



Universidad de Concepción

Dirección de Postgrado

Facultad de Farmacia -Programa de Magister en Ciencias Farmacéuticas

**“Evaluación del efecto hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* Link en pacientes diabéticos descompensados”
(Evaluation of the hypoglycemic effect of *Bauhinia Forficata* in patients with poorly controlled diabetes”)**

Tesis para optar al grado de Magister en Ciencias Farmacéuticas

PIA MONSERRAT CORDOVA MARIANGEL

CONCEPCIÓN-CHILE

2016

Profesor Guía: Marcia Avello Lorca

Dpto. de Farmacia, Facultad de Farmacia

Universidad de Concepción

Tabla de contenido

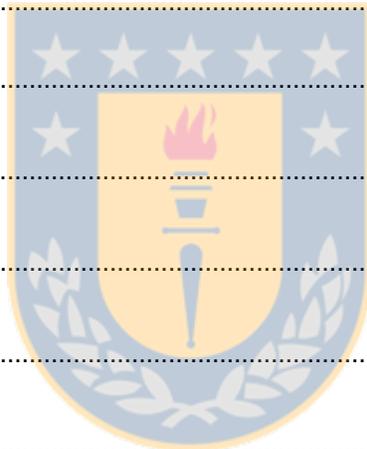
I.- RESUMEN	10
II.- ABSTRACT	11
III.- INTRODUCCIÓN	12
IV.- MARCO TEÓRICO	14
1.- Metabolismo de la glucosa.....	14
1.1.- Insulina y glucagón	15
1.1.1.- Secreción de insulina	16
1.1.2.- Acción de la insulina	16
1.2.- Función de las incretinas en la regulación de la glucosa	17
2.- Diabetes mellitus	18
2.1.- Definición y clasificación de la diabetes mellitus	18
2.2.- Diabetes mellitus tipo 2	19
2.2.1.- Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2	19
2.2.2.- Anomalías en el tejido adiposo en la diabetes mellitus tipo 2	20
2.3.- Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2.....	20
2.4.- Diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2	22
2.5.- Prediabetes	23
2.6.- Objetivos del tratamiento	24
2.7.- Manejo de diabetes mellitus tipo 2.....	24
2.7.1.- Manejo no farmacológico de diabetes mellitus tipo 2	25
2.7.2.- Manejo farmacológico de diabetes mellitus tipo 2	25

2.8.- Esquema terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2	27
2.9.- Cumplimiento terapéutico	29
3.0.- Plantas medicinales	31
3.1.- Plantas medicinales y su empleo en diabetes mellitus.....	33
3.1.1.- Género Bauhinia	35
3.1.2.- Bauhinia forficata Link.....	35
3.1.3.- Composición química de las hojas <i>B.forficata</i>	37
3.1.3.1.- Rutina	37
3.1.3.2.- Trigonelina	38
3.1.4.- Estudios sobre el efecto hipoglicemiante de <i>Bauhinia forficata</i>	39
V.- HIPÓTESIS.....	45
VI.- OBJETIVOS	46
VII.- MATERIALES Y EQUIPOS	47
VIII.- METODOLOGÍA	49
1.- Proceso de elaboración del preparado de hojas secas de <i>Bauhinia forficata</i> Link.	49
1.1- Recolección de la materia vegetal.	49
1.2.- Identificación de la especie vegetal	50
1.3.- Desechado de las hojas de <i>B. forficata</i>	50
1.4.- Molienda de las hojas de <i>B. forficata</i>	51
1.5.- Determinación de pureza del preparado.....	51
1.6.- Elaboración del preparado del infuso de hojas secas de <i>B. forficata</i>	52



2.- Cuantificación de marcadores fitoquímicos a través de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)	52
2.1.- Preparación de las infusiones de hojas secas de <i>B.forficata</i>	52
2.2.- Cuantificación de Trigonelina a través de RP-HPLC-UV	53
2.3.- Cuantificación de rutina a través de HPLC- electroquímico	53
3.- Determinación del efecto hipoglicemiante del infuso de <i>Bauhinia. forficata</i> Link	54
3.1.- Diseño del estudio	54
3.1.1- Selección de pacientes	54
3.1.2- Cálculo del tamaño de muestra	54
3.1.3.- Evaluación de parámetros clínicos de control	55
3.1.3.1.- Toma de muestras de sangre capilar	56
3.1.4.- Evaluación de la adherencia al tratamiento y estilo de vida	56
3.2.- Educación para la administración del infuso de <i>B. forficata</i>	57
3.3.- Registro de efectos adversos asociados a la infusión de hoja de <i>B.forficata</i>	57
3.4.- Comité de ética	57
3.5.- Análisis estadístico	58
IX.-RESULTADOS	59
1.- Cuantificación de marcadores fitoquímicos a través de cromatografía líquida de alta resolución. (HPLC)	59
1.1.- Cuantificación de Trigonelina a través de RP-HPLC-UV	59
1.2.- Cuantificación de rutina a través de HPLC-Electroquímico	61
2.- Reformulación del infuso de hojas secas de <i>B. forficata</i>	64
2.1.- Diseño del preparado infuso de hojas secas de <i>B. forficata</i>	64

2.2.- Pauta de administración de la infusión de hojas secas de <i>B. forficata</i> al 0.4%	65
3.- Estudio clínico cuasi-experimental	65
3.1.- Caracterización de la muestra en estudio	65
3.2.- Estilo de vida de los pacientes.....	66
3.3.- Comorbilidades de la muestra en estudio	66
3.4.- Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2	67
3.5.- Parámetros clínicos basales	69
3.6.- Evaluación de los parámetros clínicos post intervención	69
3.7.- Efectos adversos	71
4.- Actividades educativas	71
X.- DISCUSIÓN	73
XI.- CONCLUSIÓN	81
XII.- BIBLIOGRAFIA	82
ANEXOS	90



INDICE DE TABLA

Tabla N° 1: Funciones de la insulina y glucagón	15
Tabla N° 2: Efectos de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas	17
Tabla N° 3: Criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2.....	23
Tabla N° 4: Valores clínicos de diagnóstico de la diabetes mellitus y prediabetes	23
Tabla N° 5 :Características de los hipoglicemiantes	26
Tabla N° 6 :Farmacocinética de los diferentes tipos de insulina	27
Tabla N° 7: Parámetros para determinar calidad de un material vegetal según farmacopea	32
Tabla N° 8 : Diferencias exomorfológicas entre las subespecies de <i>B. forficata</i>	36
Tabla N° 9: Compuestos fitoquímicos presentes en las hojas de <i>B. forficata</i>	37
Tabla N° 10: Resumen de estudios del efecto hipoglicemiante de <i>B.forficata</i> en animales	41-42
Tabla N° 11: Resumen de estudios clínicos para evaluar el efecto hipoglicemiante de <i>B.forficata</i> .	44
Tabla N° 12: Sistema de gradiente utilizado para la determinación de trigonelina por HPLC	53
Tabla N° 13: Sistema de gradiente utilizado para la determinación de rutina por HPLC	53
Tabla N° 14: Esquema de los parámetros clínicos evaluados durante el estudio.....	55
Tabla N° 15: Clasificación internacional de la OMS para adultos según IMC	55
Tabla N° 16: Concentración de trigonelina en preparados al 1 % con y sin papel filtro	61
Tabla N° 17: Comparación de la concentración de trigonelina en preparados al 1 % de hojas de <i>B. forficata</i> en 250 mL.....	61
Tabla N° 18: Concentración de rutina en preparados al 1 % con y sin papel filtro	63
Tabla N° 19: Comparación de la concentración de rutina en preparados al 1 % de hojas de <i>B.forficata</i>	63
Tabla N° 20: Concentraciones de compuestos fitoquímicos de la infusión al 0.4% de hojas de <i>B. forficata</i>	64
Tabla N° 21: Características demográficas y antropológicas de los pacientes	65
Tabla N° 22: Estilo de vida de pacientes de la población en estudio	66
Tabla N° 23: Principales causas de falta de adherencia terapéutica	69

Tabla N° 24: Parámetros clínicos basales de los pacientes en estudio 69

Tabla N° 25: Resultados de primera fase después de tratamiento con infuso de hojas de *B.forficata*70



INDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Mecanismo de secreción de insulina por las células beta del páncreas	16
Figura N°2: Algoritmo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a guía clínica del MINSAL del 2010	29
Figura N°3: A: Hojas de <i>Bauhinia forficata</i> Link. B: Flor de <i>Bauhinia forficata</i> Link.....	36
Figura N°4: A: Estructura química de rutina. B: Estructura química de trigonelina	38
Figura N°5: Mecanismo de acción de los compuestos fitoquímicos con actividad hipoglicemiante	39
Figura N°6: Mapa de ruta N-66-O Chillán –Confluencia, base de datos maps Google 2015.....	49
Figura N°7: Fotografías pertenecientes a Gonzalo Chandia del árbol <i>Bauhinia forficata</i> Link	49
Figura N°8: Proceso de desecado de hojas de <i>B. forficata</i>	50
Figura N°9: Ejemplos de hojas contaminadas con hongos.	51
Figura N° 10: A: Hojas secas de <i>B. forficata</i> ; B: Hojas secas molidas con procesadora Moulinex; C: Molino de rodillos del laboratorio de tecnología farmacéutica.	51
Figura N° 11: Bolsas termosellables con hojas secas molidas de <i>B.forficata</i>	52
Figura N° 12: Equipos portátiles para medir parámetros clínicos.....	56
Figura N° 13: Educación realizada a pacientes diabéticos del estudio.	57
Figura N° 14: Comparación del punto de retención de trigonelina en infusión al 1 % de hojas secas de <i>B. forficata</i> con papel filtro, sin papel filtro y con sobrecarga de estándar de trigonelina.....	60
Figura N°15: Cromatograma de infuso 1 % de hojas secas de <i>B.forficata</i>	60
Figura N°16: Punto de retención de muestra estándar de rutina	62
Figura N° 17: Cromatograma de infuso al 1% de hojas secas de <i>B.forficata</i> con papel filtro.	63
Figura N° 18: A. Bolsa de papel termosellable con etiqueta rotulada; B. Envasado de bolsas de papel termosellable del preparado para una semana de tratamiento.	64
Figura N° 19: Charla “Taller de Fitoterapia: Estudio del uso de pata de vaca como complemento a la terapia antidiabética” realizada a pacientes diabéticos.....	72

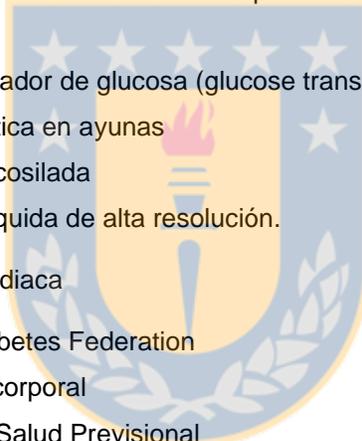
INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N° 1: Curva de calibración del estándar de trigonelina	59
Gráfico N° 2: Curva de calibración del estándar de rutina	62
Gráfico N° 3: Comorbilidades presentes en la población de estudio	67
Gráfico N°4: Terapia farmacológica prescrita para diabetes mellitus tipo 2	68
Gráfico N° 5: Efectos adversos descritos durante el uso de infusión de hojas de <i>B. forficata</i>	71



ABREVIATURAS

ADA	: American Diabetes Association (Asociación Americana Diabetes)
DM	: Diabetes Mellitus
DM1	: Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	: Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-4	: Dipeptilpeptidasa 4
ECV	: Enfermedad cardiovascular
FG	: Filtración glomerular
FONASA	: Fondo Nacional de Salud
GES	: Garantías Explicitas en Salud
GIP	: Polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1	: Péptido similar al glucagón tipo 1 (<i>glucagon-like peptide 1</i>)
SGLT	: Transportadores de Glucosa Sodio-dependiente (Sodium glucose Linked transporters)
GLUT	: Transporte facilitador de glucosa (glucose transporters)
GPA	: Glucosa plasmática en ayunas
HbA1c	: Hemoglobina glicosilada
HPLC	: Cromatografía líquida de alta resolución.
IC	: Insuficiencia Cardíaca
IDF	: International Diabetes Federation
IMC	: Índice de masa corporal
ISAPRE	: Instituciones de Salud Previsional
MHT	: Medicamentos herbarios tradicionales
MINSAL	: Ministerio Nacional de Salud
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
NPH	: Neutral Protamine Hagedorn
OMS	: Organización Mundial de la Salud
PTGO	: Prueba de tolerancia a la glucosa



I.-RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en las últimas décadas, cuyo objetivo terapéutico se enfoca en lograr un adecuado control glicémico y de esta manera reducir el riesgo cardiovascular. El uso de plantas medicinales en el tratamiento de enfermedades crónicas ha despertado el interés científico en los últimos años. En Chile, el uso de las hojas de la planta *Bauhinia forficata* Link (“Pata de Vaca”) ha sido ampliamente utilizada en la medicina tradicional. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto hipoglicemiante de las hojas de *B. forficata* administradas a la forma de infuso como tratamiento complementario a pacientes diabéticos tipo 2 descompensados. Se realizó un estudio clínico cuasi-experimental en pacientes diabéticos descompensados ($Hb_{1Ac} >7\%$) a los cuales se les administró el infuso al 0.4% de hojas de *B. forficata*, dos veces al día por un periodo de tres meses, durante el cual se realizaron controles mensuales de parámetros clínicos como el índice de masa corporal (IMC), presión arterial, glicemia, colesterol total, triglicéridos y porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}). Luego de finalizado el tratamiento, se realizó un mes de seguimiento sin planta. La población en estudio se caracterizó por ser obesa, sedentaria, no tener un estilo de vida saludable y no ser adherente a la terapia farmacológica. Se observó una disminución de los niveles de HbA_{1C} , colesterol total y triglicéridos en 0.25%, 9% y 26% respectivamente con respecto al nivel basal. No se observó diferencias significativas en el peso, presión arterial y glicemias. El infuso podría ser utilizado como terapia complementaria al tratamiento farmacológico en etapas previas a la enfermedad (prediabetes) o en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus acompañado de un estilo de vida saludable. Sería recomendable investigar sobre las propiedades hipolipemiantes que podría tener *B. forficata*.

II.- ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease that has become increasingly prevalent in recent decades. The objective of treatment is to obtain glycemic control and this way to reduce cardiovascular risk. The use of medicinal plants in the treatment of chronic diseases has attracted scientific interest in recent years. In Chile, a common form of alternative medicine for diabetes is the leaf of the *Bauhinia forficata* ("Pata de Vaca") plant. The objective of study was to evaluate the hypoglycemic effect of *B. forficata* leaves (infusion), administered as complementary therapy for patients with poorly controlled type-2 diabetes mellitus. A semi-experimental study was conducted on Chilean patients in a primary healthcare setting who have poorly controlled type-2 diabetes mellitus (HbA_{1c} >7%). These patients were administered a 0.4% infusion of *B. forficata* leaves, twice daily for a period of three months, and then a period of one month without infusion. Clinical parameters such as body mass index (BMI), blood pressure and blood glucose were measured every month. Total cholesterol, triglycerides and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) were measured every three months. The study population was characterized as obese, sedentary, not having a healthy lifestyle and not be adherent to drug therapy. For patients receiving the infusion of *B. forficata* leaves, a decrease in HbA_{1c} %, total cholesterol and triglycerides levels by 0.25, 9% and 26% respectively over the baseline was observed. No significant changes in weight, blood pressure and glucose levels were observed.

The infusion could be administered as complementary therapy for patient in the first stage of disease adjunct to pharmacological treatment along with a healthy lifestyle. It would be recommendable to research the lipid-lowering properties that may have *B. forficata*.

III.-INTRODUCCION

Las enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer, Diabetes Mellitus (DM), patologías cardiovasculares y obesidad constituyen a un problema creciente en los sistemas sanitarios a nivel mundial. El aumento de estas patologías se debe a varios factores atribuidos a los cambios en el estilo de vida como inactividad física, dietas poco saludables, tabaquismo, estrés, consumo de alcohol y drogas. Este tipo de enfermedades aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad si no se logra un adecuado control terapéutico.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a una enfermedad metabólica de carácter crónico, que se caracteriza por una hiperglicemia sostenida en el tiempo debido a una insuficiente secreción de insulina por parte de las células beta (β) del páncreas y por una resistencia por parte de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona, generando una producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de grasas. El desarrollo de esta enfermedad se encuentra asociado a múltiples factores entre, los cuales destaca la presencia de antecedentes familiares previos de DM2, obesidad, sedentarismo, comorbilidades como hipertensión arterial y alteraciones del nivel de colesterol LDL y triglicéridos^[1, 2].

