguimiento de una dieta o la modificación de un estilo de vida coinciden con las indicaciones dadas por el médico que está a cargo de su tratamiento. (Elizabeth Salinas Cruz, 2012)

AMENORREA: se define como la ausencia de menstruación. Es primaria cuando hay una ausencia espontánea de menstruación en pacientes mayores a 16 años con caracteres sexuales secundarios o mayores a 14 años sin que tengan caracteres sexuales secundarios (telarca o pubarca). La amenorrea secundaria es la ausencia de menstruación por más de 6 meses en pacientes con ciclo ovárico normal o más de 3 intervalos en pacientes con ciclos oligomenorreicos que hayan presentado previamente la menstruación. La oligomenorrea es la menstruación que se produce con un intervalo que excede 35 días. (Porat, 2010)

ANGINA INESTABLE: La enfermedad coronaria representa una gama de manifestaciones clínicas que van desde la isquemia silente y la angina estable, hasta el infarto agudo de miocardio (IAM), pasando por la angina inestable y el infarto no transmural. (Arango)

CICLO ANOVULATORIO: es el ciclo de aquellas mujeres, en edad fértil, en el que por problemas en los ovarios no se produce la ovulación. Este puede ser un problema pasajero pero también crónico o definitivo, en este caso, la mujer es infértil. El ciclo anovulatorio, además de la infertilidad, puede acarrear otros problemas como el hiperandrogenismo o la osteopenia. Por otra parte, éste ciclo es una de las principales causas del síndrome ovario poliquístico. (Quedar embarazada, 2013)

ANOREXIA: La anorexia consiste en un trastorno de la conducta alimentaria que supone una pérdida de peso provocada por el propio enfermo y lleva a un estado de inanición. La anorexia se caracteriza por el temor a aumentar de peso, y por una percepción distorsionada y delirante del propio cuerpo que hace que el enfermo se vea gordo aun cuando su peso se encuentra por debajo de lo recomendado. Por ello inicia una disminución progresiva del peso mediante ayunos y la reducción de la ingesta de alimentos. (Cuidate plus , 2015)

ASTENIA: Es un síntoma complejo que abarca simultáneamente lo físico y lo psíquico en forma global, es subjetivo e implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo, que se perciben y expresan a través del sistema nervioso y del sistema muscular. Desde el punto de vista fisiológico, se puede considerar a la fatiga como el cansancio que se produce después del esfuerzo, y a la astenia como la misma sensación, pero sin esfuerzos que la justifiquen. (Pablo Young, 2009)

ATENCION FARMACEUTICA: Es la asistencia a un paciente o grupos de pacientes, por parte del Químico Farmacéutico, en el seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico, dirigida a contribuir con el médico tratante y otros profesionales del área de la salud en la

consecución de los resultados previstos para mejorar su calidad de vida. (social M. d., Decreto 2200, 2005)

ATROFIA UROGENITAL: se define como un adelgazamiento de la mucosa, pérdida de los pliegues rugosos y pérdida de elasticidad del epitelio vaginal, que puede causar prurito, sequedad, sangrado, dispareunia y signos inflamatorios. (Laura Baquedano Mainar, 2014)

BIOPSIOSOCIAL: Engel en 1977 propone un modelo que se apoya en la concepción de que en todos los estadios del proceso salud-enfermedad coexisten factores biológicos, psicológicos y sociales implicados. Tanto en lo que respecta a un estadio de salud como en los diferentes niveles de enfermedad. (Laham, 2006)

CLOASMA: es una lesión de la piel. Se presenta en forma de pequeñas manchas de forma irregular, más oscuras que el tono de la piel. (salud.ccm.net)

DISLIPIDEMIA: son un conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas. Se clasifican por síndromes que engloban diversas etiologías y distintos riesgos cardiovasculares. (Elvia Canalizo Miranda, 2013)

DIABETES: La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre).

- ✓ La diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina.
- ✓ La diabetes de tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto) tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.
(Salud, 2016)

DISPAREUNIA: dolor durante la penetración de genitales masculinos y femeninos, o coito doloroso. (Montis, 2008)

EDEMA: hinchazón de los tejidos blandos debida a la acumulación de líquido en el compartimento intersticial. El aumento del volumen por la retención de sodio y agua conlleva la aparición de edemas, generalmente en las extremidades inferiores y el abdomen. (medynet, 2017)

ENDOMETRIOSIS: es una enfermedad ginecológica benigna en la que la mucosa uterina (endometrio) se encuentra fuera de la cavidad interna del útero, por ejemplo, en la musculatura uterina o totalmente fuera del útero en otros órganos. (Pedrero, 2012)

FALLA CARDIACA: El *American College of Cardiology/American Heart Association* propone definir la falla cardíaca como un síndrome clínico complejo que resulta de algún desorden cualquiera, ya sea de tipo estructural o funcional del corazón, que altera su capacidad de llenado o de eyección de sangre. (MD, 2017)

FATIGA: Fatiga es la sensación de agotamiento o dificultad para realizar actividades físicas o intelectuales cotidianas. La fatiga es un síntoma y, por tanto, una sensación

subjetiva que aprecia el individuo que puede ser expresada o referida de muy diversas maneras. (J., 2002)

FIBRINÓLISIS: es el proceso por el cual se destruye la fibrina (lisis). La fibrinólisis es indispensable para eliminar la fibrina (proteína filamentosa que interviene en el proceso de coagulación). Si la fibrina estuviera presente en excesiva cantidad podría provocar la formación de un trombo o piedra en la circulación con un riesgo de trombosis venosa (flebitis) o arterial (isquemia) con lo que ello supondría. La fibrinólisis interviene después de la coagulación. Sin embargo, en ciertas patologías como una cirrosis, por ejemplo, la fibrinólisis puede ser excesiva y provocar hemorragias. (salud.ccm.net, 2017)

HIPERANGROGENISMO: son aquellas circunstancias en las que la acción biológica de los andrógenos está aumentada. En las mujeres se traduce en una serie de afecciones que van desde el simple hirsutismo hasta la franca virilización, acné y seborrea, alopecia, anovulación, además de ser precursor de graves problemas cardiovasculares y metabólicos. (Toda, 2002)

HIPERTENSION ARTERIAL: La presión arterial es la medida de la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias a medida que el corazón palpita. Esta fuerza varía durante todo el día, dependiendo de la actividad física, el efecto de algunos alimentos, de medicamentos que esté consumiendo, entre otros. Las cifras de presión arterial (PA) persistentemente elevadas, iguales o superiores a 140/90mmHg. (Colciencias, 2013)

HIPERPLASIA: es un aumento en el número de células en un órgano o tejido. Aunque este proceso es a menudo inofensivo y, a veces incluso beneficioso, también puede ocurrir en relación con varias enfermedades. (hiperplasia.org, 2015)

HIPOESTROGENISMO: Situación clínica derivada de la disminución de la tasa circulante de estrógenos. Ocurre en los cuadros de hipogonadismo femenino y cursa con una disminución del desarrollo mamario, sequedad vaginal y sofocos. (Clinica Universidad de Navarra, 2015).

HIPOFISIS: La hipófisis o glándula pituitaria mantiene relaciones complejas con numerosos elementos vasculares y nerviosos, entre los que destacan por su importancia clínica, el círculo arterial del cerebro (polígono de Willis), el quiasma óptico y los elementos del seno cavernoso. La hipófisis está limitada por el canal óptico y el tubérculo pituitario por la parte delantera, la lámina cuadrilátera del esfenoides en la zona trasera y por las caras laterales de la duramadre del esfenoides, que forman la pared interna del seno cavernoso. (RUIZ, 2014)

HIPERCOLESTEROLEMIA: (colesterol elevado en sangre) es asintomática y solo se puede diagnosticar mediante un análisis de sangre. El colesterol alto provoca arterosclerosis, la cual, a nivel del corazón, se traduce en riesgo de enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina). (Rodelgo, 2016).

HIPERPROLACTINEMIA: Se define como la elevación persistente de los niveles circundantes de prolactina por arriba del nivel superior normal, habitualmente 20- 25 ng/ml (888-1.110pmol/L) (general, 2013)

ICTERICIA: Se conoce como ictericia a la coloración amarillenta de la piel, las mucosas o los ojos debido a una alta concentración de bilirrubina en la sangre. Así, las cifras normales de bilirrubina son 0,3-1 mgr/dl, mientras que la ictericia se detecta cuando los niveles séricos son mayores a 2 mgr/dl. (Cuesta, 2014)

INDICE DE MASA CORPORAL: El IMC o Índice de Masa Corporal es una medida que señala si determinada persona tiene o no sobrepeso además de señalar cuál debería ser su peso ideal para mantener una salud óptima. El IMC sirve como referente para personas entre 20 y 65 años. (salud.ccm.net, 2017)

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: La definición de consenso internacional actual dice que el termino infarto agudo de miocardio debe usarse cuando haya evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica. (Ph. Gabriel Steg (Moderador) (Francia), 2011)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (MEDICAMENTOSAS): Se da por la administración simultánea de dos o más fármacos. Son interacciones entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico (interacciones farmacodinámicas). Estas interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción (interacciones farmacocinéticas) (Brumos, 2011- 2012)

MASTALGIA: Es el término médico que se emplea para denominar al dolor que se presenta en las glándulas mamarias (onmeda, 2011)

MENOPAUSIA: La OMS define la menopausia natural como: "cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas". Actualmente la edad media de presentación se establece en $48,5 \pm 3,8$ años (fisterra , 2012)

OVARIECTOMÍA: es la extirpación quirúrgica de los ovarios, la parte del aparato reproductor de la mujer que almacena y libera óvulos para la fecundación y produce las hormonas sexuales femeninas.

PERIMENOPAUSIA: Significa sobre o alrededor de la menopausia. Empieza al mismo tiempo que la transición a la menopausia y termina un año después del último periodo menstrual. (Alvarado García, 2015)

PERFIL FÁRMACOTERAPÉUTICO: Es la relación de los datos referentes a un paciente, su tratamiento farmacológico y su evolución, realizada en el servicio farmacéutico, con el objeto de hacer el seguimiento farmacológico que garantice el uso seguro y eficaz de los medicamentos y detecte los problemas que surjan en la farmacoterapia o el incumplimiento de la misma. (resolucion 1403, 2017)

POSMENOPAUSIA: Periodo que inicia a partir del año de la ausencia de la menstruación hasta el fin de la vida. (Alvarado García, 2015)

PREMENOPAUSIA: es el período que corresponde a un año antes de la menopausia. Durante este período empiezan a aparecer los síntomas hormonales, biológicos y clínicos que anuncian la llegada de la menopausia. Durante la premenopausia se produce un

enlentecimiento progresivo de la actividad de los órganos reproductores. (salud.ccm.net, 2016)

PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM): Aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. (consenso, 2007)

PROLACTINA : es una hormona producida por una glándula llamada hipófisis. En la mujer interviene en el desarrollo de las glándulas mamarias, en la producción de leche materna, y su secreción permite mantener la interrupción de las menstruaciones mientras dura la lactancia. (salud.ccm.net, 2017)

REACCIÓN ADVERSA: Es cualquier respuesta a un fármaco que sea perjudicial, involuntaria y que se presente a las dosis utilizadas en el hombre como profilaxis, diagnóstico o tratamiento, excluyendo la no consecución del propósito deseado. El término reacción adversa implica una relación causal con el fármaco. (Organización Mundial de la Salud. (M, 2013)

RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM): Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. (consenso, 2007)

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: práctica profesional en la cual el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe

proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el mismo paciente y con los demás profesionales del sistema de salud con el objetivo de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. (consenso, 2007)

SÍNDROME CLIMATÉRICO: Conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y posmenopausia, incluye los síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, alteraciones psicológicas y atrofia genital. (Alvarado García, 2015)

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:(THS); mecanismo que restablece el nivel de estrógenos en el organismo femenino que carece de ellos, a fin de recuperar el equilibrio endocrino perdido y disminuir o eliminarlas manifestaciones dependientes de esa insuficiencia, que pueden aparecer en diferentes momentos de la vida. (Dra. Lissetti Padró Suárez, 2004)

TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA: Inicia con variaciones en la duración del ciclo menstrual y con un aumento de la hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés), sin incremento de la hormona luteinizante (LH); termina con la ausencia de la menstruación por 12 meses. (Alvarado García, 2015)

ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AF: Atención farmacéutica.

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

ECV: Enfermedad cardiovascular.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

IMC: Índice de masa corporal.

INS: Instituto nacional de salud.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LH: Hormona luteinizante

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONS: Observatorio nacional de salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PAF: Programa de atención farmacéutica.

PRM: Problemas relacionados con medicamentos.

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación.

THS: Terapia hormonal sustitutiva.

LISTADO DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1 Criterios de inclusión PAF | 79 |
| Tabla 2 Diagnostico de inclusión para PAF, según código CIE 10..... | 80 |
| Tabla 3 Criterios de exclusión al PAF..... | 81 |
| Tabla 4 Diagnostico de exclusión al PAF, según código CIE 10..... | 83 |
| Tabla 5 Caracterización de la población piloto | 96 |
| Tabla 6 Caracterización de la población piloto por grupo etario..... | 97 |

LISTADO DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 Etapas de la menopausia | 39 |
| Figura 2: Modelo de Markov para evaluar la probabilidad de transición en las pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial | 92 |
| Figura 3: número de pacientes mujeres que están con suplementación hormonal sustitutiva e hipertensión arterial que puedan pasar de un estado a otro en base al hospital amor de patria. | 93 |
| Figura 4 Esquemas de tratamiento para los estados transitorios de las patologías descritas en el modelo de Markov..... | 95 |
| Figura 5 Caracterización de las pacientes con suplementación hormonal e hipertensión arterial concomitante con diabetes mellitus no insulino dependiente en el hospital Amor de Patria año 2015. | 96 |
| Figura 6: Rango de edades de las pacientes con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No Insulino dependiente en el Hospital Amor de Patria año 2015. | 98 |

LISTA DE DIAGRAMAS

| | |
|--|----|
| Diagrama 1 Metodología | 75 |
| Diagrama 2 Algoritmo de ingreso en el PAF para pacientes en estado de menopausia con Terapia Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial..... | 83 |
| Diagrama 3 Revisión bibliográfica..... | 85 |
| Diagrama 4 Algoritmo del método DADER para mujeres con Suplementación Hormonal e Hipertensión arterial | 88 |

LISTADO DE ANEXOS

ANEXO 1 Guía de atención farmacéutica

ANEXO 2 Algoritmos Método DADER

ANEXO 3 Formato primera entrevista

ANEXO 4 Formato de medicamentos prescritos

ANEXO 5 Formato de estado de situación

ANEXO 6 Formato de intervención farmacéutica

ANEXO 7 Algoritmo de Naranjo

ANEXO 8 Algoritmo de Fallo Terapéutico

ANEXO 9 Formato FOREAM

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCION | 23 |
| 2. PLANTEAMIENTO PROBLEMA: | 26 |
| 3. JUSTIFICACION | 31 |
| 4. ANTECEDENTES | 36 |
| 5. MARCO TEORICO | 38 |
| 5.1 MENOPAUSIA | 38 |
| 5.2 FISILOGIA DE LA MENOPAUSIA | 38 |
| 5.3 HORMONAS SEXUALES | 40 |
| 5.4 FISIOPATOLOGIA DE LA MENOPAUSIA | 42 |
| 5.5 SINTOMAS | 44 |
| 5.5.1 SÍNTOMAS GENITOURINARIOS | 44 |
| 5.5.2 ATROFIA VAGINAL | 44 |
| 5.5.3 SANGRADO UTERINO ANORMAL | 45 |
| 5.5.4 SINTOMAS VASOMOTORES | 45 |
| 5.5.5 SINTOMAS CARDIOVASCULARES | 46 |
| 5.5.6 SINTOMAS OSTEOMUSCULARES | 46 |
| 5.5.7 SINTOMAS PSICOLOGICOS | 46 |
| 5.6 DIAGNOSTICO | 47 |
| 5.7 EXAMENES DE DIAGNOSTICO DE LA MENOPAUSIA | 47 |
| 5.8 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO | 49 |
| 5.8.1 ESTRÓGENOS | 49 |
| 5.8.2 VALERATO DE ESTRADIOL | 51 |
| 5.8.3 ESTROGENOS CONJUGADOS | 56 |
| 5.8.4 PROGESTÁGENOS | 59 |
| 5.8.5 PROGESTERONA MICRONIZADA | 60 |
| 5.8.6 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA | 63 |
| 5.8.7 TIBOLONA | 66 |
| 5.9 CONTRAINDICACIONES DE LA THS | 70 |
| 6. OBJETIVOS | 74 |
| 6.1 OBJETIVO GENERAL: | 74 |
| 6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS: | 74 |
| 7. METODOLOGIA | 75 |
| 7.1 TIPO DE ESTUDIO | 75 |

| | |
|--|-----|
| 7.2 DISEÑO DEL MODELO DE SIMULACIÓN DE MARKOV | 76 |
| 7.3 DISEÑO DEL MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA..... | 76 |
| 7.3.1 DEMANDA INDUCIDA: | 77 |
| 7.3.2 OTROS PROFESIONALES DE LA SALUD..... | 77 |
| 7.4 PROTECCION ESPECÍFICA | 79 |
| 7.5 CARACTERISTICAS DE INGRESO AL PROGRAMA DE ATENCION FARMACEUTICA | 79 |
| 7.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION | 79 |
| 7.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 81 |
| 7.5.3 ALGORITMO DE INGRESO AL PROGRAMA DE ATENCION FARMACEUTICA | 83 |
| 7.6 DETECCION TEMPRANA | 84 |
| 8. RESULTADOS Y DICUSION..... | 85 |
| 8.1 REVISION BIBLIOGRAFICA..... | 85 |
| 8.2 DISEÑO DE ACTIVIDADES DE INDUCCION A LA DEMANDA Y EDUCACION | 86 |
| 8.2.1 INDUCCIÓN A LA DEMANDA..... | 86 |
| 8.2.2 PROTECCION ESPECÍFICA | 86 |
| 8.2.3 DETENCION TEMPRANA | 86 |
| 8.3 DISEÑO DE ACTIVIDADES PROTECCIÓN ESPECÍFICA (METODO DADER) | 88 |
| 8.4 DISEÑO DE LA GUIA DE ATENCION FARMACEUTICA BASADA EN ESTDOS DE SITUACION. ... | 89 |
| Ver (ANEXO 1)..... | 89 |
| 8.5 CONSTRUCCION DE UN MODELO DE SIMULACION DE EVENTO DISCRETO (MODELO DE MARKOV) | 91 |
| 8.6 OBTENCION DE LA POBLACION CON DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION ARTERIAL | 94 |
| 8.7 ADAPTACIÓN DE UN MODELO DE COHORTE DINAMICA | 94 |
| 8.8 ALGORITMO DE LOS ESTADOS DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD | 99 |
| 8.9 DOCUMENTACION | 99 |
| 9. CONCLUSIONES | 100 |
| 10. SUGERENCIAS..... | 101 |
| 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 102 |

1. INTRODUCCION

En la menopausia se producen una gran variedad de manifestaciones clínicas que incluyen síntomas vasomotores, psíquicos, atrofia urogenital, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, manifestaciones que tendrían su efecto en la calidad de vida de la mujer. (José Urdaneta M. MSc 1, 2010)

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que afectan a su calidad de vida. Asimismo, la menopausia y posmenopausia se han relacionado, no siempre con una base epidemiológica sólida, con diversos síntomas y procesos crónicos. Esta situación ha llevado a que algunas mujeres y profesionales tengan una visión negativa de la menopausia y se haya medicalizado en exceso esta etapa de la vida. (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2004)

Por otro lado, se ha de plantear la menopausia, al igual que otros aspectos de la atención farmacéutica, desde una óptica biopsicosocial. Desde esta perspectiva, se ha de tener en cuenta que la mayoría de los cambios que se producen en el organismo son los esperados con el paso de los años. Asimismo, alrededor de la edad en la que ocurre la menopausia, también se dan otros acontecimientos personales, familiares y laborales del ciclo vital de la mujer, que pueden influir en su calidad de vida. (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2004)

La menopausia es una etapa muy importante ya que en ella convergen una serie de factores de riesgo que pueden agudizarse. Cerca del 60% de las mujeres menopáusicas tienen una enfermedad crónica y son las enfermedades cardiovasculares (ECV) las principales causas de morbilidad y mortalidad a partir de esta época, lo cual podría estar relacionado con los cambios metabólicos que ocurren durante la transición de un estado pre a uno post menopáusico. (Sara Rojas J.a, 2014)

Los trastornos de la menopausia pueden ser evitados y combatidos administrando terapia de reemplazo hormonal sustitutivo, que tradicionalmente se ha considerado beneficiosa para la prevención de la osteoporosis y de las enfermedades cardiovasculares.

