

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA

SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA



TITULO: EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POR GLIBENCLAMIDA TABLETA 5 mg EN PACIENTES DE 40 A 65 AÑOS DIAGNOSTICADOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. CLÍNICA MÉDICA DIABETOLÓGICA. DIRIAMBA-CARAZO. FEBRERO 2012-JUNIO 2015

Autores: Bra. Yahara Massiel Abud González
Bra. Arlen María Dávila Rivas

Tutor: Lic. Yanett Mora Vargas

Managua, Abril 2016



DEDICATORIA

Dedico el presente Seminario a Dios quien ha sido mi mayor amparo para lograr cada meta propuesta en mi arduo camino “mi Dios en quien yo pongo mi confianza” (SAL 91:2). A mis padres Lesbia González y Sergio Abud, por regalarme la vida, amor, tiempo y sacrificio para avanzar hacia el progreso y culminar con mi Desarrollo Profesional y humano.

Al gran Pilar de mi vida, Camilo Luna, por su apoyo y sus consejos para guiarme en mi trayecto estudiantil, a mi Hijo, Theo Luna, quien ha sido mi mayor fortaleza para lograr uno de mis mayores propósitos en mi vida, y con todo cariño para esas personas especiales, les dedico mi éxito a Estela Sequeira e Indiana Abud por brindaron toda su ayuda de manera incondicional.

Yahara Massiel Abud González



DEDICATORIA

Dedico este trabajo de seminario primeramente a Dios que me regalo la vida, la inteligencia, la sabiduría, la perseverancia y el entusiasmo para enfrentar con dedicación y esfuerzo esta meta propuesta en mi vida.

A mis padres Marta Rivas Montiel y Benigno Dávila Granja quienes me han instado y brindado todo lo necesario para llegar hasta donde estoy, siendo ellos el soporte necesario para mi desarrollo. Amor, abrazos, retos, castigos y miradas dieron sus frutos para hacer posible mis sueños que son los suyos también.

A mis hermanos por brindarme su apoyo, cariño y comprensión en todo momento. Y a una persona muy especial Raúl Centeno Ocampo por brindarme su apoyo incondicional siempre que lo necesito.

Arlen María Dávila Rivas



AGRADECIMIENTO

Agradecemos primeramente a **Dios** nuestro creador por darnos la sabiduría y el entendimiento necesario para culminar dicho trabajo.

A **nuestros familiares** por el apoyo incondicional que nos brindaron durante el transcurso de nuestra carrera.

A la **Lic. Yanett** de la Concepción Mora Vargas por brindarnos su tiempo, apoyo, dedicación y los medios necesarios para realizar con éxito este trabajo investigativo.

Al **Dr. Carlos Navarro Espinoza** director de la Clínica Médica Diabetológica de la ciudad de Diriamba por aceptar la realización de esta investigación en dicha clínica, por asesorarnos y por tener la disponibilidad y paciencia para orientarnos durante todo el proceso investigativo.

Y por último pero no menos importante agradecemos a los profesores del departamento de química por compartir con nosotros sus conocimientos y ayudarnos a llevar a la perfección nuestro trabajo.



OPINION DEL TUTOR

Managua 25 de Mayo del 2016

Por este medio hago constar que las **Bra. Yahara Massiel Abud González** y **Bra. Arlen María Dávila Rivas** han defendido satisfactoriamente el seminario de graduación que pertenece a la línea de investigación de farmacovigilancia el cual comprendió la “**evaluación de reacciones adversas por Glibenclamida tableta 5 mg, en pacientes de 40 a 65 años diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 , atendidos en la clínica médica Diabetológica. Diriamba – Carazo. Febrero 2012 a junio 2015** “. El estudio permitió determinar la frecuencia e imputabilidad de las reacciones adversas provocadas por la Glibenclamida en los pacientes tratados con dicho medicamento.

Las investigadoras demostraron capacidad e interés en proporcionar datos fiables a la clínica Diabetológica, así como también para nuevas investigaciones.

Sin más a que referir y Agradeciendo la atención a la presente le saluda

Lic. Yanett C. Mora Vargas
TUTORA

Bra. Yahara Massiel Abud González, Bra. Arlen María Davilas Rivas



RESUMEN

La Diabetes, siendo una enfermedad que aparece cuando hay una deficiencia o eficacia disminuida de las células β del páncreas o islotes pancreáticos y no produce insulina, teniendo como causa la clasificación según el tipo de Diabetes.

La Diabetes Mellitus Tipo 2, se caracteriza por una pérdida en la capacidad de reponer el suministro de insulina rápidamente, para el cual se recomienda como tratamiento la Glibenclamida Tableta 5 mg, que tiene como efecto una mayor liberación de insulina sobre la hiperglucemia preprandial, que se asocia a la aparición de distintas reacciones adversas.

De tal manera, se pretende la identificación de reacciones adversas a Glibenclamida Tableta de 5 mg en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, para el cual se desarrolló un estudio de cohorte analítico. Dicho estudio consta de pacientes tratados con Glibenclamida (Grupo de pacientes expuestos al factor de riesgo) y un segundo grupo de pacientes tratados con Metformina (Grupo no expuesto).

El abordaje de este padecimiento va en caminado a la prevención y al manejo de las complicaciones de reacciones adversas tanto leves como graves. Teniendo como reacciones adversas leves en mayor frecuencia las alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea y mareos), y teniendo como frecuente los episodios hipoglucémicos como reacción adversa grave.

En la determinación del Riesgo relativo de la tabla 2x2 comparando el grupo expuesto al factor de riesgo con el grupo no expuesto dio como resultado 1.18 y Riesgo atribuible 7; verificando una re-exposición a reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5mg mediante el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, da como resultado Probable 73.33% (33 pacientes) y Definida 26.67% (12 pacientes).



Tabla de Contenido

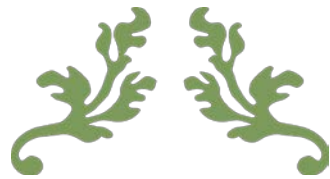
| Contenido | Pág. |
|---|------|
| CAPITULO I. Aspectos Generales | |
| 1.1. Introducción..... | 1 |
| 1.2. Objetivos | 2 |
| 1.2.1. Objetivo General: | 2 |
| 1.2.2. Objetivos Específicos:..... | 2 |
| 1.3. Planteamiento del problema..... | 3 |
| 1.4. Justificación..... | 4 |
| 1.5. Antecedentes | 5 |
| CAPITULO II. Marco Teórico | |
| 2.1. Farmacovigilancia | 6 |
| 2.2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)..... | 7 |
| 2.2.1 Factores de riesgo para el desarrollo de las RAM | 8 |
| 2.2.2 Clasificación de las RAM | 8 |
| 2.2.3. Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas..... | 9 |
| 2.3. Método de Análisis. | 10 |
| 2.3.1. Estudios epidemiológicos | 10 |
| 2.3.2. Estudios de cohorte | 10 |
| 2.3.3. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores..... | 11 |
| 2.4. Diabetes Mellitus | 13 |
| 2.4.1. Diagnóstico de Diabetes Mellitus | 13 |
| 2.4.2. Etiología de Diabetes Mellitus..... | 14 |
| 2.4.3. Epidemiología | 14 |



| | | |
|---|--|----|
| 2.4.4. | Clasificación de la Diabetes Mellitus..... | 15 |
| 2.5. | Diabetes Mellitus Tipo 2 | 16 |
| 2.5.1. | Descripción y epidemiología de la diabetes Mellitus Tipo 2 | 16 |
| 2.5.2. | Factores de riesgo asociados a la Diabetes Mellitus Tipo 2 | 17 |
| 2.5.3. | Tratamiento para la Diabetes Mellitus Tipo 2..... | 17 |
| 2.6. | Metformina, Tableta 500 mg (Biguanidas)..... | 19 |
| 2.6.1. | Descripción química de la Metformina | 19 |
| 2.6.2. | Farmacodinamia de la Metformina, Tableta 500 mg..... | 19 |
| 2.7. | Glibenclamida, Tableta 5 mg (Sulfonilureas)..... | 21 |
| 2.7.1. | Descripción Química de la Glibenclamida | 21 |
| 2.7.2. | Farmacocinética de Glibenclamida Tableta 5 mg | 21 |
| 2.7.3. | Farmacodinamia de Glibenclamida Tableta 5 mg..... | 22 |
| 2.8. | Otros estudios | 26 |
| CAPITULO III. Hipótesis | | |
| 3.1. | Hipótesis | 28 |
| CAPITULO IV. Diseño Metodológico | | |
| 4.1. | Descripción del ámbito de estudio..... | 29 |
| 4.2. | Tipo de estudio..... | 30 |
| 4.3. | Población y Muestra..... | 31 |
| 4.3.1. | Población | 31 |
| 4.3.2. | Muestra: | 31 |
| 4.3.2.1. | Criterios de inclusión | 31 |
| 4.3.2.2. | Criterios de exclusión | 31 |
| 4.4. | Variables y Operacionalización..... | 32 |
| 4.4.1. | Variables Independientes..... | 32 |



| | |
|---|-----------|
| 4.4.2. Variables Dependientes | 32 |
| 4.4.3. Operacionalización de las variables..... | 33 |
| 4.5. Material y Método | 34 |
| 4.5.1. Materiales para recolectar información..... | 34 |
| 4.5.2. Materiales para procesar la información..... | 34 |
| 4.5.3. Método..... | 34 |
| CAPITULO V. Análisis de Resultados | |
| 5.1. Resultados | 35 |
| 5.2. Análisis y Discusión de resultados | 37 |
| CAPITULO VI. Conclusiones | |
| 6.1. Conclusiones..... | 44 |
| CAPITULO VII. Recomendaciones | |
| 7.1 Recomendaciones..... | 45 |
| BIBLIOGRAFÍA | 46 |
| Glosario..... | 48 |
| Índice de Siglas y Abreviatura | 53 |
| ANEXOS | 55 |



CAPITULO I

Aspectos Generales





1.1. Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 2, es una enfermedad que produce trastornos metabólicos caracterizados por una elevación inapropiada de la glucosa en la sangre (hiperglucemia), debido a una resistencia celular a la acción de insulina por el páncreas, que da lugar a complicaciones crónicas por afectación de vasos y nervios.

Los medicamentos prescritos para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2, pueden ser Biguanidas y Sulfonilureas que funcionan de manera diferente para controlar el azúcar en sangre, pero pueden producir reacciones adversas medicamentosas, aun si se utilizan en las dosis terapéuticas adecuadas e indicación correcta.

La Glibenclamida tableta 5 mg, es un hipoglucemiante oral que pertenece a la familia de las Sulfonilureas, que promueve la producción y liberación de insulina por el páncreas, facilitando la entrada de azúcar en las células, controlando así los niveles de glucosa en la sangre, en pacientes que no tienen una secreción normal de insulina.

Mediante el cual, el presente seminario de investigación pretende la identificación de las reacciones adversas medicamentosas, para la prevención del deterioro funcional de los órganos que puede causar el uso de Glibenclamida tableta 5 mg, que es utilizado para tratamiento en pacientes Diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 entre las edades de 40 a 65 años, estudiados en la Clínica Médica Diabetológica Diriamba- Carazo durante el periodo de Febrero 2012- Junio 2015.



1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General:

1. Evaluar las reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg en pacientes de 40 a 65 años Diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 en la clínica médica Diabetológica. Diriamba- Carazo. Febrero 2012- Junio 2015.

1.2.2. Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a la población en estudio de acuerdo a edad y sexo.
2. Identificar las reacciones adversas con el uso de Glibenclamida tableta 5 mg en pacientes de 40 a 65 años Diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.
3. Estimar la frecuencia de las reacciones adversas a Glibenclamida tableta 5mg en pacientes de 40 a 65 años diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 según el Consejo Internacional de las Ciencias Médicas (CIOMS).
4. Determinar el Riesgo Relativo de reacciones adversas en pacientes diagnosticados con diabetes Mellitus tipo 2 entre las edades de 40- 65 años tratados con Glibenclamida Tableta 5 mg.
5. Cuantificar la imputabilidad utilizando el algoritmo de Karch- Lasagna modificado por Naranjo.