La DM2, comúnmente es diagnosticada de manera accidental. El objetivo terapéutico es reducir el riesgo de complicaciones crónicas como retinopatías, nefropatías, neuropatía diabética y enfermedades cardiovasculares.

La meta terapéutica es lograr niveles de hemoglobina glicosilada menor a 7% y de esta manera, poder reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares^[3]. El tratamiento terapéutico se basa en modificaciones del estilo de vida, principalmente el régimen alimenticio y fomentar la actividad física, junto con el manejo farmacológico conformado por los hipoglicemiantes orales e insulinas.

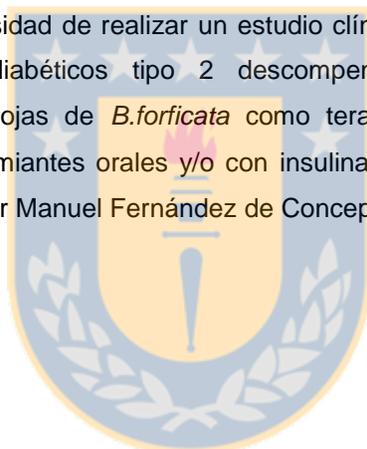
En la actualidad existen diferentes alternativas farmacológicas destinadas al control del paciente DM2. Estas opciones terapéuticas generalmente son efectivas, sin embargo, no se ha logrado un correcto manejo de esta enfermedad, aumentando cada año las muertes a causa de las complicaciones crónicas. La comunidad científica ha tratado de buscar nuevas herramientas terapéuticas para combatir esta patología, siendo las plantas medicinales una buena alternativa^[4].

El uso de plantas medicinales para tratar enfermedades, especialmente en patologías crónicas como la DM2, ha cumplido por años un rol fundamental en la medicina popular de diferentes países. Sin embargo, la mayoría de estas plantas carecen de evidencia científica que avalen su eficacia, lo que ha significado que agrupaciones mundiales de salud como la Asociación Americana Diabetes (ADA) cuestione el uso de este tipo de terapias para combatir la Diabetes Mellitus^[5]. El uso de las plantas medicinales durante este último tiempo se encuentra enmarcado bajo el concepto de fitoterapia.

En Chile, *Bauhinia forficata* Link o conocida popularmente como “pata de vaca”, es utilizada en medicina popular para el tratamiento de la diabetes. Esta planta se encuentra reconocida por el Ministerio de Salud como una planta con actividad hipoglicemiante y por lo tanto, puede ser empleada de manera complementaria a la terapia farmacológica habitual^[6].

Numerosos investigadores han puesto a prueba la capacidad hipogliceminante de *B.forficata* principalmente en animales, específicamente sobre ratas diabéticas previamente inducidas a ésta condición con aloxano o estreptozotocina. Entre los efectos descritos se encuentran la disminución de los niveles de glicemia, de glucosa en la orina y en algunos casos, podrían tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico^[7-9]. Sin embargo, existen pocos estudios clínicos que realmente avalen su efecto hipoglicemiante. Recientemente se realizó un estudio clínico en pacientes prediabéticos y diabéticos, en el cual concluye que el infuso podría ser empleado como terapia complementaria al tratamiento habitual^[10].

Por consiguiente, surgió la necesidad de realizar un estudio clínico de tipo cuasi-experimental sin grupo control en pacientes diabéticos tipo 2 descompensados para evaluar el efecto hipoglicemiante del infuso de hojas de *B.forficata* como terapia complementaria a la terapia tradicional, ya sea con hipoglicemiantes orales y/o con insulina. Este estudio fue realizado en el Centro de Salud Familiar Dr. Víctor Manuel Fernández de Concepción.



IV.- MARCO TEÓRICO

La prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión y la diabetes, han experimentado un aumento explosivo durante las últimas décadas llegando a transformarse en uno de los principales problemas de salud pública^[11]. Este incremento se debe principalmente, a modificaciones en el estilo de vida de la población como el sedentarismo, tabaquismo, dietas poco saludables, entre otras.

El síndrome metabólico es una serie de desórdenes o anomalías metabólicas los cuales favorecen el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. Con respecto a su fisiopatología es bastante compleja y aún se encuentra en discusión. Sin embargo, a pesar de su etiopatogenia multifactorial, está muy relacionada con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia^[12, 13]. El síndrome metabólico es considerado en la actualidad como una importante forma de evaluar riesgo cardiovascular y diabetes^[14]. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas.

1.- Metabolismo de la glucosa

Los carbohidratos son una fuente de energía esencial para el correcto funcionamiento del organismo. Estos provienen de la dieta, la mayoría de las veces como polisacáridos y en menor proporción, como monosacáridos o disacáridos. Los polisacáridos para poder absorberse en el tracto gastrointestinal deben ser hidrolizados por enzimas como las α -amilasas, a nivel de la boca (salivales) y del páncreas. Los disacáridos, en cambio, se hidrolizan a través de las disacaridasas (maltasas, lactasas o sacarasas) mientras que los monosacáridos se absorben directamente^[15].

La glucosa obtenida de los carbohidratos de la dieta se absorbe en el intestino a través de transportadores de la membrana de la mucosa del enterocito. Se han descrito dos tipos de transportadores: los transportadores SGLT (sodium glucose transporters) y los transportadores GLUT (glucose transporters). Los SGLT son un tipo de transporte en el cual ingresa conjuntamente sodio y glucosa a la célula, encargadas de la reabsorción de nutrientes. Existen 6 isoformas y se encuentran localizadas en las células epiteliales del intestino delgado y a nivel del túbulo contorneado proximal. Los GTUs son proteínas de transmembranas encargadas del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo. Existen 13 isoformas diferentes, siendo las GLUT-2, las que se encuentran localizadas en el enterocitos en el intestino delgado y en el hígado^[16, 17].

Los niveles de glicemia en sangre se deben mantener entre 60-110 mg/dL^[17]. Su regulación esta mediada principalmente por dos hormonas, la insulina y glucagón; aunque otras hormonas como la

adrenalina, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y las hormonas tiroideas también pueden afectar el metabolismo de la glucosa.

1.1.- Insulina y glucagón

La insulina y el glucagón son responsables de la homeostasis de la glucosa, a través de acciones totalmente opuestas, controlando el movimiento de nutrientes desde o hacia las células según necesidad.

La insulina es una proteína secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Esta proteína se encuentra compuesta por 51 aminoácidos, conformada por dos cadenas de aminoácidos; la cadena A y cadena B, con 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas entre sí por dos puentes disulfuro. Entre sus funciones se encuentra favorecer el almacenamiento de energía, estimular la captación y el metabolismo de la glucosa, e inhibir la producción de la glucosa en el hígado^[18, 19].

El glucagón es una hormona secretada por las células alfa del páncreas y es liberada en casos de disminución de la glicemia (hipoglicemia), desencadenando una serie de mecanismos que conllevan a la inhibición de insulina, a estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula del riñón^[17].

Ambas hormonas ejercen su acción principalmente en el hígado, músculo y tejido adiposo (Tabla N°1).

Tabla N°1: Funciones de la insulina y glucagón.

	Insulina(anabolismo)	Glucagón (catabolismo)
<i>Hígado</i>	Captación de glucosa Síntesis de glicógeno Degradación de la glucosa Síntesis de triglicéridos	Degradación de glicógeno Formación de glucosa Formación de cuerpos cetónicos
<i>Tejido adiposo</i>	Captación de glucosa Formación de triglicéridos	Degradación de triglicéridos
<i>Músculo</i>	Captación de glucosa Síntesis de proteínas	Degradación de proteínas

Fuente: García M. Diabetes Mellitus. Segunda edición. Santiago. 2003. pág. 61

1.1.1. Secreción de insulina.

Como se mencionó anteriormente, la secreción de insulina ocurre en respuesta al aumento de los niveles de glicemia. La glucosa ingresa al interior de las células beta a través de un transportador facilitador de glucosa (GLUT-2). En el interior de la célula, la glucosa es fosforilada por una enzima glucocinasa convirtiéndose en glucosa 6-fosfato, la cual se oxida a trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), inhibiendo los canales de K^+ sensible a ATP. Al producirse la inhibición, se induce la despolarización de la membrana de la célula beta, abriéndose los conductos de calcio dependientes de voltaje, con la consiguiente entrada de calcio a la célula, estimulando de esta manera, la secreción de insulina por exocitosis^[2, 17]. (Figura N° 1).

Otros mediadores que aumentan la secreción de insulina son los ácidos grasos libres, aminoácidos, hormonas gastrointestinales como la gastrina, secretina y el péptido glucagonoide 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), incretinas liberadas por las células L en el intestino delgado después de la ingesta de alimentos.

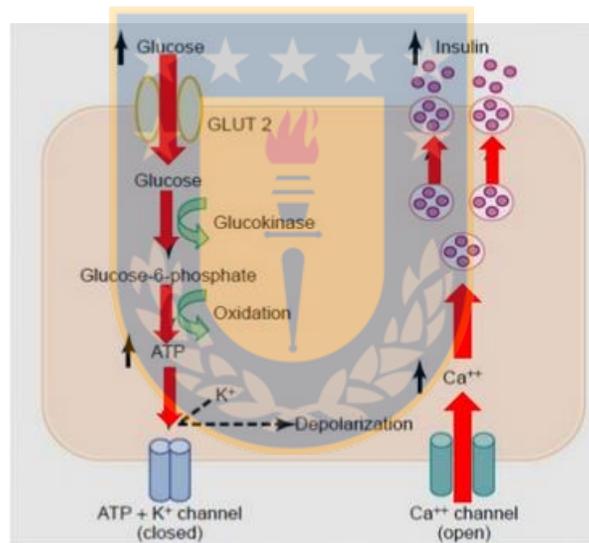


Figura N° 1: Mecanismo de secreción de insulina por las células beta del páncreas^[17]

1.1.2.- Acción de la insulina

La insulina es una de las principales hormonas reguladoras del metabolismo celular. El receptor de insulina es una tirosina-quinasa, el cual una vez estimulado por la hormona, da por resultado la autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, generándose la activación o la inactivación de varias enzimas. Una de las vías activadas es la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3' (*phosphatidylinositol-3', PI-3-kinase*) que estimula la transposición de los transportadores facilitadores de glucosa (p. ej., GLUT-4) en la superficie celular, provocando la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. Otras vías de señalización del receptor de insulina inducen la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina^[17]. La insulina

dirige la maquinaria metabólica intracelular no solo sobre los carbohidratos sino también sobre lípidos y proteínas. Los efectos metabólicos sobre este tipo de nutrientes se resumen en la tabla N°2.

Tabla N°2: Efectos de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas

Efectos	
<i>Carbohidratos</i>	Formación de glicógeno por activación de glicógeno sintetasa e inhibición de glicógeno fosfatasa Estimula la degradación de glucosa (glicolisis) Inhibe la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis)
<i>Lípidos</i>	Disminuye la lipólisis Inhibe la cetogénesis
<i>Proteínas</i>	A nivel del núcleo, aumenta los niveles de ARN mensajero y el número de ribosomas para favorecer el proceso de traducción.

Fuente: Fisiopatología de la secreción de insulina y glucagón. Dr. Alvaro Fortich Revollo

La insulina permanece en circulación por un periodo corto de tiempo con una vida media de 5 minutos. A la hora, más del 85% ha sido metabolizada, 50% por el hígado y el 40% por el riñón.

1.2.- Función de las incretinas en la regulación de la glucosa.

Las incretinas son sustancias que se producen en el intestino y son liberadas en respuesta a estímulos procedentes del contenido alimenticio en el bolo intestinal (proteínas, grasas y carbohidratos), siendo poderosas secretagogas que aumentan la liberación de insulina. Las dos hormonas incretinas más importantes son el polipéptido inhibidor gástrico o GIP y el péptido-1 similar al glucagón o GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

El GLP-1 es un péptido compuesto de 37 aminoácidos. Es sintetizado de la molécula de proglucagón producido por las células L, localizadas principalmente en el íleon (intestino delgado distal y colon proximal). El carbohidrato es el mejor estímulo para su secreción. Los efectos descritos para esta hormona son estimular la secreción de insulina, disminuir la secreción de glucagón al actuar sobre las células alfa y la producción hepática de glucosa, actuar sobre la secreción ácida del estómago retrasando el vaciamiento gástrico, contribuyendo de esta manera, a disminuir la glicemia postprandial. También se ha descrito que favorece la proliferación de las células β y la gluconeogénesis a nivel pancreático^[20]. A nivel del Sistema Nervioso Central, las

neuronas productoras de GLP-1 participarían en la regulación de la ingesta de alimentos induciendo sensación de saciedad^[21].

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido por las células K, las cuales son enteroendocrinas que se encuentran a lo largo del duodeno y yeyuno. La glucosa y lípidos enterales favorecen su secreción. El receptor GIP se encuentra expresado en las células β pancreáticas, en el tracto gastrointestinal superior, adipocitos, corteza adrenal, hueso, hipófisis y una variedad de regiones cerebrales. Al igual que GLP-1 (menor eficacia), esta hormona tiene acción insulínica sobre las células betas del páncreas. Además se ha descrito acción proliferativa y antiapoptótica en células beta en estudios realizados en ratas murino^[21].

La secreción de estas hormonas comienza a los 15 minutos después de la ingesta de alimentos y alcanza su peak a los 30 a 45 minutos, retornando a valores basales 2 a 3 horas post-ingesta. Una vez en la sangre, la vida media de las incretinas es muy corta, variando entre 3 a 5 minutos ya que son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y otras endopeptidasas.

2.- Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus ha experimentado un explosivo crecimiento durante los últimos años. Según las cifras de la International Diabetes Federation (IDF), al menos 382 millones de personas en el mundo sufren de esta enfermedad y se estima que en unos 25 años más, las cifras alcanzarán a los 592 millones de personas. Esta patología afecta principalmente a países con economías en desarrollo (ingresos medios y bajos) y al 80% de la población adulta entre los 40 y 59 años de edad^[22].

2.1.- Definición y clasificación de la diabetes mellitus

La DM es un síndrome caracterizado por la alteración en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Se caracteriza por una hiperglicemia sostenida, debido a una disminución de la sensibilidad y/o secreción de insulina.

La diabetes se clasifica etiológicamente en 4 tipos^[1, 23]:

- ❖ Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es el resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina a causa de la destrucción de las células beta del páncreas, generalmente, de causa autoinmune o idiopática. Afecta principalmente a niños y adolescentes.
- ❖ Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por una resistencia a la insulina a causa de la pérdida de la sensibilidad de los tejidos hacia la acción de la hormona, provocando un estado de hiperglicemia.
- ❖ Diabetes mellitus gestacional (DG) es la intolerancia a la glucosa producida durante el embarazo (generalmente durante el último periodo) y desaparece tras el parto. El 70% de las mujeres con DG pueden desarrollar diabetes durante su vida.

❖ Otros tipos específicos de diabetes. En esta categoría se encuentran un gran número de patologías cuya etiología es muy diversa pero tienen en común un estado de hiperglicemia. La incidencia es muy baja, correspondiente a menos del 1 % de los pacientes diabéticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y ADA, las clasifican en las siguientes subcategorías^[1]:

- Defectos genéticos de la célula beta.
- Defectos genéticos a la acción de la insulina.
- Enfermedades que afectan al páncreas exocrino (lesiones que afecten el páncreas como pancreatitis, traumas, carcinomas, fibrosis quística, etc.).
- Endocrinopatías (enfermedades que producen un aumento de hormonas que antagonizan la acción de la insulina como el hipertiroidismo, Cushing y acromegalia).
- Inducida por fármacos o sustancias químicas (cortisona, antidepresivos, bloqueadores beta, etc.).
- Infecciones (virus pueden provocar lesión directa sobre las células beta como rubéola congénita, virus coxsackie B, citomegalovirus, adenovirus y otros).
- Formas infrecuentes de diabetes autoinmunitaria (muy raras como síndrome de “stiff-man” y anticuerpos antirreceptor de insulina).
- Otros síndromes asociados a la enfermedad (síndrome de Down, ataxia de Friedreich, síndrome de Klinefelter).