Se denomina Terapia de Reemplazo Hormonal Sustitutivo (TRH) al empleo de dosis reducidas de estrógenos y progestinas, en distintos esquemas y a través de distintas vías de administración, para controlar los síntomas propios de la menopausia femenina y para prevenir o tratar enfermedades crónicas derivadas de la ausencia prolongada de la función ovárica. (M., 2006)

Las Progestinas son preparadas sintéticos con actividad similar a la de la progesterona natural. En TRH, la adición de progestinas tiene como único objetivo proteger el endometrio de la proliferación exagerada que sucede con el uso prolongado de estrógenos. (M., 2006)

Los estrógenos se utilizan en la THR para paliar los síntomas vasomotores y la atrofia vaginal. Sin embargo, en las alteraciones psicológicas no presentan un efecto importante. (Sagrario Martin-Aragon, 2009)

El presente trabajo propone la creación de un programa de atención farmacéutica (PAF) en pacientes en estado de menopausia con diagnóstico de hipertensión arterial concomitante con diabetes mellitus no insulino dependiente de una institución de alta complejidad en Colombia, partiendo de la caracterización de la población y basado en el método DADER, con el fin de disminuir efectos adversos, aumentar adherencia a la farmacoterapia y evitar interacciones.

2. PLANTEAMIENTO PROBLEMA:

La Atención Farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Este concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care) se desarrolla a partir de los autores Hepler y Strand de las Universidades de Florida y Minnesota en U.S.A., en el cual proponen su definición: Atención Farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: curación de la enfermedad, eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y prevención de una enfermedad o de una sintomatología. (Faus, 2000)

Dentro de los servicios que engloba el concepto de Atención Farmacéutica se encuentra el de Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado definido en el documento de Consenso de Atención Farmacéutica emitido por el Ministerio de Sanidad Español como: “Práctica Profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los Medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de los Problemas Relacionados con la Medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”. (Pérez, 2007)

El Observatorio Nacional de Salud (ONS) del Instituto Nacional de Salud (INS) está encargado de generar evidencia para la toma de decisiones y la implementación de políticas públicas con impacto positivo en la situación de salud de los colombianos, a partir del análisis de la información oficial en salud, con base en el modelo de carga de enfermedad de la Universidad de Washington y el análisis de las desigualdades en salud entre grupos poblacionales.

El Observatorio Nacional de Salud (ONS) presenta un análisis de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en Colombia durante el periodo 1998-2011. El grupo de enfermedad cardiovascular incluye la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hipertensiva y enfermedad reumática crónica; los dos primeros eventos corresponden a la primera y tercera causa de muerte en Colombia, respectivamente, por lo que la posibilidad de su intervención con una política pública puede llegar a tener un gran impacto en la salud pública. (Clara Lucia Delagdo Murillo, INS, 2013)

Se evidencia que actualmente en Colombia no existe ningún programa de atención farmacéutica para mujeres con menopausia la cual descrita por la OMS define la menopausia natural como: "cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas". Actualmente la edad media de presentación se establece en $48,5 \pm 3,8$ años., las cuales están más propensas a padecer hipertensión arterial concomitante diabetes Mellitus No insulino dependiente. (Fisterra, 2012)

La enfermedad cardiovascular es causa de morbilidad y mortalidad en la mujer sobre todo cuando alcanza la menopausia. Los mecanismos fisiopatológicos y neurohormonales varían con respecto al hombre lo cual ha dado lugar a pensar que los estrógenos juegan un papel cardioprotector. Sin embargo, los factores de riesgo asociados como obesidad, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo están en aumento exponencial. (Catalina Lomelí, 2008)

Dado a que en la actualidad en Colombia no existe ninguna intervención directa del químico farmacéutico en el grupo interdisciplinar donde se le realice un seguimiento farmacoterapéutico, se hace necesaria la creación de una propuesta de un programa en atención farmacéutica en mujeres en estado de menopausia con diagnóstico de Hipertensión arterial concomitante con Diabetes mellitus no insulino dependiente, donde el químico farmacéutico realice un seguimiento y una adecuada educación acerca del uso de los distintos fármacos utilizados en esta patología.

Aunque las enfermedades cardiovasculares siguen siendo más frecuentes en el hombre, el aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la mujer, sobre todo en la menopausia, está incrementando la frecuencia de trastornos cardiacos y del sistema cardiovascular en la población femenina. A este respecto, diversos estudios epidemiológicos han puesto de relieve que un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30 en la población femenina menopáusica, aumenta tres veces el riesgo de padecer Diabetes Mellitus No insulino dependiente, casi dos veces el de tener hipertensión arterial y 1,5 veces el de sufrir una dislipidemia, principales factores de riesgo cardiovascular.

La verdadera importancia de los factores que influyen en el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas está lejos de determinarse con exactitud y total certeza. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos por deficiencia estrogénica es un componente del riesgo cardiovascular, sin embargo efectos directos de los cambios hormonales sobre la distribución de la grasa corporal, la acción de la insulina, la pared arterial y la fibrinólisis pueden impactar en la salud de las mujeres. Estos factores contribuyen a incrementar la prevalencia de síndrome metabólico en la posmenopausia, el cual, asociado al empeoramiento del perfil metabólico, puede contribuir al riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares con mayor frecuencia y severidad.

Los cambios anteriormente descritos durante la menopausia a nivel metabólico nos orientan a reconocer la importancia de identificar aquellas mujeres que desarrollan rasgos de síndrome metabólico, las cuales deberían ser tratadas en forma temprana e integral con el fin de reducir el riesgo de ECV. Dichas intervenciones varían desde modificaciones del estilo de vida hasta la implementación de medidas farmacológicas, las cuales deben ir siempre dirigidas al mejoramiento de la salud y de la calidad de vida de las mujeres en menopausia.

(Sara Rojas J.a, 2014)

Los elementos básicos de un Servicio MTM (Medication Therapy Management) administración de farmacoterapia, es diseñado para mejorar la colaboración entre los farmacéuticos, médicos y otros profesionales de la salud; mejorar la comunicación entre los pacientes y su cuidado de la salud en equipo; y optimizar el uso de medicamentos para mejorar los resultados del paciente. La administración de farmacoterapia (MTM) servicios



descritos en este modelo la autonomía de los pacientes a tomar un papel activo en la gestión de sus medicamentos. Los servicios dependen de los farmacéuticos que trabajan en colaboración con los médicos y otros profesionales de la salud a optimizar el uso de medicación de acuerdo con la evidencia basada en las directrices. (Foundation, 2008)

3. JUSTIFICACION

Es un derecho fundamental el servicio de salud para cada una de las mujeres que se encuentre en estado menopaúsico ya que ellas tienen el derecho de recibir un servicio de salud de manera oportuna, eficaz y con calidad para la preservación, el mejoramiento y la promoción de la salud, apoyándose en los diferentes profesionales de la salud; ejerciendo una adecuada inspección y un adecuado seguimiento de la evolución de los cambios en estas pacientes durante esta etapa.

Los recursos económicos que van dirigidos a la salud son cada vez más escasos, aunque cada vez se gasta más en salud, la necesidad tiende a ser ilimitada, por esta razón y es evidente la necesidad actual frente a este grupo de mujeres. (A. G. U., 2015)

Por lo mencionado anteriormente se hace de vital importancia la intervención del químico farmacéutico dentro del grupo interdisciplinario que le da manejo a estas mujeres, para el correcto uso de la farmacoterapia en los diferentes trastornos hipertensivos, además de ser el encargado de la investigación, educación y orientación a estas pacientes sobre el uso racional de los fármacos, con el fin de evitar o disminuir la morbimortalidad asociada a los medicamentos, ya sea por problemas relacionados con medicamentos (PRM) o por resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Por consiguiente nace la necesidad de organizar una propuesta para la creación de un programa de atención farmacéutico en mujeres en estado de menopausia con diagnóstico de Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus no Insulinodependiente; acorde con:

- ✓ Ley 212 de 1995 por medio de la cual se define al Químico farmacéutico como un profesional universitario del área de la salud cuya formación universitaria lo

capacitará para ejercer actividades profesionales en el desarrollo, preparación, producción, control y vigilancia de los procesos y productos mencionados en el artículo 1º y en las actividades químicas farmacéuticas que inciden en la salud individual y colectiva. (ley 212, 1995)

- ✓ Decreto 2200 de 2005 donde se define la atención farmacéutica como la asistencia a un paciente o grupos de pacientes, por parte del Químico Farmacéutico, en el seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico, dirigida a contribuir con el médico tratante y otros profesionales del área de la salud en la consecución de los resultados previstos para mejorar su calidad de vida. (social M. d., Decreto 2200, 2005)
- ✓ Modelo integral de atención en salud (MIAS). Tiene como estrategia mejorar la calidad del servicio, efectividad de las intervenciones y establecer continuidad asistencial. La Hipertensión arterial y la diabetes se ubican en la ruta crónica. (Dr. Alejandro Gaviria Uribe, 2015)
- ✓ Resolución 412 de 2000 La cual establece las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica, detección temprana y atención de enfermedades de interés en salud pública. (Salud, 2000).

La cual se encuentra dividida en tres etapas:

- Inducción a la demanda
- Detección temprana
- Protección específica

- ✓ Decreto 780 de 2016 La cual establece que El Ministerio de Salud y Protección Social es la cabeza del Sector Administrativo de Salud y Protección Social y tendrá como objetivos, dentro del marco de sus competencias, formular, adoptar, dirigir, coordinar, ejecutar y evaluar la política pública en materia de salud, salud pública, promoción social en salud, así como, participar en la formulación de las políticas en materia de pensiones, beneficios económicos periódicos y riesgos laborales, lo cual se desarrollará a través de la institucionalidad que comprende el sector administrativo. (social M. d., 2016)
- ✓ Resolución 1403 de 2007 La presente resolución tiene por objeto determinar los criterios administrativos y técnicos generales del Modelo Gestión del Servicio Farmacéutico y adoptar el Manual de condiciones esenciales y procedimientos del Servicio Farmacéutico. (social M. d., Resolucion 1403, 2007)

Este estado de salud el cual es la menopausia lleva a la pérdida de un gran número de funciones de la vida diaria de quienes la padecen, lo cual afecta en mayor o menor grado, las cuales pueden presentar amenorrea, infertilidad, Síntomas vasomotores, atrofia urogenital y efectos sobre la sexualidad. Todo esto lleva a que las mujeres que entran a la menopausia presentan diferentes cambios uno de los cuales es el de disminuir su calidad de vida como mujer, es por ello que resultan valioso desarrollar un programa en el que se identifiquen las alternativas terapéuticas que contribuyan a la calidad de vida del mayor número de mujeres en este estado. (Cheng-Hsiang Chou a, 2013)

Las políticas de salud pública deben abordar la hipertensión porque es un factor importante de la carga de morbilidad. Las intervenciones deben ser asequibles, sostenibles y eficaces.

En este sentido, no son recomendables los programas verticales que se centran únicamente en la hipertensión. Los programas que abordan el riesgo cardiovascular general deben formar parte integral de la estrategia nacional de prevención y control de las enfermedades no transmisibles. (Acosta, 2005)

Se ha comprobado que los sistemas de salud más eficaces para mejorar la salud y la equidad organizan sus servicios sobre la base del principio de cobertura sanitaria universal. Estos programas promueven acciones en la esfera de la atención primaria dirigidas a todo el espectro de determinantes sociales de la salud; equilibran la prevención y la promoción de la salud con las intervenciones curativas, y ponen el énfasis en el primer nivel de la atención con mecanismos de coordinación apropiados. (Acosta, 2005)

Contar con personal sanitario competente y capacitado en todos los niveles de la atención es esencial para el éxito de los programas de atención en salud. Los profesionales sanitarios pueden aumentar los conocimientos sobre la menopausia y otro factor importante como la hipertensión arterial en un grupo específico de población como el de mujeres. Esto puede incluir hasta programas de educación para la salud en el lugar de trabajo o diálogos informativos con los responsables de la formulación de políticas sobre cómo influyen las condiciones de vida y los comportamientos poco saludables en la menopausia y en la presión arterial.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia al tratamiento como el cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo. En los países desarrollados, sólo el 50% de los pacientes crónicos cumplen con su tratamiento;

cifras que inclusive se incrementan al referirnos a determinadas patologías con una alta incidencia. (M, 2013)

Por lo tanto la no adherencia no debe ser vista como el problema del paciente; es responsabilidad del personal sanitario ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento y a utilizar adecuadamente los medicamentos prescritos para mejorar sus efectos.

El problema del incumplimiento del tratamiento tiende a aumentar a medida que lo hace la carga mundial de enfermedades crónicas. En conjunto, las enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes el cual representa el 54% de la carga mundial de morbilidad en 2001, y se prevé que superarán el 65% en 2020. (M, 2013)

La deficiente adherencia al tratamiento puede adoptar diversas formas: dificultades para iniciarlo, suspensión prematura o abandono, cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, el que puede manifestarse como errores de omisión, de dosis, de tiempo, de propósito (equivocación en el uso de uno u otro medicamento), la inasistencia a consultas e interconsultas, la ausencia de modificación de hábitos y estilos de vida necesarios para el mejoramiento de la enfermedad y con una acentuada connotación se destaca la práctica de la automedicación. (Silva G, 2005)

4. ANTECEDENTES

La Atención Farmacéutica surge con la necesidad de evaluar y resolver todos aquellos problemas que pueden transcurrir durante y/o posteriormente a un tratamiento farmacoterapéutico; la cual a través de los años ha sufrido numerosos cambios con el fin de acoplarse a las necesidades de los pacientes y su entorno global.

En 1993, la OMS redactó un documento conocido como Informe de Tokio, que examinaba las responsabilidades del farmacéutico con respecto a las necesidades del paciente y de la comunidad, fundamento de la AF. A partir de ese año, la American Society of Pharmacists elaboró toda una serie de guías y recomendaciones sobre la AF estableciendo procedimientos de actuación en materia de AF.

Según la OMS, las acciones de la AF al paciente incluyen, entre otras, la identificación, evaluación y valoración de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), de los síntomas descritos por los pacientes y de las dolencias autodiagnosticadas, y decidir si procede la acción del farmacéutico o si se necesita la colaboración de otros profesionales de la salud, así como iniciar o modificar tratamientos, decidir la acción en colaboración, la preparación y suministro de los medicamentos, el establecimiento de las metas del tratamiento, la puesta en marcha de planes de educación y asesoramiento y la vigilancia de los resultados terapéuticos. (Saldaña, 2006)

En el año 2007 se retomó el concepto PRM debido a la confusión de términos que se fue presentando desde el segundo consenso, para lo cual se realizó un tercer consenso en el que un grupo de expertos llegó al término más apropiado Resultados Negativos asociados a la Medicamentos RNM, definiéndolos como resultados en la salud del

paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados con el uso o desuso de los medicamentos. Además, se vuelve a cambiar la definición de PRM como aquellas situaciones que durante el proceso de uso de medicamentos causan o pueden llegar a causar la aparición de un RNM. (consenso, 2007)

En Colombia mediante la Ley 212 de 1995 se reglamentó la profesión del Químico Farmacéutico y su participación en farmacias de instituciones y entidades que prestan servicios de salud; para el 19 de diciembre de 2003 el Ministerio de Protección Social y la OPS formulan la Política Farmacéutica Nacional, con el propósito de optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos, en el marco del Sistema de Seguridad Social en Salud.

5. MARCO TEORICO

5.1 MENOPAUSIA

La menopausia es el último periodo, que marca el cese (espontáneo o artificial) de la función normal y cíclica del ovario. Se le determina cuando se observa el cese de las menstruaciones por un espacio mayor de un año, consecuencia de la pérdida de la función ovárica. Se correlaciona con la disminución de la secreción de estrógenos, por pérdida de la función folicular. El momento de su presentación está determinado genéticamente y ocurre, en promedio, entre los 45 y 55 años (Salvador, 2008).

