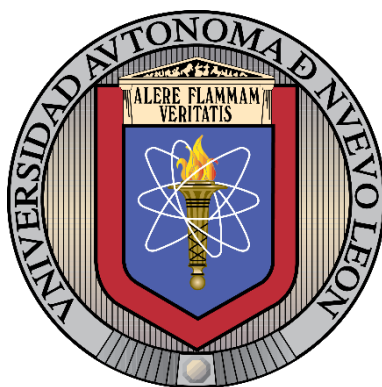


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA  
PROGRAMA INTERFACULTADES



PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE  
FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES

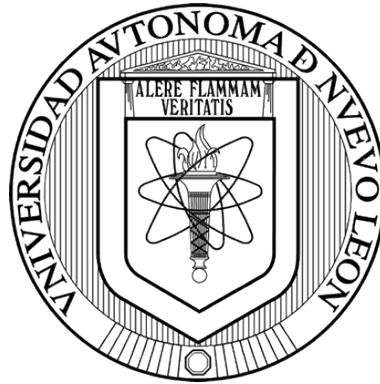
Por

QFB. LEIDY LAURA TERREROS RANGEL

Como requisito parcial para obtener el grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Noviembre, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA  
PROGRAMA INTERFACULTADES



PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE  
FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES

Por

QFB. LEIDY LAURA TERREROS RANGEL

Director de Tesis

DR. MED. FRANCISCO JAVIER GUZMAN DE LA GARZA

Como requisito parcial para obtener el grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Noviembre, 2020

PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE  
FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES

Aprobación de Tesis

---

Dr. Med. Francisco Javier Guzmán de la Garza

Presidente

---

Dra. María Natividad Ávila Ortiz

Secretario

---

Dr. Med. Hid F. Cordero Franco

Vocal

---

Dra. en C. Blanca Edelia González Martínez

Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado



## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El Comité de Evaluación de Tesis APROBÓ la tesis titulada: **“PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES”** presentada por **QFB. Leidy Laura Terreros Rangel**, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Salud Pública.

Monterrey, Nuevo León a \_\_\_\_\_ del 2020

---

Dra. María Natividad Ávila Ortiz  
Presidente

---

Dr. Med. Francisco Guzmán de la Garza  
Secretario

---

Dr. Med. Hid F. Cordero Franco  
Vocal



**Dra. en C. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
**SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN INNOVACIÓN Y POSGRADO**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U.A.N.L.**  
**P R E S E N T E:**

Nos permitimos comunicar a usted que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES”** presentada por **QFB. Leidy Laura Terreros Rangel**. Con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Salud Pública.

Sin otro asunto en particular, les envió un cordial saludo.

Atentamente

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a \_\_\_\_\_ del 2020

\_\_\_\_\_  
Dr. Med. Francisco J. Guzmán de la Garza  
Director de Tesis

\_\_\_\_\_  
Dr. Med. Hid F. Cordero Franco  
Co-Director de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

A mi alma máter, que me permitió continuar aprendiendo de tan noble área como lo es la Salud Pública, es un orgullo pertenecer a la UANL.

Al Dr. Francisco Guzmán mi asesor de tesis, por compartir su conocimiento, darse tiempo de asistir a cada uno de los seminarios y acompañarme en todo el proceso. Cuando más desalentada llegaba a las reuniones, siempre tuvo las palabras que en ese momento necesitaba escuchar, así como los regaños.

A mis profesores que durante los cuatro semestres compartieron su inteligencia y experiencia profesional. Con especial énfasis para la Dra. Georgina Mayela Núñez Rocha que siempre se dio el tiempo de escuchar, impulsar y atender interrogantes de sus estudiantes.

## DEDICATORIA

Cuando pienses que nada vale la pena, vuelve a ti, respira hondo y continua. Sin duda la vida no es justa, pero es hermoso crear experiencias y lecciones; celebra la vida, celebra que eres mujer, celebra que eres tú. Por más difícil, decepcionante y complicado que parezca, continua, florece y da frutos.

Agradezco a Dios por la existencia, las oportunidades y ese misterioso actuar que en su momento no comprendo, pero que confío que así debe ser.

A mis tiernos y pletóricos amores, mis padres Rogelio y María por amarme y apoyarme incondicionalmente en mis decisiones, a mis hermanos Rogelio y Adilene por alentarme y siempre estar para mí. Mi familia, mi refugio.

A ti KMCG mi mejor amigo y paradójico amor, la persona que una vez que le conté mi deseo creíste en mí, me compartiste herramientas y me impulsaste a continuar, gracias por acompañarme.

Finalmente, para ti Leidy.

Solo tú sabes el esfuerzo y sacrificio en el camino.

Tesis en tiempos de pandemia

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	1
ANTECEDENTES .....	1
1.1 Introducción .....	1
1.2 Marco teórico .....	2
1.2.1 Diabetes, epidemiología y necesidad de tratamiento.....	2
1.2.2 Fármacos utilizados para tratamiento de la diabetes.....	3
1.2.3 Interacciones farmacológicas .....	3
1.2.4 Interacciones más comunes de los hipoglucemiantes.....	6
1.2.5 Prevalencia y factores determinantes de prescripciones con potenciales interacciones.....	9
1.2 Estudios relacionados.....	9
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
Pregunta de investigación.....	14
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	15
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	16
HIPÓTESIS .....	16
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	17
OBJETIVOS .....	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos .....	17
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	18
METODOLOGÍA.....	18
6.1 Diseño.....	18
6.2 Población .....	18
6.3 Criterios de selección.....	19
6.3.1 Criterios de inclusión.....	19
6.3.2 Criterios de exclusión.....	19
6.3.3 Criterios de eliminación.....	19
6.3.4 Definición de caso .....	19
6.3.5 Definición de control .....	19
6.4 Técnica muestral .....	20
6.5 Cálculo del tamaño de muestra .....	20
6.6 Variables.....	21
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	29
RESULTADOS.....	29
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	37
DISCUSIÓN .....	37



<b>CAPÍTULO 9</b> .....	40
CONCLUSIONES.....	40
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	41
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	49
ANEXOS .....	49
ANEXO A. Carta de consentimiento informado. ....	49
ANEXO B. Cédula de colección de datos.....	50
ANEXO C. Clasificación de las interacciones fármaco-fármaco. ....	53
ANEXO D. Clasificación de las interacciones fármaco-enfermedad con base en su riesgo clínico. ....	54
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	55

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I	Interacciones frecuentes entre medicamentos hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes.	7
II	Mecanismos de interacción y efectos de remedios herbolarios utilizados como tratamiento para la diabetes	8
III	Estudios relacionados con prevalencia y determinantes de interacciones farmacológicas	10
IV	Variables, definición conceptual, operacional y escala de medición.	22
V	Características antropométricas y de laboratorio de los pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria	30
VI	Comorbilidades y complicaciones en 455 pacientes con diabetes.	31
VII	Determinantes de las prescripciones con interacciones fármaco-fármaco tipo D o X en pacientes con diabetes en atención primaria	36

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Distribución de la población mexicana. A) Pirámide poblacional 2016; B) histograma de la esperanza de vida al nacer.	1
2	Mecanismos potenciales de interacciones farmacológicas	4
3	Posibles desenlaces de las interacciones medicamentosas	5
4	Mapa conceptual de las variables bajo estudio.	21
5	Frecuencia con que se consumen remedios como parte del tratamiento de la diabetes.	32
6	Fármacos de las prescripciones de pacientes con diabetes en atención primaria	34
7	Interacciones fármaco-fármaco específicas de importancia clínica en pacientes con diabetes	35

## LISTA DE ACRÓNIMOS

<b>Acrónimo</b>	<b>Significado</b>
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos.
ARA	Antagonistas del receptor de angiotensina.
CYP	Enzima Citocromo P450
CYP,CYP2C9	Citocromo P450 2C9
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EM	Error de medicación.
EVC	Evento vascular cerebral.
HbA1c	Hemoglobina Glucosilada A1c
IECAs	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización Mundial de la Salud

## RESUMEN

QFB. Leidy Laura Terreros Rangel  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Maestría en Ciencias en Salud Pública  
Programa Interfacultades

Fecha de graduación: Noviembre de 2020

**Título del Estudio:** PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES

Candidato para obtener el grado de Maestría en Ciencias en Salud Pública  
Número de páginas: 55

**Propósito y Método del Estudio:** Estimar la prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción y evaluar los determinantes de su uso conjunto en adultos con diabetes. Inicialmente, en forma transversal se determinó la prevalencia, en una segunda fase, con diseño de casos y controles, se identificaron factores que favorecen la prescripción de medicamentos con posible interacción. Los sujetos provenían de Monterrey Nuevo León y su área metropolitana y fueron atendidos en el primer nivel.

**Contribuciones y Conclusiones:** La prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes fue de 20.9%; su principal determinante fue la polifarmacia. El 28.2% de los sujetos reportó el uso de suplementos con posible interacción. La evaluación sistemática de las prescripciones permitiría detectar a tiempo potenciales interacciones y disminuir la magnitud y trascendencia de este problema.

**FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS** \_\_\_\_\_

Dr. Med. Francisco J. Guzmán de la Garza

# CAPÍTULO 1

## ANTECEDENTES

### 1.1 Introducción

En México, la pirámide poblacional se ha ido estrechando en su base y la esperanza de vida ha ido aumentando, ubicándose en el 2016 en 78 años para las mujeres y en casi 73 años para los hombres (Figura 1). Traduciéndose en un aumento de la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas, la diabetes <sup>1-3</sup>.

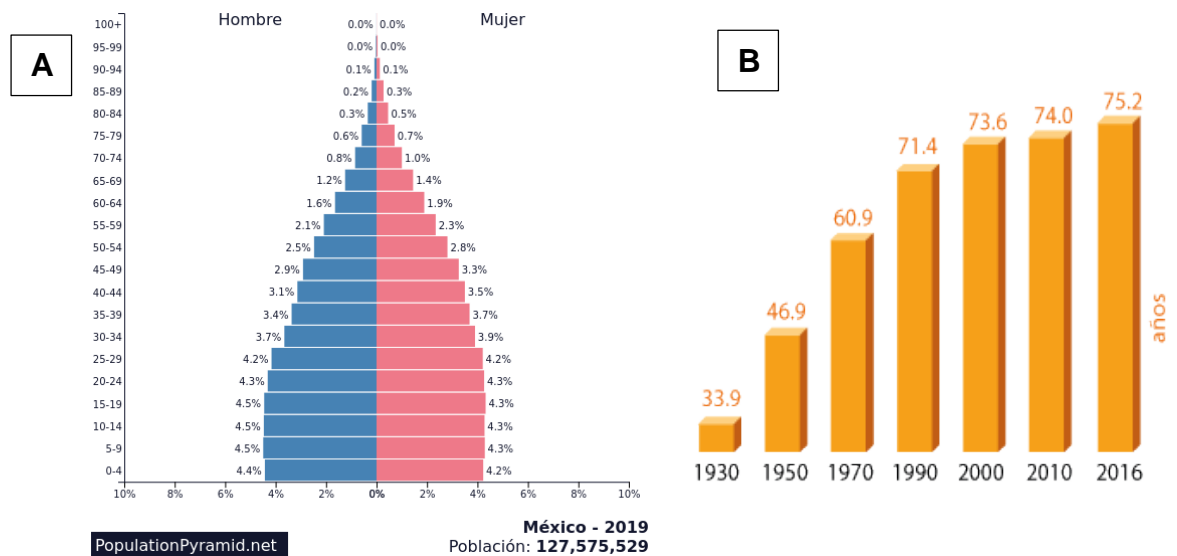


Figura 1. Distribución de la población mexicana. A) Pirámide poblacional 2016; B) Histograma de la esperanza de vida al nacer.

En este contexto, también se incrementa, la frecuencia con que el médico de primer contacto se enfrenta a la posibilidad de prescribir fármacos con potencial interacción; este problema se agrava con la automedicación y el

consumo de tratamientos alternativos. Por lo es importante explorar las características y determinantes del uso conjunto de fármacos y remedios en nuestra población.