2.2.- Diabetes mellitus tipo 2

En Chile, las enfermedades no transmisibles son responsables de la morbilidad y mortalidad de la gran parte de nuestra población. Según la encuesta nacional de salud del 2009-2010, la DM2 alcanzó un 9.4% de la población, aumentando en forma significativa a medida que se envejece^[24, 25]. Esta situación es preocupante puesto que la población chilena ha aumentado su expectativa de vida con una marcada disminución de la natalidad^[26], por lo tanto, nuestra población será más susceptible de presentar este tipo de enfermedad, así como sus respectivas complicaciones.

2.2.1- Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La principal causa de DM2 es la resistencia a la insulina. Este proceso se describe como la disminución de la funcionalidad de la hormona para actuar en los tejidos blancos, principalmente, en tejido muscular, adiposo y hepático. Para el desarrollo de esta enfermedad es necesaria la participación de factores genéticos y ambientales que determinan las alteraciones en la acción de la insulina. Entre los factores ambientales el principal es la obesidad de tipo androide (aumento del tejido adiposo visceral) porque produce un aumento de los ácidos grasos libres favoreciendo la resistencia a la insulina, disminuyendo de esta manera, la captación de glucosa. Otro factor es la

genética; la DM es una enfermedad hereditaria en el cual el 35 a 50% de los familiares presenta esta patología^[1].

Durante los primeros estadios de la enfermedad, la tolerancia a la glucosa es casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, ya que las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. A medida que avanza la enfermedad, la insulina pierde la sensibilidad hacia los tejidos y el hígado, aumentando la producción de glucosa, generándose una elevación de la glicemia y un incremento compensador de la secreción de insulina. La diferencia con la DM1, es que en DM2 podemos encontrar un aumento de la secreción plasmática de insulina (hiperinsulinemia)^[2].

2.2.2.- Anomalías en el tejido adiposo en la diabetes mellitus tipo 2

La adiponectina es un péptido insulino sensibilizante producida por los adipocitos y es responsable de la regulación del peso corporal, apetito y gasto de energía. En la obesidad visceral se produce una disminución de la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, lo que podría contribuir a la resistencia de la insulina, por parte del hígado. Por otro lado, el aumento de la producción de ácidos grasos libres genera una disminución en la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético, estimulando la producción de glucosa por el hígado y alterando la función de las células beta.

Como resultado de la resistencia a la insulina en tejido adiposo, se produce un aumento de la lipólisis y los ácidos grasos libres lo que conlleva a un incremento en la síntesis de lípidos como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípidos ocasiona la dislipidemia que aparece en la DM2, con incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL) e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad (LDL)^[13].

2.3- Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2

Las complicaciones crónicas son responsables de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Este tipo de complicaciones se pueden dividir en vasculares y no vasculares. Las vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía. Entre las complicaciones no vasculares encontramos las gastroparesia, infecciones y afecciones de la piel. El pie diabético, aparece como consecuencia de la neuropatía y/o de la afección vascular de origen macroangiopático. El riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, no sólo aumenta en función de la duración e intensidad de la hiperglucemia, sino también depende de los factores de riesgo que puede presentar la persona como la hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo^[1, 2, 27].

a) Complicaciones macroangiopáticas.

Son aquellas afecciones clínicas que afectan principalmente a las arterias medianas y grandes del organismo. Entre las enfermedades de riesgo encontramos patologías

vasculares periféricas, coronariopatías y enfermedad vascular cerebral. Este tipo de enfermedades son graves, de peor pronóstico, responsables de la mortalidad de los pacientes diabéticos (aprox. 70 - 80% de las personas). El riesgo aumenta junto con otros factores, como tabaquismo, hipertensión arterial, o dislipidemia, siendo los dos últimos, los que se encuentran con mayor frecuencia junto con obesidad, hiperinsulinemia, anormalidades de la función plaquetaria y de la coagulación sanguínea.

b) Complicaciones microvasculares

Este tipo de complicaciones afectan principalmente la calidad de vida de los pacientes e implican un elevado costo en el sistema sanitario. El control de la DM disminuye considerablemente al contraer este tipo de complicaciones. Se estima que por cada reducción de la HbA1c se disminuye en un 35% desarrollar una enfermedad microvasculares.

- Retinopatía diabética: Es la segunda causa de ceguera en el mundo, la más común en personas entre 30 y 69 años y su prevalencia se encuentra relacionada con la duración de la enfermedad. Principalmente se ve afectado la retina pero también se puede alterar el cristalino, la cámara anterior, la córnea, el iris, el nervio óptico y los nervios oculomotores. Entre los factores de riesgo se encuentra los niveles elevados de HbA1c, (gravedad de DM), elevación de la presión arterial, cifras elevadas de lípidos y duración de la DM^[27].
- Nefropatía diabética corresponde a un síndrome clínico caracterizado por albuminuria superior a 300 mg/24 h, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Los estados más graves de nefropatía diabética requieren diálisis o trasplante renal. En Estados Unidos la prevalencia de esta enfermedad alcanza a 578 pacientes por millón de población y en Chile constituye al 34.3% de los pacientes en hemodiálisis^[28]. Para evitar el deterioro renal se requiere un buen control de la glicemia, retrasando o previendo la aparición de microalbuminuria. La aparición de microalbuminuria es predictora de nefropatía y de enfermedad cardiovascular. Además es necesario un control de la presión arterial y dislipidemia.
- Neuropatía diabética se encuentra presente en el 40-50% de los diabéticos luego de 10 años de progresión de la enfermedad, aunque menos del 50% de estos pacientes presentan síntomas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia^[2, 27].

Es importante señalar que para disminuir la aparición de cualquiera de las complicaciones anteriormente descritas, el tratamiento del paciente diabético debe contemplar no sólo la

disminución de los niveles de glicemia, sino el abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que están presentes en estos pacientes.

2.4.- Diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2.

La DM2, comúnmente es diagnosticada de manera accidental, generalmente por exámenes de laboratorio solicitados por otra causa. Además la progresión de la enfermedad es lenta con una sintomatología poco específica, por lo tanto, una intervención temprana destinada al control de la enfermedad permitirá retardar la aparición de complicaciones crónicas.

Los síntomas clásicos de la DM2, conocidos como la tríada son poliuria, polidipsia y polifagia. También los pacientes se quejan de astenia, adinamia, mialgias, calambres en las extremidades inferiores, especialmente nocturnos y somnolencia. Pueden presentar irritabilidad y cambios en el estado de ánimo ^[1].

De acuerdo a la Guía Clínica Nacional del Ministerio de Salud (MINSAL), el método de elección para el diagnóstico de la DM2 es la glicemia en ayunas en sangre venosa. La OMS recomienda la glicemia en ayunas y la glucosa plasmática a las 2 hrs. poscarga (también conocido como prueba de tolerancia a la glucosa)^[29]. La ADA incorporó la hemoglobina glicosilada (HbA1c), mayor o igual a 6,5%, como otro criterio de diagnóstico. La hemoglobina glicosilada corresponde a un grupo de sustancias que se forman por reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea^[30]. Este parámetro refleja la glicemia media del individuo, ya que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre y brinda un buen estimado del control glicémico durante los últimos 3 meses en personas diabéticas^[31]. Sin embargo, para que este examen se pueda utilizar como criterio de diagnóstico debe estar estandarizado con el método descrito por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). En nuestro país la determinación de HbA1c no se encuentra estandarizado, por lo tanto, sólo se puede utilizar para el control metabólico de la enfermedad^[32].

La glicemia medida con sangre capilar se utiliza para medir la eficacia del tratamiento, no para el diagnóstico de diabetes. La insulinemia bajo ninguna circunstancia debe utilizarse para el diagnóstico de la enfermedad^[29, 32].

El diagnóstico de diabetes tipo 2 se realiza en cualquiera de las siguientes situaciones^[32]:

Tabla N° 3: Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Síntomas clásicos	Glicemias
<i>Polidipsia, poliuria, polifagia y baja de peso</i>	Glicemia a cualquier hora del día mayor o igual a 200 mg/ dL sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida
<i>Sin síntomas clásicos de la enfermedad</i>	Glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/ dL. Debe confirmarse con una segunda glicemia ≥ 126 mg/ dL en un día diferente.
	Glicemia mayor o igual a 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una PTGO.

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa

La pesquisa de la enfermedad se debe realizar principalmente en pacientes con factores de riesgo a desarrollar diabetes como personas mayores de 45 años que se encuentran con sobrepeso u obesidad, con comorbilidades como hipertensión arterial y/o dislipidemias, con antecedentes hereditarios, sedentarios, entre otras características.

2.5.- Prediabetes

Se ha descrito un estado metabólico intermedio conocido como prediabetes, también llamado “hiperglucemia intermedia” o “disglicemia”. La ADA la define como “un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2, caracterizada por la elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales, sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes”^[33].

Este tipo de estadio se diagnostica a través de exámenes clínicos como la prueba de tolerancia oral a la glucosa) o a través de la glicemia en ayunas. En la siguiente tabla se detallan los rangos de diagnóstico de prediabetes según ADA comparándolos con los rangos normales y valores para considerar DM:

Tabla N°4: Valores clínicos de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes.

	A1c (%)	Glicemia en ayunas(mg/dL)	Test tolerancia oral a la glucosa (mg/dL)
<i>Diabetes</i>	≥ 6.5	≥ 126	≥ 200
<i>Prediabetes</i>	5.7 – 6.4	100-125	140-199
Normal	Alrededor 5	≤ 99	≤ 139

Fuente: Adapted from American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. Diabetes Care. 2012; 35(Supp 1):S12, table 2.

En cualquiera de las condiciones anteriormente señaladas se diagnostica prediabetes. El riesgo de desarrollar diabetes aumenta entre un 5-10% por año con cualquiera de los exámenes alterados, ya sea, el test de tolerancia oral a la glucosa o con la glicemia en ayunas, y se duplica al encontrar ambos exámenes alterados^[34].

La importancia de pesquisar a tiempo la prediabetes es debido a que es un cuadro reversible. Se estima que durante este periodo hay una disminución de la reserva pancreática y cuando se diagnóstica diabetes, esta reserva se encuentra reducida en un 50%, por lo cual intervenir de manera temprana evitaría el deterioro progresivo de las células beta. Se ha demostrado disminuir la progresión a diabetes en un 58% solo con modificar los estilo de vida del paciente^[33].

2.6.- Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la DM2 apuntan a prevenir o reducir los riesgos de complicaciones micro o macrovasculares, disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad de estos pacientes^[32].

La meta terapéutica para el paciente diabético es lograr un nivel de glicemia capilar en ayunas o preprandial comprendida entre 70 a 120 mg/dL (3.9 a 7.2mmol/L) o glicemia capilar postprandial inferior a 180 mg/dL (<10 mmol/l) y un nivel HbA_{1c} inferior al 7% para reducir el riesgo de complicaciones crónicas principalmente enfermedades microvasculares^[35].

Por otra parte, es necesario controlar las comorbilidades que pueden estar presentes en el paciente DM2. En el caso de pacientes hipertensos las guías internacionales recomiendan como objetivo, alcanzar en el paciente DM2, un nivel de presión arterial inferior a 130/80 mmHg de presión sistólica y diastólica respectivamente, con un control del nivel de lipoproteínas de baja densidad inferior a 100 mg/dL [LDL-C <100mg/dL], triglicéridos con valores menores que 150 mg/dL [TGs < 150mg/dL], lipoproteínas de alta densidad superior a 40 mg/dL en hombres, o de 50 mg/dL en mujeres [HDL ≥ 50mg/dL], y colesterol total inferior a 150 mg/dL [Col_{total} <150mg/dL]^[3, 29, 36]. El control de estos parámetros reduce el riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares que poseen una elevada tasa de morbilidad y mortalidad como los accidentes vasculares.

En Chile, la DM2 corresponde a una patología que se encuentra dentro de lo que se denomina Garantía Explícitas de Salud (GES). El GES es un conjunto de beneficios garantizados por el estado que incluyen la prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades específicas, lo que implica que todos los chilenos en FONASA o ISAPRE reciben atención gratuita por este problema de salud^[37].

2.7.-Manejo de la diabetes mellitus tipo 2

Una vez diagnosticada la patología, la evaluación clínica está a cargo de un equipo multidisciplinario compuesto por un médico, enfermera, nutricionista y eventualmente otro personal de salud con el objetivo de establecer las metas terapéuticas para cada paciente. El tratamiento debe ser individualizado y la meta es lograr niveles de hemoglobina glicosilada < 7%.

2.7.1.- Manejo no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Las modificaciones en el estilo de vida corresponden al tratamiento de primera línea para la prevención y manejo de la DM2. El objetivo de estas medidas es reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular e incluyen una dieta saludable, el abandono del tabaquismo, actividad física y la pérdida de peso; siendo esta última, esencial en las modificaciones del estilo de vida^[3].

La actividad física tiene como beneficio mejorar el control de la glicemia, reducir el riesgo de las complicaciones crónicas, disminuir la grasa abdominal, mejorar el control del peso, y por ende, disminuir la obesidad. Además mejora el perfil lipídico y facilita el metabolismo del tejido adiposo^[38]. Con respecto a la dieta saludable, expertos recomiendan la restricción de grasas saturadas y del consumo de alcohol, monitorización del consumo de carbohidratos y el aumento del consumo de fibra, es decir, una dieta saludable en que predomine el aporte de frutas, verduras y cereales integrales^[29].

La alimentación saludable y el ejercicio son la base del tratamiento del diabético. Sin embargo, este tipo de medidas por sí solas no logran un adecuado control glicémico durante el primer año de tratamiento. En caso de no lograr los objetivos terapéutico en los primeros tres meses, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico^[32].

2.7.2.- Manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Con respecto al tratamiento farmacológico, existe una gran variedad de fármacos en el mercado con distintos mecanismos para combatir la fisiopatología de la enfermedad. A continuación se dividen los grupos farmacológicos de acuerdo a su mecanismo de acción^[19]:

- a) Fármacos que estimulan la secreción de insulina:
 - a. Sulfonilureas: Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida.
 - b. Derivados de metiglitinida : Repaglinida y nateglinida

- b) Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina:
 - a. Biguanidas : Metformina
 - b. Tiazolidindionas (glitazonas): rosiglitazona y pioglitazona

- c) Fármacos que inhiben la absorción de glucosa: Inhibidores de α -glucosidasas (acarbose)

- d) Fármacos coadyuvantes de la insulina :
 - a. Análogos de GLP-1 (incretinas GLP-1) : Exenatida
 - b. Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4): sitagliptina y vildagliptina.

e) Insulinas :

- a. Insulinas Rápidas: Insulina Zinc Cristalina
- b. Insulinas Intermedias: Insulina Isofánica o NPH
- c. Análogos de insulina
 - i. Acción rápida: Insulina aspart, Insulina lispro, Insulina glulisina
 - ii. Acción lenta: Insulina Glargina, Insulina Detemir

En la tabla N° 5 se especifican las características generales de los hipoglicemiantes utilizados en nuestro país^[29, 39, 40].

Tabla N°5: Características de los hipoglicemiantes

Fármacos	Descenso de HbAc1	Hipoglicemia	Cambio de peso	Comentarios
Biguanidas Metformina	↓1,5-2%	No	Disminución /mantiene	Efectos adversos: problemas GI, acidosis láctica, déficit de la Vit. B ₁₂ Contraindicada: FG < 60 ml/min, IC severa, Insuficiencia hepática, Insuficiencia respiratoria
Sulfonilureas	↓1,5-2%	Sí	Aumento	Contraindicado: IR grave (FG <30 ml/min), Insuficiencia hepática grave Alergia a sulfamidas
Meglitinidas (Glinidas)	↓0,5-1,5%	Si	Aumento	Contraindicada: Insuficiencia hepática grave
Tiazolidindionas (Glitazonas)	↓1-1,5%	No	Aumento	Efecto adversos: Retención de líquidos, aumento de riesgo de fracturas, adiposidad subcutánea, transaminasas hepáticas Contraindicada: IC, Insuficiencia hepática
Inhibidores de las α-glucosidasas	↓0,5-1%	No	Neutro	Efectos adversos: Problemas GI Contraindicada: FG <30 ml/min, Insuficiencia hepática grave, Enfermedad intestinal crónica
Agonista a la GLP-1	↓0,5-1%	No	Disminución	Efectos adversos: Problemas GI, Contraindicada: FG <30 ml/min, Enfermedad GI grave
Inhibidores de la DPP-4	↓0,5-1%	No	Disminución	Efectos adversos: Problemas GI, pancreatitis. Contraindicado: FG <50 ml/min • Vildagliptina: Insuficiencia hepática

DPP-4: dipeptilpeptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; FG: Filtración glomerular; IC: Insuficiencia Cardíaca, GI: gastrointestinal

El tratamiento con insulina tiene como finalidad reemplazar la función fisiológica de la hormona endógena porque en los estadios avanzados de la diabetes se produce una disminución de su secreción por el páncreas^[18].