1.3. Planteamiento del problema

Los medicamentos y sus reacciones adversas representan un riesgo en la vida de la población, a pesar de obtener un beneficio en el tratamiento de enfermedades, pero la falta de control y comprobación de la seguridad de los medicamentos, se convierte en una problemática para la prevención de Reacciones adversas a medicamentos.

La Glibenclamida Tableta 5 mg es un medicamento de segunda generación de la Sulfonilureas, indicado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Dicho medicamento tiende a provocar reacciones adversas leves y graves, como consecuencia de su administración en dependencia del organismo de cada uno de los pacientes a los que se les prescribe como tratamiento.

La Diabetes Mellitus Tipo 2, representa para Nicaragua un problema de salud pública, siendo una enfermedad de mayor incidencia en la población en general, como en países de Latinoamérica, representando manifestaciones clínicas que pueden ser abrupta y progresiva, afectando a personas de cualquier sexo, edad, etnia, religión, condición socio-económica, zona, región o país, dentro de los cuales intervienen múltiples factores de riesgos como la herencia, los hábitos, estilos de vida inapropiados y el medio ambiente

Por lo antes mencionado, se plantea la siguiente interrogante. ¿Qué reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg se presentan en pacientes de 40 a 65 años Diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Clínica Médica Diabetológica. Diriamba- Carazo en el período de Febrero 2012- Junio 2015?



1.4. Justificación

Según datos de la dirección general del ministerio de salud del 2011, se estimó que para el 2009 por cada 100 nicaragüenses 10 padecieron de Diabetes Mellitus tipo 2, la cual ocupa la tercera causa de muerte en nuestro país. La Glibenclamida es uno de los hipoglucemiantes orales incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS para el tratamiento de dicha enfermedad. Es por tal razón que se considera importante crear conciencia en los Sistemas de Salud en Nicaragua acerca de la necesidad de implementar un Sistema de Vigilancia, que evalúe y monitoree la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos.

Con la realización de este estudio, se pretende beneficiar a los pacientes que presentan Diabetes Mellitus Tipo 2 y que utilizan en su tratamiento Glibenclamida tableta 5 mg serán los más beneficiados, ya que se dará a conocer en este estudio las reacciones adversas que puede provocar el consumo de dicho medicamento.

A través de un sistema de farmacovigilancia, se puede reducir los casos en los que se presentan reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg, ya que dichos sistemas tienen como finalidad principal vigilar la seguridad y eficacia de los medicamentos, detectando los problemas relacionados con el uso de los mismos y comunicando los resultados a las autoridades competentes para su evaluación y posterior solución.

De tal manera dicho trabajo, aportará conocimientos sobre las reacciones adversas a Glibenclamida tableta de 5 mg en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 en los que se pueden presentar reacciones adversas relevantes como hipoglucemia así también reacciones leves como alteraciones gastrointestinales.



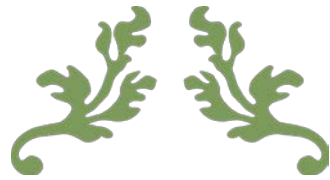
1.5. Antecedentes

Se realizó una búsqueda desde el punto de vista nacional, regional e internacional donde se encontraron los siguientes resultados:

Internacional

La licenciada Verónica Alexandra Tapia Moreno realizó en Riobamba-Ecuador un estudio acerca de la de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en pacientes de la tercera edad diabéticos poli-medicados del área de consulta externa del Hospital del IESS-Riobamba” durante el periodo Diciembre 2010- Marzo 2011, con la finalidad de detectar, controlar y darle seguimiento a dichas reacciones adversas (RAMs). Dentro de los resultados obtenidos en este estudio por el uso de Glibenclamida y de Glibenclamida + Metformina presentaron reacciones adversas como dolor de cabeza, náuseas, vómito y según el sistema de afección, daño en el sistema digestivo.

El licenciado Mariano Montaña Álvarez y la licenciada Flor María Ávila Femalt realizaron en Puebla –México un estudio acerca de la Hipoglucemia en pacientes de la Tercera edad 60 años con Diabetes Mellitus Tipo 2 tras el seguimiento de 41 semanas en 344 Diabéticos que estaban en tratamiento con Glibenclamida Tableta 5 mg en un estudio de cohorte retrospectivo comprendido entre la fecha julio-agosto 2010, con la finalidad de comprender el estado funcional que juega la hipoglucemia como reacción adversas medicamentosa en la etiopatogenia de los síndromes geriátricos, permitiendo establecer una relación directa entre los episodios de hipoglucemia y el deterioro de la funcionalidad de los del ancianos diabéticos. Dentro de los resultados obtenidos, se determina que la prevalencia de la hipoglucemia es frecuente e incrementa progresivamente en los pacientes de la tercera edad, mayoritariamente por sus condiciones fisiológicas.



CAPITULO II

Marco Teórico





2.1. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es la identificación y valoración de los efectos agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en un conjunto de la población o subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, el cual tienen por objeto identificar reacciones adversas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público, logrando la obtención de datos confiables. (Laporte & Tognoni, 2007)

La detección de reacciones adversas se ha convertido en un factor importante, dado que el número de fármacos químicos son potencialmente tóxicos para el organismo y ha incrementado de manera significativa durante las últimas décadas, por consiguiente se ha implementado que sean registradas y evaluadas para su posterior solución, determinando factores que contribuyen a evaluar los beneficios, riesgos y efectividad en el uso de medicamentos, contribuyendo así al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales.

La Farmacovigilancia tiene la finalidad de:

1. Mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación al uso de insumos médicos y todas las intervenciones médicas.
2. Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y demás insumos médicos y comunicar los hallazgos en un tiempo razonable.
3. Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos y demás insumos médicos, conduciendo a la prevención de los daños y maximizando los beneficios.
4. Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más efectiva.



2.2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Las reacciones adversas medicamentosas representan un gran problema de Salud Pública alarmante. A pesar de que los medicamentos son elementos importantes para la salud de los seres vivos, con el propósito de resolver algún percance de la salud, puede provocar efectos indeseables o secundarios, la prevalencia de estas reacciones medicamentosas pone en peligro la integridad y la salud del paciente, los cuales deben ser inmediatamente evaluados por el personal de la salud para evitar así consecuencias más graves de las ya ocasionadas.

Todos los medicamentos pueden producir reacciones adversas, aún si se utilizan en las dosis terapéuticas e indicación correcta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas medicamentosas como “Todo aquel efecto no deseado y perjudicial que se presenta después de la administración de un fármaco a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad con objeto de modificar o alterar alguna función biológica”. (Peñalba, 2003)

Esta definición excluye fallos terapéuticos, sobredosificación intencionada o accidental y abuso de drogas, pero los efectos que ocasionan el medicamento no es causado por algún error o negligencia de la persona que administra el fármaco, sino que el cuerpo reacciona de manera no deseada aunque el procedimiento sea adecuado, dando como resultado alteraciones negativas o inesperadas, de tal manera es importante prestarle atención a la frecuencia como a los diversos grados de afección que estas provocan, ya que tiene la posibilidad de afectar de manera grave a la salud de la persona que ingirió el / los fármacos. (Palacio & Quiñonez, 2000)



2.2.1 Factores de riesgo para el desarrollo de las RAM

1. Relacionados con el fármaco:

La vía de administración parenteral

Dosis elevadas y una larga duración del tratamiento

La polifarmacia.

2. Relacionados con la persona

Edad geriátrica por la disminución funcional de sus órganos y sistemas, procesos crónicos frecuentes como la diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otros.

Sexo, especialmente en la mujer ya que tiende a consumir más medicamentos que el hombre a lo largo de toda su vida por causa de sus ciclos menstruales, embarazos y menopausia.

2.2.2 Clasificación de las RAM

Según el (Ministerio de Salud, 2014) las reacciones adversas medicamentosas, se pueden clasificar según su gravedad como:

1. **Leve:** Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente son de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (náuseas, diarreas).
2. **Moderadas:** Interfiere con las actividades habituales y puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (disonía aguda, hepatitis colestásica).
3. **Grave:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente.
4. **Letal o Fatal:** La reacción contribuye directa o indirectamente con la muerte del paciente.



2.2.3. Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas

Para el Consejo Internacional de las Ciencias Médicas (CIOMS), el cual mediante la organización mundial de la salud (OMS), procuran la normalización de numerosas definiciones para la medida de frecuencia a reacciones adversas medicamentosas (RAM) debidamente presentadas tras la utilización de medicamentos, el cual permite determinarla según la siguiente clasificación:

1. **Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\leq 1/10$)
2. **Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa ($\leq 1/100$ y $> 1/10$)
3. **Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa ($\leq 1/1000$ y $> 1/100$)
4. **Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa ($\leq 1/10000$ y $> 1/1000$)
5. **Muy rara** Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa ($>1/10000$)



2.3. Método de Análisis.

2.3.1. Estudios epidemiológicos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los estudios epidemiológicos como la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

2.3.2. Estudios de cohorte

Los estudios de cohortes son estudios observacionales en una población seleccionada, y clasificada en dos grupos (expuestos y no expuestos), para verificar y cuantificar asociaciones de tipo causal o determinar la efectividad de medidas preventivas, donde los participantes se identifican por la presencia o ausencia de la causa, por ejemplo la exposición o no a un fármaco. (Anexo 1).

Este tipo de estudio permite evaluar hipótesis sobre la asociación entre el uso de un medicamento y la aparición de una o más sospechas de reacciones adversas. Se trata de determinar la posible asociación existente entre la exposición a un medicamento de interés y la identificación de posibles reacciones adversas. (Canela Soler & castellage Pique, 1992).

Al realizar el seguimiento de los grupos, se puede determinar la frecuencia de aparición de una o más sospechas de reacciones adversas con el transcurso del tiempo y obtener un estimador estadístico de la asociación existente (**Riesgo Relativo, RR**) entre la exposición al fármaco.

El **Riego Relativo (RR)** se expresa como la proporción entre el riesgo de la población expuesta con respectó a la población no expuesta o grupo control. Esta medida generalmente se aplica en los casos que se desee estimar el incremento o reducción de la probabilidad de padecer el evento en presencia de una situación que se supone (hipótesis) es capaz de modificarla.



2.3.3. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores

Este método consiste en una secuencia lógica y una escala de calificación que permite establecer la causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de una RAM, el cual determina la imputabilidad. Es decir que sea posible adjudicar a ese fármaco la reacción adversa observada. (Roman, Frontini, & Ayarzon , 2 Diciembre 2011) (Anexo 3)

Dentro de las actividades principales de la farmacovigilancia están el detectar, notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se, por eso es importante determinar la relación de causalidad entre estas y el uso de medicamentos.

El Algoritmo de Naranjo contempla la secuencia temporal entre los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la causalidad tiene en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o propiedades farmacológicas del medicamento, la reacción después de la retirada del medicamento, la repetición del episodio clínico descrito con re-exposición. (Laporte J. R., 18 de Abril 2014)

La aplicación de dichos algoritmos permite evaluar cinco criterios fundamentales:

1. **Secuencia temporal:** el medicamento debe haber sido administrado antes de aparecer la RAM.
2. **Conocimiento previo del efecto indeseable:** se valora si la reacción era conocida a ese medicamento, o a un miembro del mismo grupo farmacológico.
3. **Existencia de causas alternativas:** aparición del efecto indeseable, como la patología de base del paciente u otros medicamentos que ocasionan dicha RAM.
4. **Efectos de la retirada del fármaco:** esta implica aquellas respuestas del paciente tras una vez siendo retirado el medicamento.
5. **Reaparición de la RAM tras la Exposición al Fármaco:** se valora si reaparecen los síntomas en caso de existir re-exposición al Medicamento.