## **1.2 Marco teórico**

### **1.2.1 Diabetes, epidemiología y necesidad de tratamiento**

En el mundo, en los últimos 30 años, la prevalencia de la diabetes se ha duplicado del 4.7% al 8.5%. Para el 2014, 422 millones de adultos tenían diagnóstico de diabetes y, durante el 2015 fallecieron 1.6 millones de personas como consecuencia directa <sup>4,5</sup>. Durante el 2015, el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) en México, reportó que la diabetes fue la segunda causa de muerte, solo precedida por enfermedades del corazón <sup>6</sup>. Su prevalencia pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016; de estos pacientes, hasta el 12.3% no recibe tratamiento alguno para controlar la enfermedad <sup>7</sup>. En general, el plan de manejo del paciente debe incluir el establecimiento de las metas de tratamiento, el manejo no farmacológico, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente, el auto-monitoreo y la vigilancia de complicaciones <sup>8</sup>.

Una de las metas del tratamiento de la diabetes es alcanzar un adecuado control metabólico el cual se logra cuando, en forma regular, el paciente presenta: niveles normales de glucosa y lípidos, índice de masa corporal (IMC) menor a 25 kg/m<sup>2</sup> y presión arterial en rangos normales<sup>8</sup>. El buen control metabólico es la principal medida preventiva y el objetivo de muchas estrategias de salud en la actualidad. Cabe mencionar que la falta de apego al tratamiento incrementa los costos derivados de complicaciones y morbilidades asociadas<sup>9,10</sup>.

### 1.2.2 Fármacos utilizados para tratamiento de la diabetes

Los fármacos pueden clasificarse en grupos o clases terapéuticas: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-IV, incretinas, ácidos biliares, antagonistas de dopamina, inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, análogos de la amilina e insulinas<sup>11,12</sup>. Ninguno de estos fármacos carece de interacciones con otros, ni con los productos herbales que frecuentemente utilizan los pacientes con diabetes como complemento a su tratamiento.

### 1.2.3 Interacciones farmacológicas

Dado que frecuentemente, los pacientes con diabetes presentan otras enfermedades crónicas en forma concomitante, su tratamiento integral suele incluir, además de los fármacos indicados específicamente para el control glucémico: hipolipemiantes, antihipertensivos y antiplaquetarios. Así, es común que se prescriban varios medicamentos para un mismo paciente, ya sea para obtener un efecto terapéutico específico o, tratar enfermedades coexistentes. Sin embargo, a partir de ciertas combinaciones pueden resultar interacciones farmacológicas, mismas que pueden categorizarse con base en su impacto sobre la farmacocinética y/o la farmacodinámica<sup>13</sup>.

Por una parte, las interacciones farmacocinéticas son aquellas producidas por una sustancia (fármaco, suplemento, etc.) que afecta la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de otra<sup>14,15</sup>, resultando en la alteración de las concentraciones plasmáticas de alguna de ellas (o ambas)<sup>16</sup>. Un ejemplo es la administración conjunta de metformina y cimetidina: la última disminuye la excreción de la metformina, aumentando el riesgo de acidosis láctica asociado a metformina<sup>17</sup>.



Por otra parte, las interacciones farmacodinámicas son aquellas en la que una sustancia afecta la eficacia farmacológica o la magnitud de los efectos colaterales de otra, sin afectar sus concentraciones plasmáticas<sup>16</sup> produciendo, así, un efecto sinérgico o antagónico<sup>18</sup>. Por ejemplo: una interacción farmacodinámica sinérgica ocurre entre evogliptin y metformina, ya que su combinación incrementa al péptido similar al glucagón-1 activo, lo cual amplifica el efecto en la disminución de los niveles de glicemia<sup>19</sup>. Mientras que una interacción farmacodinámica antagónica se da entre sulfonilureas y betabloqueadores, ya que los últimos pueden inducir un bloqueo de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos pancreáticos, disminuyendo la eficacia de las primeras<sup>16</sup>.

Así, esta clasificación mecanicista de las interacciones fármaco - fármaco proporciona la orientación sobre cómo prevenir, detectar y evitar las interacciones, Figura 2 <sup>16,20</sup>.

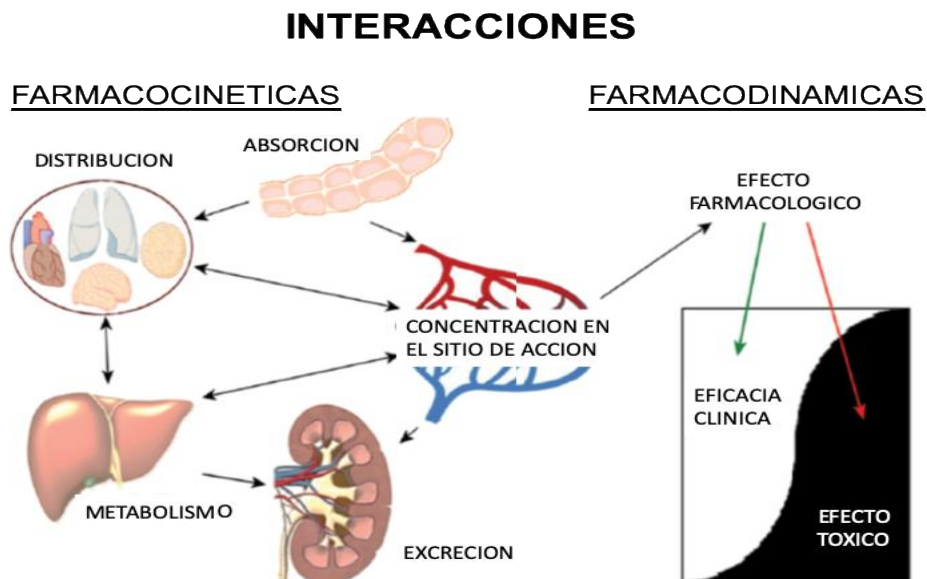


Figura 2. Mecanismos potenciales de interacciones farmacológicas (Tomado de May & Schindler)<sup>16</sup>.

En otro enfoque, es posible identificar interacciones entre fármacos (fármaco-fármaco) cuando se administran conjuntamente varios medicamentos; interacciones con tratamientos alternativos (suplemento-fármaco); y fármaco-enfermedad, cuando un fármaco utilizado para una enfermedad afecta el curso clínico de otra. Todas las interacciones pueden ocasionar efectos adversos al retrasar, disminuir o aumentar la actividad de alguno o de ambos fármacos, o afectar el desenlace de una enfermedad concomitante<sup>13,21</sup> (Figura 3).

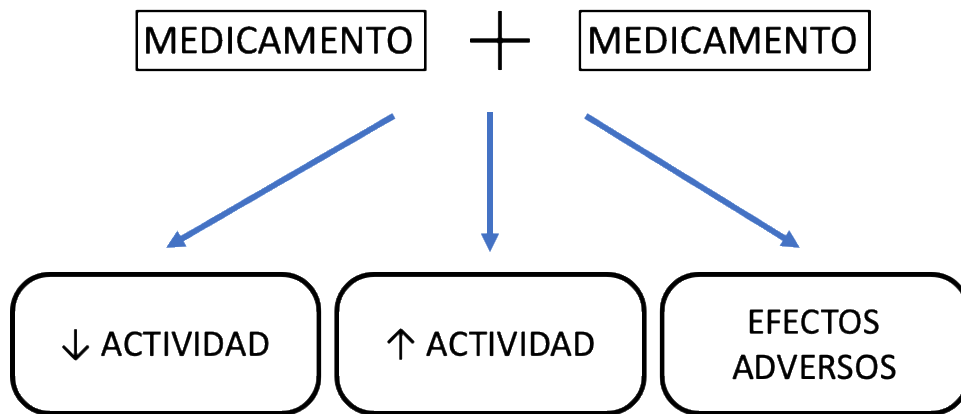


Figura 3.- Posibles desenlaces de las interacciones medicamentosas (Modificado de U-S-Department-of-Health-and-Human-Services<sup>21</sup>).

La verdadera incidencia de las interacciones medicamentosas se desconoce, pues muchas de ellas no son reportadas, no ocasionan un daño significativo en los pacientes o no requieren acudir a un hospital y cuando la hospitalización se requiere, no se documenta como causa la interacción medicamentosa sino como reacción adversa al fármaco, ya que la interacción puede ser solo un componente de la causa de internamiento<sup>15</sup>.

#### 1.2.4 Interacciones más comunes de los hipoglucemiantes.

En el paciente con diabetes, las interacciones medicamentosas relevantes se relacionan predominantemente con sulfonilureas, tiazolidinedionas y glinidas. A pesar de que la metformina tiene muy bajo potencial de interacción, se recomienda precaución cuando se utiliza en forma conjunta con fármacos que afectan la función renal. Con excepción de saxagliptina, los inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 también muestran un bajo potencial de interacción, pero todas las drogas que afectan al transportador unido a glucoproteína P deben utilizarse con precaución. Desde el punto de vista clínico y farmacológico, los análogos de incretina y los inhibidores del cotransportador sodio–glucosa-2 tienen muy bajo potencial de interacción y por lo tanto se recomiendan como fármacos coadyuvantes<sup>16</sup>.

Con frecuencia uno de los mecanismos farmacocinéticos que intervienen en las interacciones entre fármacos, es la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que los degradan. La mayoría de las interacciones fármaco–fármaco se fundamentan en el efecto sobre el metabolismo oxidativo por el sistema de citocromo-oxidasa (CYP) o por una interacción con las proteínas transportadoras<sup>16</sup>. La variedad de isoformas de CYP, permite aceptar que existe cierto grado de susceptibilidad que puede variar de individuo a individuo. La susceptibilidad también se incrementa en el contexto de alguna enfermedad; de este modo las interacciones fármaco–enfermedad que se presentan cuando un padecimiento altera la farmacocinética o farmacodinamia de un medicamento se podrían considerar análogas a interacciones fármaco–fármaco<sup>20</sup>.

En la Tabla I se muestran las interacciones más comunes de los fármacos utilizados para el tratamiento de diabetes, hipertensión y dislipidemias.

Tabla I Interacciones frecuentes entre medicamentos hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes

	<b>FÁRMACO-FÁRMACO</b>	<b>FÁRMACO-OTRAS SUSTANCIAS</b>	<b>FÁRMACO-ENFERMEDAD</b>
<b>Sulfonilureas</b>	Inhibidores/inductores de CYP2C9	Alcohol	Hepatopatía, nefropatía.
<b>Meglitinidas</b>	Gemfibrozil, otros inductores de 2C8		Hepatopatía.
<b>Metformina</b>	Cimetidina	Vitamina B12	Acidosis láctica, insuficiencia renal, hipoxia, cardiopatía congestiva, cirugía, estado de choque, hepatopatía.
<b>Tiazolidinedionas</b>	Inhibidores/inductores de CYP2C8		Retención de líquidos, edema.
<b>Inhibidores de <math>\alpha</math>-glucosidasa</b>	Digoxina, Warfarina		
<b>Exenatida</b>	Disminuye la velocidad de absorción de medicamentos		Insuficiencia renal, gastroparesia
<b>IECAs, ARAs</b>	CYP2D6, CYP3A4, aspirina, AINEs, IECAs, litio	Suplementos de potasio.	Insuficiencia renal, embarazo.
<b>Bloqueadores de canales de calcio</b>	inhibidores/inductores de CYP3A4	Toronja	Alteraciones de la conducción cardiaca, edema periférico
<b>Diuréticos</b>	AINES, fenitoína, litio		Hiperuricemia, lupus, fotosensibilidad
<b>Estatinas</b>	Estatinas	Alimentos	Miopatía, rabdomiólisis.
<b>Derivados del ácido fibrico</b>	inhibidores de 3A4, I 2C8		Colecistitis

IECAs: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

ARAs: Antagonistas del receptor de angiotensina.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

Por otra parte, los suplementos representan un problema complejo cuando se toman junto con el tratamiento alopático, dado que frecuentemente el paciente los consume sin informar al médico, y porque en su mayoría los suplementos son mezclas de sustancias bioactivas, que pueden afectar a la CYP o a la distribución de los medicamentos hipoglucemiantes<sup>16</sup> (Ver Tabla II).