5.2 FISIOLOGIA DE LA MENOPAUSIA

El origen del proceso está estrechamente relacionado con el envejecimiento ovárico y su repercusión sobre el eje hipotalámico-hipofisario. En este proceso, que se produce de forma progresiva a partir de los 38 años de edad, se distinguen dos fases sucesivas: la perimenopausia (40-50 años) y la menopausia definitiva. La perimenopausia se caracteriza por una alteración progresiva y fluctuante de las funciones exocrina (ovulaciones inconstantes) y endocrina del ovario (aumento de la relación hormona folículo estimulante [FSH]/17-estradiol). Este período es, por tanto, la consecuencia de una alternancia fisiológica de hiper e hipofunción ovárica.

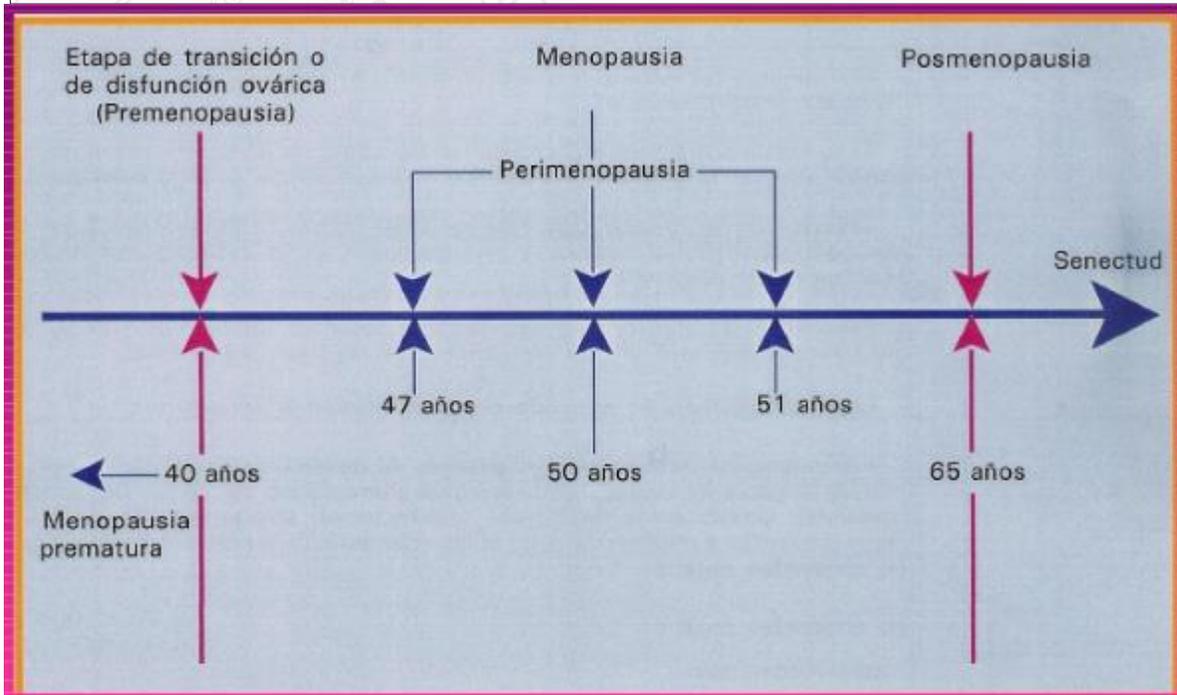


Figura 1 Etapas de la menopausia

De forma secundaria, durante la fase de menopausia, cuando el capital folicular está claramente alterado y no se produce ninguna evolución folicular, la carencia de 17-estradiol y la elevación progresiva de la hormona luteinizante (LH) son detectables en los análisis biológicos. De forma concomitante, la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es estimulada por la inhibición del retrocontrol negativo de las hormonas sintetizadas por las células de la granulosa (inhibina B y 17-estradiol) sobre el hipotálamo. El aumento de la amplitud y de la frecuencia de los pulsos de GnRH potencia la elevación de las gonadotropinas y, en particular, de la LH.

El aumento de las concentraciones endógenas de GnRH y la pérdida del retrocontrol por las hormonas ováricas multiplican por diez la concentración de FSH y por tres la de LH, en comparación con las de la mujer en período de actividad genital. Las concentraciones de

17- estradiol descienden de manera considerable hasta valores inferiores a los de los varones de la misma edad. Además, la progesterona desciende hasta 1 g/dl, y el origen es principalmente suprarrenal. Sin embargo, la secreción hormonal de los esteroides sexuales no es nula en la mujer menopáusica. En este sentido, persiste la secreción de andrógenos, en particular de 4-androstenodiona, por las células de la teca y, sobre todo, por la corteza suprarrenal. Esta hormona se transforma, por aromatización en el tejido adiposo periférico, la piel o el hígado, en estrona.

En la menopausia, la actividad de la aromatasa aumenta y compensa la disminución de los andrógenos ováricos y suprarrenales. Esto conduce a una producción considerable de E1, que desde luego es un estrógeno débil pero se transforma parcialmente en 17- estradiol en varios tejidos, como los de la mama o del útero, gracias a la sulfatasa y la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esta conversión explica la impregnación estrogénica que a veces se observa en la mujer menopáusica. En el aspecto clínico, con la menopausia instaurada se observa una imposibilidad permanente de maduración folicular, cuya consecuencia es la anovulación constante y la amenorrea definitiva. (H. Baffet, 2015)

5.3 HORMONAS SEXUALES

ESTRÓGENOS

Los folículos en los ovarios son los principales responsables de la producción de estrógenos. Por eso a veces los estrógenos también se denominan hormonas foliculares. Estas hormonas sexuales, que se producen cada vez menos durante la menopausia, tienen numerosas funciones en el cuerpo y son importantes durante el ciclo menstrual y

la ovulación, entre otras cosas. Así pues, el grupo hormonal de los estrógenos es importante sobre todo para la reproducción. Entre los estrógenos naturales más importantes se encuentran las hormonas estradiol, estrona y estriol. Estos tres tipos de estrógenos se diferencian entre sí sobre todo por su actividad. El estradiol es el estrógeno más activo, mientras que la estrona solo representa una tercera parte aproximadamente y el estriol hasta una décima parte únicamente de esta actividad. (Rodelgo, 2016)

GONADOTROPINAS

Las gonadotropinas, cuya producción aumenta con el inicio de la menopausia, son un grupo de hormonas sexuales que se producen en el cerebro y desde ahí llegan a la sangre. Entre las gonadotropinas se encuentran la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). La LH y la FSH favorecen la producción de estrógenos en los ovarios.

Hormona folículo estimulante (FSH): la hormona folículo estimulante estimula el crecimiento de los folículos (que contienen los óvulos) en el ovario y favorece su maduración.

Hormona luteinizante (LH): “luteinizar” significa “teñir de amarillo”. El cerebro libera la hormona luteinizante para estimular la ovulación. La LH también favorece la formación del denominado cuerpo lúteo, que surge a partir de los restos de la membrana del óvulo liberado.

En el marco del ciclo menstrual, la combinación de estrógenos, LH y FSH provoca finalmente la ovulación una vez al mes, mediante la cual los ovarios liberan un único óvulo hacia las trompas de Falopio. (Rodelgo, 2016)

Los gestágenos también se denominan hormonas luteinizantes, puesto que son fabricadas por el cuerpo lúteo (esto es, restos de la membrana del folículo que ha liberado el óvulo). Durante la menopausia los ovarios poco a poco van dejando de producir gestágenos. En la mujer sexualmente madura los gestágenos afectan a la mucosa uterina y la preparan para albergar eventualmente un óvulo fecundado. Si un óvulo fecundado consigue anidar en ella se produce el embarazo. Los gestágenos se encargan de que durante el embarazo no maduren más folículos. El gestágeno más importante es la progesterona. Otros gestágenos son el pregnandiol y la pregnenolona. (Rodelgo, 2016)

5.4 FISIOPATOLOGIA DE LA MENOPAUSIA

La menopausia espontánea o natural es consecuencia de la atresia folicular o del agotamiento folicular, de tal modo que no existen folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; por tal motivo, el ovario pierde su función cíclica, desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva de la mujer.

En este periodo, los niveles de estradiol son muy bajos, se produce un gran aumento de la FSH, en menor medida de la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es > 1 . Los valores de FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica.

Los estrógenos secretados por los ovarios después de la menopausia son insignificantes; sin embargo, todas las mujeres siguen teniendo concentraciones perceptibles de estradiol y estrona.

La estrona es el estrógeno más importante en la posmenopausia; se produce por la conversión periférica de la androstendiona (producida en la corteza suprarrenal y en el ovario), el cual se aromatiza en estrógenos, principalmente en el tejido adiposo.

La estrona puede ser capaz de mantener la vagina, la piel, el hueso y en algunos casos reducir la incidencia de bochornos. Si bien el estrógeno de cierto modo puede ser beneficioso, sin embargo, al no existir oposición de progestágenos (por la falta de ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo), puede aumentar la incidencia de hiperplasia y cáncer de endometrio. Las obesas suelen tener una alta concentración de estrógenos circulantes; por tal motivo, están en peligro de sufrir cáncer de endometrio. En contraste, las mujeres delgadas experimentan disminución de los estrógenos circulantes, estando más expuestas a la osteoporosis.

En cuanto a los andrógenos, antes de la menopausia el ovario produce cerca de 50% de la androstendiona y 25% de la testosterona circulante. Después de la menopausia, disminuye la producción total de andrógenos, sobre todo por la caída de la producción ovárica. Sin embargo, también disminuye la producción en la suprarrenal. Aún cuando en la mujer posmenopáusicas se producen menos andrógenos, ellos se vuelven más activos, debido a la falta de oposición de los estrógenos.

La menopausia, en general, es diagnosticada en forma retrospectiva, luego de ocurrida la amenorrea por un año, observándose adicionalmente los signos de hipoestrogenismo y, cuando fuera necesario, confirmándose con el aumento de la hormona estimulante del folículo (FSH > 40 UI/L). (Salvador, 2008)

5.5 SINTOMAS

5.5.1 SÍNTOMAS GENITOURINARIOS

Hay una relación causal entre la deficiencia de estrógenos y las alteraciones del tracto urinario inferior. El origen embriológico común de la vulva, vagina, vejiga, trigono y uretra, explica que todos ellos tengan gran cantidad de receptores estrogénicos, y por tanto compartan la atrofia y otras alteraciones consecuentes a disminución en los niveles de estrógenos y progesterona. La ausencia de estrógenos permite que disminuyan los estímulos tróficos; que afectan al tejido conectivo comprometiendo las fibras elásticas y colágenas. Estas alteraciones llevan complicaciones y síntomas relacionados con la atrofia vaginal y alteraciones en el tracto urinario. (Cetina, 2006)

5.5.2 ATROFIA VAGINAL

Los estrógenos estimulan el crecimiento y desarrollo del epitelio vaginal, permitiendo que permanezca grueso húmedo y blando. La atrofia vaginal se produce por la importante reducción de estrógenos, justo antes de la última menstruación. Clínicamente se hace aparente por el delgado, pálido y seco epitelio vaginal. La vagina, se estrecha y acorta. Los labios mayores y menores se adelgazan y encogen y el clítoris se expone más de lo habitual, disminuyendo su sensibilidad. (Cetina, 2006).

5.5.3 SANGRADO UTERINO ANORMAL

El sangrado uterino irregular es un síntoma común en las mujeres en la transición de la menopausia. En los 8 años anteriores a la menopausia hay una desviación del patrón usual, generalmente con aumento en el intervalo de los ciclos aunque en algunas mujeres se acortan. En la transición a la menopausia hay fluctuaciones hormonales, lo que explica la variabilidad de los ciclos menstruales. Los niveles de estradiol e inhibina A se mantienen en niveles semejantes a los que se encuentran en edad reproductiva hasta poco antes de la menopausia. (Cetina, 2006)

5.5.4 SINTOMAS VASOMOTORES

Los bochornos son el síntoma más común de la menopausia y los primeros años de la posmenopausia, Aunque su causa es desconocida, se cree resultan de la disminución de los niveles de estrógenos y progesterona, lo que induce labilidad en el centro termorregulador del hipotálamo. La vasodilatación periférica resultante puede ser repentina y errática causando elevación de la temperatura de la piel con sensación de bochorno y sudoración profusa de la parte superior del cuerpo. Cuando aparecen durante la noche se le conoce como sudores nocturnos y se asocian con breves pero repetidas interrupciones del sueño. (Cetina, 2006).

5.5.5 SINTOMAS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la arteriopatía coronaria y la enfermedad vascular cerebral, son un problema de salud pública hoy en día; producen más de 50% de todas las defunciones, Uno de los factores de riesgos cardiovasculares más reconocidos después de la menopausia es el hipoestrogenismo. Aunque la hipoestrogenemia es al parecer un factor de primer orden que contribuye a la enfermedad cardiovascular en la mujer, otros riesgos modificables, como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la hipercolesterolemia, el sedentarismo, pueden tener la misma importancia. (Salvador, 2008)

5.5.6 SINTOMAS OSTEOMUSCULARES

Se conoce mucho de la asociación entre el climaterio, la menopausia y la aparición de síntomas osteomusculares, como dolor, cansancio y agotamiento muscular. Lo que sí es claro es que antes de la menopausia la tasa de pérdida del tejido óseo total por año es menor al 1%; sin embargo, después de ella, esta tasa se incrementa hasta 5% por año. Este cambio está francamente relacionado a la deficiencia de estrógenos. Si bien la osteoporosis es de causa multifactorial, la falta de estrógenos es un condicionante muy importante. (Salvador, 2008)

5.5.7 SINTOMAS PSICOLOGICOS

Incluyen humor depresivo, irritabilidad, disminución de la autoconfianza, ansiedad, etc. Su expresión depende en gran parte de factores socioculturales e individuales, no obstante, los estrógenos afectan la síntesis de neurotransmisores así como el número y sensibilidad de sus

receptores, lo cual puede participar en su patogenia. El tratamiento con estrógenos mejora la sensación de bienestar y la calidad del sueño, en gran parte debido a la mejoría de los síntomas vasomotores. (A. B.-F. , 2003)

5.6 DIAGNOSTICO

El comienzo de la perimenopausia y su evolución hasta completarse el fallo ovárico varía de una mujer a otra. La frecuencia de los síntomas también es muy variable, habiendo mujeres que nunca experimentaron ninguno hasta otras que les altera completamente su calidad de vida. Los más comunes son la inestabilidad vasomotora, junto a cambios de humor, insomnio, disminución de la libido y cese de la menstruación o menstruaciones irregulares, hasta atrofia vaginal. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar. En este proceso participa el médico de Atención Primaria, quien realizará una detallada historia clínica y exploración física. La valoración hormonal y del riesgo cardiovascular correspondería al especialista de endocrinología o cardiología, y los exámenes complementarios (citología vaginal, ecografía ginecológica, etc.) serían efectuados por el ginecólogo. Las alteraciones mentales o cognitivas coincidentes con la menopausia deben ser valoradas por el psiquiatra o el neurólogo.

5.7 EXAMENES DE DIAGNOSTICO DE LA MENOPAUSIA

➤ EXPLORACIÓN FÍSICA

- ✓ Postura (signos relacionados con cambios osteoporóticos), flexibilidad, tono muscular, coordinación, talla y proporciones corporales.

- ✓ Índice de masa corporal, composición corporal y perímetro de la cintura, así como medida de la presión arterial y electrocardiograma.
- ✓ Examen de mamas.
- ✓ Examen pélvico: tamaño y forma del útero y anejos, mucosa y pared vaginal, integridad del suelo pélvico.

➤ LABORATORIO

Además de determinar los metabolismos hidrocarbonado y lipídico, y pruebas de función renal y hepática, podrían determinarse algunos valores hormonales:

- ✓ FSH y LH: La FSH es clave para el diagnóstico de menopausia. La disminución de la función ovárica lleva consigo el incremento gradual de los valores de FSH, que llega a cifras por encima de 40 mU/ml. En la perimenopausia está elevación es intermitente. En cuanto a la LH las modificaciones son menos significativas y estables.
- ✓ Estrógenos: Los valores de estradiol son bajos, alcanzan niveles por debajo de 30 pg/ml; mientras los valores de estrona van tomando cada vez mayor presencia.
- ✓ Otras hormonas: En mujeres en edad perimenopáusica con signos de deficiencia de estrógenos y valores normales o bajos de FSH, debería medirse prolactina, porque la hiperprolactinemia podría suprimir la producción de gonadotropinas. La determinación de progesterona no es de utilidad en esta etapa. En presencia de síntomas de hiperandrogenismo podría ser de utilidad la determinación de andrógenos en suero (testosterona, testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfato), y quizás también en disminución de la libido. La medida de TSH es de

interés dada la relativa frecuencia de hipotiroidismo llegados a estas edades. (A. B.- F. , 2003)

5.8 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La prevención de las manifestaciones clínicas asociadas a la menopausia debe empezar años antes, las medidas preventivas iniciadas a esta edad podrían ser insuficientes aunque necesarias. Estas medidas deben incluir el estímulo de hábitos de vida saludables, como son abandonar el hábito tabáquico, moderar el consumo de alcohol, una alimentación equilibrada, pobre en grasas y dulces para controlar el peso, y rica en calcio y vitamina D, evitar el sedentarismo mediante la práctica de ejercicio físico diario, pasear por lugares soleados y procurar llevar una vida sexual, familiar y socialmente satisfactoria. Además, es necesario seguir las revisiones ginecológicas periódicas, establecidas en los programas de detección precoz del cáncer de mama, cérvix y endometrio.

5.8.1 ESTRÓGENOS

Existen especialidades farmacéuticas disponibles para su administración oral, transdérmica e intravaginal. Los más utilizados por vía oral son los estrógenos equinos conjugados, el valerato de estradiol y el estradiol micronizada. Sufren un efecto de primer paso hepático, en que el 35-95% se metaboliza a estrona-3-glucurónido, un metabolito inerte y el resto a estrona.

En el hígado, afectan el metabolismo de muchas sustancias: disminuyen la síntesis de LDL- colesterol y apoproteína e incrementa los niveles séricos de HDL colesterol. La

administración transdérmica de estrógenos es tan eficaz como la vía oral tanto para el tratamiento sintomático de la menopausia como para la prevención de la osteoporosis.

Pero además, la eliminación del efecto de primer paso hepático conlleva ciertas ventajas sobre la vía oral:

- ✓ Se precisa menor dosis
- ✓ Menores efectos gastrointestinales
- ✓ Niveles séricos más estables
- ✓ Sin efecto sobre la síntesis hepática de proteínas ni sobre las concentraciones de triglicéridos
- ✓ Menores riesgos globales y efectos adversos.