Las primeras insulinas utilizadas provenían del páncreas de animales (origen porcino o bovino), sin embargo, su uso generaba reacciones adversas de tipo autoinmune en las personas que la utilizaban, principalmente reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico). Luego con el descubrimiento de la ingeniería genética se desarrollaron las insulinas humanas a partir de plásmidos ADN inyectados en *Escherichia coli* o en levaduras, obteniendo una estructura de insulina similar a la hormona endógena.

La primera fue la insulina zinc cristalina, insulina de tipo prandial con un rápido inicio de acción. Se puede administrar vía subcutánea y endovenosa. Para prolongar su acción se adicionó protamina en la estructura, originando la insulina NPH (Neutral Protamine Hagerdon)^[19], insulina de tipo basal. Las últimas insulinas introducidas en el mercado, son los análogos de insulina, cuyas moléculas han sido modificadas mediante el cambio de posición de algunos aminoácidos, alterando la farmacocinética de los preparados con el fin de obtener perfiles glicémicos similares a los fisiológicos y disminuir los efectos adversos, principalmente la hipoglicemia^[41].

A continuación se describen las principales características farmacocinéticas de las insulinas presentes en el mercado chileno:

Tabla N° 6: Farmacocinética de los diferentes tipos de insulina^[18]

<i>Insulina</i>	<i>Inicio del efecto</i>	<i>Efecto máximo</i>	<i>Duración total</i>
<i>Rápida</i>	30-60 min	2-4hrs	6-8hrs
<i>NPH</i>	2-4 hrs	4-10hrs	12-18hrs
<i>Lispro, aspártica</i>	5-15 min	½- 1hrs	4-6hrs
<i>Glargina</i>	2-4 hrs	Sin peak	20-24hrs
<i>Detemir</i>	2-4 hrs	Sin peak	16-20hrs

2.8.- Esquema terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2

La meta terapéutica del tratamiento es lograr niveles de glicemias cercanas al rango normal. El tratamiento debe ser individualizado y la elección del agente hipoglicemiante va a depender de varios factores propios del paciente, de las enfermedades concomitantes, de los niveles de hiperglicemias y del riesgo de efectos adversos e hipoglicemias^[32].

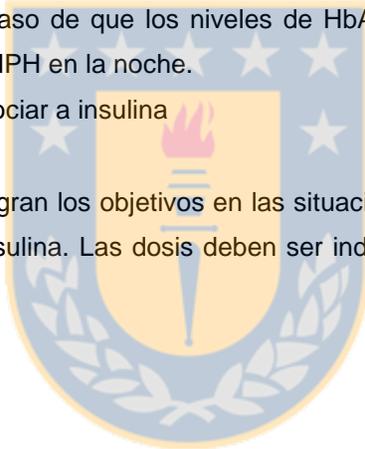
El tratamiento de primera línea son las modificaciones del estilo de vida del paciente. Si luego de tres meses no se logran las metas terapéuticas, se debe iniciar el tratamiento farmacológico según el índice de masa corporal (IMC) complementado con las medidas no farmacológicas.

Según la evidencia científica, la metformina es la única droga que reduce la enfermedad cardiovascular a mediano y largo plazo. Es considerada el fármaco de elección por los beneficios terapéuticos que tiene por sobre los otros hipoglicemiantes (tabla N°5). En el caso que estar contraindicada, se puede utilizar como alternativa las sulfonilureas, inhibidores DPP-4 o tiazolidinedionas (considerar los riesgos), siendo el fármaco de elección, las primeras por su potencia hipoglicemiante, costo-efectividad y mayor experiencia clínica.

Si luego de tres meses con metformina a dosis máximas no se logra un estado compensado de la enfermedad ($HbA_{1c} < 7\%$) se debe asociar a otro fármaco hipoglicemiante dependiendo de los niveles de HbA_{1c} del paciente:

- i.- *Entre 7-9%*: se debe asociar a una sulfonilurea. Si a los tres meses no se logran los objetivos se debe agregar otro fármaco de preferencia un inhibidor DPP-4 o tiazolidinedionas. En el caso de que los niveles de HbA_{1c} sean cercanos a 9% se debe preferir siempre insulina NPH en la noche.
- ii.- *Sobre 9%*: se debe asociar a insulina

Si al cabo de 3-6 meses no se logran los objetivos en las situaciones anteriormente expuestas, se debe iniciar el tratamiento con insulina. Las dosis deben ser individualizadas, dependiendo de los niveles de glicemia del paciente.



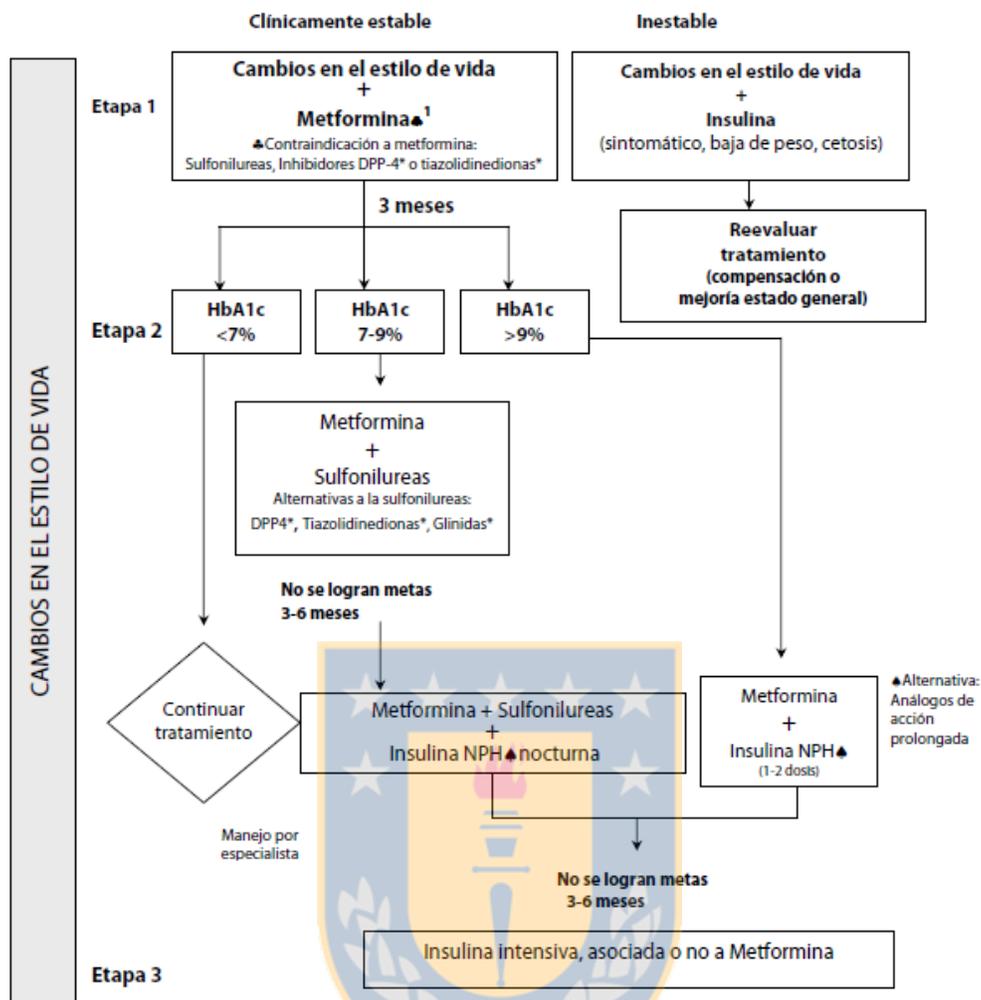


Figura N° 2: Algoritmo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a guía clínica del MINSAL del 2010

2.9.- Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico en las enfermedades crónicas es crucial para lograr las metas terapéutica, sin embargo, es uno de los grandes problemas a nivel mundial, en especial en países en vías de desarrollo por la escasez de los recursos sanitarios y por la falta de equidad en el acceso de la atención de salud [42].

Cumplimiento, adherencia u observancia son conceptos empleados para definir la concordancia entre las instrucciones dadas por el profesional de salud y las conductas seguidas por los pacientes sobre el manejo de sus patologías crónicas. La definición de cumplimiento terapéutico según la OMS es "el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción

clínica^[43]. Cumplidor se considera aquél que sigue dichas recomendaciones en un rango del 80-110%. Incumplidor es aquel que se encuentra por debajo de este porcentaje y en las patologías crónicas rodean entre el 35-50%^[44].

Las repercusiones de la falta de cumplimiento, además de una reducción en la eficacia del tratamiento, significan un aumento en la morbilidad y mortalidad, por lo tanto, un aumento en costos sanitarios y económicos; también aumenta la automedicación porque los fármacos sobrantes forman parte del botiquín familiar, pudiendo ser utilizados como automedicación ante nuevas situaciones similares que motivó la prescripción inicial. Se ha descrito que la falta de adherencia altera la comunicación médico-paciente ya que existe una pérdida de la confianza tanto del profesional hacia el paciente y viceversa^[45].

Entre las causas de incumplimiento descritas por los pacientes se encuentran^[42]:

- Olvido de las dosis atribuidas a la complejidad de los esquemas terapéuticos.
- Desconocimiento tanto de la enfermedad como los medicamentos prescritos.
- Desmotivación (asociados a cuadros depresivos).
- Creencia de que se encuentran “sanados” porque no presentan síntomas (HTA y DM por ejemplo).
- Presencia o el miedo a una reacción adversa (diabéticos miedo a las hipoglucemias o miedo al aumento el peso en mujeres).
- Falta de apoyo escolar, laboral o social.
- Problemas cognitivos o de memoria.
- Deficiente comunicación con el equipo de salud.

En cuanto a los métodos descritos para evaluar el cumplimiento terapéutico encontramos los métodos directos e indirectos. Los métodos directos son aquellos que se basan en el análisis de concentraciones en orina o en sangre del fármaco o de alguno de sus metabolitos. Son confiables y objetivos, sin embargo, presentan un elevado costo y no están exentos de falsos negativos.

Los métodos indirectos evalúan el cumplimiento por medio de la información facilitada por el paciente u otras estimaciones. Son los más empleados en la práctica clínica por su sencillez y bajo costo, sin embargo, los inconvenientes que presentan este tipo de métodos son la falta de objetividad y la baja sensibilidad lo que significa que muchas veces tienden a sobrestimar el cumplimiento terapéutico^[46]. Estos métodos se basan en la aplicación de encuestas sobre el conocimiento de la enfermedad y la toma de los medicamentos. La mayoría de estos métodos no han sido estudiados en pacientes diabéticos, sino en hipertensos, pero por asuntos prácticos igual se emplean en este grupo de pacientes.

El manejo de la diabetes es bastante complejo lo que significa muchas veces el fracaso terapéutico porque junto con el tratamiento farmacológico, ya sea con hipoglicemiantes orales e insulina, debe ir asociado al manejo de los estilos de vidas como la terapia nutricional, ejercicio físico, abandono del tabaco, cuidado de las lesiones en el pie, y técnicas de autoanálisis y autocontrol, entre otras, más la incorporación de otras terapias farmacológicas para la prevención de complicaciones cardiovasculares que en muchos casos significa una "polifarmacia" lo que conlleva a un peor cumplimiento farmacológico^[42].

3.- Plantas medicinales

Las primeras formas de curar enfermedades empleadas por el hombre eran a base de plantas medicinales hasta la creación de la medicina occidental, transformando las plantas a lo que hoy se conoce como la medicina tradicional. El término de medicina tradicional es utilizado para referirse a la medicina empleada por las tradiciones indígenas y es característica de cada región del mundo. "La medicina complementaria y alternativa" se refiere principalmente a los métodos fuera de la corriente biomédica, especialmente en los países industrializados; y "medicina convencional" se denomina a la medicina moderna conocida como la medicina alópata. A nivel mundial, se estima que en países en desarrollo más del 70% de la población emplea algún tipo de medicina complementaria y los países en vías de desarrollo son aquellos que emplean con mayor frecuencia la medicina tradicional como por ejemplo en Chile con un 71%, Colombia con un 40% y hasta un 80% en países africanos^[47]. En Chile, según la encuesta nacional de salud, el 8,4% de los adultos mayores de 15 años reportó haber usado a lo menos un producto natural^[24].

Este incremento ha significado un crecimiento en la investigación sobre el uso de plantas medicinales, centrándose principalmente en la eficacia, mecanismos de acción y la seguridad de las terapias complementarias y tradicionales con un enfoque basado en la evidencia científica.

La fitoterapia es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con una finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico donde el empirismo de la medicina tradicional se transforma en fundamento científico, en otras palabras, siguiendo el concepto del método científico para validar o descartar el uso popular^[48, 49].

La fitoterapia puede utilizar la planta o partes de ella (hojas, raíces, etc.), que generalmente son matrices complejas conformadas por más de una sustancia activa. Estas sustancias corresponden a los metabolitos secundarios de la planta que corresponden a productos del proceso de fotosíntesis y que intervienen en procesos vegetales como la defensa frente a patógenos. Esta mezcla de sustancias activas que actúan en conjunto para lograr un objetivo terapéutico se denomina fitocomplejo, sin embargo, hay sustancias que por la potente acción biológica no necesitan el sinergismo de las otras, siendo aisladas para evitar el riesgo de intoxicaciones como el

caso de algunos alcaloides y algunos cardiotónicos. El empleo de la planta en su forma natural, o procesada a la forma de un extracto, se denomina fitomedicamento^[49].

Junto con comprobar la eficacia del producto fitoterapéutico, es importante garantizar la calidad y seguridad del preparado. El proceso de calidad abarca desde la recolección de la planta, hasta la fabricación, almacenamiento y dispensación de está.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos en base a plantas son mezclas complejas conformadas por compuestos fitoquímicos, que actúan de manera sinérgica para generar el efecto terapéutico junto con componentes inertes y sustancias que pueden ser nociva o alergénicas. Además dependiendo de la parte de la planta empleada, del tipo de solvente o proceso de extracción se pueden obtener diferentes efectos terapéuticos, por lo tanto, es fundamental evaluar la calidad de la materia vegetal, y de esta manera, reducir los riesgos de toxicidad, puesto que muchos de los preparados es a la forma pulverizada o molida, lo que significa una pérdida de la identidad del material vegetal.

La farmacopea es la encargada de abordar todos los parámetros necesarios para describir la calidad de un producto fitoterapéutico, los cuales se resumen en el siguiente cuadro^[48, 50]:

Tabla N°7: Parámetros para determinar calidad de un material vegetal según farmacopea

Parámetros	
<i>Definición clara y científica</i>	Determinar especie científica
<i>Identidad</i>	Características macro y microscópicas, características organolépticas, perfil cromatográfico, reacciones de identificación
<i>Pureza</i>	Humedad, cenizas, constantes físicas, materia extraña, solventes residuales, control microbiano, metales pesados, residuos de pesticidas, aflatoxinas, radioactividad, adulteraciones.
<i>Valoración</i>	Contenido en principios activos o marcadores. A través de la utilización de técnicas analíticas

Es crucial desarrollar estrategias analíticas para obtener información acerca de la autenticidad del material vegetal, con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de la materia prima antes de

que se convierta en el producto final. En muchos casos, es necesario consultar a un especialista taxonómica para la identificación de plantas, sin embargo, el asesoramiento taxonómica menudo no garantiza ambigüedad con respecto al material investigado. Por otro lado, el uso de análisis químico se ha restringido al desarrollo de métodos especializados para aislar compuestos específicos.^[51]

Según farmacopea, la medición de uno o dos marcadores activos son suficientes para evaluar calidad y autenticidades de estos preparados, sin embargo, no es posible obtener la imagen completa de los compuestos que contienen un producto a base de hierbas ^[52]. Por lo tanto se recomienda determinar la mayor parte de los constituyentes fitoquímicos con el fin de garantizar la fiabilidad y repetibilidad de la investigación farmacológica y clínica, ya que, permitiría comprender de mejor manera los efectos terapéuticos y los posibles efectos secundarios de los compuestos activos.