Conforme a las 5 variables fundamentales del algoritmo de causalidad, se evalúa la fuerza de asociación individual de acontecimientos adversos mediante la escala de probabilidad, en relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa (imputabilidad) que se cataloga, desde probable hasta dudosa. (Anexo 4)

Probada (Cierta o Definitiva): evento clínico que tiene una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso, se confirma mediante la mejoría al suspender el medicamento y reaparece después de administrarlo.

Probable: evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, tiene una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso, presenta una mejoría clínica razonable al suspender el medicamento pero no reaparece después de su re-administración.

Posible: evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, muestra una relación temporal razonable después de la administración del medicamento, puede o no seguir un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso.

Condicionada: evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, notificado como reacción adversa, siendo necesario obtener más información para realizar una evaluación adecuada o los datos adicionales están en proceso de análisis.

Improbable (Dudosa o Remota): evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, sin una secuencia de temporalidad clara con el medicamento sospechoso y la enfermedad de base, otros medicamentos y químicos pueden suministrar explicaciones razonables; entonces, la expresión clínica estará más probablemente relacionada con otros factores que con el medicamento presuntamente implicado.

No clasificada o no evaluable: si la notificación no puede ser evaluada debido a que la información disponible es insuficiente o contradictoria y no puede ser verificada o complementada con datos adicionales.



2.4. Diabetes Mellitus

Es una enfermedad crónica que aparece cuando la defensa del propio organismo (sistema inmune) destruye las células β del páncreas y no se produce eficazmente la insulina. La insulina es una hormona anabólica que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que daña gravemente órganos y sistemas, especialmente los nervios y vasos sanguíneos. **(Federacion Internacional de Diabetes, Nov. 2014)**

2.4.1. Diagnóstico de Diabetes Mellitus

1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen **Poliuria** (hace referencia al aumento de la cantidad de orina eliminada a diario), **Polidipsia** (constituye el aumento anormal de la sensación de sed y viene asociado al síntoma anterior, ya que al perderse elevada cantidad de líquido por orina debido a que éste es arrastrado por la glucosa, el cuerpo experimenta más sed ante el riesgo casi constante de deshidratación), **Polifagia** (hace referencia al apetito exagerado que se origina por la pérdida de energía de la glucosa por orina), **Pérdida de peso** (la pérdida de glucosa por orina hace que se pierdan también, las calorías que esta aporta, por lo que, en la diabetes no tratada, suele producirse un leve descenso de peso sin causa aparente).
2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.
3. Glucemia medida en plasma venoso mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es la medición de glucemia dos horas después de dar una carga oral de 75 gramos de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan en forma rutinaria. Por este motivo se eliminó el término "curva de tolerancia a la glucosa".



2.4.2. Etiología de Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus se entiende como un proceso de etiologías variadas que comparten manifestaciones clínicas comunes. La posibilidad de identificar la etapa en la que se encuentra la persona con Diabetes Mellitus facilita las estrategias de manejo. **(Federación Internacional de Diabetes, Nov. 2014)**

Etapas de la Diabetes Mellitus

1. **Normoglucemia.** Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a DM ya han comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa.
2. **Hiperglucemia.** Cuando los niveles de glucemia superan el límite normal.

2.4.3. Epidemiología

En el periodo de 1997 al 2002, en Nicaragua se registró un incremento del 15% en diabetes mellitus como Enfermedades Crónicas no Transmisibles, representado un 45% de muertes notificadas como un problema de salud pública para Nicaragua, el cual puede ser abrupta o progresiva, afectando a personas de cualquier edad, sexo, raza, zona, región o país.

Para el año 2003 la Iniciativa Centroamericana de la Diabetes (CAMDI), realizó en la población de Managua, una encuesta de diabetes y factores de riesgo asociados; obteniendo resultados de prevalencia del 9.9% en diabetes mellitus, el 11% de Intolerantes y el 25% presentaron hipertensión. En la notificación de ésta información por grupos de edad, se encontró que en el grupo de 20 a 39 años el porcentaje era de 3.3 %, en el grupo de 40–64 subió a 16.7% y en los mayores de 65 años el 27.4%. Los factores de riesgo con mayor prevalencia fueron: Ingesta de alcohol 74%, Sobrepeso 65.2% y 28% de obesidad



En los últimos 10 años en Nicaragua se observó un incremento del 100% en diabetes mellitus, con una tasa de mortalidad para el año 2005 por SILAIS de 36.5 x 100,000 habitantes en Masaya, 30.4 en Carazo, 30.1 en Managua, 29.4 en Chinandega, 24.6 en Granada y 23.1 en León. Las mujeres entre las edades de 50 a más años fue la más afectada seguido de grupo de edad entre los 35 a 49 años”. En el quinquenio de 2004-2008 la mortalidad por diabetes mellitus representó entre el 6-7.5% del total de muertes en el país. (Dirección General del Ministerio de Salud, 2011)

La prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus se consideran una prioridad debida al gran impacto individual, social y al sistema de salud ya que es una de las patologías que genera mayor discapacidad y mortalidad, debido que a nivel centroamericano la prevalencia en Managua-Nicaragua consta de un 10%.

2.4.4. Clasificación de la Diabetes Mellitus

1. Diabetes Mellitus Tipo 1

La diabetes de tipo 1, se caracteriza por el resultado de un proceso autoinmune, en el que existe un daño de las células β productoras de insulina en el páncreas. Como resultado el cuerpo ya no produce la insulina que necesita y el paciente requiere la administración exógena de esta hormona.

2. Diabetes Mellitus Tipo 2

Se caracteriza por un contexto llamado Síndrome Metabólico el cual eleva notablemente el riesgo cardiovascular. En este síndrome se asocian diabetes, hipertensión arterial, aumento de los niveles de colesterol, triglicéridos o ácido úrico y sobrepeso.

3. Diabetes gestacional

Esta enfermedad se da en mujeres embarazadas, que se caracteriza por hiperglucemia, alcanzando valores de glucosa en sangre más alta de lo normal, pero por debajo del umbral para el diagnóstico de la diabetes gestacional.



2.5. Diabetes Mellitus Tipo 2

2.5.1. Descripción y epidemiología de la diabetes Mellitus Tipo 2

En la Diabetes Mellitus Tipo 2, las personas secretan una cantidad menor de insulina por las células β pancreáticas, dando como respuesta a la acumulación glucosa en sangre.

Las células del páncreas todavía producen insulina, pero pueden haber perdido su capacidad de reponer el suministro de insulina rápidamente, cuando es necesario. En algunos pacientes, si el número de receptores de insulina en la superficie de las células es demasiado pequeño o no funcionan debidamente, el azúcar de la sangre no puede entrar libremente en las células produciendo una resistencia a la insulina. (Federación Internacional de Diabetes, Nov. 2014)

En Nicaragua la Diabetes Mellitus Tipo 2 incide en la población en general causada por la herencia, hábitos, estilos de vida inadecuados y el medio ambiente. A nivel mundial se estima que en el año 2010, 285 millones de personas representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo e inactividad física, representando un 80% de obesidad, acompañado relacionados con los hábitos de vida como el sedentarismo y alimentación inadecuada. (Organización Mundial de la Salud, 2011)



2.5.2. Factores de riesgo asociados a la Diabetes Mellitus Tipo 2

La Diabetes Mellitus es susceptible de prevenir actuando sobre factores de riesgo bien definidos. Varios factores de riesgo han sido asociados con la Diabetes Mellitus, principalmente a la Diabetes Mellitus Tipo 2, por ejemplo:

- Antecedentes familiares de diabetes
- Sobrepeso
- Inactividad física
- Edad avanzada
- Presión arterial alta
- Tolerancia anormal a la glucosa (TAG) “glucosa en sangre más alta de lo normal, pero por debajo del umbral para el diagnóstico de la diabetes”
- Antecedentes de diabetes gestacional
- Mala nutrición durante el embarazo.

2.5.3. Tratamiento para la Diabetes Mellitus Tipo 2

1. No Farmacológico

Comprende tres aspectos básicos:

- Plan de alimentación
- Ejercicio Físico “éste debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes en el paciente con sobrepeso”
- Hábitos Saludables



2. Farmacológico

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, se encuentran dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas producidas en esta enfermedad. En la actualidad, contamos con cinco tipos de fármacos hipoglucemiantes orales los secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolidindionas e inhibidores de las alfa-glucosidasas y la insulina, teniendo como tratamiento de primera elección las biguanidas y Sulfonilureas (SU). (Gonzalez, 2008)

- **Biguanidas**

En 1957-1958 se introdujeron las biguanidas (Metformina). Las biguanidas no se comportan como hipoglucemiantes estrictos, sino como anti-hiperglucemiantes, que no dan lugar a la hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y postprandial en el enfermo diabético, actuando a nivel hepático disminuyendo la producción hepática de glucosa e inhibiendo la glucogenolisis y la gluconeogénesis y se sensibiliza a los tejidos (grasa y músculos). **(Garcia, 2003)**

- **Sulfonilureas**

A mediados de los años cincuenta se desarrollaron las primeras Sulfonilureas (SU) y finales de los años sesenta se introdujeron las Sulfonilureas de segunda generación teniendo para 1961 la Glibenclamida. Las Sulfonilureas son el grupo farmacológico más utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros antidiabéticos orales o insulina. **(Garcia, 2003)**



2.6. Metformina, Tableta 500 mg (Biguanidas)

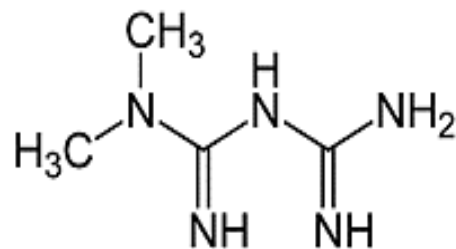
La Metformina es un fármaco que aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia. Ejerce su acción antihiperglucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa).

2.6.1. Descripción química de la Metformina

Nombre IUPAC: 3-(diaminometiliden) -1,1-dimetilguanidina

Formula: $C_4H_{11}N_5$

Peso molécula: 129,164 g/mol
165,63 g/mol (hidrocloruro)



2.6.2. Farmacodinamia de la Metformina, Tableta 500 mg

1. Indicaciones

La Metformina (MET) es el fármaco oral de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), reconocido en todas las recomendaciones y guías clínicas actuales más relevantes, pertenece al listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

2. Dosis

En el adulto los esquemas de dosificación usuales consideran como dosis inicial 500 mg una o dos veces al día u 850 mg una vez al día.



3. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad en una dosis de 500 u 850 mg ingerida en ayunas es de un 50-60%, lo que indica que la absorción no es lineal con respecto a dosis cada vez mayores. Con los alimentos se retrasa y se reduce la absorción, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas. Su semivida plasmática oscila entre 1,5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina inalterada por el riñón (un 90% en el plazo de 12 horas).

4. Mecanismo de acción

Se absorbe en el intestino delgado de una forma incompleta y lenta, posteriormente presenta efectos antihiperglucemiante, el cual no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina, su mecanismo más importante, se da, al inhibir la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) a través de la activación de una enzima hepática denominada proteína cinasa activada por adenosín mono fosfato (AMPK), que produce una inhibición de la expresión de genes de la gluconeogénesis.

5. Reacciones Adversas

Los efectos secundarios de la Metformina más habituales son gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia o "sabor metálico", flatulencia, astenia, malestar abdominal y cefalea. Otros efectos secundarios resaltables son: interferencia en la absorción de la vitamina B12 y ácido fólico.



2.7. Glibenclamida, Tableta 5 mg (Sulfonilureas)

La Glibenclamida es un hipoglucemiante oral, que actúan bloqueando los canales de potasio “ATP” provocando una mayor liberación de insulina. Tienen un efecto fundamental sobre la hiperglucemia preprandial.