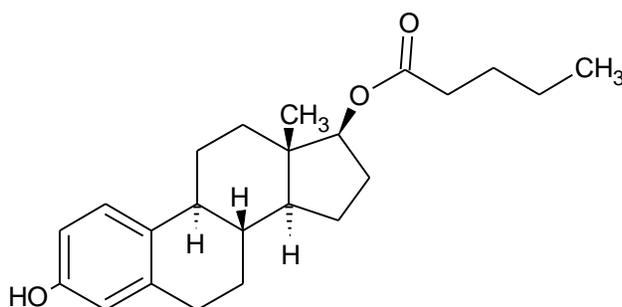
Los parches liberan estradiol de forma gradual y continua a través de una membrana aplicada a la piel y alcanzan concentraciones estables a las dos horas. Su liberación completa dura cuatro días y puede provocar irritación cutánea en el lugar de aplicación, recomendándose la rotación del lugar de aplicación y preferiblemente en nalgas.

La administración percutánea de estradiol en forma de gel comparte con los parches las mismas ventajas con respecto a la administración oral de estrógenos y tiene menos efectos secundarios a nivel local.

La vía vaginal está indicada para el tratamiento de la atrofia urogenital, aunque los estrógenos sistémicos también sean efectivos para ello. La administración intravaginal minimiza la exposición a estrógenos, y si es intermitente, permite su uso a largo plazo sin incrementar el riesgo de cáncer de endometrio.

5.8.2 VALERATO DE ESTRADIOL

La terapia hormonal sustitutiva (THS) puede aportar efectos beneficiosos al frenar la pérdida de tejido óseo y colágeno conjuntivo. El valerato de estradiol alivia eficazmente los signos y síntomas debidos a la pérdida hormonal relacionada con la menopausia. El valerato de estradiol, en dosis de 2 mg, alivia de modo eficaz los síntomas causados por el déficit de estrógenos.



17-diols-(17-beta)-estra-17-pentanoate
Estructura Valerato de estradiol

Fuente: Elaboración propia
 (Colomer, 2004)

➤ MECANISMO DE ACCION

El valerato de estradiol presenta una buena absorción vía oral, descomponiéndose en la mucosa intestinal o durante el proceso de primer paso hepático, en estradiol y ácido valérico (de metabolismo rápido), originando sus metabolitos (estróna y estriol). El 3-6% de la dosis total queda biodisponible como estradiol, t_{max} 2-10 h, con una relación de estróna/estradiol de 4:1. La semivida plasmática del estradiol es de unos 90 min. Sus metabolitos se excretan principalmente en la orina y alrededor del 10% en las heces. Después de administraciones diarias repetidas, la concentración media en estado de

equilibrio de estradiol es de 61 pg/ml, C_{\max} es 105 pg/ml y su C_{\min} de 51 pg/ml. (Horga JF, 2003)

➤ FARMACOCINETICA

El valerato de estradiol actúa como un profármaco del estrógeno natural, ya que mediante biotransformación de primer paso hepático se transforma en estradiol. Por sus características, el valerato de estradiol es una de las formas orales de estradiol que más se utilizan en la THS.

Tras su administración por vía oral, el valerato de estradiol se escinde rápidamente en 17 beta estradiol y ácido valérico en el tubo digestivo y en el curso del metabolismo de primer paso que tiene lugar en el hígado. El ácido valérico es metabolizado rápidamente y el 17 beta-estradiol es sometido a los mismos campos metabólicos que el propio 17 beta-estradiol endógeno, produciendo principalmente estrona y estriol.

Los metabolitos del valerato de estradiol se eliminan principalmente por vía renal. El valerato de estradiol apenas se deposita en los tejidos, por lo que resulta adecuado para la administración diaria. (Colomer, 2004)

➤ FARMACODINAMIA

Los estrógenos endógenos controlan la proliferación del endometrio y las variaciones cíclicas del cérvix y de la vagina. Los estrógenos desempeñan también un papel muy importante en el metabolismo óseo.

El valerato de estradiol es un estrógeno eficaz y bien tolerado, adecuado para el tratamiento de ciertos síntomas neurovegetativos, psicógenos y somáticos que se derivan del cambio de

la actividad endocrina del ovario. El valerato de estradiol induce efectos hormonales específicos sobre los órganos reproductores y también sobre otros órganos.

Además, los estrógenos pueden evitar la aparición de aterosclerosis debido a sus efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, al aumentar las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y reducir las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de colesterol total. Por otra parte, se sabe que los estrógenos endógenos tienen influencia sobre el estado emocional, pues afectan a la actividad de los neurotransmisores del sistema nervioso central (sobre todo la serotonina) que tienen un efecto positivo sobre el estado de ánimo. (Colomer, 2004)

PERFIL DE SEGURIDAD

El estradiol endógeno circulante produce un engrosamiento del endometrio, una proliferación del tejido glandular y de la vascularización. Después de la ovulación, la progesterona endógena detiene la división celular e induce la secreción de las células glandulares del endometrio. Si se trata con estrógenos sin oposición gestagénica, el endometrio sigue proliferando, lo que puede dar lugar a una hiperplasia y a un aumento del riesgo de carcinoma endometrial, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento.

Si se utiliza el tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos, el riesgo de hiperplasia es mínimo. El tratamiento con progesterona de un endometrio sensibilizado con estrógenos produce cambios similares a los observados en la fase secretora del ciclo menstrual. En algunos casos, el tratamiento combinado continuo o con gestágenos solos, produce un adelgazamiento endometrial que da lugar a la «detención» de la secreción y a la aparición de un endometrio atrófico.

➤ REACCIONES ADVERSAS

Respecto a las reacciones adversas producidas por el fármaco combinado, se ha realizado un estudio multicéntrico de 12 meses de duración que muestra una tasa de abandono del 13%. Entre los motivos más frecuentes se encuentran trastornos en el patrón de sangrado, mastalgia/hipersensibilidad mamaria, edema, aumento de peso e irritabilidad. En los distintos estudios se observaron cefaleas o migrañas, trastornos digestivos y mastalgias, especialmente durante las primeras semanas del tratamiento. (Colomer, 2004)

➤ INTERACCIONES

Los estrógenos son inhibidores enzimáticos, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de determinados fármacos. Existen evidencias clínicas de la interacción con los siguientes: Antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, benzodiazepinas de metabolismo hepático, corticosteroides, teofilina y ciclosporina.

Existen evidencias clínicas de interacción de estrógenos con otros medicamentos, por diferentes mecanismos de acción:

Antibacterianos de amplio espectro: (ampicilina, tetraciclinas): posible disminución de la actividad del estrógeno, por disminución de su reabsorción al destruirse la flora intestinal.

Antihipertensivos: posible inhibición del efecto antihipertensor debido al efecto hipertenso intrínseco de los estrógenos.

Antidiabéticos: posible disminución de la acción antidiabética, debido a un efecto hipoglucemiante de los estrógenos.

Anticoagulantes: posible alteración de la actividad de los anticoagulantes, resultado del balance entre los efectos procoagulante y anticoagulante que poseen los estrógenos.

La eficacia de los estrógenos puede ser reducida por fármacos que provoquen una inducción de su metabolismo hepático. Existen evidencias clínicas de esta interacción con los siguientes:

Anticonvulsivantes: (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), griseofulvina, rifampicina.

➤ **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los estrógenos.

Cáncer de mama, cáncer de endometrio o tumores estrógeno dependientes, riesgo de agravamiento.

Cáncer de hígado

Hiperplasia endometrial no tratada, hemorragia vaginal no diagnosticada.

Tromboembolismo, embolia pulmonar, tromboflebitis, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

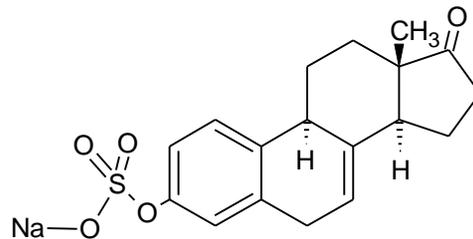
Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente incluyendo infarto agudo del miocardio o angina de pecho.

Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas

5.8.3 ESTROGENOS CONJUGADOS

Están indicados para terapia de reemplazo hormonal, en estados deficientes para desórdenes menopáusicos, posmenopáusicos y para anticoncepción. Mujeres sin ninguna lesión uterina pueden recibir esta terapia para evitar riesgo de hiperplasia y cáncer uterino; también es usado para neoplasias malignas de próstata y mama.

Los estrógenos conjugados para administración oral contiene una mezcla de estrógenos exclusivamente naturales, obtenidos de la orina de las yeguas preñadas, presentes en forma de sales sódicas de sulfatos de estrógenos solubles en agua. Es una mezcla de sulfato sódico de estrona y sulfato sódico de equilina.



Premarina

Estructura Estrógenos conjugados

Fuente: Elaboración propia

➤ MECANISMO DE ACCION

Hormona sexual con actividad estrogénica, formado por la combinación de sulfato sódico de esteres de sustancias estrogénicas equinas, expresado en estrona sódica. Los estrógenos controlan el desarrollo y funcionalismo de los órganos y los caracteres sexuales secundarios femeninos. En mujeres posmenopáusicas u ovariectomizadas amortigua los cambios metabólicos y sus síntomas, asociados con la pérdida de la función ovárica. Actúa sobre

receptores intracelulares específicos (similares a los de otras hormonas sexuales), induciendo la producción de ciertas proteínas a través de la síntesis de ARNm a partir de ADN. (SALUD.es, 2009)

➤ FARMACOCINETICA

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien en el tracto gastrointestinal. El metabolismo y la inactivación se producen principalmente en el hígado. Algunos estrógenos son secretados por la bilis, reabsorbidos en el intestino y vuelven al hígado a través del sistema venoso portal. Los estrógenos conjugados hidrosolubles son fuertemente ácidos, y se ionizan en los fluidos corporales, lo que favorece la excreción a través de los riñones, ya que su reabsorción tubular es mínima. (Enfermepedia, 2016).

➤ FARMACODINAMIA

Los principios activos son esteres sulfatos de estrona, equilin-sulfatos y 17 β -estradiol. Estos principios activos sustituyen la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o la ovariectomía. (Enfermepedia, 2016)

PERFIL DE SEGURIDAD

➤ REACCIONES ADVERSAS

Las más frecuentes: desórdenes menstruales (sangrado intermenstrual, amenorrea y ausencia o retiro ocasional de sangrado menstrual), flatulencia, dolor abdominal, mastalgia, mareo, náusea, vómito, retención de sodio o líquidos, debilidad o cansancio inusual.

Ocasionales: leve reducción de la tolerancia de la glucosa, cefalea o migraña (exacerbación o incremento de la frecuencia), candidiasis vaginal o vaginitis, aumento o disminución del vello facial, fotosensibilidad, cambios en la libido, melasma y aumento o pérdida de peso.

Raras: tromboembolismo o trombosis, tumores de mama, hiperplasia hepática focal nodular, hepatitis, carcinoma hepatocelular, adenomas hepáticos benignos y depresión mental. (Infomed, 2010)

➤ INTERACCIONES

Los estrógenos pueden interferir con los efectos de la Bromocriptina; puede ser necesario un ajuste de dosis. Suplementos de calcio: el uso simultáneo con estrógenos puede aumentar la absorción del calcio y puede exacerbar la nefrolitiasis en personas susceptibles; esto puede ser usado como ventaja terapéutica para aumentar la masa ósea.

Corticosteroides, glucocorticoides: el uso simultáneo con estrógenos puede alterar el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de los glucocorticoides, conduciendo a una disminución en la eliminación, aumentando la media vida de eliminación, incrementando los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides. Puede requerirse un ajuste de dosis de los glucocorticoides. Corticotropina (en uso terapéutico crónico): el uso simultáneo con estrógenos puede potencializar los efectos antiinflamatorios del cortisol endógeno inducido por la Corticotropina.

Ciclosporina: los estrógenos inhiben el metabolismo de la ciclosporina aumentando sus concentraciones plasmáticas, incrementando el riesgo de hepato y nefrotoxicidad.

Inductores de CYP450 3A4 (carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenilbutazona, fenitoína, rifampicina): el uso simultáneo con estrógenos puede resultar en

concentraciones plasmáticas reducidas de estrógenos, disminuyendo sus efectos terapéuticos o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores de CYP450 3A4 (claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir): el uso simultáneo con estrógenos puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, aumentando sus efectos secundarios.

Medicamentos hepatotóxicos: isoniazida; el uso simultáneo puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad pudiendo ocurrir hepatitis fatal. (DIGEMID)

➤ CONTRAINDICACIONES

El uso de estrógenos está contraindicado en pacientes con historia familiar o propia de neoplasia maligna de mama o de tracto genital y en éstos con desórdenes tromboembólicos previos, enfermedades cardiovasculares, tromboflebitis, herpes gestacional o endometriosis. También está contraindicado en caso de insuficiencia hepática y embarazo. (DIGEMID)

5.8.4 PROGESTÁGENOS

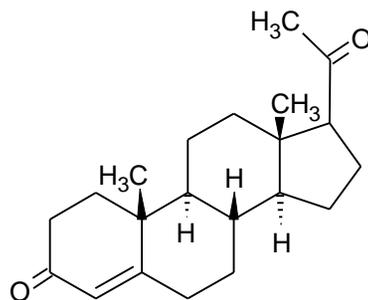
La única indicación para su uso es la prevención del cáncer de endometrio. En mujeres con útero la administración prolongada de estrógenos sin progestágenos asociados aumenta el riesgo de cáncer de endometrio de dos a diez veces. La adición de progestágenos durante un mínimo de 10 días al mes reduce este riesgo y lo iguala al de la población general. El principal inconveniente es la inducción de sangrado vaginal, cuya frecuencia depende de la pauta utilizada.

La administración cíclica, induce sangrado en el 95% de los casos, mientras que el tratamiento combinado continuo conduce a atrofia endometrial y amenorrea en el 80-90% de los casos a los 4-6 meses de tratamiento. Existen diversos preparados comercializados.

Sus efectos adversos son numerosos, y entre ellos podemos señalar los siguientes: fatiga, depresión, edema, molestias mamarias, insomnio, ictericia, cloasma y cambios de peso.

5.8.5 PROGESTERONA MICRONIZADA

La progesterona es una hormona con efectos sobre las vías reproductivas femeninas, glándula mamaria, sistema nervioso central e hipófisis. Es liberada por el cuerpo lúteo ovárico durante la segunda parte del ciclo menstrual (fase lútea) deteniendo los cambios endometriales inducidos por los estrógenos (acción antiestrogénica) y estimulando los cambios madurativos, preparándolo así para la implantación del embrión y mantenimiento del embarazo (acción gestágena), al disminuir la contractilidad uterina. Mediante contrarregulación inhibe la secreción de la gonadotropina luteoestimulante (LH). La declinación brusca de progesterona hacia el final del ciclo determina la aparición de la menstruación. Asimismo, regula la producción de la mucosidad endocervical y los cambios mamarios durante el ciclo. La progesterona natural no tiene acción androgénica pero sí antialdosterona.



4-pregnen-3,20-diona
Estructura Progesterona

Fuente: Elaboración propia

➤ MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de la progesterona encaja con el modelo de interacción con un receptor citoplasmático o nuclear que desencadena una serie de eventos que finaliza con el efecto de las hormonas esteroides, La diferencia con los estrógenos es que la progesterona interaccionaría con un receptor 7S ubicado en el citoplasma o en el núcleo (modelo del receptor nuclear) y se uniría a un sitio aceptor específico. Hay muchas evidencias que hacen responsables a los estrógenos de la síntesis de los receptores para la progesterona. (Donato Spaccavento, 2008)

➤ FARMACOCINETICA

La micronización de la progesterona natural consiste en una técnica farmacéutica de avanzada mediante la cual se obtienen partículas de progesterona con un diámetro menor a 10 micrones, lo que junto a su extrema liposolubilidad acelera sustancialmente su absorción intestinal, permitiendo sortear el efecto del primer paso y logrando que la progesterona natural micronizada disponga de una biodisponibilidad oral mayor al 60%, a diferencia de sólo el 8% que se alcanza con la forma no micronizada. (S.A., 2015)

➤ FARMACODINAMIA

El sitio más importante de metabolización de esta hormona es el hígado. Además, se estima que un 30% puede biotransformarse en tejidos extrahepáticos. El metabolismo de la progesterona involucra distintas vías, en las que se incluyen reacciones de reducción, hidroxilación, conjugación, etc. De los distintos metabolitos formados en el hígado (aproximadamente son 26) el pregnandiol es el más importante. Estos se conjugan con el

ácido glucurónico y se excretan por orina. Además, una fracción importante se elimina por bilis y se reabsorbe de la luz intestinal dando lugar a la recirculación enterohepática de los mismos. El pregnandiol representa un 12 a 25% de la progesterona metabolizada por el organismo. El pregnandiol es un metabolito específico que sirve para valorar el grado de secreción endógena y velocidad de metabolización de la progesterona. (Donato Spaccavento, 2008)

PERFIL DE SEGURIDAD

➤ REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más reportadas son molestias digestivas (constipación, flatulencia, anorexia, dolor abdominal). Somnolencia y vértigo en las horas siguientes a las primeras dosis (si las molestias son importantes es recomendable temporalmente reducir la dosis o redistribuirla, haciendo que la mayor parte de ella se tome por la noche; rara vez será necesario cambiar a la vía vaginal). Astenia, fatiga muscular, acortamiento del ciclo menstrual o sangrado intercurrente.

➤ INTERACCIONES

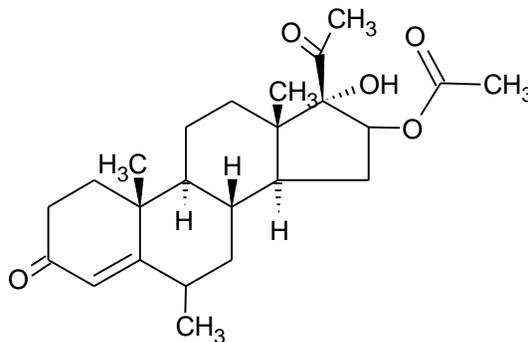
En la determinación de los niveles plasmáticos de digoxina se ha observado valores falsamente elevados. La progesterona puede incrementar la protrombina y los factores VII, VIII, IX y X de la coagulación. La preparación vaginal puede interactuar con otras terapias intravaginales usadas concomitantemente. (Pediamecum).