Uno de los grandes problemas que ocurren en la mayoría de los países incluido Chile, es q este tipo de preparados son considerados como suplemento alimenticio, por tanto, no se rigen por este tipo de normas.

3.1.- Plantas medicinales y su empleo en diabetes mellitus

En la actualidad existen diferentes alternativas farmacológicas destinadas al control del paciente con DM2. Estas opciones terapéuticas generalmente son efectivas, sin embargo, existe un grupo de la población de pacientes DM2 a los cuales las terapias farmacológicas habituales no han sido completamente efectivas debido a una resistencia a los fármacos, o por falta de acceso a las terapias esenciales a causa de problemas de disponibilidad o por el elevado costo de los tratamientos. Así nace la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas de menor costo, mayor acceso, pero que sean igual de efectivas que las terapias farmacológicas habituales. Por lo cual, científicos han mostrado gran interés en terapias alternativas en base a plantas medicinales. Por parte de la población existe una gran demanda por utilizar productos naturales con menos efectos adversos para combatir la DM2^[8]. Sin embargo, es importante señalar que las plantas medicinales al igual que un fármaco, pueden generar efectos adversos porque en el organismo se van a comportar igual que un medicamento. Por lo tanto, el uso de esta terapia complementaria debe ser controlado y/o supervisado por algún profesional del área de la salud.

Actualmente el uso de plantas medicinales de manera tradicional es ampliamente utilizado por la población para tratar diversas patologías, entre las que destacan las enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus^[4]. Durante el año 2000, la OMS reconoció la importancia de las plantas medicinales en el tratamiento de enfermedades crónicas. El

aumento del interés científico en el potencial terapéutico de las plantas, así como el reconocimiento de su valor por parte de las autoridades sanitarias, han fomentado una revalorización de su empleo y utilidad como complemento a las terapias oficiales. Este reconocimiento se hace tomando en cuenta la gran experiencia popular sobre el uso de los medicamentos herbarios tradicionales, reconociendo de esta manera su efectividad y seguridad^[8].

En este contexto, el MINSAL, resolvió integrar 103 plantas medicinales a la política nacional de medicamentos en su resolución exenta N° 548 del 27 de julio de 2009, cuyo objetivo es promover el uso de estas plantas medicinales registradas y certificadas según el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos del Ministerio de Salud. Este reconocimiento, solo está orientado a considerar a los medicamentos herbarios tradicionales (MHT) como una alternativa terapéutica, constituyendo una oportunidad única para impactar positivamente en la salud y calidad de vida de los pacientes afectados por enfermedades crónicas, que como la diabetes, tienen un gran impacto social y económico. Sin embargo, la ADA no recomienda el uso de plantas medicinales para el tratamiento de la DM ya que este tipo de terapia carece de evidencia clínica que demuestre su eficacia terapéutica. Pero recalca que al momento de realizar estudios clínicos con este tipo de terapias debe realizarse una estandarización del preparado en base al concepto de fitoterapia ^[5].

Los compuestos naturales generalmente forman parte de un tratamiento complementario al tratamiento farmacológico actual. Se han descrito alrededor de 400 plantas con propiedades hipoglicemiantes que tendrían un efecto beneficioso sobre la DM. Sin embargo, la mayoría de estas plantas no poseen estudios científicos que realmente avalen las propiedades terapéuticas^[53].

Las plantas medicinales contienen diversos compuestos bioactivos que pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus. Según los mecanismos de acción descritos, se pueden clasificar en cuatro categorías:

- I. Plantas que tienen acción sobre la resistencia a la insulina.
- II. Plantas con acción sobre la función las células β pancreáticas.
- III. Plantas que regulan la secreción de GLP-1 y/o la actividad de DPP-4.
- IV. Plantas que regulan la actividad de α -glucosidasa alterando la absorción de glucosa.

Una planta medicinal con efecto hipoglicemiante puede tener uno o más de los mecanismos de acción anteriormente descritos, y va a depender de los compuestos fitoquímicos presentes en la planta^[54].

En Chile, la *Bauhinia forficata* Link, es una de las plantas medicinales con mayor uso en medicina popular para el tratamiento de la Diabetes. Esta planta es reconocida oficialmente por el MINSAL

por su importante actividad hipoglicemiante siendo incorporada en el MHT como terapia complementaria para el tratamiento de esta patología^[6].

3.1.1.- Género Bauhinia

Este grupo de plantas pertenecen a la familia de las Fabáceas (Leguminosas) específicamente a la subdivisión de las Cesalpínáceas. El género Bauhinia agrupa a unas 300 especies de plantas, popularmente conocidas con el nombre de pata de vaca por la forma de sus hojas. Crece en clima tropical y subtropical, principalmente en África, Asia y América del Sur. El uso popular de estas plantas es para tratar diabetes, infecciones, dolor y procesos inflamatorios empleando, ya sea, las hojas, tallo y/o corteza. Entre las especies que destacan se encuentran *B. megalandra*, *B.monandra*, *B.cheilandra* y *B.forficata*^[55]. También destacan *B.variegata* por su uso como astringente y tónico siendo útil para el tratamiento de enfermedades de la piel y úlceras; y *B.guianensis* para los problemas renales, respiratorios y diarrea.

El género Bauhinia se destaca por su efecto hipoglicemiante, siendo de utilidad para el tratamiento de la diabetes. Este efecto fue estudiado por *González-Mujica F. y cols* ^[56] empleando un extracto acuoso de *B. megalandra* para evaluar la disminución de glucosa en ratas Sprague-Dawley. Los autores demostraron la capacidad del extracto para inhibir la absorción de glucosa intestinal, inhibir la acción de glucosa-6-fosfato, y por lo tanto, inhibir la gluconeogénesis hepática, lo que puede ser de utilidad en el control de la hiperglicemia en pacientes diabéticos.

Otra planta de este grupo ampliamente utilizada es *Bauhinia Candicans*. Esta especie es empleada como medicamento herbal antidiabético en Brasil y en la medicina popular chilena. Algunos autores consideran *B. forficata* sinónimo de *B. candicans*^[51].

La diferenciación de las especies es difícil de realizar utilizando métodos clásicos. Esta discriminación es importante debido al gran número de personas que consumen "pata de vaca" lo que puede corresponder a cualquier especie del genero Bauhinia.

3.1.2.- *Bauhinia forficata* Link

La especie *Bauhinia forficata* es originaria de Asia. En Sudamérica se encuentra distribuida en el sur del Brasil, Paraguay, litoral de Uruguay, norte y noroeste de Argentina. En Chile, se encuentra principalmente entre la V y la X región ^[57, 58].

Con respecto a sus características botánicas es un árbol de copa irregular que alcanza una altura entre los 4 y 6 metros. Las hojas son simples, bífidas, divididas longitudinalmente conformando dos lóbulos oblongos similar a la pisada de una huella de vaca (Figura N°3 A). Las flores son blancas bisexuales se pueden encontrar solas o formando pequeños grupos (Figura N°3 B). Posee frutos leguminosos aplastados y dehiscentes, es decir, se abren espontáneamente cuando maduran^[55, 57].

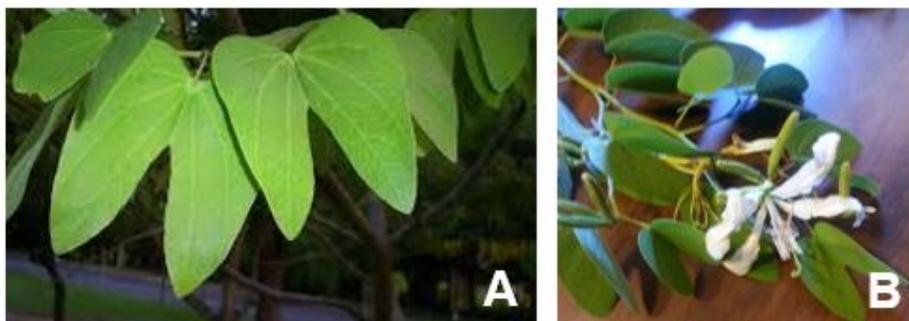


Figura N°3: A: Hojas de *Bauhinia forficata* Link. B: Flor de *Bauhinia forficata* Link

B. Forficata presenta dos subespecies, *forficata* y *pruinosa*. *B. forficata subsp. Forficata* crece únicamente en Brasil con una distribución que abarca desde el estado de Piauí en el Norte-Este hasta Santa Catarina en el Sur-Este. Las diferencias entre ambas subespecies se señalan en la tabla N°8 [59]:

Tabla N°8: Diferencias exomorfológicas entre las subespecies de *B. forficata*

	Subs. Forficata	Subsp. Pruinosa
Botón floral	Agudo	Capitado(constricción subapical)
Columna estaminal	Pubescente, a veces glabra	Glabra
Hojas	Entera a bilobada; cartacea; truncada a redondeada en la base	Siempre bilobada; subcoriacea; redondeada a cordada en la base.

La parte empleada son principalmente las hojas, pero se pueden utilizar desde las partes aéreas hasta la raíz[57].

Entre las propiedades terapéuticas de la planta se describe la actividad hipolipemiente, diurética, antifibrinolítico, anticoagulante (partes aéreas). Las hojas y la corteza se han utilizado como expectorante, astringente tanto para lavar úlceras, heridas, llagas o aftas bucales en forma de gargarismos. Sin embargo, el mayor uso tradicional de la planta, tanto a nivel nacional como internacional, es por su efecto hipoglicemiante[55, 57, 58, 60].

Las dosis populares del infuso *B.forficata* es bastante variado; desde el empleo de una hoja grande para un litro de agua hasta dos hojas por cada 250 mL. Las concentraciones varían aproximadamente entre 0.1% a 1% y con una frecuencia de dos a tres veces al día[6, 57, 61].

3.1.3- Composición química de las hojas de *B. forficata*

Los primeros estudios de la composición química de esta planta fueron realizados por brasileños, describiendo la presencia de compuestos fitoquímicos como fitoesteroles, flavonoides, alcoholes, polialcoholes y alcaloides, de las partes aéreas de las plantas [62]. En la tabla N°9 se resume la composición de las hojas de *B. forficata*:

Tabla N°9: Compuestos fitoquímicos presentes en las hojas de *B. forficata*.

Clase	Compuesto	Referencia
Flavonoides	kaempferol-3-O-β-rutinósido kaempferol 3-O-β-rutinósido 7-O-α-ramnopiranosido kaempferol -3-O-rutinósido kaempferol -3-O-(2-ramnosil)-rutinósido Quercetina-3-O-(2-ramnosil)-rutinósido Quercetina-3-O-rutinósido (<i>Rutina</i>) Quercetina-3-O-(2/3/4-diramnosil)-glucósido	[38, 55, 63, 64]
Alcaloide	Trigonelina	
Esteroides*	Sitosterol: campesterol: estigmasterol, colesterol Estigmasta-3,5-dieno-7-ona; Sitoesperol 3-O-β- glucosido Sitoesterol -3-O-α-D-xilurono-furanosido	
Alcohol	Triacontanol	
Polialcois	3-O-metil-D-inositol (D-pinitol)	

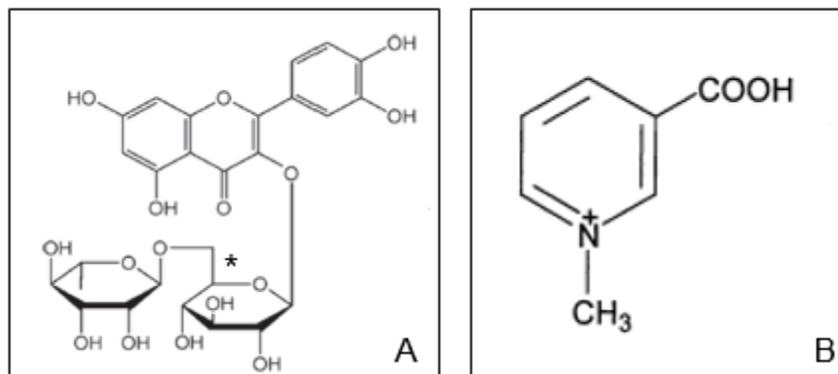
Al respecto, algunos autores han atribuido la capacidad hipoglicemante de esta planta a la presencia de flavonoides especialmente aquellos derivados del kaempferol y quercetina, entre los cuales destaca el flavonoide rutina. La rutina también posee efectos beneficiosos en pacientes con trastornos cardiovasculares y trombóticos. Por otra parte, se les atribuye propiedades hipoglicemante a la trigonelina, un alcaloide presente en las semillas *Trigonella foenum graecum* (alholva) y ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de la diabetes [53].

3.1.3.1.- Rutina

La rutina es un glucósido de flavonol compuesto por un flavonol y por el disacárido rutinosa, cuya estructura química es (2- (3,4-dihidroxifenil) -4,5-dihidroxi-3- [3, 4,5 trihidroxi-6 - [(3, 4,5-trihidroxi-metil-6 Oxan-2-il) oximetil] Oxan-2-il] oxi-cromen-7-ona. (Figura N°4 A). También conocida como Vitamina P o quercetina-3-rutinósido. La hidrolisis de rutina por la glucosidasa produce quercetina y rutinosa. La quercetina coexiste con rutina y se encuentra en frutas, verduras, cebollas, bayas, té y vino. Tanto rutina y quercetina son excelentes fuentes de productos farmacéuticos destinados a la fitoterapia[65].

Las propiedades descritas para este metabolito son como anti-inflamatorio, vasoactivo, antimicrobiano, antiparasitario, hipolipemiente, antihipertensivo, hipoglicemante. También

destacan antioxidantes por la capacidad de eliminar especies oxidantes tales como radicales OH, radical superóxido, y radical peroxilo^[66].



*Glucósido rutinosa

Figura N° 4: A: Estructura química de rutina. ^[65] B: Estructura química de trigonelina^[67]

El efecto hipoglicemiante se ha atribuido a diferentes mecanismos de acción, entre los cuales destacan principalmente que mejora la secreción de insulina de los islotes de Langerhans, aumenta la captación de glucosa por receptores GLUT-4 a nivel muscular^[68]. También actuaría inhibiendo la acción de las α -glucosidasas disminuyendo la absorción de la glucosa a nivel intestinal (Figura N° 5). Se ha descrito que aumenta la activación del receptor proliferador de peroxisomas del tejido adiposo (PPAR) ^[66], lo que disminuiría la resistencia de la insulina al tejido adiposo.

Según lo descrito en bibliografía, las dosis de rutina utilizadas son de 1.36 – 2.73 mg de rutina^[69] de acuerdo al preparado de extracto fluido de pata de vaca de laboratorio Knop.

3.1.3.2.- Trigonelina

La trigonelina o ácido N-metilnicotínico (Figura N° 4 B) es un alcaloide^[70] con características hipoglicemiantes empleado ampliamente en la medicina tradicional China. Se aisló por primera vez de la *Trigonella foenum graecum*. Destacan sus efectos beneficiosos sobre la diabetes, al disminuir los niveles de glucosa y por sus actividades antioxidante que pueden ser beneficiosos para la enfermedad^[71].

Los efectos hipoglicemiantes (figura N°5) de la trigonelina se atribuyen principalmente a la inhibición de la actividad de DPP-4, tanto en plasma como intestino delgado, aumentando la concentración de la hormona incretina GLP- 1, estimulándose de esta manera, la síntesis de insulina y/o su secreción desde las células β pancreáticas^[72]. También reduce la actividad de enzimas disacaridasas intestinales encargadas de la hidrólisis de carbohidratos, disminuyendo la conversión

de oligosacáridos y disacáridos a monosacárido, de esta manera, retrasa la absorción de glucosa a través del intestino (íleon distal)^[73].