Tabla II. Mecanismos de interacción y efectos de remedios herbolarios utilizados como tratamiento para la diabetes

SUPLEMENTO	MECANISMO	FÁRMACO ANTIDIABÉTICO AFECTADO
<b>Aloe vera</b>	Inhibición de CYP3A4 y CYP2D6; sensibilización a insulina	Aumenta eficacia de pioglitazona y repaglinida; efecto aditivo sobre antidiabéticos en general.
<b><i>Andrographis paniculata</i></b>	Inhibición de CYP3A4 y CYP2C9; aumenta el transporte de glucosa por el GLUT4	Aumenta probablemente la eficacia de: glibenclamida, glimepirida, nateglinida, rosiglitazona, plioglitazona, repaglinida; efecto aditivo.
<b>Ginseng</b>	inducción de CYP3A4; estimula la secreción de insulina	Disminuye probablemente la eficacia de: glibenclamida, pioglitazona, sitagliptina, saxagliptina; efectos adictivos.
<b>Karela</b> ( <i>Momordica charantia</i> )	Inhibición de CYP2C9; estimula la secreción de insulina	Aumenta probablemente la eficacia de: glibenclamida, glimepirida, nateglinida, rosiglitazona; efecto aditivo en general
<b>Lycium</b>	Inhibición de CYP2C9; mejor transporte de glucosa y señalización de insulina	Eficacia ligeramente incrementada: glimepirida, nateglinida, rosiglitazona; quizás efecto aditivo sobre antidiabéticos en general
<b>Hierba de San Juan</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Inducción de CYP3A4, 1A2, 2D6, 2E1; transportador de fármacos inducido por glicoproteína-p	Disminuye eficacia de: sulfonilurea, tiazolidinedionas, meglitinida, sitagliptina, saxagliptina (probablemente)
<b>Hierbas con glucosaminas</b>	Aumentan la resistencia a la insulina	Pueden disminuir la eficacia de antidiabéticos
<b>Hierbas con isoflavonas</b>	Inhibición de CYP2C9 y CYP3A4	Eficacia probablemente incrementada de: glibenclamida, glimepirida, nateglinida, rosiglitazona, plioglitazona, repaglinida
<b>Levocarnitina</b>	Aumenta la oxidación de la glucosa	Efecto aditivo sobre antidiabéticos en general
<b>Moringa</b> <sup>22,23</sup> ( <i>Moringa oleífera</i> )	Estimula la secreción de insulina. Inhibición de CYP3A4 and CYP2D6 .	Efecto aditivo sobre antidiabéticos en general
<b>Neem</b> <sup>24</sup> ( <i>Azadirachta indica</i> )	Inhibición de la enzima $\alpha$ -glucosidasa y $\alpha$ -amilasa	Efecto aditivo sobre antidiabéticos en general
<b>Wereke</b> <sup>25</sup> ( <i>Ibervillea sonora</i> )	Los mecanismos que median las propiedades antidiabéticas de I. sonora aún no han sido explorados	Sin datos
<b>Canela</b> <sup>26</sup> ( <i>Cinnamomum verum</i> )	Efecto insulino-trófico, regulación de proteintirosina fosfatasa 1B, aumento de la expresión de GLUT-4	Efecto aditivo sobre antidiabéticos en general

### 1.2.5 Prevalencia y factores determinantes de prescripciones con potenciales interacciones

La prevalencia de prescripciones con potenciales interacciones oscila de 4% al 99%, dependiendo de la población estudiada, ambulatoria u hospitalaria. Asimismo, se han encontrado algunos factores determinantes de dichas prescripciones, a saber: edad avanzada, sexo femenino (un estudio informa menciona al sexo masculino), polifarmacia (con diferentes cantidades de medicamentos prescritos), enfermedades como: arritmias, cardiopatía isquémica, trastornos del sistema nervioso central, aunque muchos de los estudios son solamente descriptivos. En la tabla III se muestran los estudios relacionados con el objetivo de esta tesis, enfatizándose en los resultados principales. Sólo tres estudios se realizaron en pacientes con diabetes y ninguno de ellos informa factores determinantes; sólo se encontraron tres estudios realizados en pacientes mexicanos o de la frontera de México y Estados Unidos de Norteamérica (Tabla III).

## 1.2 Estudios relacionados

En la siguiente tabla se concentran los estudios relacionados con el trabajo, colocándose en la primera columna el primer autor y año de publicación, seguido de la localización geográfica, el tipo de población, prevalencia de interacciones y determinantes de las interacciones documentados.

Tabla III. Estudios relacionados con prevalencia y determinantes de interacciones farmacológicas.

Autor (año)	País (n)	Tipo de población	Interacciones	
			%	Determinantes RM (IC 95%)
Olumuyiwa (2020) <sup>27</sup>	Nigeria (123)	Pacientes ambulatorios con enfermedad renal crónica	95.9	No reportados (estudio descriptivo)
Noor et al. (2019) <sup>28</sup>	Pakistán (422)	Hospitalizados ≥ 18 años, con infecciones de vías urinarias	62.3	Prescripción de 6-8 medicamentos: 7.0 (2.8 -17.2); >8 medicamentos: 32.0 (13 - 81.5); diabetes: 2.8 (1.6 - 4.7); cardiopatía isquémica: 4.3 (1.3 - 15)
Ikäheimo (2019) <sup>29</sup>	Finlandia (3,039)	Ancianos de atención primaria con y sin diabetes	44.5	No reportado (estudio descriptivo)
Oliveira (2019) <sup>30</sup>	Brasil (436)	Ancianos ambulatorios	4.9	Sexo femenino: 4.4 (1.1 - 16.7); >6 medicamentos: 3.4 (1.2 - 9.5); arritmia: 9.4 (1.5 - 56.7); padecimiento del SNC: 10.8 (3.8 - 30.5)
Nesar et al. (2018) <sup>31</sup>	Pakistán (150)	Pacientes ambulatorios usuarios de bloqueadores de los receptores de angiotensina	38	>5 medicamentos: 4.7 (2.3 - 9.6)

Yoon et al. (2018) <sup>32</sup>	Corea (1 257 317)	Ancianos, base poblacional	6.8 - 20.6	Número de hospitales visitados por año: 1.04 (1.042 - 1.044); número de visitas a consulta externa por año: 1.01 (1.01, 1.01); >6 medicamentos: 0.18 (0.17 - 0.19).
Jankovic (2018) <sup>33</sup>	Serbia (201)	Hospitalizados en unidad de cuidados intensivos	99	No reporta RM, sino coeficientes beta: antiarrítmicos, anticonvulsivantes, índice de comorbilidad de Charlson, sexo masculino, tiempo de hospitalización, número de fármacos prescritos y cirugía.
Teka et al. (2016) <sup>34</sup>	Etiopía (140)	Ancianos hospitalizados	62.2	≥ 5 medicamentos: 4.05 (1.87 - 8.78)
Sankar (2015) <sup>35</sup>	India (50)	Pacientes con diabetes, hospitalizados	70	No reportado (estudio descriptivo)
Mand (2014) <sup>36</sup>	Alemania (24 619)	Ancianos ambulatorios	10.4	≥ 4 medicamentos: 1.91 (1.83 - 2.00); más de un trastorno (Beer): 1.24 (1.16 - 1.31); edad avanzada: 1.10 (1.05 - 1.15)
Loya (2009) <sup>37</sup>	Frontera EE. UU.-México (130)	Ancianos de un asilo	46.2	No reportado (estudio descriptivo)



Corona-Rojo et al. (2009) <sup>38</sup>	México (1 400)	Ancianos ambulatorios	4	No reportado
Bjerrum (2008) <sup>39</sup>	Dinamarca (458 107)	Estudio de base poblacional	6	Edad 50-69 años: 19.8 (16.0 - 24.6); ≥70 años: 37.48 (30.2 - 46.7) > 10 fármacos 37.44 (33.69 - 41.61) ancianos en consulta: 1.38 (1.32 - 1.45)
Dinesh (2007) <sup>40</sup>	Nepal (182)	Pacientes con diabetes, ambulatorios de un hospital de tercer nivel	52.2	No reportado (estudio descriptivo)
Doubova (2007) <sup>41</sup>	México (624)	Pacientes ambulatorios de medicina familiar	64	≥5 medicamentos: 4.34 (2.76 - 6.83); edad ≥60 años: 1.66 (1.01 - 2.74); enfermedades cardiovasculares; 7.26 (4.61 - 11.44)

## **CAPÍTULO 2**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el primer nivel de atención, frecuentemente son manejados pacientes en los que coexisten enfermedades crónicas como hipertensión, dislipidemia y diabetes. Por ello, se les prescribe una combinación de fármacos buscando alcanzar una meta terapéutica en particular o tratar las diferentes enfermedades en forma simultánea. Estas combinaciones de medicamentos pueden ocasionar interacciones farmacológicas indeseables, fenómeno bien conocido en la práctica clínica; sin embargo, la literatura concerniente a los factores que determinan este tipo de prescripciones es escasa en nuestro país.

La diabetes y sus comorbilidades son de las principales causas de atención en la consulta de primer nivel. En México se ha reportado que del 13% al 59% de las prescripciones pueden contener errores que favorecen las interacciones farmacológicas. En algunos reportes se pueden identificar interacciones farmacológicas en el 70% de las prescripciones de pacientes con diabetes. Particularmente, el 66% de las interacciones en prescripciones a personas con diabetes, pueden ser moderadas y hasta 20%, severas.

Las interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-enfermedad, fármaco-remedio herbolario, pueden prevenirse, evitarse o al menos considerarse en la prescripción.

Así, la descripción de los factores que favorecen la expedición de prescripciones con errores y la identificación de los medicamentos con posibilidades de interacciones, así como la frecuencia con que coinciden en una misma receta, permitirá diseñar acciones encaminadas mejorar la seguridad y evolución del paciente tratado en el 1 nivel de atención.

## Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención?
2. ¿Cuáles son los determinantes para el uso conjunto de fármacos, con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención?

## **CAPÍTULO 3**

### **JUSTIFICACIÓN**

La realización de este estudio permitió conocer la magnitud del uso conjunto de fármacos y suplementos, en un contexto clínico de atención primaria, así como los factores asociados a la misma. Consideramos que el beneficio derivado a los pacientes, a partir de la realización de este estudio, es que sus médicos podrán estar atentos a prevenir, detectar y, en su caso, erradicar el uso conjunto de sustancias cuyas interacciones podrían ser graves.

Es indispensable conocer, el tipo de errores de prescripción, sus características y frecuencia, en el contexto de la atención primaria del paciente diabético, así como los factores que determinan la expedición de estas recetas, para poder diseñar estrategias de contención que optimicen el tratamiento de los pacientes ambulatorios evitando de esta manera el riesgo de efectos colaterales y deletéreos en los pacientes que reciben más de un fármaco como medida terapéutica.

## **CAPÍTULO 4**

### **HIPÓTESIS**

1. La prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención es mayor del 50%<sup>41</sup>.

2. Los determinantes para el uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención son: polifarmacia, edad  $\geq 60$  años, y enfermedades cardiovascular, entre otros <sup>41</sup>.

## **CAPÍTULO 5**

### **OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo general**

##### Fase 1

Determinar la prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención.

##### Fase 2

Evaluar los determinantes para el uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención.

#### **5.2 Objetivos específicos**

##### Fase 1

Identificar las combinaciones específicas de fármaco-fármaco, fármaco-alimento y fármaco-suplemento, con potencial de interacción farmacológica.

##### Fase 2

Determinar los factores clínicos y sociodemográficos asociados al uso de combinaciones de fármaco-fármaco con potencial de interacción farmacológica.

## **CAPÍTULO 6**

### **METODOLOGÍA**

#### **6.1 Diseño**

El estudio se consistió en dos fases. En la primera, una encuesta transversal, se determinó la prevalencia del consumo de suplementos y las características de las prescripciones que contienen medicamentos con posible interacción. En la segunda, con diseño de casos y controles, se identificaron los factores que determinan la expedición de una receta que contiene medicamentos que interactúan.