➤ **CONTRAINDICACIONES**

La progesterona natural micronizada está contraindicada en casos de: Cáncer de mama o de los órganos genitales conocido o sospechado, estar embarazada, excepto durante los tres primeros meses en un tratamiento de reproducción asistida (en este caso emplear preparación en gel), aborto incompleto, hemorragia genital de causa desconocida. Tromboflebitis activa, antecedentes de tromboflebitis asociada al uso de hormonas, trastornos tromboembólicos, hemorragia cerebral, disfunción o enfermedad hepática aguda o crónica, síndrome de Rotor / síndrome de Dubin-Johnson (en tales casos es preferible usar el gel vaginal). (Pediamecum)

5.8.6 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Está indicado para Carcinoma endometrial, renal y de mama (sólo en mujeres posmenopáusicas); solo se recomienda en carcinomas avanzados hormonas dependientes inoperables, recurrentes o metastásicos. Anticonceptivo (inyectable de depósito). (Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación. Endometriosis.



Acetato de 17'-acetoxi-6'-metilpreg-4-en-3,20 diona

Estructura Medroxiprogesterona

Fuente: Elaboración propia

➤ MECANISMO DE ACCION

AMP es una progestina sintética (estructuralmente relacionada con la hormona progesterona endógena) que ha demostrado tener varias acciones farmacológicas en el sistema endocrino: Inhibición de gonadotropinas de la pituitaria (HFE y HL); Disminución de los niveles sanguíneos de hidrocortisona y HACT; Disminución de la testosterona circulante; Disminución de los niveles de estrógeno circulante (como resultado de la inhibición de HFE y la inducción enzimática de reductasa hepática que produce mayor depuración de testosterona y menor conversión de andrógenos a estrógenos). Todas estas acciones producen varios efectos farmacológicos como se describe a continuación. (Prvademecum).

➤ FARMACOCINETICA

Se absorbe bien por vía oral y parenteral. Absorción VIM lenta. Se distribuye en todos los tejidos y se almacena en el tejido adiposo. Metabolismo hepático por hidroxilación. Eliminación en orina y heces; presenta circulación enterohepática. (salud)

➤ FARMACODINAMIA

El acetato de medroxiprogesterona (17a-hidroxi-6a-metilprogesterona acetato) es un progestágeno y un derivado de la progesterona, que ejerce efectos antiestrogénicos, antiandrogénicos y antigonadotrópicos y ha demostrado ser activo frente a tumores hormono-dependientes, incluyendo carcinoma de pecho hormono-dependiente. Cuando se administra oral o parenteralmente, a las dosis recomendadas, a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, MPA transforma el endotelio proliferativo en secretor. Esta acción farmacológica es la base para su desarrollo como agente terapéutico en pacientes con

amenorrea, sangrado uterino disfuncional (anovulatorio), endometriosis, o para oponerse a los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas tratadas con terapia estrogénica. Se han observado efectos androgénicos y anabólicos, pero aparentemente carece de actividad estrogénica significativa. Mientras que una dosis parenteral inhibe la producción de gonadotropinas, previniendo la maduración folicular y la ovulación, los datos obtenidos indican que esto no ocurre cuando la dosis recomendada habitual se toma en una única dosis diaria. (Ministerio de sanidad, política social e igualdad, 2007).

PERFIL DE SEGURIDAD

➤ REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes: amenorrea, metrorragia, menorragia, esterilidad, agrandamiento de ovarios, hiperglicemia, aumento de peso; dolor abdominal, edema facial, de pies y brazos; cefalea, cambios de comportamiento, nerviosismo; irritación de la piel, dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes: galactorrea, disminución de la libido, dolor de mamas, melasma, acné; depresión mental, insomnio, aumento o pérdida de bello del cuerpo (incluyendo cara) o cabello; náusea, rash.

Raras: tromboembolismo.

➤ INTERACCIONES

Aminoglutetimida: reduce concentración plasmática de medroxiprogesterona. Inductores de las enzimas hepáticas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina): disminuye la efectividad de la medroxiprogesterona por aumento de su metabolismo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio altera la prueba de tolerancia a la glucosa, debe informarse al patólogo el uso de medroxiprogesterona al evaluar biopsias endometriales.

(salud)

➤ CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a medroxiprogesterona y progestágenos, embarazo, tumores de mama en estado inicial (puede exacerbarlo), tromboembolismo o tromboflebitis activa, enfermedad hepática aguda (incluyendo neoplasias), sangrado vaginal o del tracto urinario de etiología desconocida. (salud)

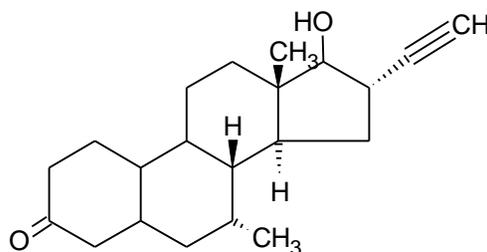
5.8.7 TIBOLONA

Es un derivado de la noretisterona y actúa como gonadomimético, es decir, tiene los efectos de todas las hormonas gonadales: estrógenos, gestágenos y andrógenos. Predomina la actividad como gestágeno, es moderada como estrógeno y leve como andrógeno. Puede ser administrado como único fármaco en la THS, con una sola dosis/día por vía oral, lo que le confiere gran comodidad de utilización. Corrige todos los síntomas climatéricos de sofocos, insomnio, etc., y también a largo plazo previene la osteoporosis. Tiene mejor respuesta sobre la libido y el trofismo vaginal que los estrógenos. No induce la proliferación del endometrio, por lo que inicialmente no hay sangrado y reduce la mastodinia. No aumenta los niveles de estradiol plasmático y su mecanismo de acción no está en relación con los estrógenos.

Está especialmente indicado en pacientes con miomas o antecedentes de endometriosis. La dosis habitual es de 2.5 mg/día. Entre los inconvenientes podemos citar que ocasionalmente se producen sangrados no esperados.

➤ TIBOLONA

Tibolona son comprimidos pertenece a un grupo de medicamentos llamados derivados del estreno que son utilizados en la Terapia Hormonal de Sustitución (THS). La tibolona se utiliza para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en mujeres posmenopáusicas, sea natural o como resultado de una intervención quirúrgica. Durante la menopausia, la producción de estrógenos (una hormona femenina) está considerablemente reducida. Los síntomas de la deficiencia de estrógenos incluyen sofocos (repentinas olas de calor y sudoración de todo el cuerpo), problemas de sueño, irritabilidad y sequedad de vagina. La toma de tibolona puede aliviar estas molestias y después de pocas semanas debería experimentar una mejoría. (Tibolona , 2007)



(7alfa, 17 beta)-17-etinil-17-hidroxi-7-metilestr-5(10)-en-3-ona
Estructura Tibolona

Fuente: Elaboración propia.

➤ MECANISMO DE ACCION

Estrógeno, progestágeno y andrógeno. Análogo de la noretisterona. Tras su administración oral se metaboliza rápidamente en tres componentes, dos de ellos con actividad estrogénica (3-alfa y 3-beta-hidroxi derivados), mientras que el tercero es progestágeno y andrógeno. Reduce a nivel central los niveles de FSH y LH. Por consiguiente, sustituye la pérdida de

producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, aliviando los síntomas asociados esta deficiencia.

Produce efectos proliferativos (estrogénicos) leves a nivel de mucosa vaginal, que conducen a una restauración del medio vaginal premenopáusico. Con ello, reduce la incidencia de dispareunia y vaginismo, incrementando también la libido. La deficiencia estrogénica se relaciona con un aumento en el recambio óseo y disminución de la masa ósea. La Terapia Hormonal de Sustitución (TSH) parece eficaz en la protección frente a la osteoporosis mientras dura el tratamiento. Al cesar éste, el avance de la osteoporosis es a una velocidad similar al de las mujeres no tratadas. Asimismo, parece mejorar el estado de ánimo de las pacientes. (SALUD.es)

➤ FARMACOCINETICA

Vía oral: puesto que tibolona se metaboliza rápidamente a 3 metabolitos activos, los niveles plasmáticos de tibolona son muy bajos, y es difícil determinar sus parámetros farmacocinéticos. Los niveles plasmáticos mayores son los de los derivados 3-alfa y 3-beta-hidroxi-tibolona.

- ✓ Absorción: rápida y extensa. El AUC del 3-alfa-hidroxi-metabolito tras dosis múltiples es de 44,73 ng/ml.h y su tmax de 1,15 h.
- ✓ Metabolismo: los metabolitos activos sufren conjugación (principalmente dan derivados sulfatados).

- ✓ Eliminación: la mayoritaria es la eliminación por heces, aunque también existe cierta eliminación renal. El t_{1/2} del metabolito 3-alfa-hidroxi tras dosis múltiples es de 7,71 h. (SALUD.es)

PERFIL DE SEGURIDAD

➤ REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes tras ensayos clínicos controlados con placebo y aquellas registradas Postcomercialización son:

Digestivas: Frecuentes (1-10%): Dolor abdominal. Postcomercialización: malestar gastrointestinal.

Hepáticas: incremento de los valores de transaminasas

Genitourinarias: Frecuentes (1-10%): flujo vaginal, engrosamiento de la pared endometrial, hemorragia postmenopáusica. (SALUD.es)

➤ INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (después de más de 1 año de menopausia), tales como sofocos, sudoración, alteraciones de la libido o del estado de ánimo. Para todas las mujeres, la decisión de prescribir tibolona deberá fundamentarse en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se considerará el riesgo de accidente vascular cerebral. El tratamiento debe iniciarse únicamente en casos en los que los síntomas climatéricos afecten negativamente la calidad de vida. (SALUD.es)

➤ CONTRAINDICACIONES

La tibolona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de su formulación. También está contraindicada en pacientes con antecedentes o sospecha de cáncer de mama, tumores estrógeno-dependientes malignos (cáncer de endometrio), sangrado vaginal sin diagnosticar, trombosis venosa profunda activa o trastornos tromboembólicos, hiperplasia de endometrio no tratada, alteración trombofilica conocida; enfermedad tromboembólica arterial (angina, infarto del miocardio, ACV o ataque isquémico transitorio); enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática y porfiria. También está contraindicada en las mujeres que hayan tenido un accidente o un mini-accidente o un mini-accidente cerebrovascular.

5.9 CONTRAINDICACIONES DE LA THS

El sangrado vaginal no explicado y el embarazo son las únicas contraindicaciones absolutas de la THS. Otras contraindicaciones clásicas como la existencia de antecedentes de cáncer de mama o endometrio, antecedentes de enfermedad tromboembólica o enfermedad hepática activa representan contraindicaciones relativas.

➤ CÁNCER DE MAMA

Las mujeres que reciben THS durante menos de 5 años no tienen mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres no tratadas. A partir de los 10 años de tratamiento el riesgo aumenta entre un 10% y un 30%. Este riesgo desaparece al suspenderse. Los progestágenos no

reducen el riesgo de cáncer de mama e incluso pueden aumentarlo, pero sí el de endometrio, por eso se recomiendan en mujeres con útero. Tradicionalmente, la existencia de antecedentes de cáncer de mama se consideraba una contraindicación absoluta de la THS.

➤ CÁNCER DE ENDOMETRIO

El tratamiento estrogénico sin progestágenos aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio en relación con la dosis empleada y su duración. Sin embargo, la adición de progestágenos reduce el riesgo de cáncer al original de la población general.

➤ TROMBOSIS VENOSA

Diferentes estudios epidemiológicos señalan que las mujeres que utilizan THS tienen un riesgo 2-4 veces mayor de trombosis venosa profunda. Por ello, no se recomienda su uso en mujeres con estados conocidos de hipercoagulabilidad o antecedentes de enfermedad tromboembólica durante el embarazo, puerperio o bajo tratamiento con estrógenos.

➤ ENFERMEDAD HEPÁTICA ACTIVA

Los estrógenos orales sufren un efecto de primer paso hepático que puede agravar la enfermedad hepática activa. En estos casos, es preferible el uso de estrógenos por vía transdérmica. Aunque en teoría son seguros, se recomienda monitorizar la función hepática antes y a los tres meses de tratamiento.

➤ HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los estrógenos orales aumentan la síntesis hepática de VLDL. En pacientes con hipertrigliceridemia de origen familiar o secundaria, la THS oral puede empeorar esta patología, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de triglicéridos a los 2-3 meses de tratamiento o preferiblemente, emplear estrógenos por vía transdérmica para evitar el primer paso hepático.

➤ HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los estrógenos orales aumentan la producción hepática de angiotensinógeno. Sin embargo, menos de 1% de las mujeres desarrollan hipertensión arterial en relación con la THS. No obstante debe utilizarse la mínima dosis posible y preferiblemente por vía transdérmica.

COMORBILIDAD

➤ DIABETES

Para el caso de las mujeres los procesos de envejecimiento se complican por los cambios hormonales, metabólicos y psicológicos que la acompañan. Después de la menopausia la secreción pancreática de insulina disminuye y la resistencia a la insulina se incrementa, cambios que pueden deberse a la combinación del envejecimiento y a la deficiencia de estrógenos. Esta deficiencia también afecta el flujo sanguíneo hacia el músculo limitando aún más la ya reducida toma de glucosa. (Diabetes y Menopausia , 2004)

➤ CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es menos común en mujeres premenopáusicas que en los hombres, pero esta diferencia empieza a desaparecer una vez que la mujer llega a la

menopausia probablemente relacionada con la disminución de los niveles de las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y/o andrógenos). Otros factores de riesgo que incrementan su incidencia son: la hipercolesterolemia, tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (CHD), la obesidad, la hipertensión, el sedentarismo, el incremento en la viscosidad sanguínea, aumento en la agregabilidad plaquetaria, el estrés y la deficiencia estrogénica.

La enfermedad cardiovascular (CVD), como son el infarto al miocardio y el accidente vascular cerebral son las principales causas de muerte entre las mujeres diabéticas. (Diabetes y Menopausia , 2004).

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL:

- Proponer un programa de atención farmacéutica en mujeres con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No insulino dependiente en una institución de alta complejidad en el Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Diseñar una estrategia tendiente a la inducción a la demanda, educación y protección específica a partir de un modelo de atención farmacéutica dirigida a mujeres Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No insulino dependiente en una alta complejidad en el Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina.
- Estructurar un programa de atención farmacéutica en mujeres Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No insulino dependiente en una institución de alta complejidad en el Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina.

7. METODOLOGIA

Metodología para la construcción de un programa de atención farmacéutica en paciente en estado de menopausia con diagnóstico de Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No insulino dependiente.



Diagrama 1 Metodología

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo basado en una cohorte dinámica mediante un modelo de simulación de Markov sobre los registros existentes en historia clínica de pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial.

7.2 DISEÑO DEL MODELO DE SIMULACIÓN DE MARKOV

El modelo de simulación de Markov permite diferenciar los diferentes estados de una enfermedad, es decir, permite visualizar la historia natural de la enfermedad a través del tiempo; lo que nos permite evaluar cuales son los factores que se deben detectar oportunamente de la enfermedad y a su vez indicar en que se debe enfocar la realización del DADER.

Para la elaboración de un modelo de Markov se debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Definir los estados de salud, se deben reflejar todos los estados relevantes asociados con la enfermedad
- Fijar la duración de los ciclos
- Establecer las probabilidades de tránsito entre los estados.
- Determinar el enfoque necesario para la elaboración del DADER.

7.3 DISEÑO DEL MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Con el fin de dar cumplimiento a los objetivos del modelo de atención farmacéutica, el diseño de la presente propuesta estuvo enfocada en lo establecido en la resolución 412 del 2000, cumpliendo la normativa colombiana establecida pero respetando los aspectos relacionados con atención farmacéutica y método DADER.

Se tendrán en cuenta las siguientes características de un programa de atención farmacéutica

- ✓ Demanda inducida
- ✓ Detección temprana

✓ Protección específica

(Resolución 412, 2000)

7.3.1 DEMANDA INDUCIDA:

Teniendo en cuenta lo establecido en la resolución 412 de 2000, todas las entidades promotoras de salud deberán elaborar e implementar estrategias que garanticen a los afiliados el acceso a actividades, procedimientos e intervenciones.

Para el programa de atención farmacéutica la inducción a la demanda será desarrollada con la ayuda de un grupo interdisciplinar encargada del manejo de las pacientes con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial las cuales serán incentivadas y orientadas, al programa de atención farmacéutica; dando a conocer los beneficios que se pueden adquirir respecto a la salud y calidad de vida de las pacientes.

- Sensibilización mediante reuniones, talleres, comités al personal de salud como los médicos, enfermeras y Químicos Farmacéuticos.

7.3.2 OTROS PROFESIONALES DE LA SALUD

➤ **CARDIOLOGO**

El Cardiólogo realiza una exploración física de las pacientes. Esto incluye tomar la historia médica de las pacientes, monitorear signos vitales y realizar pruebas especializadas como una prueba de electrocardiograma (ECG) y pruebas de sangre, después de observar detenidamente tanto los síntomas de la paciente y los resultados de las pruebas, el cardiólogo diagnóstica el estado del paciente y le prescribe un plan de tratamiento, de igual forma debe informarle a las pacientes la importancia de implementar o mejorar los hábitos de vida.

➤ **DIABETOLOGO**

Es el especialista capaz de garantizar la atención inicial y el seguimiento regular de las pacientes diabéticas, permitiendo orientar el tratamiento e incluso aclara las dudas más específicas.

➤ **NUTRICIONISTA**

Este profesional de la salud tendrá a cargo realizar un plan de alimentación adecuado e individualizado para cada una de las pacientes, esto partiendo de las necesidades calóricas, peso y otros soportes nutricionales que se requiera.

➤ **FISIATRA**

El fisiatra es el médico que trata los diversos trastornos cardiovasculares (del corazón y los vasos sanguíneos), actúa a nivel de enfermedades en fase aguda, crónica y secuelar, tratando y evitando complicaciones a nivel del aparato musculoesquelético.

➤ **ENFERMEROS**

Además de los médicos también se debe involucrar el personal de enfermería, por ser los responsables de la administración de medicamentos, el personal de farmacia por su responsabilidad en la dispensación; al identificar posibles resultados negativos asociados a la medicación.

7.4 PROTECCION ESPECÍFICA

En esta etapa del programa se realizan intervenciones por parte de todo el grupo interdisciplinar con lo cual se busca garantizar a las pacientes con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial, que las complicaciones características de la enfermedad y de la prescripción puedan evitarse.