Según lo descrito en bibliografía, las dosis empleadas de este metabolito según preparados estandarizados de *Alhova* (*Trigonella foenum graecum*) es de 2 – 12 mg al día^[74].

En el siguiente esquema se describen los posibles mecanismos de acción de los compuestos fitoquímicos anteriormente señalados:

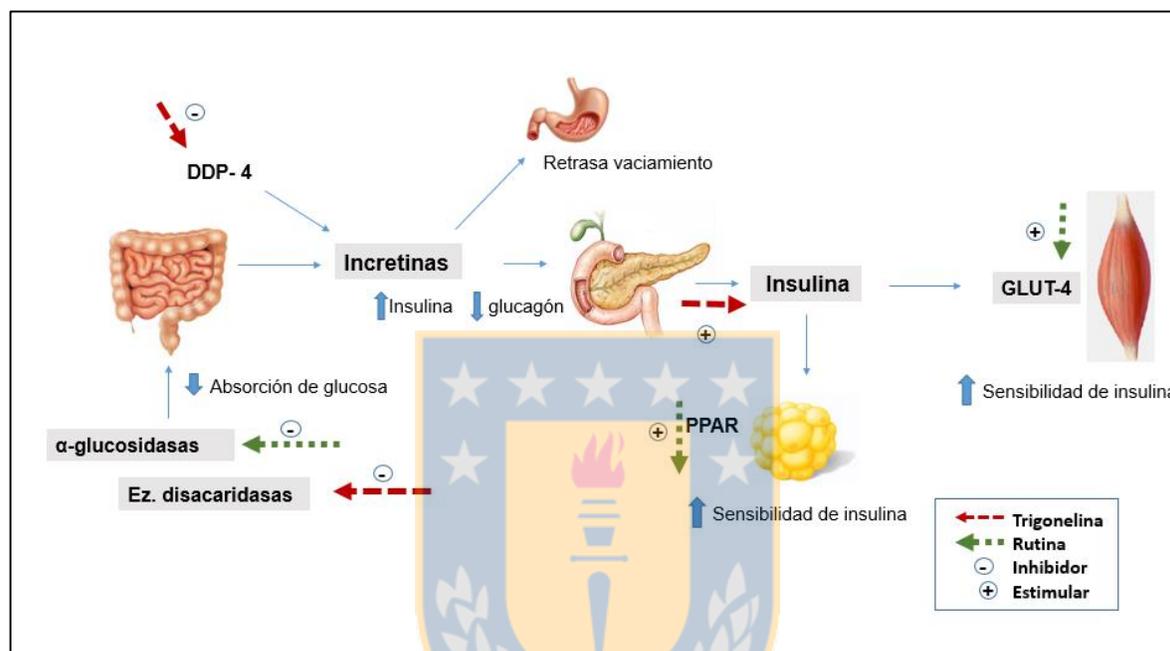


Figura N°5: Mecanismo de acción de los compuestos fitoquímicos con actividad hipoglicemiante.

3.1.4.- Estudios sobre el efecto hipoglicemiante de *Bauhinia forficata*

Al momento de concluir sobre la efectividad de una planta medicinal hay que considerar varios factores que pueden influir en los resultados y conclusiones de un estudio. Como ya se mencionó anteriormente, el fitofármaco es muy difícil de caracterizar y en muchos casos, se desconoce el principio activo que tiene el potencial terapéutico. Por lo tanto, al momento de comparar estudios sobre la potencial terapéutica de una planta hay que considerar los siguientes:

- a) Material vegetal: Con respecto al material vegetal es importante conocer:
 - a. Procedencia de la planta: Conocer la localidad y época de recolección. Se ha descrito que las condiciones ambientales en la cual se desarrolla una planta influye directamente en la composición y en la cantidad de los metabolitos secundarios. Las variaciones se pueden observar entre plantas de una misma especie.

- b. Identificar la especie vegetal: La determinación botánica de la especie vegetal, y subespecie según sea el caso, es fundamental porque se pueden encontrar diferencias en la composición y en la cantidad de metabolitos secundarios.
- b) Determinación de sustancias a través de métodos analíticos, por ejemplo, mediante análisis fotométrico, Cromatografía en Capa Fina (TLC), Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC) o Cromatografía de Gases (GC) para determinar cuantitativamente los componentes con actividad terapéutica conocida o de los marcadores.
- c) El tipo de extracto empleado. La composición del preparado va a depender del solvente empleado (polaridad), el modo de extracción, la inestabilidad de los compuestos y del tipo de procesamiento.
- d) La inestabilidad de los compuestos también puede influir en la concentración del extracto. Procesos de degradación enzimática que pueden alterar la composición del preparado.

Los primeros estudios para evaluar el efecto hipoglicemiante de la *Bauhinia forficata* fueron realizados por Juliane en 1929 donde se demostró que el infuso de *B. forficata* redujo los niveles de glucosa en sangre. Posteriormente fue confirmado en otro estudio por Juliane en 1931 y 1941 en perros, humanos y conejos^[55]. Luego en 1945 se realizaron estudios para determinar los componentes responsables la actividad hipoglicemiante, posteriormente, en 1980 se llevaron a cabo varios estudios científicos que reforzaron la eficacia hipoglicemiante de esta planta, catalogándola como la "insulina natural" para el control de la diabetes, empleando desde una sencilla hoja para evidenciar los efectos sobre niveles de glucosa^[75].

Durante los últimos años se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto de *B. forficata* en animales, especialmente sobre ratas diabéticas previamente inducidas a ésta condición con aloxano o estreptozotocina (STZ).

En la siguiente tabla se resumen los estudios científicos donde se evalúan los efectos hipoglicemiantes en animales, con sus respectivos resultados:

Tabla N° 10: Resumen de estudios del efecto hipoglicemiante de *B.forficata* en animales

Autor (año)	Tipo de preparado	Diseño del estudio	Resultados
Coimbra- Teixeira et al. en 1992	Extracto alcohólico de hojas de <i>B. forficata</i> . No hay medición de compuestos fitoquímicos	Ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ).	No se observó disminución del nivel de glucosa en sangre.
Lemus y cols en 1999^[8]	Infusión al 20% de hojas secas de <i>B.candicans</i> Benth. No hay medición de compuestos fitoquímicos	Ratas diabéticas inducidas (aloxano y STZ), comparadas con ratas no diabéticas. Ambas se les administró 2 mL de la infusión por un periodo de 24 hrs y se midieron los niveles de glicemia 1, 2, y 3 hrs después de la última dosis.	La infusión redujo la glicemia entre un 20 a 30% del estado basal, con una disminución de la glicemia mayor en ratas diabéticas inducidas con aloxano (39%).
Pepato M y cols 2002^[9]	Decocto de hojas frescas de <i>B.forficata</i> (150g/L). No hay medición de compuestos fitoquímicos	Utilizo ratas diabéticas inducidas (aloxano y STZ), comparadas con ratas no diabéticas. Tratamiento fue administrado por un mes.	A los 18 días de iniciado el tratamiento, se observó una reducción significativa de la glicemia, glucosa y urea en orina sólo en aquellas ratas diabéticas.
Silva y cols 2002^[75]	Extracto con metanol y etanol de la <i>B. forficata</i> Compuestos fitoquímicos por HPLC	Ratas Wistar diabéticas inducidas por aloxano y ratas no diabéticas	Observó una reducción de la glicemia tanto en aquellas ratas diabéticas como en aquellas no diabéticas.

Tabla N°10: Resumen de estudios del efecto hipoglicemiante de *B.forficata* en animales (continuación)

Autor (año)	Tipo de preparado	Animal en estudio	Resultados
Lino et al. (2004) ^[77]	Extractos acuoso, de etanol y de hexano de hojas frescas de <i>B. forficata</i> . No hay medición de compuestos fitoquímicos.	Diabéticas inducidas por aloxano	A los 7 días de tratamiento se observó una disminución de los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL.
Vasconcelos ^{F[76]}	Extracto acuoso de hojas liofilizadas de <i>B.forficata</i> (1 g/kg)	Ratas albinas wistar y ratones swiss machos Se comparó el efecto del extracto con insulina	Observó un efecto similar del extracto a la insulina pero sin producir hipoglicemia.
Da Cunha y cols ^[77]	Extracto con hojas secas de <i>B. Forficata</i> Link.	Ratas diabéticas	Disminuyó los niveles de la glicemia en ayunas en un 45% a los 7 días de iniciado el tratamiento.
Bustos ^[78]	Extracto fluido de <i>B.forficata</i>	Ratas Sprague Dawley diabéticas	No se observó un descenso significativo en los niveles de glicemia ni de glucosa en la orina.
Fuentes y cols ^[79, 80]	Diferentes extractos metanolicos de hojas de la planta	Conejos diabéticos inducidos con aloxano	Todos los extractos redujeron tanto la glicemia como la glucosa en orina después de 4 horas de su administración, siendo la fracción con butanol la que mostro mayor actividad hipoglicemiante con una disminución de la glicemia en 41,4%
	Extracto de butanol de hojas secas de <i>Bauhinia candicans</i> .	Conejos normales y diabéticos.	Efecto similar al de la insulina, aumenta el transporte de glucosa en el lado basolateral de las glándulas gástricas aisladas en animales normales y diabéticos.

Los estudios realizados emplean distintas formulaciones de hojas de *B.forficata* con diversos resultados. Son muy pocos los estudios que prueban el preparado empleado en medicina tradicional, siendo los que presentan mejores resultados, aquellos con extractos en base alcohólica.

Otro problema observado, es que son pocos los estudios que miden los compuestos fitoquímicos. Hay estudios que han reportado los compuestos fitoquímicos responsables del efecto hipoglicemiante de esta planta. El estudio realizado por *Menezes et al.*^[81] con extractos acuosos de las hojas de *B.monandra* y *B.forficata* evidenciaron actividad hipoglucemiante en ratones atribuibles a flavonoides presentes en ambas plantas. Para el caso de *B. forficata* dos flavonoides, kaempferitrin y 3,7 -di- Oa- rhamnopyranosyl quercetin y para *B. monandra* kaempferitrin.

Sousa et al^[82] señaló en su estudio que el flavonoide kaempferitrin es responsable de la actividad hipoglicemiante y antioxidante. El Ordoñez el 2010^[69] logró cuantificar la cantidad de rutina de un preparado de extracto fluido (solución hidroalcohólica) de *B.forficata* que actualmente se vende en nuestro país (laboratorio Knop) y Toloza et al 2015^[10], logró estandarizar infusos al 0.15% y 1% de hojas de *B.forficata* en el contenido de dos marcadores fitoquímicos con actividad hipoglicemiante, el flavonoide rutina y el alcaloide trigonelina, concluyendo que el infuso al 1% podría ser un preparado eficaz para complementar la terapia hipoglicemiante tradicional. Las concentraciones encontradas del alcaloide se asemejan a la cantidad de trigonelina presente en fitomedicamentos estandarizados no disponible en Chile.

Existen pocos estudios clínicos que demuestren la efectividad hipoglicemiante de *B.forficata*. En la tabla se resumen los estudios realizados a pacientes diabéticos:

Tabla N° 11: Resumen de estudios clínicos para evaluar el efecto hipoglicemiante de *B.forficata*

Autor	Preparado	Tipo de estudio	Parámetros clínicos evaluados	Resultados
<i>Russo et al. [83]</i>	Infusión de hojas de <i>B.forficata</i> en una dosis de 3 g/día durante 56 días.	Estudio clínico randomizado doble ciego. 20 pacientes con DM2.	Niveles de glicemia % HbA _{1c} insulinemia	No se encontraron diferencias significativas entre estos parámetros evaluados en los grupos estudiados.
<i>Arcari de Moraes y cols.[84]</i>	Infuso de <i>B. forficata</i> por 75 días	26 pacientes con diagnóstico de DM2	Glicemia en ayuna	Observó un descenso estadísticamente significativo de los valores de glicemia en ayuna con respecto a los niveles basales de glicemia.
<i>Tolozza et al.[10]</i>	Infusión al 0.15% de hojas de <i>B.forficata</i> tres veces al día por tres meses	Pacientes prediabéticos y diabéticos tipo 2	Glicemia % HbA _{1c}	Se observó una reducción HbA _{1c} en 0.5% y de las glicemias en ayunas.

Solo dos estudios clínicos señalan que el infuso de hojas de *B.forficata* tendría un efecto beneficioso si se emplean como terapia complementaria en pacientes con diabetes mellitus, sin embargo, solo uno de ellos señala la dosis empleada la cual corresponde a la usada de manera tradicional en Chile. Por lo cual es fundamental seguir estudiando los efectos beneficiosos que tendría esta planta emplea como terapia complementaria.

V.- HIPÓTESIS

La utilización de plantas medicinales en el manejo de enfermedades tanto agudas como crónicas, forma parte de la idiosincrasia de nuestro país. *Bauhinia forficata* Link (tradicionalmente llamada “pata de vaca”), es una de las plantas medicinales popularmente utilizada para el control de la glicemia en pacientes con DM2, sin embargo, cuenta con muy pocos estudios clínicos que avalen su uso tradicional.

Por lo tanto, se plantea que;

“La inclusión del infuso de hojas de *B.forficata* como terapia complementaria a la terapia farmacológica habitual en pacientes DM2 descompensados, permitirá lograr un mejor control glicémico, medido en el descenso del porcentaje de hemoglobina glicosilada en 0.75% con respecto a su valor basal”.



VI.- OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar el efecto hipoglicemiante de hojas de *Bauhinia forficata* Link administrada como un preparado fitoterapéutico tradicional, como tratamiento complementario de pacientes diabéticos tipo 2 descompensados adscritos al programa de salud cardiovascular de un Centro de Salud Familiar.

Objetivos Específicos

- Establecer la adherencia al tratamiento farmacológico y estilos de vida del paciente diabético tipo 2 descompensados.
- Determinar el efecto del infuso estandarizado de hojas de *B.forficata* sobre la glicemia y HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 descompensados.
- Determinar el efecto del infuso estandarizado de hojas de *B. forficata* sobre parámetros clínicos como colesterol total y triglicéridos en pacientes diabéticos tipo 2 descompensados.



VII.- MATERIALES Y EQUIPOS

Reactivos

- Metanol, Merck®
- Agua destilada
- Buffer acetato de sodio 50 mM pH 5.0
- Agua bidestilada
- Ácido trifluoroacético
- Acetonitrilo

Estándares

- Estándares de Rutina (Merck, Co).
- Estándar de trigonelina (Sigma Aldrich®)

Sistema cromatográfico para determinación de trigonelina

- Bomba cuaternaria YL9110
- Detector UV-VIS YL 9120 de longitud de onda programable.
- Columna C-18 (250 x 4.6 mm, 5 µm), kromasil

Sistema cromatográfico para determinación de rutina:

- Bomba Merck Hitachi LaChrom L-2130
- Detector electroquímico LC Épsilon CC-5E, Basi
- Columna Supelcosil™ ABZ+plus, (250 x 4.6 mm; 5 µm)

Equipos y materiales

- Molino del laboratorio Alpine Aktiengesellschaft
- Procesadora Moulinex, La moulinette
- Balanza analítica Denver Instrument® AA-200
- Material volumétrico de vidrio de uso corriente (matraz aforado, probetas, vasos precipitados, pipetas, etc.)
- Filtros de 0.22 µm
- Papel filtro para taza de té, Agatha´s Bester®
- Micropipetas Axypet® y Accumax®
- Glucómetro One Touch ultra®
- Tiras reactivas One Touch ultra®

- Lancetas de seguridad Fingerstix®
- Lancetero Glucolet®
- Equipo Quo-lab® (EKF diagnostics)
- Reactivo de Hb1Ac para equipo Quo-lab®
- Pesa digital Medisana®
- Medidor de presión portátil OMROM® modelo HEM-7113
- Equipo Cardiocheck® para medir colesterol y triglicéridos
- Cintas Cardiochek® Colesterol Total y Triglicéridos.
- Cintas reactivas Cardiochek Triglicéridos
- Pipetas de 15 µL para obtener una correcta muestra capilar.
- Guantes azul Nitrilo marca Vanni Industrial
- BD™ Alcohol Swabs



VIII.- METODOLOGÍA

1.- Proceso de elaboración del preparado de hojas secas de *Bauhinia forficata* Link.