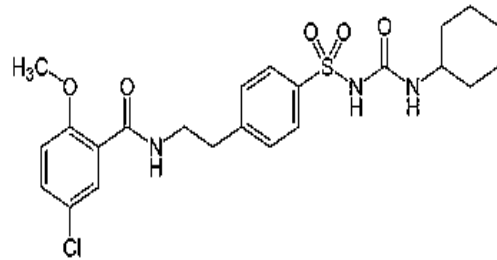
2.7.1. Descripción Química de la Glibenclamida

Nombre IUPAC:

5-cloro-N-[2-[4-(ciclohexilcarbamoil)sulfamoil)fenil]etil]-2- metoxi-benzamida.

Fórmula: C₂₃H₂₈N₃ClO₅S

Peso Molecular: 494.004 gr/mol



2.7.2. Farmacocinética de Glibenclamida Tableta 5 mg

1. Absorción:

Se absorbe en el tracto gastrointestinal, la concentración máxima se encuentra entre las 1 y las 2 horas y alcanza aproximadamente los 140- 350 ng/ml; con una vida media de 10 horas; La unión a proteínas plasmáticas es elevada a un 99%.

2. Distribución:

El volumen de la distribución en la fase de eliminación alcanza un promedio de 0,155 L/kg después de la administración oral o endovenosa se distribuye en cantidades sustanciales en la bilis cruzando la barrera placentaria.

3. Metabolismo:

Se metaboliza completamente en el hígado y sus metabolitos inactivos, son considerados clínicamente no importantes, se excretan por vía biliar en un 50% en las heces y el resto (50%) es excretada en la orina. Las concentraciones séricas parecen declinar de forma bifásica.



4. Excreción y Eliminación:

En adultos saludables, la vida media de eliminación 2 a 5 horas, La mayoría de la excreción urinaria ocurre dentro de las primeras 6 a 24 horas posteriores a la administración oral. La depuración plasmática para la Glibenclamida, se encuentra en promedio de 78 ml/hr/kg para adultos sanos.

2.7.3. Farmacodinamia de Glibenclamida Tableta 5 mg

1. Indicaciones:

La Glibenclamida Tableta 5 mg está indicada en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, que no han logrado la Normoglucemia con un plan alimentario y/o ejercicio físico. Disminuye la concentración sanguínea de glucosa al estimular la liberación de insulina desde las células β del páncreas.

2. Dosis:

Inicialmente es de 2,5mg (medio comprimido) cada 24 horas. Si tras una semana no se consigue un adecuado control de los niveles de glucosa en sangre, puede incrementarse la dosis progresivamente a intervalos semanales de 2,5 mg (medio comprimido). La dosis máxima recomendada es de 15 mg (3 comprimidos) al día.

3. Biodisponibilidad:

Su Biodisponibilidad es de un 70%. El tiempo requerido para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$. Disminuye en un 7,50 a 2,75 horas luego de la administración con alimentos cuando se comparó con la administración de la misma dosis con una solución al 20% de glucosa.

4. Mecanismo de acción

La Glibenclamida tiene efectos extrapancreáticos que reduce la producción de glucosa hepática aumentando la sensibilidad de las células β del páncreas e incrementar la secreción de insulina, con disminución de la hiperglicemia crónica, reduciendo así el



azúcar en sangre. Se une a los receptores de membranas específicos de las células β del islote de Langerhans, con alta afinidad, que están próximos a los canales de K^+ ; Al unirse la Glibenclamida a su receptor, se inhiben (cierran) los canales de K^+ sensibles a la ATP y disminuye la permeabilidad de la membrana al K^+ .

5. Precauciones:

Al inicio del tratamiento, se le debe informar al paciente acerca de los efectos y riesgos de Glibenclamida, que genera estado de alerta a reacciones por **episodios hipoglucémicos**. Para alcanzar el objetivo del tratamiento del control óptimo de glucosa en sangre es necesario la adherencia a una dieta correcta, ejercicio físico regular y suficiente.

6. Contraindicaciones

La Glibenclamida no debe administrarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o Cetoacidosis diabética, Precoma o coma diabético, Pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina aproximadamente 30 ml/min) o insuficiencia hepática grave, Pacientes con hipersensibilidad a Glibenclamida o a cualquier ingrediente de Glibenclamida, embarazadas o que están lactando.

7. Reacciones adversas

a. Leves

Sistema gastrointestinal:

Excepcionalmente pueden ocurrir síntomas como náuseas, vómito, sensación de presión o plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea. Puede haber elevación de los niveles de enzimas hepáticas y trastornos de la función del hígado por ejemplo, colestasis e ictericia, y hepatitis reversibles después de suspender la Glibenclamida, aunque pudieran progresar a insuficiencia hepática severa.



b. Graves

Hipoglucemia como Reacción adversa a Glibenclamida Tableta 5 mg:

La hipoglucemia (reducción excesiva de glucosa en sangre), también conocida como nivel bajo de azúcar (glucosa) en la sangre, se produce en pacientes que padecen Diabetes Mellitus Tipo 2 y emplean fármacos orales, produciendo niveles de glucosa en la sangre que desciende por debajo de los niveles normales de 70 mg/dL.

Casi siempre puede ser controlada rápidamente con la administración inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar, por ejemplo: terrones de azúcar, jugo de fruta o té azucarados); por tal razón los pacientes deben cargar un mínimo de 20 g de glucosa con ellos en todo momento.

La Glibenclamida es la Sulfonilureas que se asocia a hipoglucemias graves por la presencia de metabolitos activos que prolongan durante largo tiempo su efecto hipoglucemiante, asociadas a la edad avanzada. **(Escorcia*, Julio-Septiembre 2009).**

Factores de riesgo relacionados a hipoglucemia por Sulfonilureas son:

- Errores de prescripción
- Edad mayor
- Insuficiencia renal
- Sobredosis accidental e interacción medicamentosa.

Síntomas que incluye el paciente por presentar episodios hipoglucémicos

Debido a que Glibenclamida disminuye los niveles sanguíneos de glucosa, provocando hipoglucemia, en ocasiones prolongada y severa, esta a su vez incluye diversos síntomas como: trastornos del sueño, inquietud, agresividad, falta de concentración, hipodinamia, hiporreactividad, depresión, confusión, trastornos del lenguaje, trastornos visuales, temblor, delirio, crisis convulsivas, estupor y pérdida de la conciencia hasta el coma, respiración superficial y bradicardia; además pueden



presentarse, signos de respuesta adrenérgica compensatoria como: diaforesis, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen

- Falta o incapacidad del paciente para cooperar (más común en pacientes ancianos).
- Desnutrición, horarios de comida irregulares o comidas saltadas.
- Alteraciones de dietas o esfuerzo físico no acostumbrado.
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con comidas saltadas.
- Disfunción renal.
- Disfunción grave del hígado.
- Sobredosis con Glibenclamida
- Trastornos del sistema endocrino afectando el metabolismo del carbohidrato o contrarregulación de hipoglucemia
- Desequilibrio entre el esfuerzo físico y toma de carbohidrato.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos.



2.8. Otros estudios

“Caracterización clínica- epidemiológica de la diabetes mellitus en el Adulto mayor”. Revista Medigraphic.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes, un estudio descriptivo de corte transversal a 106 personas de la tercera edad pertenecientes a 5 consultorios del Policlínico Federico Capdevila (La Habana- Cuba) en un período comprendido de enero a diciembre del 2012, con el propósito de realizar una caracterización clínica epidemiológica de la Diabetes Mellitus tipo 2. Obteniéndose los factores de riesgo más comunes que fueron el tabaquismo con un 43,3%, la obesidad con un 42,4% y el sedentarismo con 41,0% siendo esto significativo. (Yudit Hernandez Esterlin, Maria del Carmen Valdez Vazquez, Julia Rowley Anderson, 2015)

“Reacciones adversas gastrointestinales producidas por medicamentos”

Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina - Argentina. El presente trabajo se basa en el análisis estadístico de las reacciones adversas producidas por medicamentos, cuyo órgano blanco es el aparato gastrointestinal. El tracto gastrointestinal es un sitio muy común de RAM(s), debido a que una gran cantidad de drogas se administran por ésta vía, constituyendo entre el 20% al 40% de las RAM(s) en los hospitales. Del total de 1858 notificaciones recibidas 643 corresponden a reacciones adversas gastrointestinales, las cuales representan el 34,6% del total. Con respecto al sexo, un 79,6% de los trastornos gastrointestinales producidos por medicamentos ocurrieron en mujeres y un 20,3% en hombres. La mayoría de las reacciones fueron dosis-dependientes (tipo A), constituyendo un 84,7%, contra un 13,3% y 1,8% para las de tipo B y AB respectivamente. En relación a la gravedad: Leve 68,7%, Moderada 23,7%, Grave 7,3% y Fatal 0,1% (Gomero , 2008)

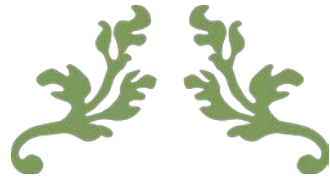


“La Metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica”

La Metformina forma parte de la familia de las biguanidas; Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de mono-aminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina. La Metformina se ha asociado con la acidosis láctica, con incidencia estimada de 5 por cada 100,000 pacientes por año, principalmente relacionada con la insuficiencia renal; no obstante, como punto inicial, el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado con hipoglucemia severa durante el tratamiento con insulina o Sulfonilureas sobrepasa.

“Características clínicas de los cuadros de hipoglucemia en el servicio de emergencia de un hospital general”

Estudio observacional descriptivo de corte transversal de los pacientes que ingresaron al servicio de emergencia del hospital nacional de Lima-Perú con Diabetes Mellitus tipo 2. De 64 pacientes la edad media fue de 45-60 años siendo la mayoría de sexos femenino (71.9%). El hipoglucemiante oral asociado con mayor frecuencia a hipoglicemia fue la Glibenclamida Tableta 5 mg con un 84.4% seguido de la Clorpropamida con un 6.3% y la insulina NPH 50%. Las condiciones clínicas asociadas con mayor frecuencia a los estados de hipoglucemia fueron: insuficiencia renal 54.7%, hepatopatía crónica 32.8%. Los cuadros de hipoglucemia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Sulfonilureas (Glibenclamida).



CAPITULO III

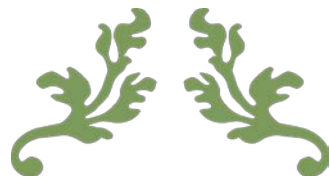
Hipótesis





3.1. Hipótesis

Si se presentan reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg en pacientes de 40 a 65 años diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Clínica Médica Diabetológica. Diriamba- Carazo en el período de Febrero 2012- Junio 2015.



CAPITULO IV

Diseño Metodológico





4.1. Descripción del ámbito de estudio

El estudio se realizó en la Clínica Médica Diabetológica en la ciudad de Diriamba ubicada 300 metros antes de llegar a Villa San Ramón (Mano Izquierda) Carretera a San Gregorio. Atienden una población estimada de 400 pacientes al mes, y se encuentra diseñada con una sala de espera (recepción), un cuarto de curación y procedimientos, un cuarto para inyección, un cuarto de hospitalización, una farmacia y un laboratorio de bioanálisis clínico.

Presta servicios de atención a pacientes con enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión, así mismo medicina general, psicología, ortopedia, dermatología y odontología y análisis de exámenes clínicos, el cual la clínica se encuentra conformado con un médico general, un médico internista-Diabetólogo, una enfermera profesional y una auxiliar, un psicólogo, un ortopedista, un odontólogo, una dermatóloga, un farmacéutico y un bioanalista clínico, a su vez consta con personal de administración, de limpieza y de seguridad.



4.2. Tipo de estudio

El presente estudio se ubica dentro de la línea de investigación de Farmacovigilancia, y se clasifica como un estudio epidemiológico de cohorte analítico.

De cohorte ya que el estudio parte de la causa al efecto; es decir de la exposición de los pacientes al factor de riesgo (Glibenclamida tableta 5 mg); está conformado por dos grupos; un grupo de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 tratados con Glibenclamida (Grupo de pacientes expuestos al factor de riesgo) y un segundo grupo conformado por pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con Metformina (Grupo de pacientes no expuesto) con un seguimiento de 4 años según registros clínicos se logra observar si existe o no reacciones adversas a Glibenclamida.