Para llevar a cabo correctamente las intervenciones estas serán realizadas acorde al método DADER, el cual se encuentra representado mediante algoritmos. (Resolucion 412, 2000)

7.5 CARACTERISTICAS DE INGRESO AL PROGRAMA DE ATENCION FARMACEUTICA

Se establecieron una serie de criterios tanto de inclusión como exclusión para delimitar la población, esto con el fin de identificar y seleccionar cada una de las pacientes que van a ser partícipes en el PAF.

7.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

| | |
|--------------------------------|---|
| Edad | 48,5 +/- 3,5 años |
| Sexo | Femenino estado de menopausia |
| Diagnostico primario | Hipertensión Arterial |
| Diagnostico secundario | Diabetes Mellitus No insulino dependiente |
| Tratamiento farmacoterapeutico | Terapia Hormonal Sustitutiva |
| Calidad del dato | Compleitud, repetitividad y duplicidad |

Tabla 1 Criterios de inclusión PAF

| Código CIE10 | Diagnostico |
|--------------|--|
| I10X | Hipertensión esencial (primaria) |
| G932 | Hipertensión intracraneal benigna |
| I150 | Hipertensión renovascular |
| I151 | Hipertensión secundaria a otros trastornos renales |
| I158 | Otros tipos de hipertensión secundaria |
| I159 | Hipertensión secundaria, no especificada |
| I270 | Hipertensión pulmonar primaria |
| K766 | Hipertensión portal |
| E110 | diabetes mellitus no insulino dependiente con coma |
| E111 | diabetes mellitus no insulino dependiente con cetoacidosis |
| E112 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones renales |
| E113 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones oftálmicas |
| E114 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones neurológicas |
| E115 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones circulatorias periféricas |
| E116 | diabetes mellitus no insulino dependiente con otras complicaciones especificadas |
| E117 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones múltiples |
| E118 | diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones no especificadas |
| E119 | diabetes mellitus no insulino dependiente sin mención de complicación |

Tabla 2 Diagnostico de inclusión para PAF, según código CIE 10

7.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

| | |
|------------------------|--|
| Edad | >48,5 +/- 3,5 |
| Sexo | Mujeres que no estén en estado de menopausia |
| Diagnostico primario | Hipertensión en el embarazo |
| Diagnostico secundario | Diabetes en el embarazo |

Tabla 3 Criterios de exclusión al PAF

| Código CIE10 | Diagnostico |
|--------------|--|
| O104 | Hipertensión secundaria preexistente que complica el embarazo, el parto y el puerperio |
| O100 | Hipertensión esencial preexistente que complica el embarazo, el parto y el puerperio |
| O109 | Hipertensión preexistente no especificada, que complica el embarazo, el parto y el puerperio |
| O13X | Hipertensión gestacional (inducida por el embarazo) sin proteinuria significativa |
| O16X | Hipertensión materna, no especificada |
| P292 | Hipertensión neonatal |
| E105 | diabetes mellitus insulino dependiente con complicaciones circulatorias periféricas |
| E106 | diabetes mellitus insulino dependiente con otras complicaciones especificadas |
| E107 | diabetes mellitus insulino dependiente con complicaciones múltiples |
| E108 | diabetes mellitus insulino dependiente con complicaciones no especificadas |
| E109 | diabetes mellitus insulino dependiente sin mención de complicación |
| E120 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con coma |
| E121 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con |

| | |
|------|--|
| | cetoacidosis |
| E122 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones renales |
| E123 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones oftálmicas |
| E124 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones neurológicas |
| E125 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones circulatorias periféricas |
| E126 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con otras complicaciones especificadas |
| E127 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones múltiples |
| E128 | diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones no especificadas |
| E129 | diabetes mellitus asociada con desnutrición sin mención de complicación |
| E130 | otras diabetes mellitus especificadas con coma |
| E131 | otras diabetes mellitus especificadas con cetoacidosis |
| E132 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones renales |
| E133 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones oftálmicas |
| E134 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones neurológicas |
| E135 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones circulatorias periféricas |
| E136 | otras diabetes mellitus especificadas con otras complicaciones especificadas |
| E137 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones múltiples |
| E138 | otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones no especificadas |
| E139 | otras diabetes mellitus especificadas sin mención de complicación |
| E140 | diabetes mellitus, no especificada con coma |
| E141 | diabetes mellitus, no especificada con cetoacidosis |
| E142 | diabetes mellitus, no especificada con complicaciones renales |
| E143 | diabetes mellitus, no especificada con |

| | |
|------|---|
| | complicaciones oftálmicas |
| E144 | diabetes mellitus, no especificada con complicaciones neurológicas |
| E145 | diabetes mellitus, no especificada con complicaciones circulatorias periféricas |
| E146 | diabetes mellitus, no especificada con otras complicaciones especificadas |
| E147 | diabetes mellitus, no especificada con complicaciones múltiples |
| E148 | diabetes mellitus, no especificada con complicaciones no especificadas |
| E149 | diabetes mellitus, no especificada sin mención de complicación |
| E232 | diabetes insípida |

Tabla 4 Diagnostico de exclusión al PAF, según código CIE 10.

7.5.3 ALGORITMO DE INGRESO AL PROGRAMA DE ATENCION FARMACEUTICA

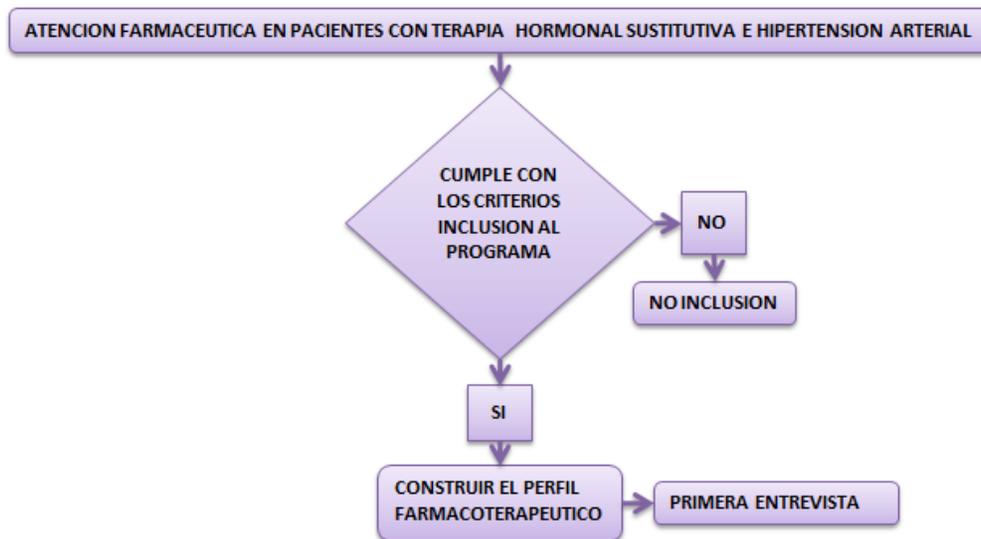


Diagrama 2 Algoritmo de ingreso en el PAF para pacientes en estado de menopausia con Terapia Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial

Una vez la paciente cumpla con los criterios de inclusión y sea aceptado por un grupo interdisciplinar se iniciara con el desarrollo de cada una de las fases del programa de atención farmacéutica, todas estas basadas en el Método DADER.

7.6 DETECCION TEMPRANA

En esta etapa del programa se busca garantizar el buen manejo de la farmacoterapia para impedir posibles complicaciones, RNM y/o pérdida de adherencia al tratamiento.

La finalidad de la guía de atención farmacéutica, para realizar las intervenciones necesarias en cuanto a educación con las pacientes con el fin de mejorar la administración de los medicamentos, mejorar la adherencia al tratamiento y/o educar en medidas no farmacológicas como lo son los hábitos de vida, esto con el fin de socializar, estandarizar y poder llevar una trazabilidad en el programa. (ANEXO 1)

8. RESULTADOS Y DICUSION

8.1 REVISION BIBLIOGRAFICA

La revisión bibliográfica se realizó utilizando diferentes bases de datos Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Elsevier, en las cuales se buscó diferentes artículos eligiendo palabras claves como: Terapia de Suplementación Hormonal sustitutiva, menopausia, hormonas sexuales, fisiopatología, tratamiento, enfermedades cardiovasculares, antihipertensivos, antidiabéticos, diuréticos, guías de atención farmacéutica, atención farmacéutica, método DADER, estudios cohortes, inducción a la demanda, detección temprana y protección específica.

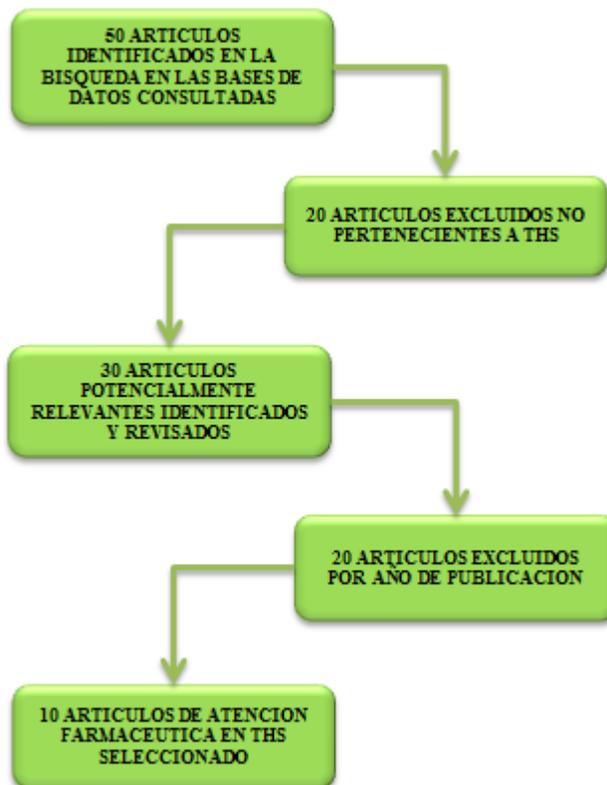


Diagrama 3 Revisión bibliográfica

8.2 DISEÑO DE ACTIVIDADES DE INDUCCIÓN A LA DEMANDA Y EDUCACION

Se diseñó el modelo de atención farmacéutica basado en la normatividad colombiana 412 del 2000 en donde se establecieron parámetros como inducción a la demanda, protección específica y detención temprana.

8.2.1 INDUCCIÓN A LA DEMANDA

Basado en la norma 412, de inducción a la demanda la guía de atención farmacéutica en mujeres con suplementación Hormonal sustitutiva e Hipertensión Arterial y el tercer consenso de granada, se planteó una Sensibilización mediante reuniones, talleres, comités al personal de salud como los médicos, enfermeras y Químicos Farmacéuticos; con el objetivo de orientar e incentivar a las pacientes a pertenecer al programa de atención farmacéutica.

8.2.2 PROTECCION ESPECÍFICA

En esta etapa del programa se realizan intervenciones por parte de todo el grupo interdisciplinar con lo cual se busca garantizar a las pacientes con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial, que las complicaciones características de la enfermedad y de la prescripción puedan evitarse.

Para llevar a cabo correctamente las intervenciones estas serán realizadas acorde al método DADER, el cual se encuentra representado mediante algoritmos.

8.2.3 DETENCION TEMPRANA

En esta etapa del programa se busca garantizar el buen manejo de la farmacoterapia para impedir posibles complicaciones, RNM y/o pérdida de adherencia al tratamiento.



La finalidad de la guía de atención farmacéutica, para realizar las intervenciones necesarias en cuanto a educación con las pacientes con el fin de mejorar la administración de los medicamentos, mejorar la adherencia al tratamiento y/o educar en medidas no farmacológicas como lo son los hábitos de vida.

8.3 DISEÑO DE ACTIVIDADES PROTECCIÓN ESPECÍFICA (METODO DADER)

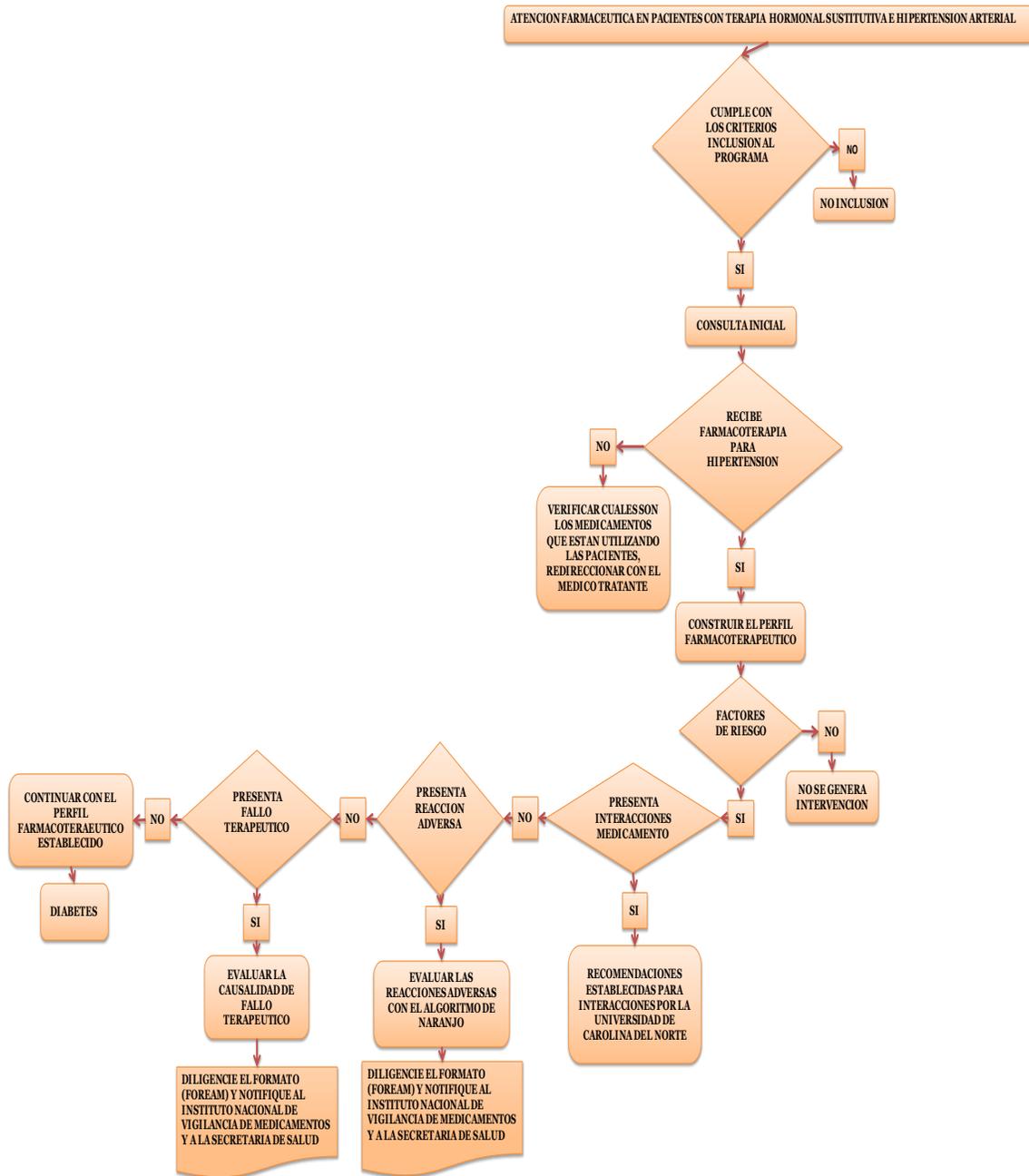


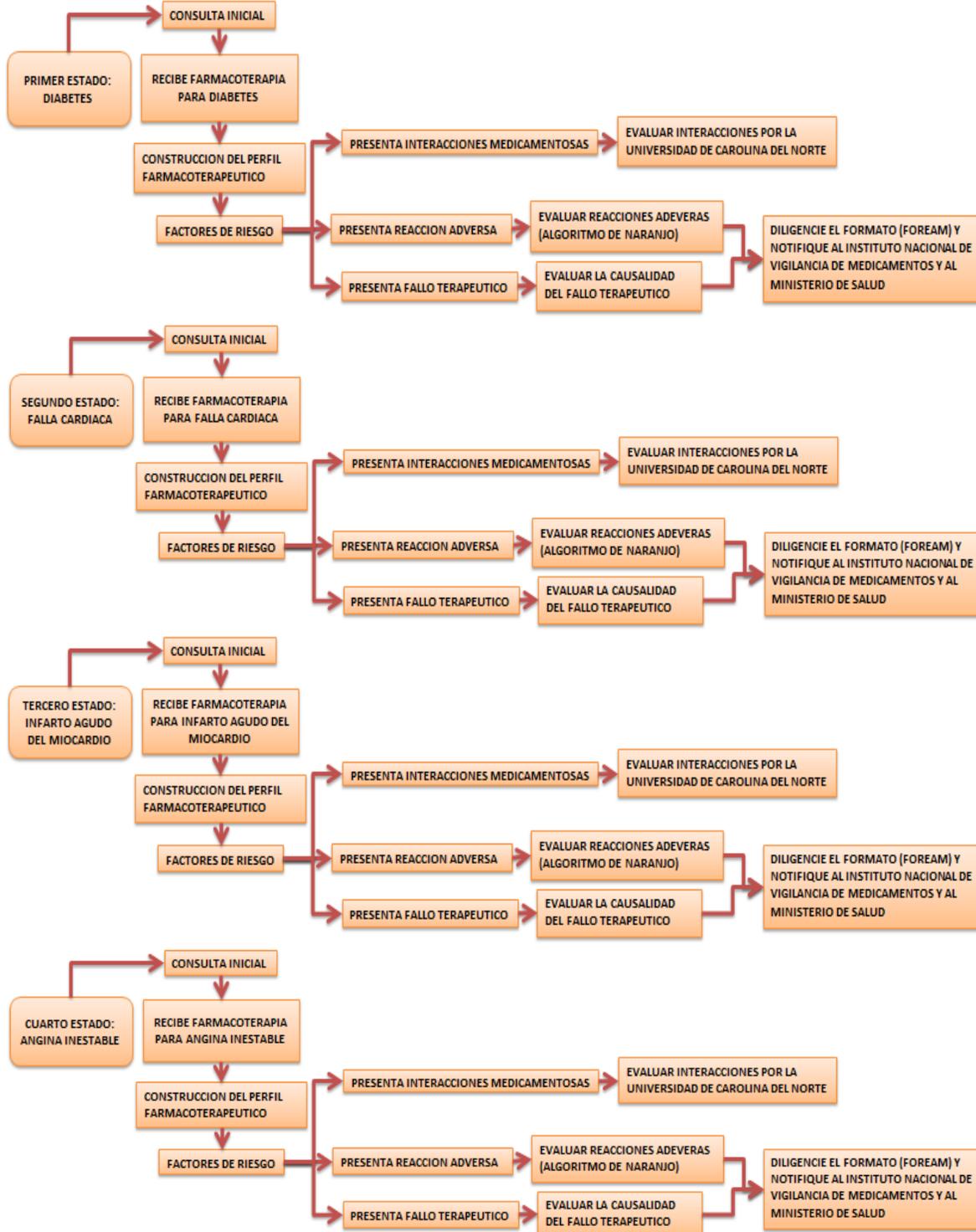
Diagrama 4 Algoritmo del método DADER para mujeres con Suplementación Hormonal e Hipertensión arterial

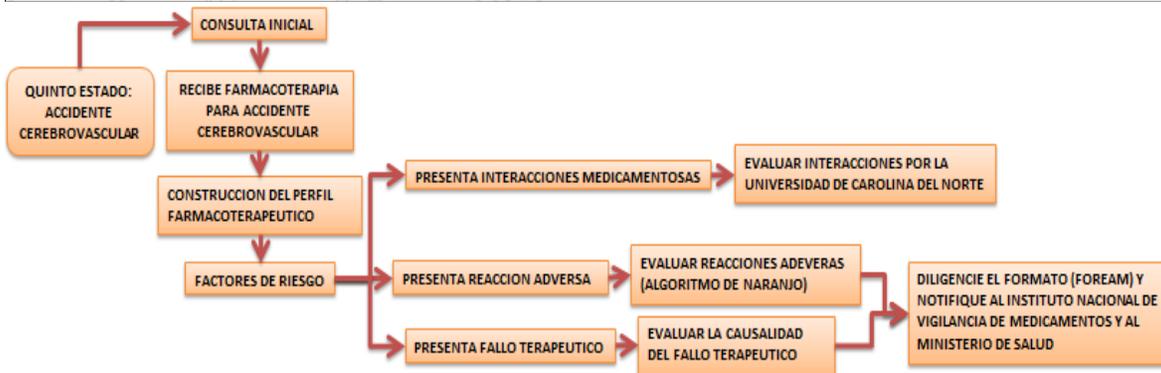
8.4 DISEÑO DE LA GUIA DE ATENCION FARMACEUTICA BASADA EN ESTADOS DE SITUACION.