Este proceso incluyó la recolección, identificación botánica, secado y molienda de las hojas *B. forficata* para la elaboración del preparado.

1.1.- Recolección de la materia vegetal

Se recolectó hojas enteras y fresca de *Bauhinia forficata* del fundo propiedad de la Familia Chandia ubicado en el kilómetro N° 20 de la ruta N-66-O Chillán –Confluencia (Figura N°6). Esta zona se caracteriza por poseer un clima templado mediterráneo con estación seca y lluviosa.

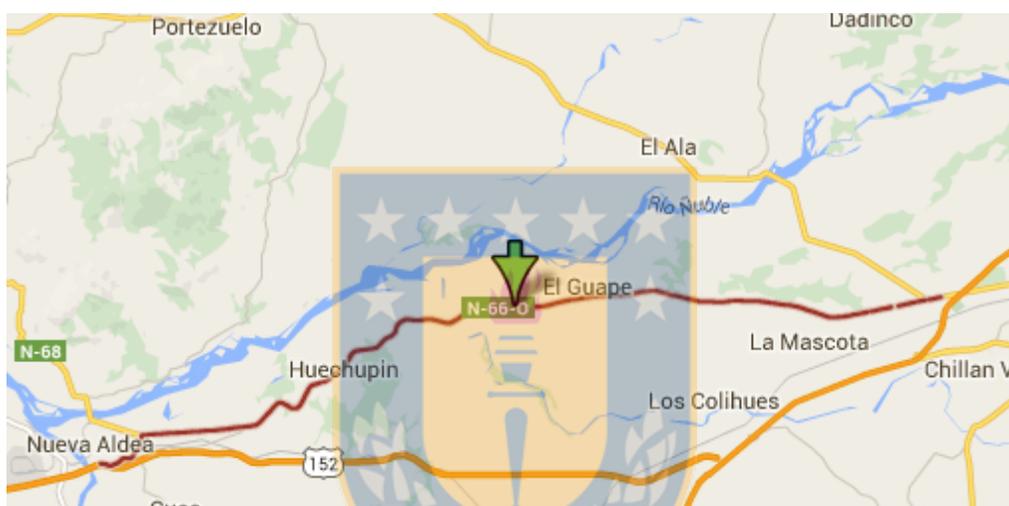


Figura N° 6: Mapa de ruta N-66-O Chillán –Confluencia, base de datos maps Google 2015

El periodo de recolección se efectuó durante los meses de Abril –Mayo del 2014.



Figura N °7: Fotografías pertenecientes a Gonzalo Chandia del árbol *Bauhinia forficata* Link

1.2.- Identificación de la especie vegetal

La identificación de la especie vegetal fue realizada en el Departamento de Botánica de la Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas, por el taxónomo Dr. Roberto Rodríguez, para su posterior ingreso al Herbario CONC con su respectivo número de identificación. El herbario CONC es la colección científica más importante del país de plantas vasculares, hongos, líquenes y briófitos principalmente chilenas. La especie vegetal fue identificada como *Bauhinia forficata* Link. e ingresada al Herbario CONC con el número 179895.

1.3.- Desechado de las hojas de *B. forficata*

Para la realización de este proceso es fundamental que el material vegetal este limpio y sano, sin daños de insectos, hongos y libre de polvo y tierra. Para el desecado se pueden emplear dos métodos: secado en horno a 40°C de temperatura o secar las hojas sobre un papel, en un lugar sombrío y ventilado, protegido del sol directo, polvo, insectos, roedores, etc.^[57] En este caso, se optó por el segundo método empleando para este procedimiento el laboratorio de toxicología de la Facultad de Farmacia, puesto que es un lugar limpio y libre de polvo e insectos que pudiesen contaminar el material vegetal. Las hojas se colocaron sobre papel y se protegieron de la luz solar (Figura N°8).



Figura N° 8: Proceso de desecado de hojas de *B. forficata*.

Se eliminaron aquellas hojas que evidenciaban la presencia de hongos (figura N° 9) o presentaban olor a humedad ya que podrían estar contaminadas. Luego de tres semanas las hojas se encontraban secas quebradizas, indicando que se encontraban libre de agua y listas para el siguiente proceso.



Figura N° 9: Ejemplos de hojas contaminadas con hongos.

1.4.- Molienda de las hojas de *B. forficata*

El proceso de molienda se realizó en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Primero se empleó un molino de cuchillas (Procesadora Moulinex) y luego el molino eléctrico con rodillos (alpine aktiengesellschaft); de esta manera, se logró un adecuado tamaño de partícula para la elaboración del infuso de pata de vaca.



Figura N° 10: A: Hojas secas de *B. forficata*; B: Hojas secas molidas con procesadora Moulinex; C: Molino de rodillos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

1.5.- Determinación de pureza del preparado.

Los resultados observados se encuentran acorde a lo descrito en otras investigaciones, por tanto, la muestra empleada cumple con la normativa de pureza y calidad establecida por la farmacopea, asegurando que cumple con los criterios básicos de calidad para su uso en pacientes.

1.6.- Elaboración del preparado del infuso de hojas secas de *B. forficata*.

Con el fin de facilitar la administración del preparado de hojas de pata de vaca y para evitar errores al momento de la preparación, se decidió emplear bolsas de papel filtro termosellable para contener las hojas secas de las plantas para la infusión (Figura N°11). Se pesó una determinada cantidad de hojas molidas para la infusión al 1 %.



Figura N° 11: Bolsas termosellables con hojas secas molidas de *B.forficata*.

2.- Cuantificación de marcadores fitoquímicos a través de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

Para la cuantificación se empleó técnica analítica de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) anteriormente descritas por Toloza^[10]. Se estandarizó el infuso al 1% anteriormente estudiado^[10], considerando dos marcadores fitoquímicos; el flavonoide rutina y el alcaloide trigonelina.

Se analizaron dos tipos de preparados; una infusión con hojas secas de *B.forficata* y una infusión de hojas secas en papel filtro termosellable, para determinar si la utilización de este tipo de implementos modifica la obtención de los compuestos fitoquímicos.

2.1.- Preparación de las infusiones de hojas secas de *B.forficata*.

Los preparados se realizaron según las siguientes instrucciones:

- a) Infusión con hoja seca molidas.
 1. Se pesaron 1.0 g de hojas secas molidas de *B. forficata* en una balanza analítica.
 2. La muestra pesada se incorporó a un matraz volumétrico y se agregó 100 mL de agua recién hervida.
 3. Reposar por 15 minutos y luego se filtró el material vegetal.
 4. Se deja enfriar unos minutos para realizar la cuantificación.

b) Infuso de hojas secas de *B. forficata* con papel filtro.

1. Se pesaron 1.0 g de hojas secas molidas de *B. forficata* en una balanza analítica.
2. Luego se incorporó en la bolsa de papel filtro termosellable.
3. Se agregó 100 mL de agua recién hervida y se dejó reposar por 15 minutos.
4. Se retiró la bolsa y se dejó enfriar para realizar cuantificación.

2.2.- Cuantificación de Trigonelina a través de RP- HPLC-UV

Se utilizó sistema de HPLC marca YL 9300, con una bomba cuaternaria YL9110 y detector UV-VIS, equipado con una columna kromasil 100- 5C-18 (250 mm x 4.6 mm, tamaño de partícula 5 µm). Se empleó como fase móvil un sistema compuesto por el solvente A (acetato de sodio 50 mM ajustado a pH 5.0) y el solvente B (metanol) a una velocidad de flujo de 1 mL/min, siguiendo el gradiente de elución descrito en la Tabla N°12. Se inyectó 20 µL de cada muestra.

Tabla N°12: Sistema de gradiente utilizado para la determinación de trigonelina por HPLC

Tiempo (minutos)	Solvente A	Solvente B
0-10	100 %	0
10-20	90 %	10%
20-35	30%	70%
35-45	70%	30%
45-50	100%	0

Previo a la cuantificación se realizará una curva de calibración en la que se graficó cada punto en área (mVs) vs concentración (µg /mL) y de esta manera se obtuvo la concentración de la muestras en estudio.

2.3.-Cuantificación de rutina a través de HPLC- electroquímico

Se utilizó un sistema de HPLC equipado con una bomba HITACHI L-2130, columna Supelcosil™ ABZ + plus (250mm x 4.6 mm, tamaño de partícula de 5 µm). Se empleó como fase móvil un sistema compuesto por el solvente A (agua bidestilada + 0.1% ácido trifluoroacético (TFA) v/v) y el solvente B (acetonitrilo + 0.1% TFA v/v) a una velocidad de flujo de 1 mL/min, siguiendo el gradiente de elución descrito en la Tabla N° 13.

Tabla N°13: Sistema de gradiente utilizado para la determinación de rutina por HPLC

Tiempo (minutos)	Solvente A	Solvente B
-	90	10
25	70	30
30	25	75
35	90	10

Previo a la cuantificación se realizó una curva de calibración en la que se graficó cada punto en área (mVs) vs concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$) y de esta manera se obtuvo la concentración de las muestras en estudio.

3.- Determinación del efecto hipoglicemiante del infuso de *Bahinia forficata* Link

3.1.-Diseño del estudio

Se realizó un estudio clínico cuasi-experimental sin grupo control en pacientes diabéticos descompensados ($\text{Hb}_{1\text{Ac}} > 7\%$) pertenecientes al Centro de Salud Familiar (CESFAM) Víctor Manuel Fernández en la ciudad de Concepción. El estudio se dividió en dos etapas. La primera etapa consistía en la administración de la infusión de hojas de *B. forficata* por un periodo de tres meses. La segunda etapa fue el periodo de descanso, sin la infusión de hojas de *B. forficata* con una duración de un mes. El estudio en total tuvo una duración de cuatro meses.

3.1.1- Selección de pacientes

Para la selección de la muestra se consideraron aquellos pacientes con diagnóstico de DM2 puros o con patologías asociadas tales como hipertensión o dislipidemia adscritos al Programa de Salud Cardiovascular del Centro de Salud Familiar que cumplieran con los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión de pacientes:

- Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 descompensados ($\text{HbA}_{1\text{C}} > 7\%$).
- Edad comprendida entre 30 y 80 años.
- Tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales y/o tratamiento con insulina.

b) Criterios de exclusión:

- Edad superior o igual a los 80 años de edad.
- Embarazo o pretensión de embarazo inminente.
- Insuficiencia hepática o renal en cualquier grado, sea de carácter aguda o crónica.
- Tratamiento actual con fármacos anticoagulantes.

3.1.2- Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo de muestra se consideró una potencia del 90% ($1 - \beta = 0.90$) con un nivel de significancia del 5% ($\alpha = 0.05$), con una desviación estándar de $1.00^{[10]}$ y una reducción de al menos un 0.75% del porcentaje de $\text{Hb}_{1\text{AC}}$ respecto al nivel basal determinado al inicio del estudio, ya que, la reducción mínima de fármacos hipoglicemiantes es de 0.5% correspondiente a los inhibidores de α -glucosidasa^[29]. Por tanto, la muestra mínima calculada es de 21 pacientes.

3.1.3.- Evaluación de parámetros clínicos de control

A los pacientes ingresados al estudio se les determinó los siguientes parámetros clínicos: glicemia, porcentaje de HbA_{1c}, colesterol total y triglicéridos por medio de la sangre capilar. La presión arterial se midió utilizando un monitor de presión arterial automático modelo HEM-7113 OMROM®. Los parámetros clínicos se midieron de acuerdo a la tabla N° 14:

Tabla N° 14: Esquema de los parámetros clínicos evaluados durante el estudio.

Parámetro	Basal	Primera Etapa*			Segunda Etapa **
		1 mes	2mes	3 mes	1 mes
Peso (Kg)	X	X	X	X	X
Altura (mts)	X	-	-	-	-
Presión arterial (mmHg)	X	X	X	X	X
Glicemia (mg/dL)	X	X	X	X	X
HbA _{1C} (%)	X	-	-	X	X
Colesterol Total (mg/dL)	X	-	-	X	X
Triglicéridos(mg/dL)	X	-	-	X	X

*Primera Etapa: periodo de administración del infuso de hojas de *B.forficata* por tres meses

**Segunda etapa: periodo de descanso, sin administración del infuso de hojas de *B.forficata* por un mes.

El peso se midió a través de una balanza digital Medisana® para obtener el índice de masa corporal (IMC) de cada paciente. Este valor mide la asociación entre el peso en Kg y la altura en metros cuadrado. El IMC es un método económico y fácil de realizar que permite evaluar el sobrepeso y obesidad de la población^[85] y se categorizó según clasificación internacional de la OMS^[86].

Tabla N° 15: Clasificación internacional de la OMS para adultos según IMC

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Puntos de corte principal	Puntos de corte adicionales
Rango normal	18.50-24.99	18.50-22.99
		23.00-24.99
Sobrepeso	≥25.00	≥25.00
Pre-obesos	25.00-29.99	25.00-27.49
Obeso	≥30.00	≥30.00
Clase Obeso I	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Clase Obeso II	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Clase Obeso III	≥40.00	≥40.00

3.1.3.1- Toma de muestras de sangre capilar

Para obtener los niveles de glicemia, HbA1c, colesterol total y triglicéridos se empleó sangre capilar extraída mediante la punción de la yema del dedo con un lancetero automático Glucolet® 2 de Bayer y lancetas Fingerstix® Bayer estériles y de alta seguridad. Para la medición de colesterol total y triglicéridos se utilizó una pipeta de 15 µL para la extracción de la muestra y luego se procedió a medir en el equipo Cardiocheck® a través de las cintas reactivas. Para la determinación de hemoglobina glicosilada se utilizó equipo Quo-lab® (EKF diagnostics), siendo necesaria una pipeta de 4 µL para la extracción de la muestra. En el caso de la glicemia se utilizó el glucómetro One Touch Ultra® (Figura N° 12).



Figura N°12: Equipos portátiles para medir parámetros clínicos.

3.1.4.- Evaluación de la adherencia al tratamiento y estilo de vida

Para medir el grado de cumplimiento terapéutico del tratamiento hipoglicemiante de cada paciente se utilizó test de Morisky-Green-Levine (ANEXO N°1). Este test consta de cuatro preguntas de contraste con respuestas dicotómica (sí/no) que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento terapéutico. Si las actitudes son incorrectas, el paciente es considerado incumplidor o no adherente a la terapia farmacológica^[87]. El cuestionario esta validado para diversas patologías crónicas, siendo originalmente desarrollado para pacientes hipertensos. Se encuentra además validado en su versión en español y para la población chilena^[88, 89].

Con respecto a los estilos de vida del paciente, se evaluó el hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y la dieta alimentaria; siendo los dos últimos fundamentales para el paciente diabético, ya que, su modificación durante el estudio puede afectar a los resultados. Se utilizó preguntas del formulario de atención farmacéutica (Pharmaceutical Care) de Cipolle para conocer sobre la dieta alimentaria, el consumo de tabaco y alcohol (ANEXO N°1).

Sobre la dieta se consultó si seguía un régimen especial para diabético indicado por la nutricionista, ya que todo paciente inscrito en el programa cardiovascular del CESFAM debe recibir atención clínica con este tipo de profesional.

Con respecto al ejercicio se consultó si realizaban alguna actividad física durante la semana y con que frecuencia. De esta manera, se clasificó como físicamente activos aquellos que practican algún deporte o actividad física fuera de su horario de trabajo por lo menos tres veces a la semana durante 30 minutos como mínimo^[24].

3.2.- Educación para la administración del infuso de *B. forficata*.

A cada paciente que ingresó al estudio, se realizó una educación sobre cómo debía preparar y administrar correctamente el infuso de hojas secas de *B. forficata*, entregando material tanto visual (a través de un video) como material gráfico (ANEXO N°2) para reforzar el aprendizaje. De esta manera se evita errores de administración que podrían influir directamente sobre los resultados del estudio clínico.



Figura N° 13: Educación realizada a pacientes diabéticos del estudio.

3.3.- Registro de efectos adversos asociados a la infusión de hoja de *B. forficata*

Cada paciente constaba con una ficha de seguimiento farmacoterapéutico, donde se registró los efectos adversos que pudiesen presentar los pacientes durante el estudio.