#### **6.2 Población**

Adultos con diabetes que acudieron a consultar en unidades de atención primaria localizadas en Monterrey, Nuevo León, durante el periodo comprendido de septiembre del 2018 a septiembre del 2019. Se encuestaron a los pacientes y se estudiaron las recetas que se les proporcionaron; las prescripciones se localizaron dentro del expediente médico electrónico

## **6.3 Criterios de selección**

### 6.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes con al menos tres consultas en el último año por diagnóstico de Diabetes II.

### 6.3.2 Criterios de exclusión

Rechazo a participar en el estudio.

Comorbilidades: Cáncer, o imposibilidad del paciente para responder.

### 6.3.3 Criterios de eliminación

Registros incompletos.

### 6.3.4 Definición de caso

Pacientes que recibieron una prescripción (receta) que contiene fármacos con posibilidad de interactuar.

### 6.3.5 Definición de control

Pacientes que no recibieron prescripciones de fármacos con posibilidad de interactuar.



## 6.4 Técnica muestral

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, por cuota, añadiendo sujetos, hasta completar el tamaño de muestra para ambas fases.

## 6.5 Cálculo del tamaño de muestra

### Fase 1

Con base en la hipótesis de que la prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes es mayor del 50%, nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%; se calculó un tamaño de muestra de 384 pacientes. Utilizando la fórmula para la estimación de una proporción en una población infinita:

$$n = \frac{Z^2 PQ}{d^2}$$

donde:

$$Z^2 = 1.96 \text{ (IC 95\%)}$$

$$P = 0.50$$

$$Q = 1 - P$$

$$d^2 = 0.05$$

## Fase 2

Mediante el módulo de cálculo de tamaño de muestra, del programa EPIDAT 3.1.<sup>42</sup> y con base en la hipótesis: la edad  $\geq 60$  años es factor de riesgo para la prescripción conjunta de fármacos con posible interacción<sup>41</sup> y considerando un nivel de confianza 95%, potencia de 80%, una relación de casos: controles de 1:2, una razón de momios a detectar de 2 y, asumiendo una proporción de casos expuestos ( $\geq 60$  años); , se calculó un tamaño de muestra de 132 casos y 264 controles.

### 6.6 Variables

En la figura 3 se presenta el mapa conceptual de las variables bajo estudio y en la tabla III, la definición conceptual, operacional y la escala de medición correspondiente.

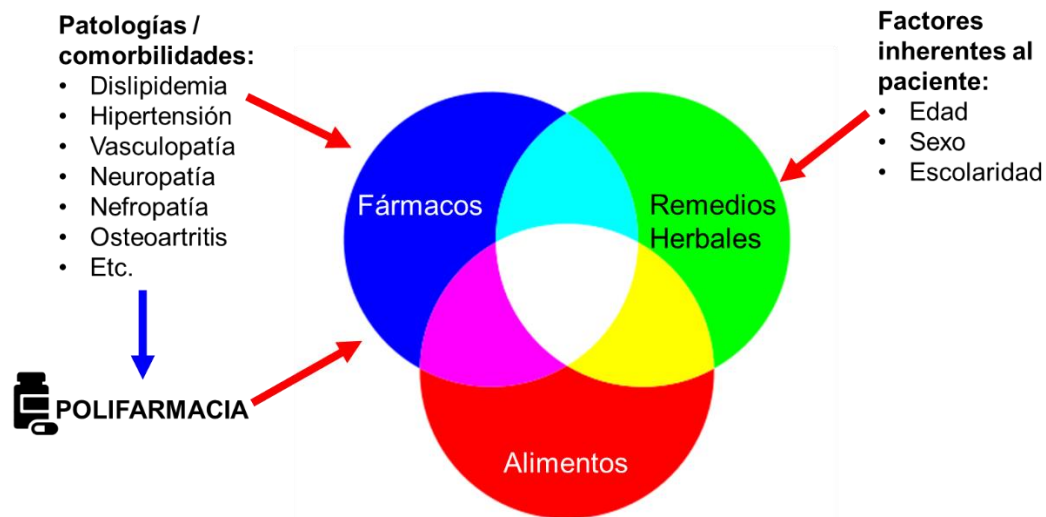


Figura 4.- Mapa conceptual de las variables bajo estudio.

Tabla IV.- Variables, definición conceptual, operacional y escala de medición.

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala</b>
Interacción fármaco-fármaco	Dependiente	La acción de un fármaco que puede afectar la actividad, metabolismo o toxicidad de otro fármaco	Presencia de interacción tipo D o X (consultar anexo) de la clasificación Lexicomp Drug Interactions ® <sup>43</sup>	Cualitativa, Nominal
Edad	De control	Edad cumplida en años	Años cumplidos al momento de la encuesta	Numérica
Sexo	Independiente	Características físicas, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Se categorizará como masculino o femenino.	Categórica , Nominal
Escolaridad	De control	Nivel educativo o educacional de un individuo	Máximo grado académico, categorizado como: analfabeta, primaria incompleta, primaria, secundaria incompleta, secundaria, preparatoria/técnica incompleta, preparatoria/técnica, Licenciatura incompleta, Licenciatura, Otra	Categórica , Nominal

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala</b>
Lugar de residencia	De control	Ubicación geográfica donde vive una persona	Municipio de residencia al momento de la encuesta	Categórica, Nominal
Comorbilidad	Independiente	Condición patológica diferente al proceso mórbido bajo estudio, que puede o no afectar el curso clínico del último	Patologías diferentes a la Diabetes que coexistan en el paciente: Hipertensión, Dislipidemia, Vasculopatía, etc.	Categórica, Nominal
Tratamiento complementario	Dependiente	Prácticas terapéuticas no consideradas como práctica médica alopática convencional	Presencia o ausencia de tratamiento complementario declarado por el paciente.	Categórica, Nominal
Polifarmacia	Independiente	Prescripción simultáneamente de cinco o más fármacos	Se categoriza como SI cuando se identifican cinco o más fármacos en una receta simultáneamente <sup>44-47</sup> .	Categórica, Nominal
Control Glicémico	Otra	Logro de niveles normales de glicemia y HbA1c.	De acuerdo con NOM-015-SSA2-2010 <sup>48</sup> ; Bueno: Glicemia <110, HbA1c<6.5; Regular: Glicemia110-140, HbA1c 6.5-8; Malo: Glicemia >140, HbA1c >8	Categórica, Nominal

Nombre	Tipo	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala
Control Lipídico	Otra	Logro de niveles normales colesterol total, triglicéridos	De acuerdo a NOM-015-SSA2-2010 <sup>48</sup> , Bueno: colesterol total <200, triglicéridos <150 y colesterol HDL >40; Regular: colesterol total 200-239, triglicéridos 150-200 o Colesterol HDL 35-40; Malo: colesterol total >240, triglicéridos >200 o Colesterol HDL <35	Categoría, Nominal
Control de tensión arterial	Otra	Logro de niveles normales de tensión arterial,	De acuerdo a NOM-015-SSA2-2010 <sup>48</sup> , Bueno: <130/80 Regular: 121-129/81-84 Malo: >130/85	Categoría, Nominal

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala</b>
Control Metabólico	Otra	Logro de niveles normales de glucosa, colesterol total, triglicéridos, presión arterial, y la HbA1c.	De acuerdo con NOM-015-SSA2-2010 <sup>48</sup> , Buen control: buen control glicémico y lipídico. Regular: control glicémico o lipídico regular. Malo: control glicémico o lipídico malo.	Categórica, Nominal
Índice de masa corporal (IMC)	Otra	Un indicador de la densidad corporal, tal como se determina por la relación del PESO CORPORAL con la ESTATURA.	Valor obtenido del cociente: Peso (kg)/Talla(m) <sup>2</sup> IMC ≤ 25 kg/m <sup>2</sup> : normal o bajo IMC 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> : sobrepeso IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : obesidad	Cuantitativa; Cualitativa nominal
Circunferencia de cintura	Otra	La medición alrededor del cuerpo al nivel del ABDOMEN y justo por encima del hueso de la cadera.	Valor obtenido en centímetros de la medición del abdomen en exhalación	Cuantitativa

## **6.7 Instrumentos de medición**

### **6.7.1 Mediciones antropométricas y presión arterial.**

Se utilizó una cinta metálica graduada en centímetros para la medición de la circunferencia de la cintura. El peso se cuantificó con una báscula digital (SECA, ® modelo 813, México) con capacidad de hasta 200 kg y la estatura con un estadiómetro (SECA ®, modelo 213, México) con capacidad de medida hasta de 203 cm. La presión arterial se cuantificó mediante un esfigmomanómetro y estetoscopio (Tycos ®, USA) con escala hasta 300 mmHg.

## **6.8 Procedimientos**

Tras obtener registro y aprobación de Comités de Investigación, Bioética y Bioseguridad, se reclutó a los participantes en salas de espera de unidades de atención primaria. Personalmente, se les describió el propósito y la metodología de la investigación en términos entendibles y se solicitó el asentimiento correspondiente (Anexo A). Una vez obtenido, se aplicó la encuesta y se llevaron a cabo las mediciones antropométricas, posteriormente se localizaron los registros clínicos para documentar las características de las recetas. Todos los datos se concentraron en una cedula de colección de datos (Anexo B).

### **6.8.1 Mediciones antropométricas: Peso y estatura.**

El peso se midió en kilogramos (con dos decimales) con ropa ligera, sin zapatos y de pie sobre una báscula digital previamente calibrada. La estatura se cuantificó mientras el sujeto permaneció parado con los pies juntos y los talones, glúteos y parte superior de la espalda, en contacto directo con el estadiómetro. Mientras que la cabeza se orienta según el plano de Frankfurt (borde inferior de la órbita en plano horizontal con protuberancia superior del trago del oído). La estatura se registró en metros (con dos decimales), después de una inspiración profunda.

### 6.8.2 Mediciones antropométricas: Diámetros y circunferencias

La circunferencia de cintura se midió con los brazos a los costados y teniendo como referencia el nivel más estrecho del borde costal inferior (10ª costilla) y la cresta ilíaca; y se registró en centímetros (con un decimal), al final de una espiración normal.

Todas las medidas antropométricas se tomaron por triplicado y se considerará el promedio de estas.

## 6.9 Plan de Análisis Estadístico

De las variables cualitativas se reportó la frecuencia y los intervalos de confianza de 95%. Se utilizaron pruebas de Chi cuadrada o Exacta de Fisher, según corresponda, para la comparación de proporciones. Las variables numéricas se reportaron como promedio y desviación; se identificó la normalidad en su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y, los promedios se compararon mediante pruebas T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney según correspondiera. Como medida de asociación y para la modelación del riesgo, a nivel univariado, se determinó la razón de momios (RM) con intervalos de confianza de 95% y; a nivel multivariado mediante regresión logística binaria. Para esta última, se introdujeron las variables predictoras por el método “hacia atrás, de razones de probabilidad”, con el cual las variables inicialmente introducidas al modelo, pero que mostraban significancia de 0.10 o superior, fueron eliminándose por pasos hasta completar el modelo final. Para todas las pruebas, se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ . Los análisis se efectuaron en con el programa SPSS versión 21.



## **6.10 Consideraciones Éticas**

Esta investigación de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud"<sup>49</sup>, en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, se considera como Investigación sin riesgo: ya que en el estudio no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Se revisó cuidadosamente la bibliografía para formar antecedentes y escribir la parte metodológica del proyecto, tomando en cuenta que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico (Artículo 11 de la Declaración de Helsinki de la "Asociación Médica Mundial" adaptada por 52ª Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000<sup>50</sup>. También se consideró el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración.

El proyecto es congruente con la Ley General de Salud<sup>51</sup> de los Estados Unidos Mexicanos, título quinto "Investigación para la salud", capítulo único, artículo 100, dado que su realización no expone a los participantes a riesgos y daños innecesarios (Artículo 100, Fracción III) y se apega a los principios científicos y éticos que justifican su realización, con la que se pretende producir nuevo conocimiento (Artículo 100, Fracción I y II). También se ajusta a las Normas Institucionales en Materia de Investigación Científica, pues se sometió a su evaluación y registro correspondiente, la información se manejó de forma anónima y confidencial y, se obtuvo el consentimiento de quienes aceptaron formar parte del estudio.