Ver (ANEXO 1)

La guía de atención farmacéutica está estructurada de la siguiente manera.

- ✓ Introducción
- ✓ Objetivos
- ✓ Alcance
- ✓ Marco Normativo
- ✓ Definiciones
- ✓ Método DADER
- ✓ Oferta de servicio
- ✓ Entrevista Farmacéutica primera entrevista
- ✓ Estado de situación
- ✓ Fase de estudio
- ✓ Fase de evaluación
- ✓ Fase de interversión
- ✓ Nuevo estado de situación





8.5 CONSTRUCCION DE UN MODELO DE SIMULACION DE EVENTO DISCRETO (MODELO DE MARKOV)

El modelo Markov para Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión arterial fue adaptado al modelo encontrado en la literatura (Rodolfo J. Dennis, María X. Rojas, Martín Rondón, Ludy A. Parada, Juan Carlos Villar) al cual se le establecieron los parámetros de paso entre los diferentes estados bajo un modelo de estado discreto.

Dentro de la historia natural de la enfermedad la enfermedad cardiovascular es causa de morbilidad y mortalidad en la mujer sobre todo cuando alcanza la menopausia. Los mecanismos fisiopatológicos y neurohormonales varían con respecto al hombre lo cual ha dado lugar a pensar que los estrógenos juegan un papel cardioprotector, por lo tanto la disminución de estas hormonas pueden afectar en gran parte la calidad de vida de cada una de las paciente.

Durante la elaboración del modelo se encuentra que los estados de salud, más relevantes asociados con la enfermedad son:

- ✓ Infarto Agudo del Miocardio
- ✓ Falla Cardiaca

- ✓ Accidente Cerebrovascular
- ✓ Diabetes
- ✓ Angina Inestable

Por otra parte se fijaron las probabilidades de transito de una cohorte dinámica de un estado al otro, con el fin de darle prioridad a la corte dinámica de que tenga mayor prevalencia, se muestra en el modelo expuesto a continuación:

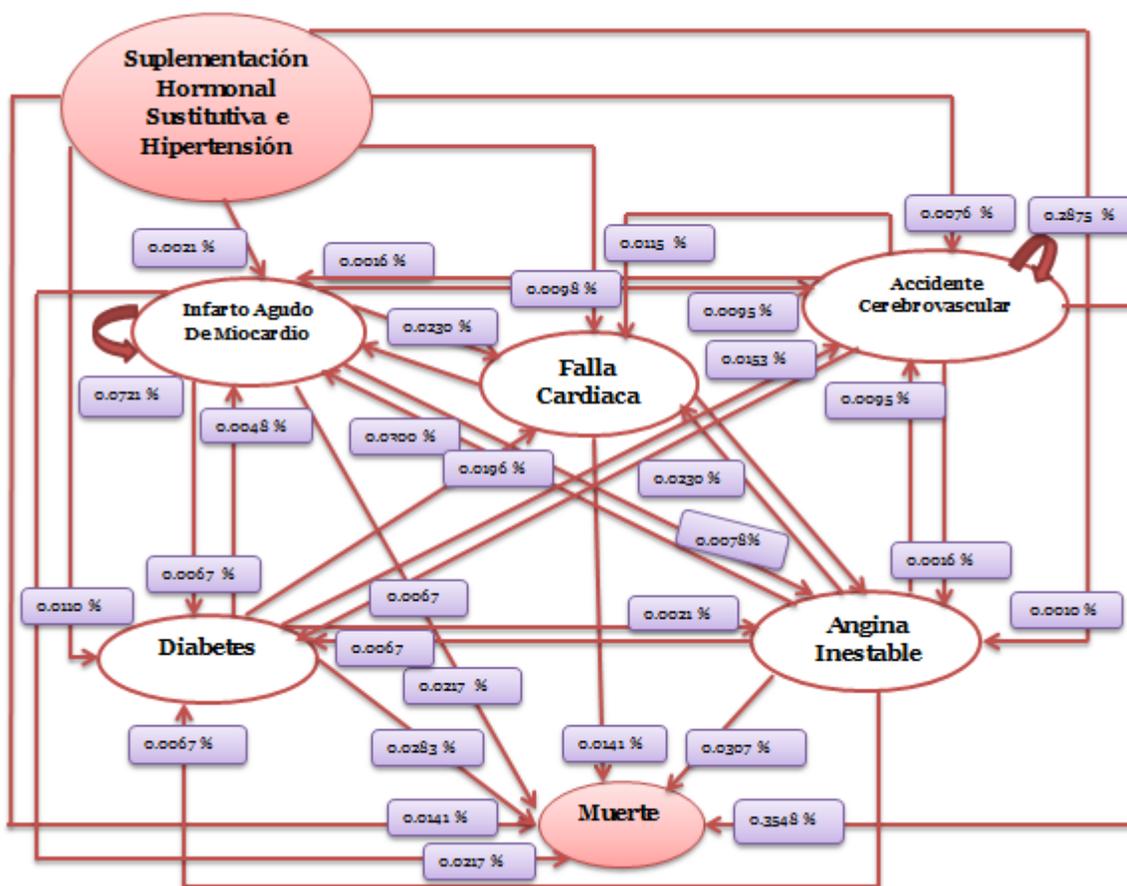


Figura 2: Modelo de Markov para evaluar la probabilidad de transición en las pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial

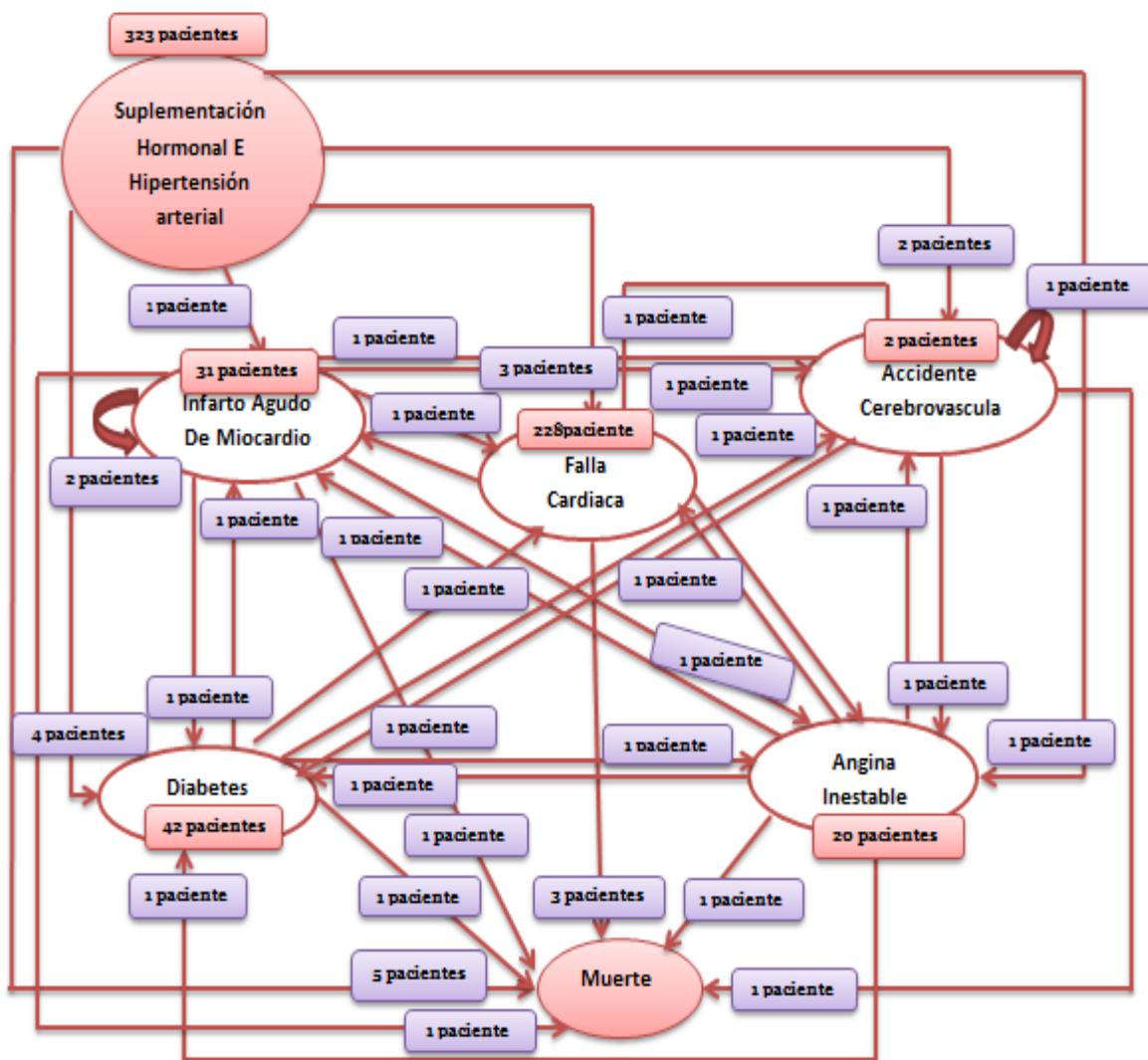


Figura 3: número de pacientes mujeres que están con suplementación hormonal sustitutiva e hipertensión arterial que puedan pasar de un estado a otro en base al hospital amor de patria.

8.6 OBTENCION DE LA POBLACION CON DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION ARTERIAL

Con el objetivo de crear un programa de atención farmacéutica para pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial, se obtuvo información correspondiente a la población atendida en el Hospital Departamental Amor de Patria de la isla de San Andrés durante el año 2015 comprendido entre el 1 de enero hasta el 31 de diciembre.

8.7 ADAPTACIÓN DE UN MODELO DE COHORTE DINAMICA

Para la adaptación del siguiente modelo de Markov se tomó como base una población piloto de 323 pacientes, en las diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad donde se evidencio que el 10% equivalente a 31 pacientes están en estado de Infarto Agudo del Miocardio, el 71% equivalente a 228 pacientes están en estado de Falla Cardiaca, 1% equivalente a 2 pacientes en estado de Accidente Cerebrovascular, el 6% equivalentes a 20 pacientes en estado de Angina Inestable y el 13% equivalente a 42 pacientes en el estado de Diabetes.

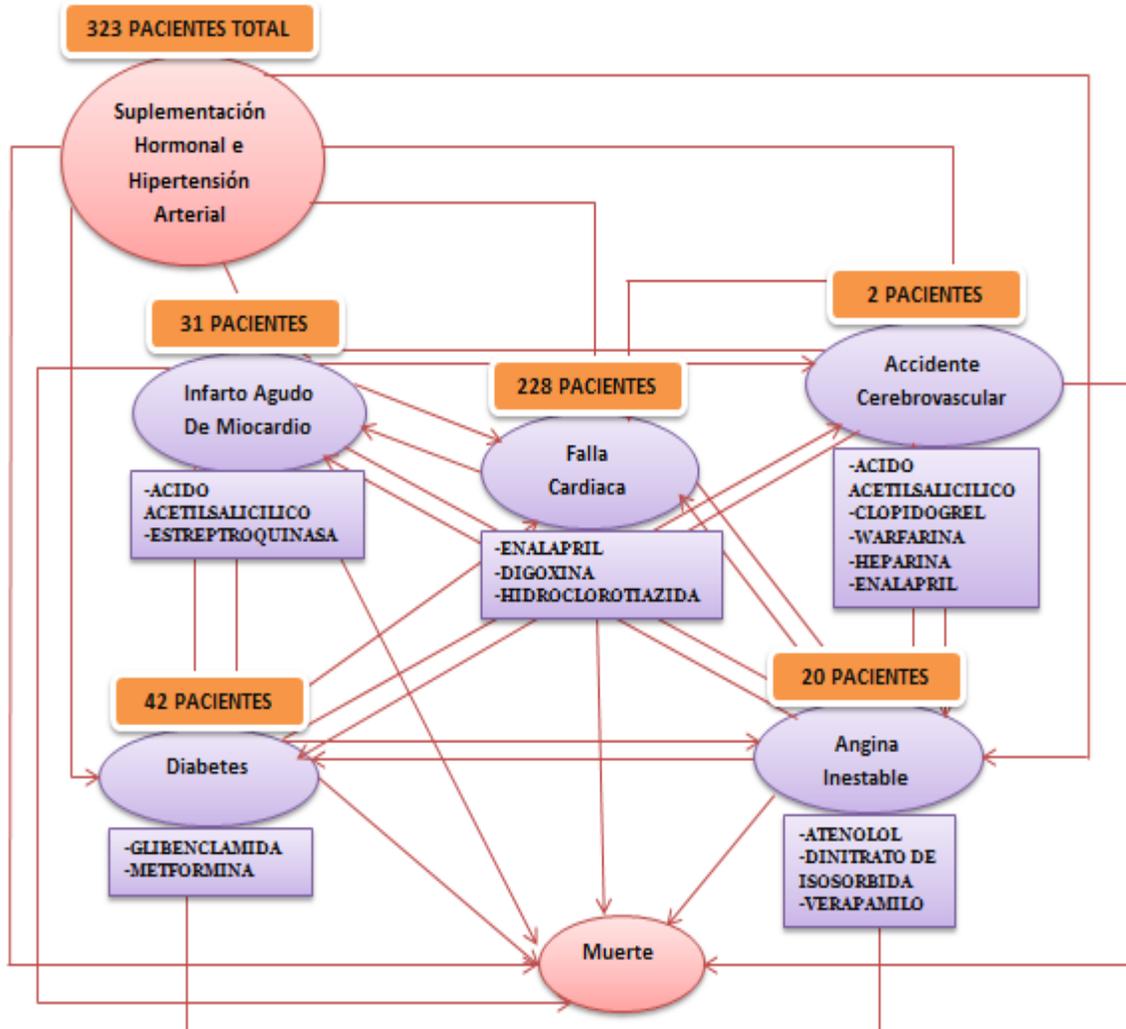


Figura 4 Esquemas de tratamiento para los estados transitorios de las patologías descritas en el modelo de Markov.

| DIAGNOSTICO | N° DE PACIENTES | PORENTAJE % |
|-----------------------------|-----------------|---------------|
| DIABETES | 42 | 13,0% |
| ANGINA INESTABLE | 20 | 6,0% |
| INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO | 31 | 9,0% |
| FALLA CARDIACA | 228 | 71,0% |
| ACCIDENTE CEREBROVASCULAR | 2 | 1,0% |
| TOTAL | 323 | 100,0% |

Tabla 5 Caracterización de la población piloto

Dentro de la historia natural de la enfermedad de Hipertensión arterial, el estado de mayor número de pacientes es el de Falla Cardiaca (71,0%) así como se observa en la Tabla N° 5 y en la figura N° 3 y el trastorno con menor número de pacientes pero no menos importante es el Accidente Cerebrovascular (1,0%).