Analítico ya que se estima la frecuencia y el riesgo relativo de las reacciones adversas en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2; para esto es necesario un grupo control, el cual está constituido por pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 que toman otro hipoglucemiante oral (Metformina).

Descriptivo porque se detalla la frecuencia con que aparecen las reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg.

Retrospectivo porque los datos se obtienen a través de la revisión de los expedientes clínicos en una línea de tiempo y de lugar ya transcurridos.

Corte transversal porque las variables se miden una sola vez y el estudio se realizó en un período de tiempo que tiene un inicio y un final.



4.3. Población y Muestra

4.3.1. Población

El estudio se encuentra conformado por 445 expedientes de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 entre las edades de 40-65 años los cuales fueron atendidos en la Clínica Médica Diabetológica de la Ciudad de Diriamba, Febrero 2012- Junio 2015.

4.3.2. Muestra:

La muestra está conformada por 142 expedientes de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, de los cuales 110 pertenecen a pacientes tratados con Glibenclamida tableta 5 mg (Grupo expuestos al factor de riesgo), y 32 pertenecen a pacientes tratados con Metformina tableta 500 mg (Grupo no expuesto) ambos entre las edades de 40- 65 años que asistieron a consulta en la Clínica Médica Diabetológica en el período Febrero 2012- Junio 2015.

4.3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 y tratados con Glibenclamida tableta 5 mg.
- Pacientes que presentaron episodios Hipoglucémicos tras el uso de Glibenclamida tableta 5 mg
- Pacientes entre las edades de 40- 65 años.
- Pacientes que asistieron a la Clínica Médica Diabetológica de Diriamba, en el período de Septiembre 2014- Octubre 2015.
- Pacientes tratados solamente con Metformina Tableta 500 mg.

4.3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes tratados con otro tipo de medicamentos que no sea Glibenclamida ni Metformina.
- Pacientes que abandonen el tratamiento
- Pacientes que están fuera del rango de las edades establecidas.



4.4. Variables y Operacionalización

4.4.1. Variables Independientes

- Sexo
- Edad

4.4.2. Variables Dependientes

- Tipos de Reacciones adversas
- Frecuencia de reacciones adversas que presente el paciente a Glibenclamida Tableta 5 mg.
- Imputabilidad.



4.4.3. Operacionalización de las variables

| Variable | Concepto | Indicadores | Escala |
|---|--|----------------------------|---|
| Sexo | Variable poblacional importante que diferencia a los seres humanos. | Femenino Masculino | Si No |
| Edad | Tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento hasta el momento. | Años | 40-45 años 46-50 años 51-55 años 56-60 años 61-65 años |
| RAM Según Clasificación | Efecto no deseado y perjudicial que se presenta después de la administración de un fármaco a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar o alterar alguna función biológica. | Leves | Cefaleas _____ Náuseas _____ Vómitos _____ Mareo _____ Diarrea _____ |
| | | Graves | Hipoglucemia _____ |
| Frecuencia de reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg | Número de frecuencias (incidencia) de reacciones adversas presentadas tras el uso de un medicamento en una población en un período de tiempo. | Clasificación | Muy Frecuente _____ Frecuente _____ Infrecuente _____ Rara _____ |
| Imputabilidad | Es el análisis caso por caso de la realidad de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. | Algoritmo de Karch-Lasagna | Definida _____ Probable _____ Posible _____ Improbable _____ No Clasificada _____ |



4.5. Material y Método

4.5.1. Materiales para recolectar información

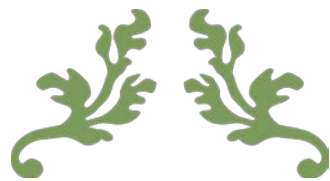
La hoja de recopilación de datos utilizada, contiene las variables de estudio entre las que se describen edad, sexo, reacciones adversas medicamentosas, frecuencia. Para obtener dicha información se revisaron los expedientes clínicos a partir de Febrero 2012- Junio 2015; se visitó la Clínica Médica Diabetológica tres veces a la semana durante los meses de Septiembre- Octubre 2015 en horario de 1-4 pm. (Anexo 2)

4.5.2. Materiales para procesar la información

Una vez recolectados los datos se procedió al análisis estadístico respectivo, empleando el programa informático para las Ciencias sociales por sus siglas en inglés de Statistical Package for the Social (SPSS) versión 18, para el procesamiento de los datos obtenidos, que se encuentran representados mediante gráficos y tablas mediante las cuales se determinó las principales variables.

4.5.3. Método

Como método de trabajo se empleó el método inductivo, ya que dicho método asciende de lo general a lo particular, en el que se verificó y estudio los datos de los pacientes mediante expedientes clínicos facilitados por el personal de la Clínica Médica Diabetológica Diríamba- Carazo, de los cuales se hizo observación y se registró los hechos, analizando los resultados clínicos, estando ya claros de las terminologías médicas Diabetológica.



CAPITULO V

Análisis de Resultados





5.1. Resultados

De un total de 142 expedientes de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, 110 pertenecen a pacientes tratados con Glibenclamida tableta 5 mg (Grupo expuestos al factor de riesgo) y 32 pertenecen a pacientes tratados con Metformina tableta 500 mg (Grupo no expuesto al factor de Riesgo) ambos entre las edades de 40- 65 años que asistieron a consulta en la Clínica Médica Diabetológica durante un periodo de seguimiento de 4 años comprendido de Febrero 2012- Junio 2015.

En los 110 pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, el sexo predominante es el femenino con un 56.36% (62), seguido por un 43.64% (48) el sexo masculino; Según la edad, la población se dividió en 5 rangos: en menor proporción encontramos los rangos de 40- 45 años 10% (11 mujeres), 3.64% (4 hombres); 46-50 años 5.45% (6 mujeres), 5.45% (6 hombres). En mayor proporción los rangos 51-55 años 6.36% (7 mujeres), 8.18% (9 hombres); 56-60 años 15.45% (17 mujeres), 11.82% (13 hombres); 61-65 años 19.09% (21 mujeres), 14.55% (16 hombres). (Anexo 5)

De los 110 pacientes que conforman el grupo expuesto al factor de riesgo se identificaron 45 pacientes con reacciones adversas a Glibenclamida tableta de 5 mg, dichas reacciones se clasifican con un total de leves 66.66% (30 pacientes) y grave 33.33% (15 pacientes).

En las reacciones adversas leves se identificaron en 30 pacientes correspondientes a 73.35% (22 mujeres) y 26.67% (8 hombres) presentando Diarrea 10.00% (3 mujeres), 3.33% (1 hombre), Cefaleas 10.00% (3 mujeres) 6.67% (2 hombre), Vómito 13.33% (4 mujeres) 6.67% (2 hombre), Mareo 16.67% (5 mujeres) 6.67% (2 hombre), Náuseas 23.33% (7 mujeres) 3.33% (1 hombre).

En la reacción adversa grave se identificaron 15 pacientes correspondientes a 33.33% los cuales presentaron episodios hipoglucémicos 53.33% (8 mujeres), 46.67% (7 hombres). (Anexo 6)



Del 100% (45 pacientes mujeres y hombres) que presentan Reacciones Adversas leves y graves a Glibenclamida tableta 5 mg , se identificaron en las reacciones adversas leves 66.66% (30 pacientes), según edad el rango que presenta mayor prevalencia fue de 61-65 años 17.24% (10 pacientes), 46-50 años 12.07% (7 pacientes), 56-60 años 10.34% (6 pacientes), 40- 45 años 6.90% (4 pacientes) y de 51-55 años 5.17% (3 pacientes); Conforme las reacciones adversas graves se identificaron 33.33% (15 pacientes), según edad el rango que presento mayor prevalencia fue de 56-60 años 11.11 % (5 pacientes), 61-65 años 6.66% (3 pacientes), 51-55 años 8.88% (4 pacientes), 46-50 años 4.44% (2 pacientes) y de 40- 45 años 2.22% (1 pacientes). (Anexo 7)

Con respecto a la frecuencia con que se presentan las reacciones adversas a Glibenclamida Tableta de 5 mg; las reacciones adversas leves (gastrointestinales) se ubican como muy frecuente ($\leq 1/10$) y la reacción adversa grave (episodio hipoglucémico) se ubican como frecuentes ($1 \leq 100$). (Anexo 8)

El Riesgo Relativo que es el resultado de la comparación del grupo expuesto (Pacientes tratados con Glibenclamida Tableta 5 mg) al factor de riesgo y el grupo no expuesto (Pacientes tratados con Metformina Tableta 500 mg) obtenido de la Tabla 2 X 2 dio como resultado 1.18. El riesgo atribuible es de 7. (Anexo 9)

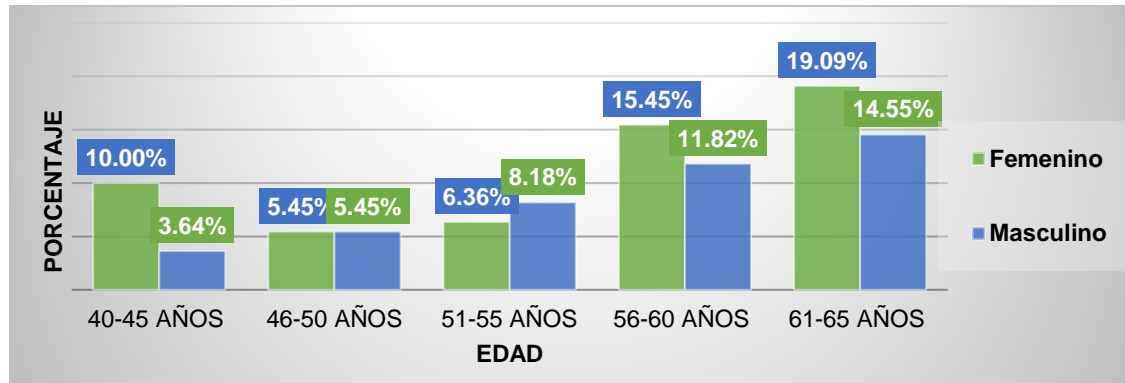
Según el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, se determina la Imputabilidad de Reacciones Adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg dando como resultado Probable 73.33% (33 pacientes) y Definida 26.67% (12 pacientes). (Anexo 10)



5.2. Análisis y Discusión de resultados

EDAD vs. SEXO

Gráfico N° 1



Fuente: Expediente Clínico

Con respecto al 100% (110 pacientes grupo expuesto) con Diabetes Mellitus Tipo 2 entre las edades de 40-65 años se diagnosticaron un total con respecto al sexo 56.36% (62 mujeres) y 43.64% (48 hombres). Según rango de edades Vs. Sexo a como se muestra en el gráfico, se puede observar que entre las edades de 61 a 65 años las mujeres representan un mayor número de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, con un porcentaje de 19.09% (21 mujeres). La diabetes mellitus tipo 2, puede presentarse a cualquier edad de la vida, pero según nuestros resultados su frecuencia aumenta con la edad de las personas debido a factores de riesgo como el sedentarismo, obesidad y en las mujeres los cambios hormonales.