## CAPÍTULO 7

### RESULTADOS

#### FASE 1. PREVALENCIA DEL USO CONJUNTO DE FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN

Se incluyeron 455 sujetos con diabetes, el 67.5% (n=311) fueron mujeres. El rango de edad osciló de 23-88 años; sin embargo, el 74% de los varones y el 61.4% de las mujeres tenía una edad  $\geq 60$  años ( $p < 0.05$ ).

La mayoría de los sujetos estaban casados (80%), el resto divorciado o viudo o soltero. El índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> fue más frecuente en mujeres que en hombres (78.7% vs 65.1%;  $p = 0.002$ ), aunque en ellas, los niveles de colesterol-HDL, fueron superiores ( $p = 0.005$ ). El resto de las variables antropométricas y de laboratorio se muestran en la Tabla V.

Tabla V. Características antropométricas y de laboratorio de los pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria (n = 455)

	Total (X ± DE)	Hombres (X ± DE)	Mujeres (X ± DE)
Peso (kg)	76.9 ± 15.0	83.1 ± 16.1*	76.7 ± 13.3
Talla (cm)	157.6 ± 9.2	165.7 ± 8.4*	153.5 ± 6.4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.9 ± 5.3	30.2 ± 5.3*	31.3 ± 5.3
Cintura (cm)	99.8 ± 12.0	102.6 ± 12.5*	98.4 ± 11.4
GPA (mg/dL)	145.5 ± 56.3	151.0 ± 59.2	142.5 ± 54.6
HbA1c (%)	8.8 ± 2.3	8.9 ± 2.0	8.7 ± 2.4
Colesterol total (mg/dL)	184.7 ± 45.1	178.9 ± 41.6	187.6 ± 46.6
Triglicéridos (mg/dL)	186.2 ± 131.9	204.9 ± 133.1	177.4 ± 130.8
HDL-C (mg/dL)	46.4 ± 12.7	42.0 ± 9.4*	48.9 ± 13.6

\*T de Student o U de Mann-Whitney p < 0.05 Hombres vs Mujeres.

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; GPA: glucosa plasmática en ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

El 81.5% (n=371) eran portadores de comorbilidades; de ellas las más frecuentes fueron HTA y la dislipidemia. Entre las complicaciones de la diabetes, prevaleció la neuropatía y la enfermedad cardiovascular, la frecuencia con que se presentaron comorbilidades y complicaciones de la diabetes fueron semejantes en varones y mujeres, a excepción de la cardiopatía isquémica, el glaucoma, las secuelas de infarto cerebral y la demencia (Tabla VI).

Tabla VI. Comorbilidades y complicaciones en 455 pacientes con diabetes.

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
Hipertensión arterial	303 (66.6)	112 (72.3)	191 (63.7)
Dislipidemia	209 (45.9)	77 (49.7)	132 (44.0)
Enfermedad ácido-péptica	82 (18.0)	25 (16.1)	57 (19.0)
Neuropatía diabética	32 (7.0)	12 (7.7)	20 (6.7)
Cardiopatía isquémica	21 (4.6)	17 (11.0) *	4 (1.3)
Enfermedad renal crónica	18 (4.0)	9 (5.8)	9 (3.0)
Retinopatía diabética	18 (4.0)	6 (3.9)	12 (4.0)
Glaucoma	14 (3.1)	9 (5.8) *	5 (1.7)
Osteoartritis	12 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.7)
Depresión	12 (2.6)	3 (1.9)	9 (3.0)
Enfermedad vascular periférica	11 (2.4)	3 (1.9)	8 (2.7)
Secuelas de infarto cerebral	8 (1.8)	6 (3.9) *	2 (0.7)
Asma bronquial	7 (1.5)	3 (1.9)	4 (1.3)
Osteoporosis	5 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.7)
Hiperuricemia	5 (1.1)	2 (1.3)	3 (1.0)
Demencia	3 (0.7)	3 (1.9) *	(0; 0.0)

\*Chi<sup>2</sup> o prueba Exacta de Fisher; p < 0.05 Hombres vs Mujeres.

Considerando los valores de hemoglobina glucosilada o en su ausencia la glicemia y de acuerdo con los criterios de la NOM-015-SSA2-2010<sup>48</sup>, el 57.4% de los hombres y el 55.6% de las mujeres presentaron un mal control glicémico.

### Prevalencia de uso conjunto de suplementos con posible interacción

Del total de los pacientes estudiados, el 28.2% consumen suplementos además de su tratamiento farmacológico habitual. Entre los más frecuentes se encuentra la *Moringa oleífera* (Moringa). La frecuencia con se consumen algunos de los suplementos fue tan baja que incluso en ocasiones un solo paciente lo consumía, por lo que se incluyeron en la categoría de “otros”, involucrando al 24.43% (n=32) de los pacientes que consumen suplementos. En esta categoría destaca la mención de 3 casos de consumo de Wereke (*Ibervillea sonora*), 2 de Hierba del sapo (*Eryngium heterophyllum engelm*) (Figura 5).

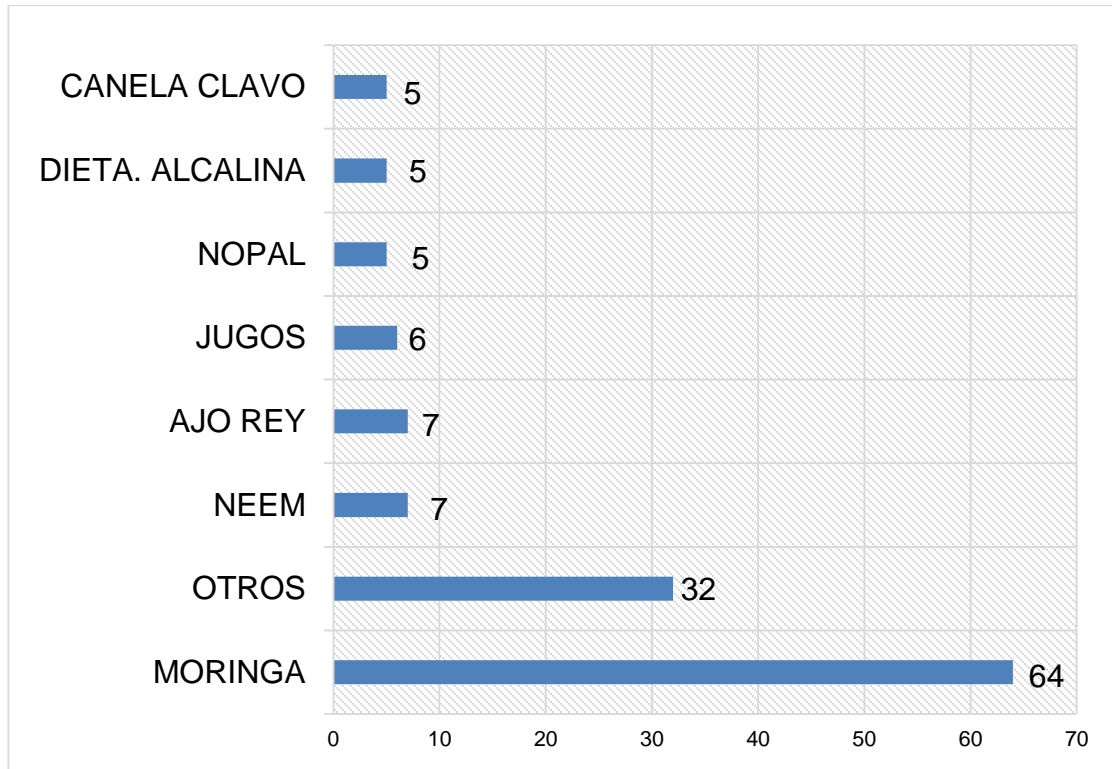


Figura 5. Frecuencia con que se consumen remedios como parte del tratamiento de la diabetes.

## **Prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción**

Al respecto de las prescripciones expedidas en atención primaria, la mediana de la cantidad de fármacos expedidos por receta fue cinco (percentil 25 = 4, percentil 75 = 7). Entre los medicamentos utilizados como tratamiento para la diabetes, incluidos en las prescripciones predomina la metformina con el 83.5%, seguida de la insulina en 47.9% (Figura 6).

De los fármacos no hipoglucemiantes prescritos con mayor frecuencia el grupo de las estatinas (pravastatina y atorvastatina) corresponde al 53.6%, seguido de los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II) con el 44.4% (Figura 6).

En noventa y cinco prescripciones se identificaron interacciones tipo D y/o X (prevalencia de 20.9%), de las cuales 90 contenían al menos una interacción tipo D y cinco tuvieron al menos una interacción tipo X. El total de interacciones D o X en dichas prescripciones fue de 121. La combinación de calcitriol y multivitaminas estuvo presente en 5 prescripciones, siendo aquella la interacción tipo X más frecuente. Mientras que la interacción tipo D más frecuente fue la combinación de estatina y fibrato seguida de la combinación ácido acetilsalicílico-antiinflamatorio no esteroideo (Figura 7). Así también se encontraron interacciones tipo C en el 80% de las prescripciones (n = 364) aceptando la hipótesis planteada con respecto a la prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción.

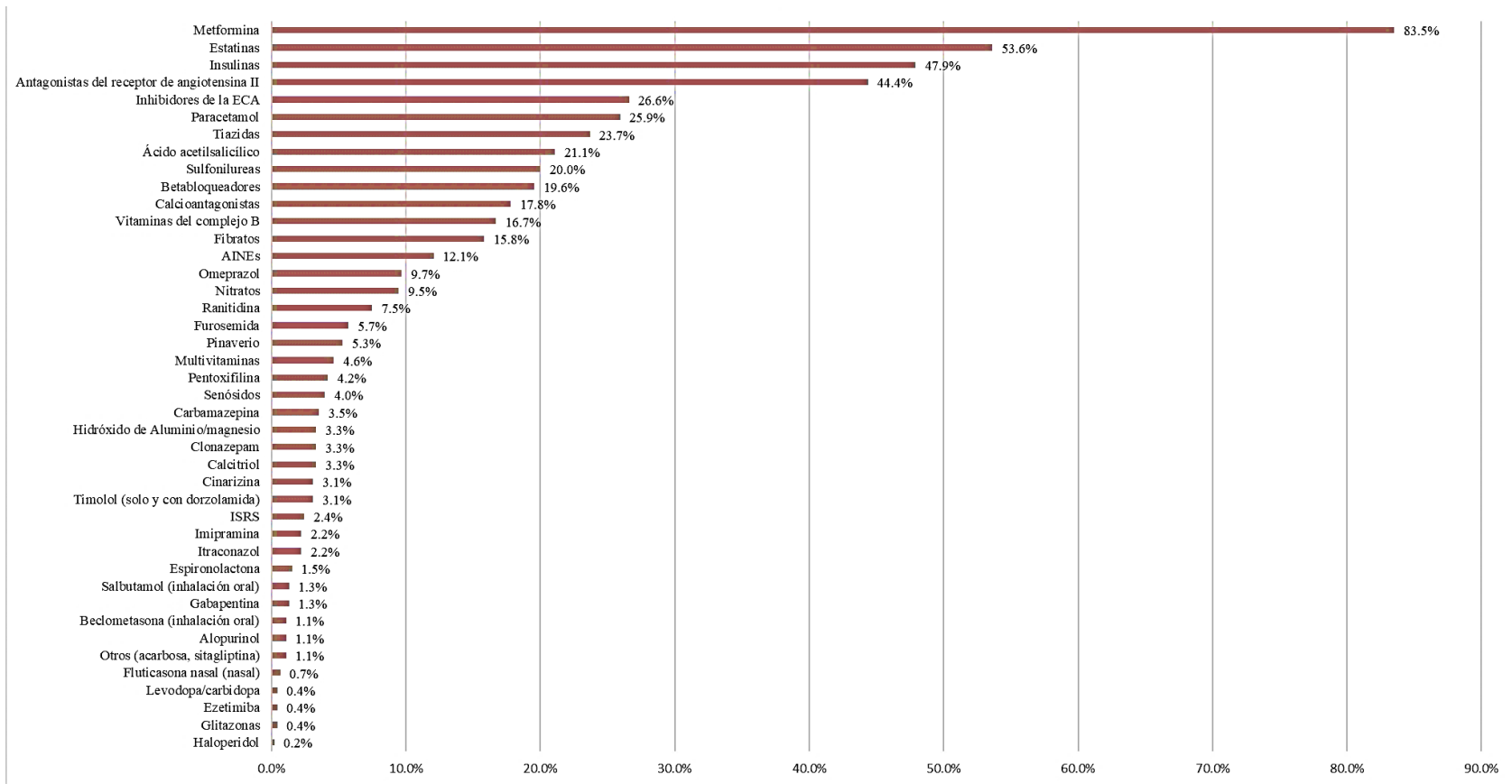


Figura 6. Fármacos de las prescripciones de pacientes con diabetes en atención primaria (n = 455). ECA: enzima convertidora de angiotensina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