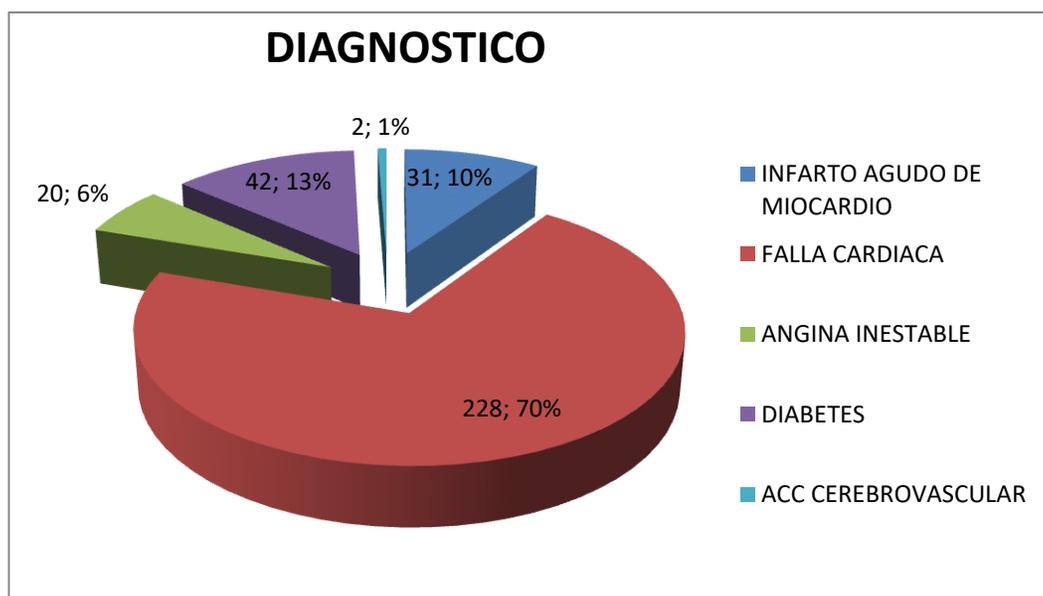


Figura 5 Caracterización de las pacientes con suplementación hormonal e hipertensión arterial concomitante con diabetes mellitus no insulino dependiente en el hospital Amor de Patria año 2015.

El funcionamiento del servicio se encontró que el control de las pacientes de debe llevar cada tres meses además en las condiciones del país, normalmente los controles se realizan cada tres meses, para evitar los costos de desplazamiento y mejorar la adherencia al tratamiento farmacoterapeutico.

| RANGO DE EDAD | N° DE PACIENTES |
|----------------------|------------------------|
| 45 | 14 |
| 46 | 22 |
| 47 | 17 |
| 48 | 23 |
| 49 | 33 |
| 50 | 28 |
| 51 | 33 |
| 52 | 32 |
| 53 | 47 |
| 54 | 35 |
| 55 | 39 |
| TOTAL | 323 |

Tabla 6 Caracterización de la población piloto por grupo etario

Dentro de los intervalos de edades en la que se observa que en el quinquenio comprendido de los 45 a los 55 años es en donde se encuentra la mayor prevalencia de las pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial. De igual manera la probabilidad de presencia de comorbilidades en este grupo etario y los posteriores aumenta teniendo en cuenta el comportamiento epidemiológico de la carga de enfermedad en Colombia; en donde se evidencia que el mayor riesgo radica en enfermedades cardiovasculares. Esto coincide con el artículo de los autores S. Casado Pérez, M García Duran, V. Casado Echarren y A. López - Farre, donde se corrobora que en este rango de

edad de mujeres con menopausia entre los 45 y 55 años de edad presentan alta probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular. (S. Casado Perez, 2001)

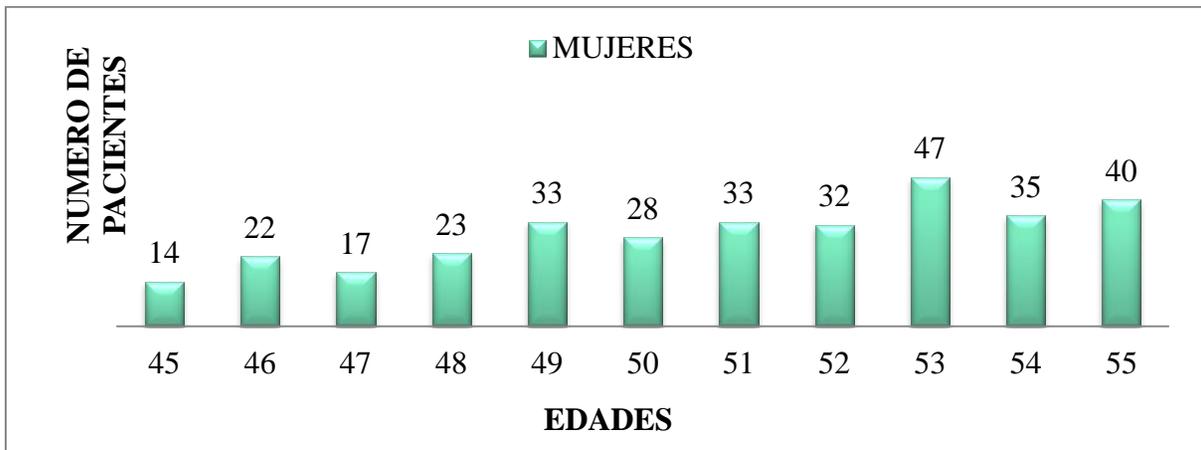


Figura 6: Rango de edades de las pacientes con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No Insulinodependiente en el Hospital Amor de Patria año 2015.

En el diagrama de flujo donde se establece la atención farmacéutica para las pacientes en estado de menopausia con Suplementación Hormonal e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No Insulinodependiente, dentro de los medicamentos que más presentan mayor reacciones adversas de los antihipertensivos es el Ácido Acetilsalicílico e Hidroclorotiazida los cuales presentan Trastorno gastrointestinal en un 29,8 % e Hiponatremia con un 63,0 % respectivamente y los antidiabéticos orales como la Glibenclamida tiene una alta probabilidad de presentar Hipoglucemia asintomática en un 46,6 %.

En cuanto al esquema de tratamiento de la Suplementación Hormonal Sustitutiva, las reacciones adversas que más se presentan son la Cefalea en un promedio del 18,0 % y el aumento de peso en un 14,0 %.

8.8 ALGORITMO DE LOS ESTADOS DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Se diseñó los algoritmos en cada uno de los estados de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, siguiendo el modelo de Markov propuesto anteriormente para llevar acabo la atención farmacéutica en cada uno de ellos, donde se desarrolló los criterios del Método DADER. (ANEXO 2)

8.9 DOCUMENTACION

La documentación que será utilizada para el programa de atención farmacéutica será la siguiente:

- ✓ Guía de atención farmacéutica incluye de manera clara y específica, cada uno de los detalles para ejecutar la guía.
 - ✓ Procedimiento se encuentra explicito dentro de la guía, todo el proceso detallado para realizar atención farmacéutica a pacientes con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial
 - ✓ Formatos documentos estandarizados en los cuales se va a recoger toda la información obtenida durante el seguimiento, con el fin de mantener en orden el almacenamiento y acceso a la información del perfil farmacoterapeutico, estos formatos están basados en el Método DADER.
- Formato de primera entrevista
 - Formato medicamentos prescritos
 - Seguimiento farmacoterapeutico

9. CONCLUSIONES

- Se propuso un programa de atención farmacéutica para mujeres con Suplementación Hormonal Sustitutiva e Hipertensión Arterial concomitante con Diabetes Mellitus No insulino dependiente basado en un modelo dinámico de Markov con las patologías Hipertensión Arterial, Diabetes, Infarto Agudo de Miocardio, Accidente Cerebrovascular, Falla Cardíaca y Angina Inestable.
- Se estructuró un programa de atención farmacéutica basado en Inducción a la demanda, Educación y Protección específica donde se establecieron parámetros tales como interconsulta, junta médica y en Protección Específica se realizó una metodología DADER, basada en un modelo dinámico de evento discreto en Markov donde se identificaron los estadios de Hipertensión Arterial, Diabetes, Infarto Agudo de Miocardio, Accidente Cerebrovascular, Falla Cardíaca y Angina Inestable.
- Se estableció una guía con una estructura basada en el modelo de Markov, donde se definieron los criterios de funcionamiento del servicio farmacéutico ambulatorio.

10. SUGERENCIAS

- Se sugiere iniciar con el paso de implementación del programa de atención farmacéutica.
- Hacer un estudio de viabilidad económica de la implementación del programa de atención farmacéutica.
- Establecer el mapa de procesos del servicio de atención farmacéutica dentro de las instituciones de salud para generar los indicadores de gestión del programa de atención farmacéutica.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (2015). Recuperado el 16 de abril de 2017, de hiperplasia.org: <http://hiperplasia.org/>
- (2015). Recuperado el 16 de abril de 2017, de clinica universidad de navarra: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipoestrogenismo>
- (01 de marzo de 2017). Recuperado el 16 de abril de 2017, de salud.ccm.net: <http://salud.ccm.net/faq/12906-fibrinolisis-definicion>
- A., B.-F. (2003). Abordaje farmacológico en la menopausia . *Inf Ter Sist Nac Salud*, 105-114.
- A., G. U. (2015). *Ley estatutaria 1751*. Colombia .
- Acosta, C. d. (2005). 6. *Cajigas de Acosta B. Política Nacional de Prestación de Servicios de Salud Ministerio de la Protección Social*. Colombia.
- Alvarado García, A. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Práctica clínico-quirúrgica*.
- Arango, D. J. (s.f.). *Enfermedad coronaria angina estable e inestable*. colombia: ASOCIACION COLOMBIANA DE FACULTADES DE MEDICINA ASCOFAME.
- Brumos, L. G. (2011- 2012). *Induccion a las Interacciones Farmacologicas*. SEFH.
- Catalina Lomelí, M. R.-G. (2008). *Hipertension arterial sistémica en la mujer* . Mexico: Archivo de cardiología de mexico.
- Cetina, T. C. (2006). Los síntomas en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición* , 141-148.
- Cheng-Hsiang Chou a, H.-C. K.-W.-M.-Y. (2013). Effect of previous diagnoses of depression, menopause status, vasomotor symptoms, and neuroticism on depressive symptoms among climacteric women: A 30-month follow-up. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- Clara Lucia Delagdo Murillo, K. J. (INS, 2013). *Segundo informe ons observatorio nacional de salud* . Bogota, Colombia: Instituto Nacional de Salud y al Observatorio Nacional de Salud.
- Clinica Universidad de Navarra*. (2015). Recuperado el 18 de abril de 2017, de <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipoestrogenismo>
- colciencias, M. d. (2013). Guía de practica clinica hipertension arterial primaria. *colciencias*, guia n 18.
- Colciencias, M. d. (2013). Guía de práctica clínica Hipertension Arterial Primaria. *Colciencias*, Guía No. 18.
- Collazos, M. M. (s.f.). *acnweb*. Recuperado el 14 de marzo de 2017, de <http://www.acnweb.org/guia/g1c12i.pdf>
- Colomer, M. C. (2004). Terapia hormonal sustitutiva de uso continuo. *Offarm*, Vol 23 .
- consenso, C. d. (2007). Tercer consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicacion (RNM). *Ars Pharm*, 5-17.
- Cuesta, D. D. (19 de marzo de 2014). *onmeda.es*. Recuperado el 18 de abril de 2017, de <http://www.onmeda.es/sintomas/ictericia.html>
- Cuidate plus* . (17 de Septiembre de 2015). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/psiquiatricas/anorexia.html>
- Diabetes y Menopausia . (2004). *Revista de Endocrinología y Nutrición* , S50-S56.
- DIGEMID, C. d. (s.f.). *Estrógenos Conjugados Naturales*. Peru: Ministerio de salud.
- Donato Spaccavento, D. R. (2008). *farmacomedia*. Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/04/farmacologia-de-los-esteroides-sexuales.pdf>
- Dr. Alejandro Gaviria Uribe, D. L. (2015). *Modelo Integral de Atención en Salud - MIAS* . Guainía, Colombia .

- Dra. Lissetti Padró Suárez, D. J. (2004). Terapia hormonal de reemplazo en mujeres climatericas. *Medisan*, 13-23.
- Elizabeth Salinas Cruz, M. G. (2012). Adherencia terapéutica. *medigraphic*, Vol. 11, No. 2: 102-104.
- Elvia Canalizo Miranda, E. A. (2013). Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Instrumentos clínicos*.
- Enfermepedia*. (17 de Agosto de 2016). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.enfermepedia.com/index.php/prospectos/listado/73092-premarin-0625mg-28-grageas.html#datosfarmaceuticos>
- Faus, M. (2000). *Atencion farmaceutica como respuesta a una necesidad social*. España: Ars Pharmaceutica.
- fisterra*. (05 de Noviembre de 2012). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
- fisterra*. (05 de noviembre de 2012). Recuperado el 14 de marzo de 2017, de <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
- Fisterra*. (05 de Noviembre de 2012). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
- Foundation, A. P. (2008). Medication therapy management in pharmacy practice: Core elements of an MTM service model (version 2.0). *Journal of the American pharmacists association*, 341-353.
- general, c. d. (2013). Diagnostico de prolactinemia. *guia de practica clinica*.
- H. Baffet, G. R. (2015). Menopausia. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, Volume 51.
- Horga JF, M. P. (2003). *MEDICAMENTOS INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS*. Unidad de Farmacología Clínica.
- Infomed*. (06 de Diciembre de 2010). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=356>
- J., F. S. (2002). El síndrome de fatiga crónica. *Med Integral*, 56-63.
- José Urdaneta M. MSc 1, M. C. (2010). CALIDAD DE VIDA EN MUJERES MENOPAUSICAS CON Y SIN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL. *REV CHIL OBSTET GINECOL*, 17 - 34.
- Laham, M. (2006). *psicologia de la salud*. Recuperado el abril de 16 de 2017, de <http://www.psicologiadelasalud.com.ar/art-comunidad/el-modelo-biopsicosocial-154.html?p=1ppppppp>
- Laura Baquedano Mainar, E. B. (2014). salud vaginal. *menoguia*.
- ley 212. (1995). Colombia.
- M, C. (2013). Organizacion mundial de la salud.
- M., D. O. (2006). Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cancer de mama. *Rev. Med. Clin. Condes*, 179 - 85.
- Marina Arriagada M, E. A. (2005). Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *REV CHILR OEBV SCTHEITL OGBINSETCEOTL*, 340-345.
- MD, M. D. (2017). Guías colombianas sobre la evaluación y el manejo de la falla cardiaca en el adulto. *revista colombiana de cardiologia*, 14.
- medynet*. (2017). Recuperado el 18 de abril de 2017, de <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaurg.pdf>
- (2007). *Ministerio de sanidad, politica social e igualdad*. Madrid, España.
- Montis, I. A. (2008). *Sexualidad humana*. Editorial El Manual Moderno.
- Ms. C. María Isabel Capote Bueno, M. C. (2011). Climaterio y menopausia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*.
- OMS. (2017). *Organizacion Mundial de la Salud*. Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/

- onmeda. (28 de junio de 2011). Recuperado el 14 de febrero de 2017, de http://www.onmeda.es/enfermedades/dolor_mamas-causas-2933-4.html
- Pablo Young, B. C. (2009). *ENFOQUE DEL SINDROME DE ASTENIA CRONICA*. Buenos Aires, Argentina.
- Pediamecum. (s.f.). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <file:///G:/TESIS%20ANEXOS%202017/articulos/Estradiol.pdf>
- Pediamecum. (s.f.). *Progesterona natural micronizada*. España: Comité de medicamentos .
- Pedrero, D. M. (19 de marzo de 2012). *onmeda.es*. Recuperado el 18 de abril de 2017, de <http://www.onmeda.es/enfermedades/endometriosis.html>
- Pérez, M. Á. (2007). *PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE CONSULTA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE CÓRDOBA*. Madrid, España.
- Ph. Gabriel Steg (Moderador) (Francia), S. K. (2011). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev esp cardiol*.
- Porat, K. (2010). Definición y manejo de la amenorrea de origen hipotalámico secundaria a pérdida de peso. *Revista medica de costa rica y centro america*.
- Prvademecum. (s.f.). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=11966>
- Quedar embarazada*. (24 de Diciembre de 2013). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.quedarembrazada.org/ciclo-anovulatorio-e-infertilidad/>
- (2017). *resolucion 1403*. colombia.
- (2000). *Resolucion 412*. Bogota D.C.
- Rodelgo, D. T. (31 de Agosto de 2016). *Onmeda*. Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://www.onmeda.es/enfermedades/menopausia-sintomas-1731-4.html>
- RUIZ, B. D. (2014). *Anatomia Hipotalamo, hipofisis* .
- S. Casado Perez, M. G.-F. (2001). Menopausia y enfermedad cardiovascular . VOL.18.
- S.A., M. E. (2015). Progesterona natural micronizada. *Quick Med Ecuador* .
- Sagrario Martin-Aragon, J. B. (2009). *Terapia hormonal de reemplazo*. Madrid España: Farmacia Profesional.
- Saldaña, M. (2006). La atención farmacéutica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 213-215.
- salud, M. d. (s.f.). *Medroxiprogesterona Acetato* . Peru .
- Salud, O. M. (01 de marzo de 2016). *organizacion mundial de la salud*. Recuperado el 14 de marzo de 2017
- salud.ccm.net*. (s.f.). Recuperado el 18 de abril de 2017, de <http://salud.ccm.net/faq/8106-cloasma-definicion>
- salud.ccm.net*. (01 de marzo de 2017). Recuperado el 16 de abril de 2017, de <http://salud.ccm.net/faq/176-calcular-el-indice-de-masa-corporal-imc>
- salud.ccm.net*. (2017). Recuperado el 18 de abril de 18, de <http://salud.ccm.net/faq/10433-hormona-prolactina-definicion>
- salud.ccm.net*, C. (01 de febrero de 2016). Recuperado el 15 de abril de 2017, de Qué es la premenopausia y cuáles son sus síntomas: <http://salud.ccm.net/faq/522-que-es-la-premenopausia-y-cuales-son-sus-sintomas>
- SALUD.es* . (s.f.). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://salud.es/medicamento/tibolona/>
- SALUD.es*. (23 de Junio de 2009). Recuperado el 14 de Marzo de 2017, de <http://salud.es/medicamento/estrogenos-conjugados/>
- Salvador, j. (2008). Climaterio y Menopausia:epidemiología y fisiopatología. *Revista Peruana de Ginecología y obstetricia* .
- Sara Rojas J.a, J. S. (2014). Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave. *REV CHIL OBSTET GINECOL* , 121 - 128.

- Silva G, G. E. (2005). Adherencia al tratamiento Implicaciones de la no-adherencia. *Acta Médica Colombiana*, VOL. 30 N° 4.
- social, M. d. (2005). *Decreto 2200*. Colombia.
- social, M. d. (2005). *Decreto 2200*. Colombia .
- social, M. d. (2007). *Resolucion 1403*. Colombia.
- social, M. d. (2007). *Resolucion 1403*. Colombia.
- social, M. d. (2016). *Decreto 780*. Colombia .
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, A. E. (2004). Menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica. *Guia de practica clinica* , B-23465.
- (2007). *Tibolona* . España: Teva Genéricos Española S.L.
- Toda, F. R. (2002). Hiperandrogenismo: diagnóstico. *Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona*.