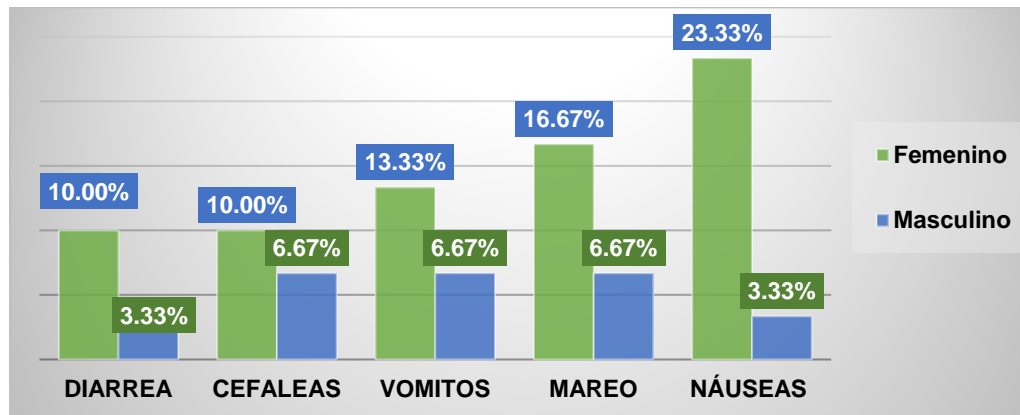
Según resultados de un estudio titulado caracterización clínica-epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto mayor (La Habana Cuba), publicado por la revista Medigraphic, muestra que el sedentarismo y la obesidad son un factor de riesgo de mayor porcentaje en pacientes diabéticos mayores a 60 años, datos que coinciden con nuestros resultados.

Con relación al sexo, explica que la frecuencia de DMT 2 en ambos sexos hasta los 40 años de edad, a partir de los cuales aumenta en la mujer en un 60 – 70%, quizás por la mayor esperanza de vida en las mujeres, unido a una concurrencia de factores Diabetológicos (obesidad, anticonceptivos orales, preparación de los alimentos).



RAM leves Vs. Sexo

Gráfico N°2



Fuente: Expediente Clínico

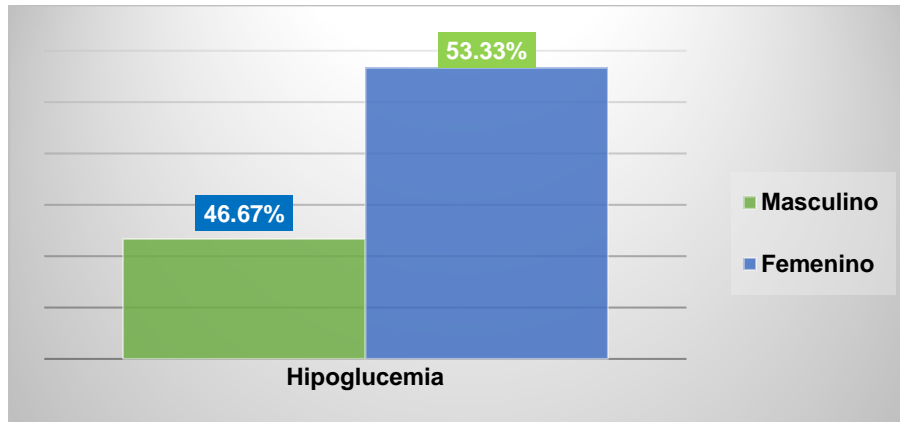
Como se muestra en el gráfico, las Reacciones Adversas leves se presentaron como muy frecuentes en un 66.66% (30 pacientes), y en su mayoría son molestias gastrointestinales presentándose para un 100 % con mayor porcentaje las mujeres con náuseas 23.33 % (7 mujeres), mareo 16.67% (5 mujeres) y vomito 13.33% (4 mujeres); seguido en menor porcentaje los hombres con cefalea, vómito y mareo 6.67 % (6 hombres 2c/u). Las cuales según la norma 063 del Ministerio de Salud son signos y síntomas fácilmente tolerados por el paciente, sin embargo, dichas reacciones son preocupantes para quienes las experimentan.

Un estudio realizado en la Universidad Nordeste (Argentina), acerca de Reacciones adversas gastrointestinales producidas por medicamentos, publicado por la revista SEMERGEN "Medicina de Familia", indica que el tracto gastrointestinal es un sitio muy común de Reacciones Adversas Medicamentosas, debido a que una gran cantidad de drogas se administran por ésta vía. Dichas reacciones adversas según el sexo ocurrieron en un mayor porcentaje en el sexo femenino como consecuencia de factores de riesgo como el sedentarismo y la obesidad. Se identifican en mayor frecuencia reacciones como náuseas, vómitos y mareo.



RAM Grave vs. Sexo

Gráfico N° 3



Fuente: Expediente Clínico

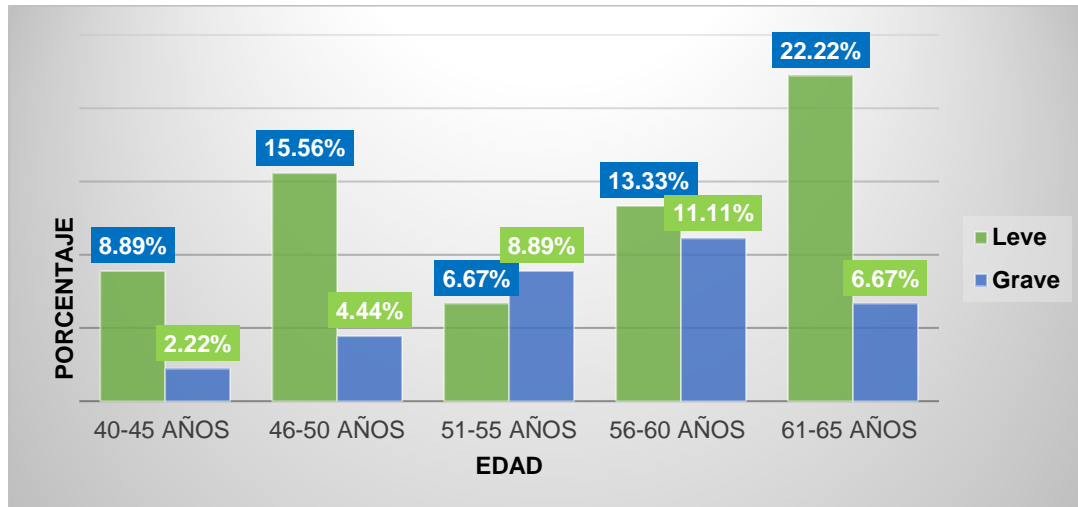
La hipoglucemia a como se muestra en el gráfico, es una reacción adversa grave que se presenta frecuentemente 100% (15 pacientes), representada según nuestros resultados en un 53.33% (8 mujeres) y 46.67% (7 hombres), en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2, siendo el principal efecto secundario asociado al uso de Sulfonilureas de vida media larga, como la Glibenclamida Tableta 5 mg, el cual provoca la estimulación prolongada de insulina que contribuye así la hipoglucemia sostenida, el cual afecta directamente la vida habitual del paciente hasta causar la muerte.

En base a los resultados de un estudio titulado “Características Clínicas de los cuadros de Hipoglucemias en el servicio de emergencia de un hospital general en Perú se encontró que los hipoglucemiantes orales asociados a cuadros de hipoglucemia fueron la Glibenclamida en un 84.4% (27 pacientes) lo que permite demostrar que la Glibenclamida Tableta 5 mg presenta altos porcentajes en cuanto a sus efectos hipoglucémicos.



RAM Vs. Edad

Gráfico N°4



Fuente: Expediente Clínico

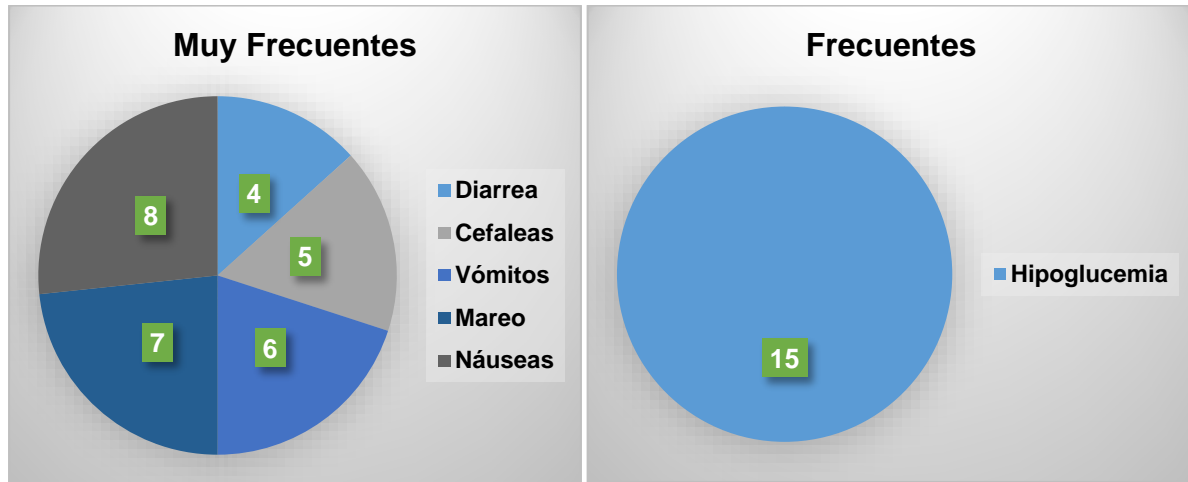
En los pacientes de 40 a 65 años diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 se presentaron reacciones adversas leves en un 66.66% (30 pacientes) y graves 33.33% (15 pacientes) a Glibenclamida tableta 5 mg, a como se muestra en el gráfico, según rango de edades, se identificó en un mayor porcentaje de reacciones adversas leves en un 22.22% en el intervalo de 61-65 años, seguido de reacción adversa grave con 11.11% en el intervalo de 56-60 años, esto debido a que el factor edad de la población está asociada con la prevalencia de reacciones adversas.

Según los resultados de un estudio titulado reacciones adversas crónicas en el adulto mayor (Chiapas, México) publicado por la revista Biofarma, determina que el incremento en la esperanza de vida conlleva a un aumento en los problemas para las personas de edades avanzadas, como es la aparición de diversas enfermedades que afectan a más de un órgano o sistema debido a los cambios de la reserva fisiológica, que repercutirá de manera considerable en el uso y consumo de fármacos en esta población, además se modifica la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción), lo que contribuye a incrementar los efectos adversos a los medicamentos.



Frecuencia de RAM (CIOMS) a Glibenclamida Tableta 5 mg.

Gráfico N°5



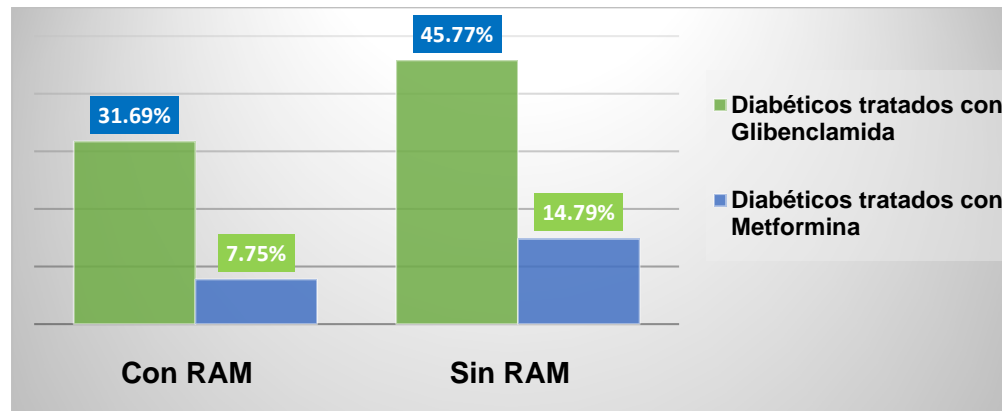
Fuente: Expediente Clínico

Según la Consejo Internacional de las Ciencias Médicas (CIOMS), presenta una clasificación para determinar la frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas; y conforme a esta clasificación las reacciones adversas presentadas por los pacientes que conforman el grupo expuesto, se ubican las reacciones adversas leves como Muy Frecuentes $\leq 1/10$ ya que como se muestra en el gráfico estas se presentan mayor o igual a 1 caso por cada 10 pacientes y en la reaccione adversa grave se presentó como Frecuente $1/100 < 1/10$ ya que esta se presenta con una frecuencia mayor o igual que 1 caso por cada 100 pero menor que 1/10.