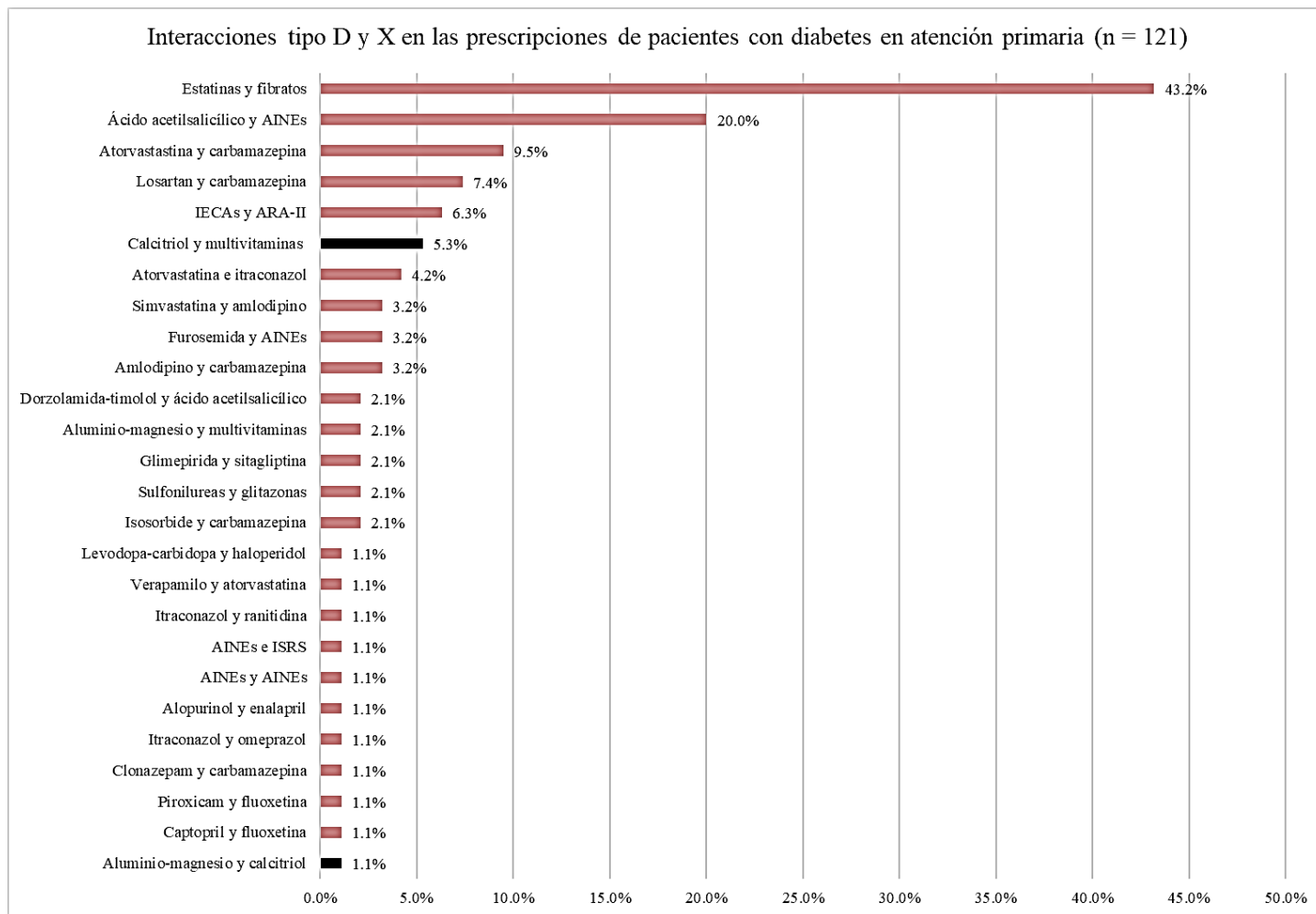


Figura 7. Interacciones fármaco-fármaco específicas de importancia clínica en pacientes con diabetes tipo 2 (rojo: interacción tipo D; negro: interacción tipo X).



## FASE 2. DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN

Particularmente, en 88 (92.6%) casos y 189 (52.5%) controles se identificó la presencia de polifarmacia (RM: 11.3; IC95%: 5.13-25.24). El análisis univariado y multivariado de los determinantes de las prescripciones con interacciones fármaco-fármaco tipo D o X se muestra en la tabla VII. A nivel univariado, la dislipidemia, gastritis y constipación mostraron asociación significativa con las prescripciones de posibles interacciones, mientras que, a nivel multivariado, la constipación aumentó 4.1 veces el riesgo asociado a que se presente la interacción, la dislipidemia lo hizo 2.4 veces y la gastritis 1.8 veces ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.0001$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente; Tabla VII). Estos resultados permitieron aceptar la segunda hipótesis.

Tabla VII. Determinantes de las prescripciones con interacciones fármaco-fármaco tipo D o X en pacientes con diabetes en atención primaria (n = 455)

VARIABLES	Casos n = 95 (%)	Controles n = 360 (%)	RM univariada (IC 95%)	RM multivariada (IC 95%)
Edad $\geq$ 60 años	58 (61.1)	242 (67.2)	0.76 (0.48-1.22)	-----
Sexo femenino	61 (64.2)	239 (66.4)	0.91 (0.57-1.46)	-----
Hipertensión arterial	67 (70.5)	236 (65.6)	1.26 (0.77-2.06)	-----
Depresión	2 (2.1)	10 (2.8)	0.75 (0.16-3.50)	-----
Osteoartrosis	4 (4.2)	8 (2.2)	1.93 (0.57-6.57)	-----
Dislipidemia	57 (60.0)	152 (42.2)	2.05 (1.30-3.25)**	2.40 (1.48 - 3.89)*
Enfermedad renal crónica	6 (6.3)	12 (3.3)	1.96 (0.71-5.35)	-----
Cardiopatía isquémica	6 (6.3)	15 (4.2)	1.55 (0.59-4.11)	-----
Glaucoma	4 (4.2)	10 (2.8)	1.54 (0.47-5.02)	-----
Gastritis	24 (25.3)	58 (16.1)	1.76 (1.02-3.03)**	1.81 (1.03 - 1.97)**
Constipación	9 (9.5)	9 (2.5)	4.08 (1.57-10.59)*	4.19 (1.45 - 12.11)*

\* $p < 0.0001$ ; \*\* $p < 0.05$ .

## CAPÍTULO 8

### DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia del uso conjunto de fármacos o suplementos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención, así como evaluar los determinantes para el uso conjunto de fármacos con posible interacción dichos pacientes.

En el primer objetivo se encontraron datos interesantes: aproximadamente tres de cada 10 pacientes con diabetes que son atendidos en primer nivel de atención mencionaron utilizar algún tipo de suplemento o “remedio” en forma conjunta con su tratamiento farmacológico habitual. Este resultado es similar al estudio recientemente publicado por Kanjanahattakij et al. en población tailandesa, quienes reportaron una prevalencia de uso de suplementos de 32.6%, siendo la *Moringa oleífera* uno de los que usan para enfermedades como diabetes, hipertensión o dislipidemia<sup>52</sup>. Mientras que un estudio realizado en Arabia Saudita mostró una prevalencia de uso de suplementos herbales en 68%<sup>53</sup> de los pacientes con enfermedades crónicas, siendo la canela el de uso más frecuente, lo cual podría deberse a que en dicho país, esta hierba suele crecer bajo las condiciones climáticas de dicho país. La importancia de analizar el patrón de uso de suplementos herbales, como la moringa, es conocer la magnitud de este fenómeno en el contexto de la atención primaria ya que, si bien, este suplemento ha mostrado efectos hipoglucemiantes relevantes, es importante realizar ensayos clínicos aleatorizados para evaluar sus efectos a largo plazo<sup>54</sup>. En el caso del uso de cualquier suplemento, es importante que el médico de atención primaria esté alerta y abierto a preguntar a sus pacientes crónicos sobre el uso de suplementos, con la finalidad de explorar los posibles efectos adversos que pudieran presentarse.

Respecto al segundo objetivo de esta tesis, se pudo evidenciar que, en dos de cada diez prescripciones en medicina familiar para pacientes con diabetes, había la posibilidad de interacciones fármaco-fármaco clínicamente importantes. Al respecto, la prevalencia de interacciones fármaco-fármaco en la literatura nacional e internacional es variable, oscilando de 4% hasta 99% <sup>23-37</sup>. El común denominador en muchos de los estudios es la polifarmacia asociada a la prescripción conjunta de fármacos con posible interacción. Al respecto, estudios en: brasileños<sup>30</sup>, paquistaníes<sup>28,31</sup>, serbios<sup>33</sup>, etíopes<sup>34</sup>, alemanes<sup>36</sup>, daneses<sup>39</sup> y mexicanos<sup>41</sup>, han mostrado consistencia en dicha aseercción. En este estudio, la polifarmacia elevó hasta trece veces el riesgo de una interacción fármaco-fármaco clínicamente importante, y será necesario que se evalúe en forma sistemática la prevalencia polifarmacia en las prescripciones médicas, dado el importante riesgo de reacciones adversas derivadas de la combinación de fármacos.

Respecto a las interacciones fármaco-fármaco de este estudio, en 43% de las prescripciones se encontró la prescripción conjunta de estatinas y fibratos, una interacción categorizada como tipo D por la probabilidad de rabiomiólisis<sup>55</sup>. Por otra parte, la prescripción conjunta de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos fue la segunda interacción tipo D más frecuente. Hanlon et al. describieron dicha interacción como la más frecuente en un estudio realizado en ancianos estadounidenses, enfatizando en el riesgo incrementado de úlcera péptica<sup>56</sup>. Finalmente, una interacción tipo X estuvo presente en 5.3% de las prescripciones, calcitriol-multivitamínicos, la cual se ha descrito como peligrosa por la posible toxicidad incrementada de la vitamina D con esta combinación<sup>57</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones a considerar. La primera es que se interrogó en forma abierta sobre el uso de suplementos, lo cual mostró respuestas que fueron heterogéneas y que ameritaron categorizarse como "otros". La segunda limitación consistió en que no se tuvo acceso a ciertos factores que pudieron asociarse a la prescripción conjunta de fármacos con

posibilidad de interacción, tales como: experiencia del médico tratante, antigüedad laboral y educación continua del mismo, factores que podrían haber intervenido en la forma como cada médico ejerce sus prescripciones. Estudios futuros deberán considerar este último factor con la finalidad de detectar áreas de oportunidad en cuanto a necesidades de actualización por parte de los médicos de atención primaria. No obstante, una fortaleza de este trabajo es que consideró todas las medicaciones incluidas en la prescripción, lo que permitió encontrar aquellas combinaciones que son potencialmente dañinas.