Riesgo Relativo de RAM expuesto y no expuesto.

Gráfico N° 6



Fuente: Expediente Clínico

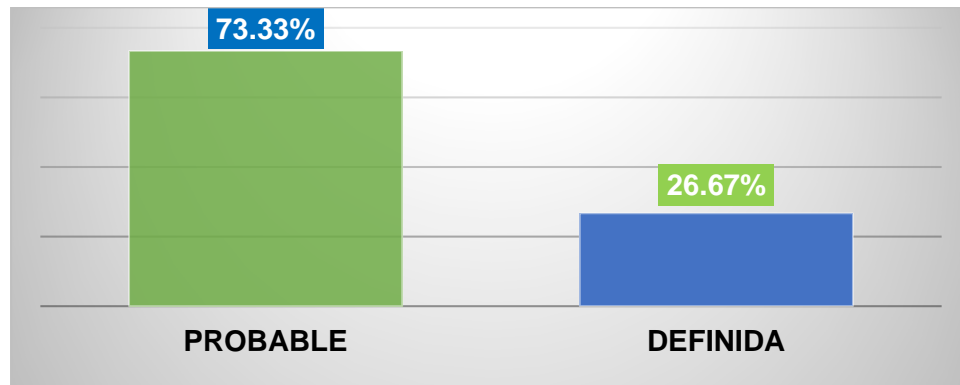
Las Reacciones Adversas en pacientes expuestos a Glibenclamida Tableta 5 mg se presentaron en un 31.69% teniendo como muy frecuentes las reacciones adversas leves las gastrointestinales, y frecuente los episodios hipoglucémicos como reacción adversa grave, siendo esta una asociada al medicamento en pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, obteniendo una diferencia significativa conforme a los pacientes no expuestos tratados con Metformina tableta 5 mg en los cuales se obtuvo un valor de 7.75% para reacciones adversas leves, debido a que la Metformina no presenta reacciones adversas graves como episodios hipoglucémicos.

El riesgo relativo obtenido de la Tabla 2 X 2 dio como resultado 1.18 lo que indica que se duplica la probabilidad de que los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 tratados con Glibenclamida Tableta 5 mg presenten reacciones adversas que los pacientes tratados con Metformina Tableta 500 mg. El riesgo atribuible es de 7 esto indica que de cada 100 pacientes expuestas al factor de riesgo (Glibenclamida) 7 personas pueden presentar reacciones adversas incluyendo la probabilidad de padecer Episodios Hipoglucémicos debido al hecho de estar expuestas al factor de riesgo.



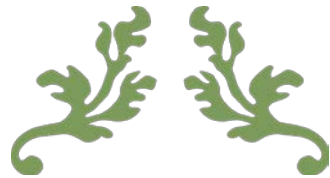
Imputabilidad de RAM a Glibenclamida tableta 5mg

Gráfico N° 7



Fuente: Expediente clínico

Con la utilización del Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, se obtuvo como resultado Probable 73.33% (33 pacientes) y Definida 26.67% (12 pacientes). Basándonos a la teoría descrita se atendió si hubo re-exposición de reacciones adversas a Glibenclamida Tab 5mg, teniendo como patrón los Episodios Hipoglucémicos siendo asociada al medicamento con consecuencia temporal razonable después de su administración, en los **probable** se observa la suspensión del medicamento presentando una mejoría clínica razonable, y mediante las **definidas** se pudo observar la reaparición de hipoglucemia después de la re-administración del medicamento confirmando en nuestra seminario una de las reacciones más asociadas al medicamento.



CAPITULO VI

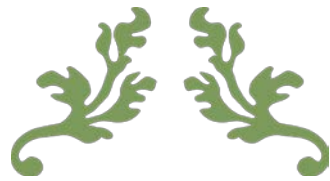
Conclusiones





6.1. Conclusiones

1. Del 100% (110 pacientes) según las características del sexo respecto al rango de edades, el mayor número de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, se encuentran entre las edades de 61 a 65 años, con un mayor porcentaje el sexo femenino 19.09% (21 mujeres), seguido del sexo masculino 14.55% (16 hombres).
2. Del grupo expuesto al factor de riesgo (Glibenclamida Tableta 5mg), se identificaron reacciones adversas leves en un 66.66% (30 pacientes) como diarrea, cefalea, vómito, mareo y náuseas; y como reacción adversa grave en un 33.33% (15 pacientes) hipoglucemia.
3. Se estimaron como muy frecuente las reacciones adversas leves teniendo las gastrointestinales que se presentan mayor o igual a 1 caso por cada 10 pacientes ($\leq 1/10$); y como frecuente la hipoglucemia clasificada como reacción adversa grave ya que estas se presentan con una frecuencia mayor o igual que 1 caso por cada 100 pero menor que $1/10$ ($1/100 < 1/10$).
4. En la determinación del riesgo relativo según la tabla 2x2 comparando el grupo expuesto al factor de riesgo con el grupo no expuesto es de **1.18** y el riesgo atribuible indica que 7 de cada 100 pacientes expuestos al factor de riesgo (Glibenclamida Tableta 5 mg) pueden llegar a desarrollar reacción adversa.
5. La Imputabilidad de las reacciones adversas aplicando el Algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, da como resultado Probable 73.33% (33 pacientes) y Definida 26.67% (12 pacientes).



CAPITULO VII

Recomendaciones





7.1 Recomendaciones

Dirigidas al Director de la Clínica Médica Diabetológica Diriamba-Carazo:

1. Es necesario informar a los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre las posibles reacciones adversas que se pueden presentar tras el tratamiento de Glibenclamida Tableta 5 mg, sobre todo en aquellos pacientes dentro de las edades de 60 a 65 años, ya que por sus condiciones físicas y el sedentarismo pueden estar más propenso a presentar reacciones adversas.
2. Es necesario que el médico encargado monitoree a los pacientes en cuanto al tratamiento para disminuir la aparición de reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg.
3. En el caso de presentar reacciones adversas al medicamento, se recomienda un monitoreo en aquellos pacientes que han presentado episodio hipoglucémicos, reacción adversa grave que es asociado al medicamento como consecuencia temporal a Glibenclamida tableta 5mg para una mejoría razonable en el paciente.



1. BIBLIOGRAFÍA

2. Canela Soler, J., & castellage Pique, X. (1992). *Estudios observacionales de cohortes*. Barcelona, España: SEN (Sociedad Especializada de Nefrología).
3. Corchuelo, Cristian M. - de la Vega, Marcos F. - Bayol, Augusto P. (2000). Reacciones adversas gastrointestinales. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000*, 1-4.
4. Escorcía*, S. (Julio-Septiembre 2009). Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 120-128.
5. Federación Internacional de Diabetes. (Nov. 2014). *Atlas de la Diabetes de la FID*. Madrid, España: 6ta Ed.
6. Fernández, P. (2001). Epidemiología, Conceptos Básicos. *Fisterra*, 3.
7. García, A. (2003). Antidiabetes Orales en el Anciano. En A. García, *Antidiabetes Orales en el Anciano* (págs. 39-44). Madrid, España: Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunidad.
8. Gomero , F. (2008). Reacciones Adversas Gastrointestinales producidas por medicamentos . *SEMERGEN "Medicina de Familia"*, 1-14.
9. González, E. (2008). *Actualización del Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo II*. Madrid, España: Federación Nacional de Diabetes .
10. Ibeñez, C. (2012). Incidencia y Prevalencia de una Enfermedad. *MIOD. Salud Pública*, 1.
11. Laporte , J., & Tognoni, G. (2007). *Principios de Epidemiología del Medicamento*. Inglaterra: Masson-Salvat Medicina.
12. Laporte, J. R. (18 de Abril 2014). Mecanismo de Producción y Diagnóstico Clínico de los Efectos Indeseables por Medicamentos. *Principios de Epidemiología de los Medicamentos*, 125-130.
13. Mendieta Alonso, D., & Rodríguez, D. (2011). *Normativa 063 "NORMA Y GUIA PARA LA NOTIFICACION OBLIGATORIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A INSUMOS MEDICOS*. Managua, Nicaragua: Ministerio de Salud.
14. Ministerio de Salud. (2014). *Reacciones Adversas Medicamentosos en Nicaragua*. Nicaragua: La Prensa.
15. Organización Mundial de la Salud. (2011). Diabetes. *Centro de Prensa*, 2-5.



16. Ortega Millan , C. (2014). *Metformina (Primer escalon Terapeutico)*. Pozoblanco, Cordoba: Unidad de Gestion Clinca .
17. Oscar Alfaro Macías; Fernando Ruiz Balbuena . (2010). Prevalencia de enfermedades crónicas en los adultos mayores residentes de la colonia las Granjas, de la Ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. *Revista Boliviana, Biofarbo*, 1-10.
18. Palacio, M., & Quiñonez, G. (2000). *Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM). Un problema de salud publica Grave*. España: Porteles Medicos.
19. Peñalba, T. (2003). Comite de Farmacoterapia. Medicamentos Esenciales y Productos para la Salud. *Un recurso de la Organizacion Mundial de la Salud*, 2.
20. Piqué Canela, J., & Castellsagué, X. (1997). Estudios de cohortes. Parte V, Cap. 5, Págs.604.
21. Roman, S., Frontini, M., & Ayarzon , M. (2 Diciembre 2011). Problemas Relacionados con Medicamentos. *Rev. Medica Uruguay*, 123-133.
22. Yudit Hernandez Esterlin, Maria del Carmen Valdez Vazquez, Julia Rowley Anderson. (2015). Caracterizacion Clinica- Epidemiologica de la diabetes mellitus en el adulto mayor. *Medigraphic*, 1- 12.



Glosario

A

Abuso a medicamentos: uso excesivo, intencionado, permanente o esporádico de un medicamento que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos

Agranulocitosis: Es una afección en la cual la médula ósea no produce suficiente cantidad de un cierto tipo de glóbulos blancos maduros (neutrófilos). La médula ósea es el tejido blando dentro de los huesos que ayuda a formar células sanguíneas.

Anorexígeno: Sustancia supresora o depresora del apetito.

Aplasia medular: insuficiencia Medular cuantitativa que afecta en mayor o menor medida a las tres series hematopoyéticas. Es la desaparición de tejido hematopoyético en la médula ósea, que es sustituido por grasa, dando lugar a una pancitopenia periférica: anemia, leucopenia y trombopenia.

C

Cetoacidosis: Es un problema que ocurre en personas con diabetes y se presenta cuando el cuerpo no puede usar el azúcar (glucosa) como fuente de energía, debido a que no hay insulina o ésta es insuficiente. En lugar de esto, se utiliza la grasa para obtener energía.

Causalidad (ver también Imputabilidad): consiste en la evaluación de la relación causa – efecto entre el uso de un medicamento y la ocurrencia de un evento adverso.

D

Dislipemia: una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

E

Eritema nodoso: Es un trastorno inflamatorio que consiste en protuberancias (nódulos) rojas y sensibles bajo la piel.



Evento adverso: cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el uso de un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. En este caso el punto básico es la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal

Expediente Clínico: conjunto de hojas o documentos ordenados sistemáticamente, de carácter médico – legal, correspondientes a la atención integral en salud del usuario en un establecimiento proveedor de estos servicios.

Efectividad: es el grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada.

Efecto colateral: cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.

Efecto secundario: es el que se produce como consecuencia del efecto primario o bien, por un efecto colateral. Al igual que ocurre con el efecto colateral, también el efecto secundario puede tener o no tener trascendencia clínica. Su intensidad suele depender de la dosis y también puede presentarse tolerancia o haber saturación de receptores biológicos, y con ello más dosis no implicar mayor efecto.

Eficacia: es el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria.



Eficiencia: son los efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo; o también como el grado en que los recursos empleados para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas son mínimas; o como la medida de la economía (o coste de recursos) con la que se lleva a cabo un procedimiento de eficacia y efectividad conocidas.

F

Fármaco o medicamento: es un producto farmacéutico, utilizado en o sobre el cuerpo humano para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas.