## **CAPÍTULO 9**

### **CONCLUSIONES**

La prevalencia del uso conjunto de fármacos con posible interacción en adultos con diabetes tratados en el primer nivel de atención fue de 20.9% para interacciones tipo D y X o clínicamente significativas que requerirán evaluar al paciente para determinar si los beneficios de la terapia concomitante superan los riesgos asociados, siendo su principal determinante la polifarmacia, la cual elevó once veces el riesgo de interacción, seguido por la constipación, dislipidemia y gastritis. Asimismo, la prevalencia del uso de suplementos con posible interacción en dichos pacientes fue de 28.2%.

Se recomienda evaluar en forma sistemática el uso de suplementos por parte de los pacientes con diabetes, así como las prescripciones médicas realizadas para ellos, con la finalidad de detectar a tiempo las interacciones con mayor potencial de daño y diseñar estrategias de actualización a los médicos prescriptores que permitan disminuir la magnitud y trascendencia de este problema.

## CAPÍTULO 10

### BIBLIOGRAFÍA

1. PopulationPyramid.net. Piramide de poblacion Mexico 2019. Accessed March 10, 2020. <https://www.populationpyramid.net/es/méxico/2019/>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Esperanza de vida al nacimiento/ Sexo y entidad federativa, 2010 a 2016. Accessed March 10, 2020. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx?tema=P>
3. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua-Diaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Rev Fac Med.* 2016;59(6):8-22.
4. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-2030. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
5. World Health Organization. *Informe mundial sobre la diabetes.*; 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1)
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Published 2015. Accessed September 4, 2017. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
7. Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016.*; 2016. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

8. Secretaría de Gobernación, Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA-2010. Para La Prevención, Tratamiento y Control de La Diabetes Mellitus.*; 2010.  
[http://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5168074](http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5168074)
9. Chandran A, Bonafede MK, Nigam S, Saltiel-Berzin R, Hirsch LJ, Lahue BJ. Adherence to Insulin Pen Therapy Is Associated with Reduction in Healthcare Costs Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Heal drug benefits.* 2015;8(3):148-158.
10. Kennedy-Martin T, Boye K, Peng X. Cost of medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: a literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1103-1117.
11. Llave-Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Med Fam.* 2008;8(2):98-111.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care.* 2017;40(Supplement 1):S33-S43. doi:10.2337/dc16-S003
13. Palleria C, Di Paolo A, Giorè C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):600-609.
14. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(9):749-756. doi:10.1007/s00228-006-0143-x [doi]
15. Triplitt C. Drug interactions of medications commonly used in diabetes. *Diabetes Spectr.* 2006;19(4):202-211. doi:10.2337/diaspect.19.4.202
16. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69-83. doi:10.1177/2042018816638050

17. Pakkir Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug Interactions of Metformin Involving Drug Transporter Proteins. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(4):501-505. doi:10.15171/apb.2017.062
18. Farooqui R, Hoor T, Karim N, Muneer M. Potential Drug-Drug Interactions among patient's prescriptions collected from Medicine out-patient setting. *Pakistan J Med Sci.* 2018;34(1). doi:10.12669/pjms.341.13986
19. Rhee S, Choi Y, Lee S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metformin and a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, evogliptin, in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2016;Volume 10:2525-2534. doi:10.2147/DDDT.S110712
20. Aronson JK. Classifying drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(4):343-344. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x
21. U-S-Department-of-Health-and-Human-Services. *Glosario de InfoSIDA.* 8th ed. (Unidos D de S y SH de los E, ed.). Unidos, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados; 2015. Accessed March 13, 2018. <https://infosida.nih.gov>
22. Francis JA, Jayaprakasam B, Olson LK, Nair MG. Insulin Secretagogues from Moringa oleifera with Cyclooxygenase Enzyme and Lipid Peroxidation Inhibitory Activities. *Helv Chim Acta.* 2004;87(2):317-326. doi:10.1002/hlca.200490029
23. Fantoukh OI, Albadry MA, Parveen A, et al. Isolation, synthesis, and drug interaction potential of secondary metabolites derived from the leaves of miracle tree (Moringa oleifera) against CYP3A4 and CYP2D6 isozymes. *Phytomedicine.* 2019;60:153010. doi:10.1016/j.phymed.2019.153010
24. Salehi, Ata, V. Anil Kumar, et al. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules.* 2019;9(10):551. doi:10.3390/biom9100551



25. Rivera-Ramírez F, Escalona-Cardoso GN, Garduño-Siciliano L, Galaviz-Hernández C, Paniagua-Castro N. Antiobesity and Hypoglycaemic Effects of Aqueous Extract of *Ibervillea sonorae* in Mice Fed a High-Fat Diet with Fructose. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:1-6. doi:10.1155/2011/968984
26. Governa P, Bains G, Borgonetti V, et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018;23(1):105. doi:10.3390/molecules23010105
27. Olumuyiwa Jf, Akinwumi Aa, Oluseyi A, Oluwole Ba, Okaka Ei. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2017;24(2):88. doi:10.4103/npmj.npmj\_64\_17
28. Noor S, Ismail M, Khan F. Potential Drug-Drug Interactions in Patients With Urinary Tract Infections: A Contributing Factor in Patient and Medication Safety. *Front Pharmacol*. 2019;10. doi:10.3389/fphar.2019.01032
29. Ikäheimo I, Karjalainen M, Tiihonen M, et al. Clinically relevant drug-drug interactions and the risk for drug adverse effects among home-dwelling older persons with and without type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):735-741. doi:10.1111/jcpt.12854
30. Santos TO dos, Nascimento MMG do, Nascimento YA, et al. Drug interactions among older adults followed up in a comprehensive medication management service at Primary Care. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(4). doi:10.31744/einstein\_journal/2019AO4725
31. Nesar S, Shoaib MH, Rafiq K, Rahim N, Muhammad IN, Iffat W. Prescribing pattern of angiotensin receptor blocker: A study of errors and drug-drug interactions. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(1):113-117.
32. Yoon S-J, Kim J-S, Jung J-G, et al. Factors associated with potentially harmful drug-drug interactions in older Korean people: A population-based

- study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(9):1378-1382. doi:10.1111/ggi.13495
33. Janković SM, Pejčić A V., Milosavljević MN, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1-6. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.021
  34. Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):431.
  35. Sankar V, Saaed Y, Joseph R, Azizi H, Thomas P. Serious Drug-Drug Interactions in the Prescriptions of Diabetic Patients. *Med Sci*. 2015;3(4):93-103. doi:10.3390/medsci3040093
  36. Mand P, Roth K, Biertz F, et al. Drug-disease interaction in elderly patients in family practice. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(05):337-345. doi:10.5414/CP202003
  37. Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of Polypharmacy, Polyherbacy, Nutritional Supplement Use and Potential Product Interactions among Older Adults Living on the United States-Mexico Border. *Drugs Aging*. 2009;26(5):423-436. doi:10.2165/00002512-200926050-00006
  38. Corona-Rojo JA, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Vázquez-Cervantes L, Pérez-Montoya E, Rubio-Poo C. Potential prescription patterns and errors in elderly adult patients attending public primary health care centers in Mexico City. *Clin Interv Aging*. 2009;4:343-350. doi:10.2147/CIA.S5198
  39. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract*. 2008;14(1):23-29. doi:10.1080/13814780701815116

40. Dinesh KU, Subish P, Pranaya M, Shankar PR, Anil SK, Durga B. Pattern of potential drug-drug interactions in diabetic out-patients in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Med J Malaysia*. 2007;62(4):294-298.
41. Doubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola LDP, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:1-8. doi:10.1186/1472-6963-7-147
42. Hervada Vidal X, Santiago Pérez MI, Vázquez Fernández E, Castillo Salado C, Loyola Elizondo E SAL. EPIDAT. Galician Health Service website.
43. Waltham M. UpToDate. Accessed March 10, 2020. <https://www.uptodate.com/>
44. Silva MRR da, Diniz LM, Santos JBR Dos, et al. Drug utilization and factors associated with polypharmacy in individuals with diabetes mellitus in Minas Gerais, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2018;23(8):2565-2574. doi:10.1590/1413-81232018238.10222016
45. Dobrica E-C, Gaman M-A, Cozma M-A, Bratu OG, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8). doi:10.3390/medicina55080436
46. Al-Musawe L, Martins AP, Raposo JF, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107804. doi:10.1016/j.diabres.2019.107804
47. Valent F. Polypharmacy in the general population of a Northern Italian area: analysis of administrative data. *Ann Ist Super Sanita*.

2019;55(3):233-239. doi:10.4415/ANN\_19\_03\_06

48. Secretaría de Gobernación, Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para La Prevención, Tratamiento y Control de La Diabetes Mellitus.*; 2009.
49. Honorable Congreso de la Union Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación.*  
<http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo88535.pdf>.  
Published January 6, 1987. Accessed March 21, 2018.
50. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Published 1964. Accessed March 21, 2018.  
<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
51. Camara de Diputados Honorable Congreso de la Union. Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación.*  
[www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/wo11037.doc](http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/wo11037.doc). Published February 7, 1984.
52. Kanjanahattakij N, Kwankhao P, Vathesatogkit P, et al. Herbal or traditional medicine consumption in a Thai worker population: pattern of use and therapeutic control in chronic diseases. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):258. doi:10.1186/s12906-019-2652-z
53. Alqathama A, Alluhiabi G, Baghdadi H, et al. Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: what is the relationship? *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):65.  
doi:10.1186/s12906-020-2854-4
54. Ahmad J, Khan I, Blundell R. Moringa oleifera and glycemic control: A review of current evidence and possible mechanisms. *Phyther Res.*

2019;33(11):2841-2848. doi:10.1002/ptr.6473

55. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review of Case Reports. *Physiother Canada*. 2014;66(2):124-132. doi:10.3138/ptc.2012-65
56. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):228-233. doi:10.1111/jcpt.12502
57. Lexicomp® Drug Interactions. Vitamin D Analogs / Multivitamins/Fluoride (with ADE). UpToDate.
58. Drug Interactions Checker. Accessed March 10, 2020. <https://www.drugs.com>

# CAPÍTULO 11

## ANEXOS

### ANEXO A. Carta de consentimiento informado.

<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FARMACOS CON POSIBLE INTERACCION EN ADULTOS CON DIABETES
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Es indispensable conocer, el tipo de errores de prescripción, sus características y frecuencia, en el contexto de la atención primaria del paciente diabético, así como los factores que determinan la expedición de estas recetas para poder diseñar estrategias de contención que optimicen el tratamiento de los pacientes ambulatorios. Evitando de esta manera el riesgo de efectos colaterales y deletéreos en los pacientes que reciben más de un fármaco como medida terapéutica.
Procedimientos:	Se realizarán mediciones del peso, talla, muñeca y presión arterial, se aplicara un cuestionario, para identificar los factores que se asocian a la expedición de recetas con medicamentos con potencial interacción, del expediente se colectaran resultados de sus últimos exámenes de laboratorio y tratamientos indicados.
Posibles riesgos y molestias:	Las mediciones y los cuestionarios no deben generar molestia alguna.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	En caso de que el examinador identifique algún valor anormal, se lo hará saber.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El estudio no contempla la administración o modificación de sus tratamientos establecidos por su medico
Participación o retiro:	La participación o el retiro del estudio es voluntaria, y deberá expresarla al investigador. En caso de que decida no participar la relación con su médico no se verá afectada y no perderá ningún beneficio de los que recibe o tiene derecho a recibir.
Privacidad y confidencialidad:	Los registros que identifican al paciente se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad de los pacientes se mantendrán confidenciales.
En caso de colección de material biológico	NO SE COLECTARÁN MUESTRAS
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes	NO SE APLICARAN TRATAMIENTOS
Beneficios al término del estudio:	La retroalimentacion a su medico en caso de identificar recetas con medicamentos que pudieran interactuar.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Francisco J. Guzmán de la Garza, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud de Monterrey, teléfono (81)8150 3132 ext. 40398 y 1257-3125
Colaboradores:	Dr. Hid F. Cordero Franco, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud de Monterrey, teléfono (81)8150 3132 ext. 40398 y 1257-3125
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>
_____	_____
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____	_____
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma

# ANEXO B. Cédula de colección de datos.



## PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE FARMACOS, ALIMENTOS O SUPLEMENTOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON DIABETES

FOLIO

DESEO PARTICIPAR EN EL PROYECTO:  NO  SI Fecha:   
N.S.S.