Farmacoepidemiología: el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en números elevados de personas.

Farmacovigilancia: es la identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. La Farmacovigilancia (FV) es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Aunque la FV se ocupa principalmente de los efectos indeseados o reacciones adversas producidas por los medicamentos, sus responsabilidades ya se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros.

G

Glucemia: medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo

Glucogenolisis: Es la vía por la cual se degrada glucógeno para la obtención de glucosa de una forma rápida, esta vía se estimula por niveles bajos de glucosa, glucagón y catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y norepinefrina).



Gluconeogénesis: Es una ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos.

H

Hepatopatías: Enfermedades que impiden que el hígado funcione o evitan que trabaje bien.

Hiperglucemia: Aumento anormal de glucosa en sangre.

Hipoglucemia: Reducción excesiva de glucosa en sangre.

Hipotiroidismo: Es una afección en la cual la glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea.

Hipertrigliceridemia: Exceso de concentración sérica de triglicéridos

I

Imputabilidad: Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del producto de forma global o la importancia del riesgo inducido por el producto en la población.

Incidente adverso (IA): incidente adverso es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al medio ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico.

Interacción medicamentosa: Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los efectos adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad



N

Normoglucemia: Nivel de glucosa en sangre dentro de los valores normales.

P

Polifagia: Trastorno que provoca una avidez desmedida por la comida, causada por ciertas patologías.

Poliuria: Orinas muy abundantes, hablamos de poliuria cuando el volumen de orina excede los 3 litros al día.

R

Riesgo: es toda probabilidad que tiene un usuario de sufrir un daño o malestar no previsto al ser expuesto durante el proceso de la atención a exámenes o procedimientos (diagnósticos o terapéuticos) considerados necesarios para el restablecimiento de la salud o su rehabilitación.

Reacción adversa: es una respuesta a un medicamento, vacuna, producto herbario o complementario, suplemento alimenticio o dispositivo médico que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis o modo de empleo que normalmente se utilizan en el hombre. Es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo.

Reacción adversa inesperada: es una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características del producto.

Relación Beneficio (Riesgo del fármaco): es un medio para expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, junto a consideraciones de la enfermedad sobre la que se emplea.

Relación Médico (Paciente/Usuario): es la Interacción que se produce entre el médico y el usuario durante el proceso de atención y donde cada uno respeta sus derechos y sus deberes, a fin de lograr los objetivos deseados y la satisfacción del usuario.



Índice de Siglas y Abreviatura

DMT II: Diabetes Mellitus tipo II.

RAM: Reacciones adversas medicamentosas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

CAMDI: Iniciativa Centroamericana de la Diabetes.

SILAIS: Sistema local de atención integral en salud.

TAG: Tolerancia anormal a la glucosa.

SU: Sulfonilureas.

LDL: Lipoproteína de baja densidad

PRN: problemas relacionados a los medicamentos

ATF: abandono a tratamiento farmacológico

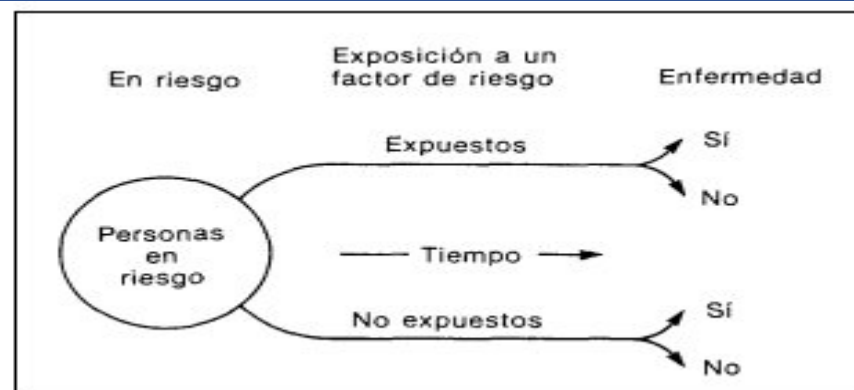




ANEXOS

Anexo 1.

Diagrama 2.4. Diseño de un estudio de cohorte



(Canela Soler & castellage Pique, 1992)



Anexo 2.

Ficha de recolección de datos

| EDAD _____ | | SEXO _____ | | | TIEMPO _____ | | |
|--|---------|------------|-------|---------|--------------|-------|--|
| Reacciones adversas medicamentosas a Glibenclamida Tab. 5mg. | | | | | | | |
| Leves | | | | | Graves | | |
| Nausea | Vómitos | Diarrea | Mareo | Cefalea | Hipoglucemia | TOTAL | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |





Anexo 3.

Relación de causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de una RAM para determinar la Imputabilidad.

| Causalidad por Categorías | | | |
|---|--|-------|---------|
| Algoritmo Karch y Lasagna Modificado por Naranjo | | | |
| | | Valor | Puntaje |
| Secuencia temporal | Compatible | 2 | |
| | Compatible pero no coherente | 1 | |
| | No hay información | 0 | |
| | Incompatible | -1 | |
| | Reacción aparecida por retirada del medicamento | -2 | |
| <hr/> | | | |
| Conocimiento previo | Reacción adversa bien conocida | 2 | |
| | Reacción adversa conocida en referencias ocasionales | 1 | |
| | Reacciones adversas conocidas | 0 | |
| | Existe información en contra de la relación | -1 | |
| <hr/> | | | |
| Existencia de causa alternativa | Explicación alternativa más verosímil | -3 | |
| | Explicación alternativa o verosímil | -1 | |
| | No hay información para establecerla | 0 | |
| | Hay información suficiente para descartarla | 1 | |
| <hr/> | | | |
| Efecto de la retirada del fármaco | La RAM mejora | 2 | |
| | La RAM no mejora | -2 | |
| | No se retira el fármaco y la RAM no mejora | 1 | |
| | No se retira el fármaco y la RAM mejora | -2 | |
| | No hay información | 0 | |
| | RAM mortal o Irreversible | 0 | |
| | No se retira el fármaco, la RAM mejora por tolerancia | 1 | |
| | No se retira el fármaco, la RAM mejora por tratamiento | 1 | |
| <hr/> | | | |
| Reaparición de la RAM tras la Exposición al Fármaco | Positiva (aparece la RAM) | 3 | |
| | Negativa(no aparece la RAM) | -1 | |
| | No hay re-exposición o información insuficiente | 0 | |
| | RAM mortal o irreversible | 0 | |
| | RAM previa similar con otra especialidad farmacéutica | 1 | |
| | RAM previa similar con otro Fármaco | 1 | |



Anexo 4.

Valores atribuidos por Karch y Lasagna para una Reacción adversa medicamentosa.

| Escala de Probabilidad | |
|---|--|
| Definida 8 | Condicional 1-3 |
| Probable 6-7 | Improbable <1 |
| Posible 4-5 | No clasificada 0 |
| <u>Puntuación:</u> Definida >9 puntos o mas Probable 5-8 puntos | Posible 1-4 puntos Dudosa < 0 o inferior <u>Puntaje Máximo Posible</u> :13 |



Anexo 5.

Tabla N° 1.

Edad Vs. Sexo

| Rango de Edad | | | | | | |
|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------|----------------|
| | Femenino | | Masculino | | Total | |
| Edad | Cantidad | Femenino | Cantidad | Masculino | Cantidad | Porcentaje |
| 40-45 años | 11 | 10.00% | 4 | 3.64% | 15 | 13.64% |
| 46-50 años | 6 | 5.45% | 6 | 5.45% | 12 | 10.91% |
| 51-55 años | 7 | 6.36% | 9 | 8.18% | 16 | 14.55% |
| 56-60 años | 17 | 15.45% | 13 | 11.82% | 30 | 27.27% |
| 61-65 años | 21 | 19.09% | 16 | 14.55% | 37 | 33.64% |
| Total | 62 | 56.36% | 48 | 43.64% | 110 | 100.00% |

**Anexo 6.****Tabla N° 2.****Reacciones Adversas Vs. Sexo**

| Reacciones Adversas Leves a Glibenclamida Vs. Sexo | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Glibenclamida | Si Presentaron | | Sexo | | | |
| Reacciones Adversas leves | N° pacientes | Si Presentaron | Femenino | porcentaje | Masculino | Porcentaje |
| Diarrea | 4 | 13.33% | 3 | 10.00% | 1 | 3.33% |
| Cefaleas | 5 | 16.67% | 3 | 10.00% | 2 | 6.67% |
| Vómitos | 6 | 20.00% | 4 | 13.33% | 2 | 6.67% |
| Mareo | 7 | 23.33% | 5 | 16.67% | 2 | 6.67% |
| Náuseas | 8 | 26.67% | 7 | 23.33% | 1 | 3.33% |
| Total | 30 | 100.00% | 22 | 73.33% | 8 | 26.67% |

Reacción Adversa Grave a Glibenclamida Tableta 5mg Vs. Sexo

| Glibenclamida | Si presentaron | | Sexo | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Reacción Adversa Grave | N° Pacientes | porcentaje | Femenino | Porcentaje | Masculino | porcentaje |
| Hipoglucemia | 15 | 15% | 8 | 53.33% | 7 | 46.67% |
| Total | 15 | 100.00% | | | | |



Anexo 7.

Tabla N° 3.

RAM vs. Edad

| Gravedad de eventos Adversos según la edad | | | | | | |
|--|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|------------------|
| Edad | Leve | porcentaje | Grave | Porcentaje | Total | Total porcentaje |
| 40-45 años | 4 | 6.90% | 1 | 2.22% | 5 | 10.41% |
| 46-50 años | 7 | 12.07% | 2 | 4.44% | 9 | 20.00% |
| 51-55 años | 3 | 5.17% | 4 | 8.88% | 7 | 15.55% |
| 56-60 años | 6 | 10.34% | 5 | 11.11% | 11 | 24.44% |
| 61-65 años | 10 | 17.24% | 3 | 6.66% | 13 | 28.88% |
| Total | 30 | 66.66% | 15 | 33.33% | 45 | 100.00% |



Anexo 8.

Tabla N° 4.

Frecuencia de Reacciones Adversas (CIOMS) a Glibenclamida Tableta 5mg

| Reacciones Leves | Muy Frecuentes | Reacción Grave | Frecuente |
|------------------|----------------|----------------|-----------|
| Diarrea | 4 | Hipoglucemia | 15 |
| Cefaleas | 5 | | |
| Vómitos | 6 | | |
| Mareo | 7 | | |



Anexo 9.

Tabla N°5.

Riesgo Relativo de Reacciones Adversas expuesto y no expuesto

Tabla 2 X 2

| Distribución de frecuencia | Con RAM | Sin RAM | Total |
|----------------------------|---------|---------|-------|
| Expuestos | a | b | a+ b |
| No expuestos | c | d | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

| Pacientes | Con RAM | Porcentaje | Sin RAM | Porcentaje | Total |
|---|---------|------------|---------|------------|--------------|
| Pacientes diagnosticados con DMT 2 tratados con Glibenclamida | 45 | 31.69% | 65 | 59.09% | 110 (77.46%) |
| Pacientes diagnosticados con DMT 2 tratados con Metformina | 11 | 7.75% | 21 | 14.79% | 32 (22.54%) |
| Total | | | | | 142 |

Calculo de riesgo relativo

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$RR = \frac{45/110}{11/32} = \frac{0.4090}{0.34375} = \frac{40.90}{34.375} = 1.18$$

Calculo de riesgo atribuible

$$R.A = I_{exp} - I_{nexp}$$

$$R.A = 0.4090 - 0.34375 = 0.06525$$

$$R.A = 6.525 \%$$



Tabla N°6

Imputabilidad de reacciones adversas a Glibenclamida Tableta 5 mg

| Imputabilidad | Cantidad | Porcentaje |
|----------------------|-----------------|-------------------|
| Probable | 33 | 73.33% |
| Definida | 12 | 26.67% |
| Total | 45 | |