Nombre:  *Apellido Paterno*  *Apellido Materno*  *Nombre*

Sexo: Hombre  Mujer

Estad Civil: Soltero  Casado  Viudo  Divorciado

Domicilio en: San Nicolas  Apodaca  Escobedo  Otro

Fecha de nacimiento:  Escolaridad   C  I

DIABETES	D1	¿Padece Diabetes (del azucar)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	D2	¿Cuántos años tiene usted con DIABETES?	<input type="text"/>			
	D3	¿Toma usted algun medicamento para tratar la Diabetes?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	¿Cuáles medicamentos toma usted para tratar la Diabetes?		D5 ¿Con que frecuencia toma sus medicamentos?			
	D4m	Metformina	Mañana <input type="checkbox"/>	Tarde <input type="checkbox"/>	Noche <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>
	D4g	Glibenclámda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D4in	Insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D4otro1	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D4otro2	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D6	Quando toma sus medicamentos, los toma antes, con o despues de las comidas?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después	
D7	¿Toma algun te o remedio "extra" para controlar la Diabetes?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI			
D8	¿Cuál?	<input type="text"/>				
D9	¿Cada cuando toma el té o el remedio para la Diabetes?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		
D10	Quando toma el te o remedio para la DIABETES, lo toma antes, con o despues de las comidas?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		
HIPERTENSION	H1	¿Padece HIPERTENSION (de la presión alta)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	H2	¿Cuántos años tiene usted con HIPERTENSION?	<input type="text"/>			
	H3	¿Toma usted algun medicamento para tratar la HIPERTENSION?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	H4 ¿Cuáles medicamentos toma usted para tratar la HIPERTENSION?		H5 ¿Con que frecuencia toma sus medicamentos?			
	<input type="text"/>	Mañana <input type="checkbox"/>	Tarde <input type="checkbox"/>	Noche <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	H6	Quando toma sus medicamentos, los toma antes, con o despues de las comidas?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después	
	H7	¿Toma algun te o remedio "extra" para controlar la HIPERTENSION?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	H8	¿Cuál?	<input type="text"/>			
H9	¿Cada cuando toma el té o el remedio para la HIPERTENSION?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		
H10	Quando toma el te o remedio para la HIPERTENSION, lo toma antes, con o despues de las comidas?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		
DISLIPIDEMIA	L1	¿Padece DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	L2	¿Cuántos años tiene usted con DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?	<input type="text"/>			
	L3	¿Toma usted algun medicamento para tratar la DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	L4 ¿Cuáles medicamentos toma usted para tratar la DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?		L5 ¿Con que frecuencia toma sus medicamentos?			
	<input type="text"/>	Mañana <input type="checkbox"/>	Tarde <input type="checkbox"/>	Noche <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	L6	Quando toma sus medicamentos, los toma antes, con o despues de las comidas?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después	
	L7	¿Toma algun te o remedio "extra" para controlar la DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI		
	L8	¿Cuál?	<input type="text"/>			
L9	¿Cada cuando toma el té o el remedio para la DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos)?	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		
L10	Quando toma el te o remedio para la DISLIPIDEMIA (del Colesterol o los triglicéridos), lo toma antes	<input type="checkbox"/> Antes	<input type="checkbox"/> Con	<input type="checkbox"/> Después		

OTRA ENFERMEDAD	OE1	¿Padece algún OTRA ENFERMEDAD?					NO	SI	
	OE2	¿CUAL?	_____						
			_____						
			_____						
	OE3	¿Toma usted algun medicamento para tratar esta OTRA ENFERMEDAD?					NO	SI	
	OE4	¿Cuáles medicamentos toma usted para tratar esta OTRA ENFERMEDAD?							
OTROS MEDICAMENTOS	OE5	¿Con que frecuencia toma sus medicamentos?							
			Mañana	Tarde	Noche	Otra			
			_____	_____	_____	_____			
			_____	_____	_____	_____			
			_____	_____	_____	_____			
	OE6	Cuando toma sus medicamentos, los toma antes, con o despues de las comidas?			Antes	Con	Después		
	OE7	¿Toma algun te o remedio "extra" para controlar esta OTRA ENFERMEDAD?			NO	SI			
	OE8	¿Cuál?	_____						
	OE9	¿Cada cuando toma el té o el remedio para la esta otra ENFERMEDAD?	_____						
	OE10	Cuando toma el te o remedio para la esta OTRA ENFERMEDAD, lo toma antes, con o despues de las comidas?			Antes	Con	Después		
OM1	¿Toma algún medicamento que no haya sido indicado por su médico?					NO	SI		
OM2	¿Cuál?	_____							
		_____							
		_____							
		_____							

PARA SER LLENADO POR EL MÉDICO O NUTRIÓLOGO

**MEDICIONES**

Peso \_\_\_\_\_ kg      Estatura \_\_\_\_\_ cm      T/A \_\_\_\_\_ mmHg  
 Peso \_\_\_\_\_ kg      Estatura \_\_\_\_\_ cm      T/A \_\_\_\_\_ mmHg  
 Peso \_\_\_\_\_ kg      Estatura \_\_\_\_\_ cm      T/A \_\_\_\_\_ mmHg

**CIRCUNFERENCIAS**

Cintura \_\_\_\_\_ cm      Cadera \_\_\_\_\_ cm      Muñeca \_\_\_\_\_ cm      Brazo \_\_\_\_\_ cm  
 Cintura \_\_\_\_\_ cm      Cadera \_\_\_\_\_ cm      Muñeca \_\_\_\_\_ cm      Brazo \_\_\_\_\_ cm  
 Cintura \_\_\_\_\_ cm      Cadera \_\_\_\_\_ cm      Muñeca \_\_\_\_\_ cm      Brazo \_\_\_\_\_ cm

**DIÁMETROS**

Sagital del Abdomen \_\_\_\_\_ cm      Fuerza musc \_\_\_\_\_ mmHg  
 Sagital del Abdomen \_\_\_\_\_ cm      Fuerza musc \_\_\_\_\_ mmHg  
 Sagital del Abdomen \_\_\_\_\_ cm      Fuerza musc \_\_\_\_\_ mmHg

**LABORATORIO**

	fecha 1	fecha 2	fecha 3	fecha 4
Glicemia				
Colesterol				
Trigliceridos				
Colesterol HDL				
HbA1c				

	fecha 5	fecha 6	fecha 7	fecha 8
Glicemia				
Colesterol				
Trigliceridos				
Colesterol HDL				
HbA1c				



	DIAGNOSTICOS	SI	TRATAMIENTOS PRESCRITOS	SI	DOSIS	FRECUEN CIA	Via ADMON	DURA CION	CANTIDAD	PRESCRIPTOR
<b>OTRAS ENF CRONICAS</b>	HTA	<input type="checkbox"/>	Insulina	<input type="checkbox"/>						
	ALZHEIMER/DEMENCIAS	<input type="checkbox"/>	Metformina	<input type="checkbox"/>						
	DEPRESION	<input type="checkbox"/>	Glibenclamida	<input type="checkbox"/>						
	ARTRITIS	<input type="checkbox"/>	Pioglitazona	<input type="checkbox"/>						
	OSTEOPOROSIS	<input type="checkbox"/>	Rosiglitazona	<input type="checkbox"/>						
	EPOC/ENFISEMA	<input type="checkbox"/>	Acarbosa	<input type="checkbox"/>						
	CANCER	<input type="checkbox"/>	Atorvastatina	<input type="checkbox"/>						
	DISLIPIDEMIA (TGL o COL)	<input type="checkbox"/>	Bezafibrato	<input type="checkbox"/>						
	Retinopatía	<input type="checkbox"/>	Ezetimiba	<input type="checkbox"/>						
	Nefropatía	<input type="checkbox"/>	Pravastatina	<input type="checkbox"/>						
<b>COMORBILIDADES</b>	Neuropatía	<input type="checkbox"/>	Amlodipino	<input type="checkbox"/>						
	Cerebro-vascular (ACV)	<input type="checkbox"/>	Candesartán cilexetil- hidroclorotiazida	<input type="checkbox"/>						
	Cardiovascular (ANGINA/IAM)	<input type="checkbox"/>	Captopril	<input type="checkbox"/>						
	Enfermedad Vascular Periferica	<input type="checkbox"/>	Diazóxido	<input type="checkbox"/>						
	Metabolica (cetoacidosis) (ESPECIFICAR)	<input type="checkbox"/>	Diltiazem	<input type="checkbox"/>						
<b>OTRAS</b>		<input type="checkbox"/>	Enalapril o lisinopril o ramipril	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Esmolol	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Felodipino	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Hidralazina	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Isosorbida, mononitrato de	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Losartán	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Metidopa	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Metoprolol	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Nifedipino	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Nitroprusiato de sodio	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Prazosina	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Propranolol	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Teimisartán	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Trinitrato de glicerilo	<input type="checkbox"/>						
		<input type="checkbox"/>	Valsartán	<input type="checkbox"/>						
	<input type="checkbox"/>	Verapamilo	<input type="checkbox"/>							

**ANEXO C. Clasificación de las interacciones fármaco-fármaco.** <sup>43</sup>

<b>CATEGORIA</b>		<b>DESCRIPCIÓN DE LA INTERACCIÓN</b>
<b>A</b>	Sin interacción conocida	No hay datos que muestren interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.
<b>B</b>	No se necesita acción	Los fármacos pueden interactuar entre sí, pero el impacto clínico es insignificante o nulo.
<b>C</b>	Monitorizar el tratamiento	Los fármacos pueden interactuar entre sí de forma clínicamente significativa. Sin embargo, los beneficios del uso concomitante de estos dos medicamentos generalmente superan los riesgos. Se debe implementar un plan de monitoreo apropiado para identificar posibles efectos negativos. Pueden ser necesarios ajustes de dosis de uno o ambos agentes en algunos pacientes.
<b>D</b>	Considerar modificar el tratamiento	Los medicamentos pueden interactuar entre sí de forma clínicamente significativa. Se debe realizar una evaluación específica del paciente para determinar si los beneficios de la terapia concomitante superan los riesgos. Se deben tomar acciones específicas para obtener los beneficios y / o minimizar la toxicidad resultante del uso concomitante de los agentes. Puede requerirse monitoreo agresivo, cambios de dosis empíricas y/o elección de agentes alternativos.
<b>X</b>	Evitar combinación	Se ha demostrado que los agentes especificados pueden interactuar entre sí de una manera clínicamente significativa. Los riesgos asociados con el uso concomitante de estos agentes generalmente superan los beneficios. Por lo que estos fármacos generalmente se consideran contraindicados.

**ANEXO D. Clasificación de las interacciones fármaco-enfermedad con base en su riesgo clínico.** <sup>58</sup>

**CATEGORIA DESCRIPCIÓN DE LA INTERACCIÓN**

Mayor	<u>Altamente significativo</u> . Evitar combinaciones; el riesgo de la interacción supera el beneficio.
Moderada	<u>Moderadamente significativo</u> . Evitar combinaciones; usar sólo bajo circunstancias especiales.
Menor	<u>Mínimamente significativo</u> . Minimizar el riesgo; evaluar y considerar un medicamento alternativo; tomar medidas para sortear el riesgo de interacción y / o instituir un plan de monitoreo.
Desconocido	No hay información de interacción disponible

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

QFB. Leidy Laura Terreros Rangel  
Candidata para el Grado de  
Maestro en Ciencias en Salud Pública

Tesis:

PREVALENCIA Y DETERMINANTES PARA EL USO CONJUNTO DE  
FÁRMACOS CON POSIBLE INTERACCIÓN EN ADULTOS CON  
DIABETES

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud Pública

Datos Personales: Nacida en Guadalupe Nuevo León el 06 de Octubre de  
1990, hija de Rogelio Terreros Mosso y María Rangel Rodríguez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el  
grado obtenido Químico Farmacéutico Biólogo en el año 2013.

Experiencia Profesional: Responsable Sanitario de establecimientos  
privados dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás  
insumos para la salud.