3.4.- Comité de ética

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Universidad de Concepción y por el comité de ética científico del Hospital Guillermo Grant Benavente, al cual pertenece adscrito el Consultorio Víctor Manuel Fernández (Centro de Salud Familiar).

Aquellos pacientes que cumplieron con los requisitos del estudio, se les invitó a participar voluntariamente. A cada uno, se les informó sobre los alcances y objetivos del estudio, sus

beneficios y posibles riesgos. Aquellos que decidieron participar, tuvieron que firmar un consentimiento informado en el cual quedó claramente establecida su participación voluntaria, no remunerada y pudiendo abandonar el estudio cuando lo deseen (ANEXO N°3).

3.5.- Análisis estadístico

Los datos se analizaron aplicando estadística descriptiva (promedio, frecuencia relativa, desviación estándar, entre otros) y estadística inferencial de las cual se empleó ANOVA para medidas repetidas con procedimiento MIXED (niveles de glicemia, presión arterial y peso corporal) y prueba de t student para muestras relacionadas (%HbA1c, triglicéridos y colesterol total) con un nivel de significancia del 5%. Para el análisis de los datos se utilizó programa estadístico Stata® versión 13.



IX.- RESULTADOS

1.- Cuantificación de marcadores fitoquímicos a través de cromatografía líquida de alta resolución. (HPLC)

Se realizó la cuantificación de los compuestos fitoquímicos con actividad hipoglicemiante, rutina (flavonoide) y trigonelina (alcaloide). Se empleó la infusión al 1% de las hojas secas de *B. forficata* con y sin papel filtro termosellable.

1.1.-Cuantificación de Trigonelina a través de RP-HPLC-UV

Para la cuantificación de trigonelina se empleó un sistema cromatográfico compuesto por:

Cromatógrafo marca YL 9300, con una bomba cuaternaria YL9110 equipado con una columna kromasil 100- 5C-18 (250 mm x 4.6 mm, tamaño de partícula 5 μm) y detector UV-VIS, YL 9120 ajustado a una longitud de onda de 270 nm.

Se elaboró una curva de calibración de trigonelina (Sigma Aldrich®) con una solución estándar a una concentración de 72,6 μg en agua bidestilada, a partir de la cual se prepararon seis soluciones a concentraciones entre 2,54-15,06 μg . Se midió la absorbancia de cada solución por triplicado. El tiempo de retención para la trigonelina estándar fue de 2 minutos.

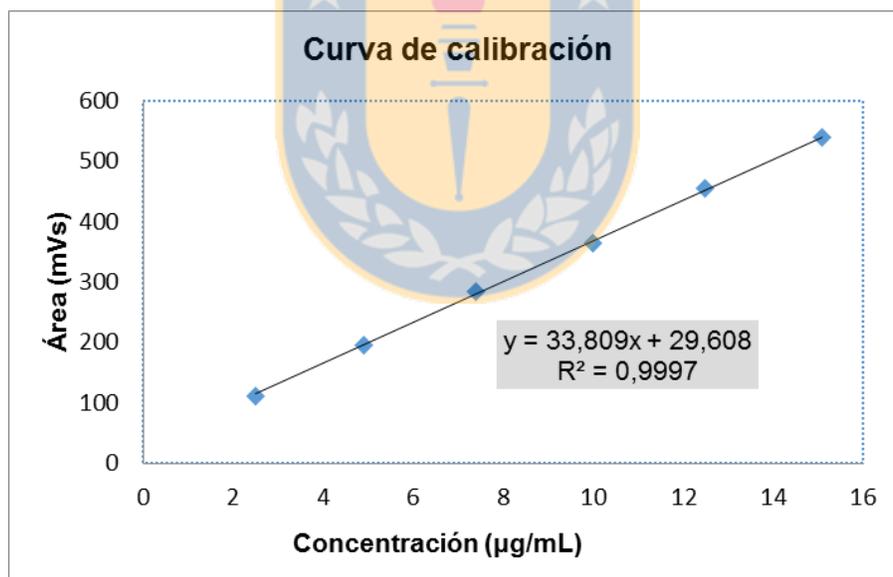
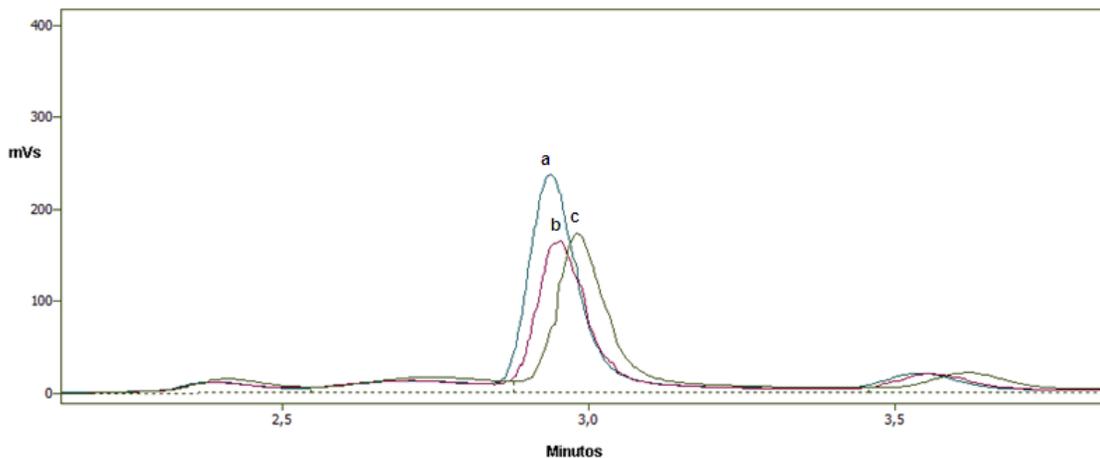


Gráfico N° 1: Curva de calibración del estándar de trigonelina

Luego se realizó la cuantificación de los infusos al 1% de las hojas secas de *B. forficata* se observó una variación del punto de retención de trigonelina a 2.9 minutos. Este fenómeno se conoce como efecto matriz, siendo necesario realizar una sobrecarga de la muestra con el estándar del compuesto fitoquímico (Figura N°15).



a: Infuso al 1 % hojas secas de *B.forficata* sin papel filtro + solución estándar de trigonelina; b: Infuso al 1 % hojas secas de *B.forficata* sin papel filtro; c: infusión al 1 % de hojas secas de *B. forficata* con papel filtro

Figura N° 14: Comparación del punto de retención de trigonelina en infusión al 1 % de hojas secas de *B. forficata* con papel filtro, sin papel filtro y con sobrecarga de estándar de trigonelina.

En cuanto a las características de los cromatograma, se observa que sobre el minuto 25, principalmente entre el minuto 30 y 40, se evidencian una gran cantidad de peaks que pueden ser atribuibles a la presencia de flavonoides (Figura N°15). Estos compuestos son eluidos por el aumento de la proporción en fase móvil del metanol debido a la afinidad que presentan hacia este solvente (polaridad). Además, por las características de estos compuestos, pueden ser detectados a la longitud de onda de trabajo.

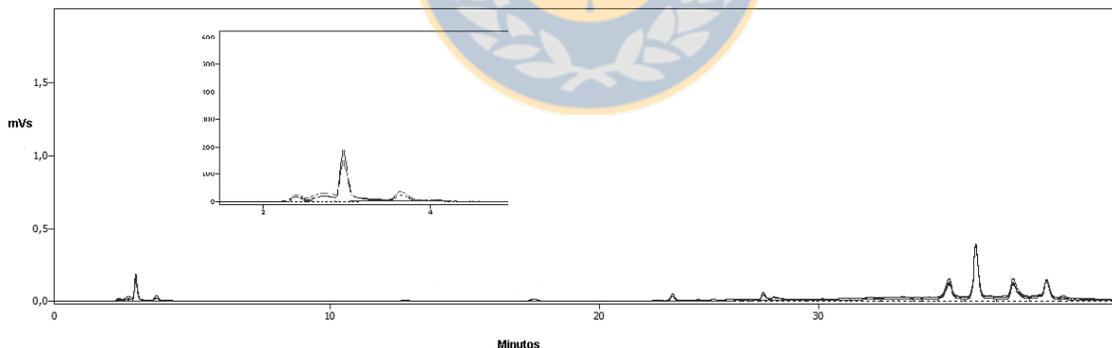


Figura N°15: Cromatograma de infuso 1 % de hojas secas de *B.forficata*

La concentración de trigonelina determinada fue calculada a través de la ecuación de rendimiento (ejemplo de cálculo en Anexo N°4). Las cantidades se resumen en la siguiente tabla:

Tabla Nº 16: Concentración de trigonelina en preparados al 1 % con y sin papel filtro.

Infuso 1% de hojas secas de <i>B. forficata</i>	Concentración de trigonelina (mg/gHS) ± SD
Con papel filtro	3,37 ± 0,0141
Sin papel filtro	3,45 ± 0,0071

Según lo observado, no habría diferencias en la concentración de trigonelina al emplear la bolsa de papel filtro termosellable.

Las concentraciones cuantificadas del preparado al 1% de hojas secas de *B. forficata* difieren de las concentraciones notificadas por Toloza^[10] en su estudio, siendo las concentraciones casi duplicadas en nuestro preparado (tabla N°17).

Tabla Nº 17: Comparación de concentración de trigonelina en preparados al 1 % de hojas de *B. forficata* en 250 mL

Muestras	Trigonelina (mg/dosis)±SD
Preparado 1% papel filtro	8,47 mg + 0,0212
Preparado 1% Toloza	4,06 mg

1.2. Cuantificación de rutina a través de HPLC-Electroquímico

Para la cuantificación de rutina se empleó un sistema cromatografico compuesto por:

Cromatógrafo marca YL 9300, con una bomba HITACHI L-2130 equipado con una columna Supelcosil™ ABZ+ plus (250mm x 4.6 mm, tamaño de partícula de 5 µm) con detector electroquímico LC Épsilon CC-5E, Basi a 700 mV.

Se elaboró una curva de calibración de rutina (Merck®) con una solución estándar a una concentración de 44.8 µg en agua bidestilada, a partir de la cual se prepararon seis soluciones a concentraciones entre 0.5-12 µg/mL. Se midió la absorbancia de cada solución por triplicado. El tiempo de retención de rutina estándar fue de 20,5 minutos (Figura N°16).

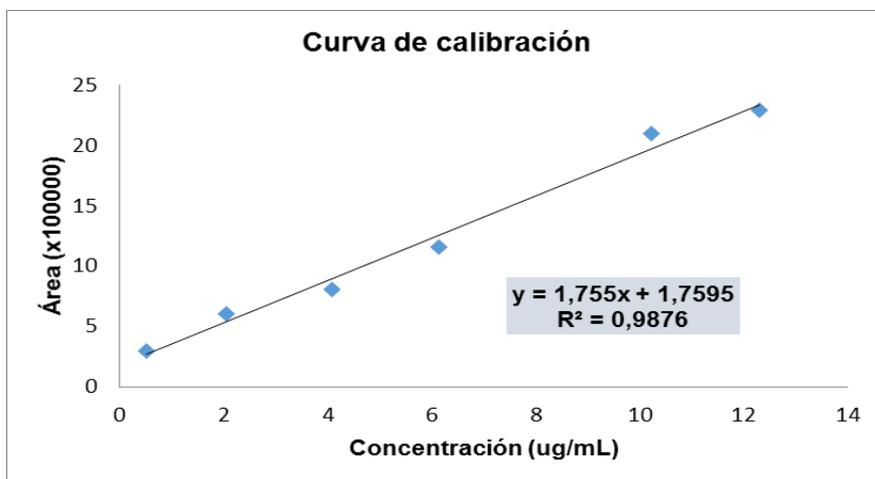


Gráfico N° 2: Curva de calibración del estándar de rutina

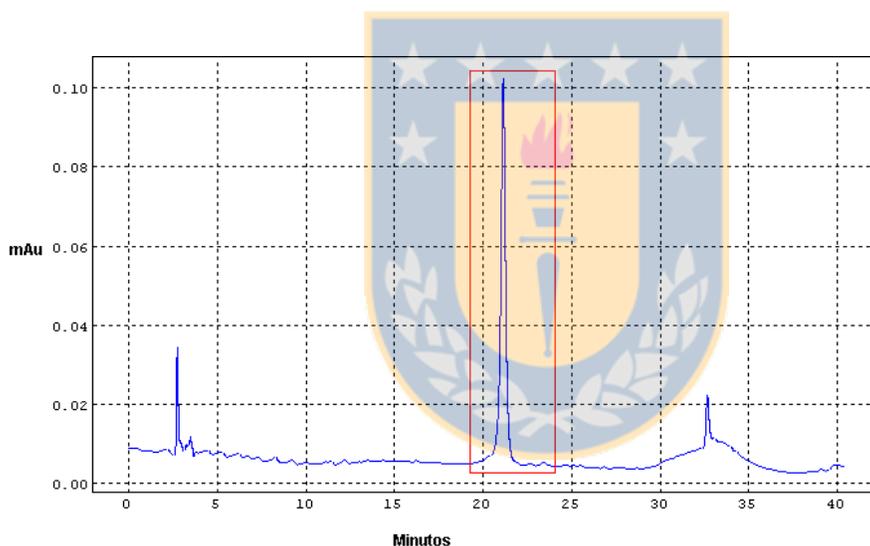


Figura N°16: Punto de retención de muestra estándar de rutina

Con respecto a las características del cromatograma (Figura N° 17) se observa una gran cantidad de compuestos que eluyen entre el minuto 5 y 15, el cual puede ser atribuido a distintos flavonoides presentes en la muestra vegetal.

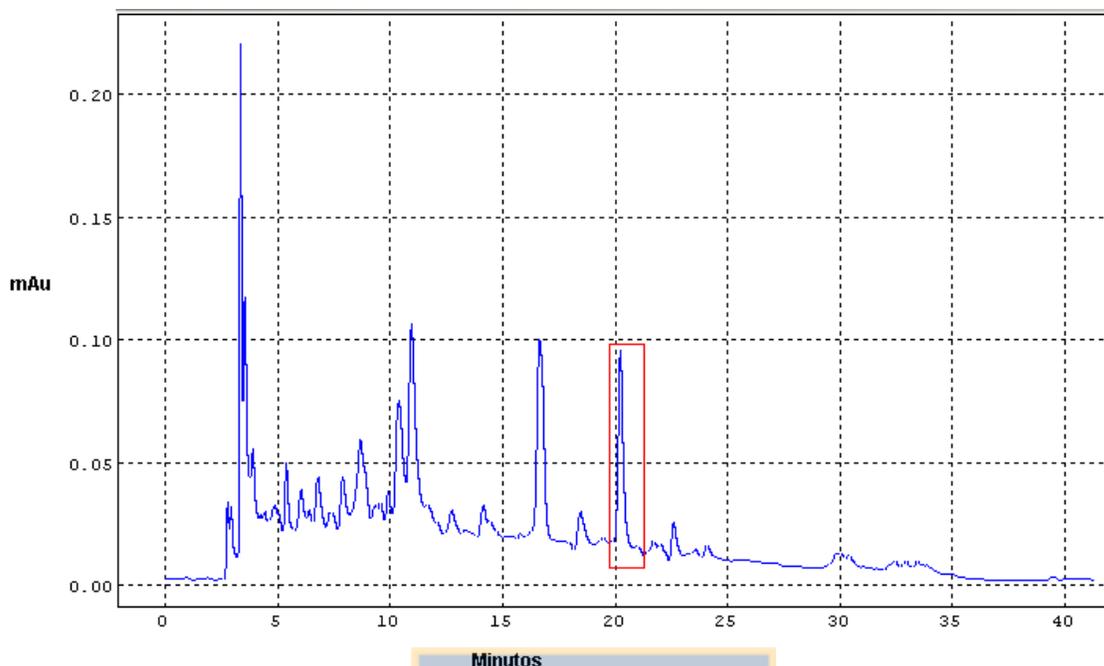


Figura N° 17: Cromatograma de infuso al 1% de hojas secas de *B. forficata* con papel filtro.

La concentración de rutina determinada fue calculada a través de la ecuación de rendimiento (Anexo N° 4). Las cantidades se resumen en la siguiente tabla:

Tabla N° 18: Concentración de rutina en preparados al 1 % con y sin papel filtro.

Infuso 1% de hojas secas de <i>B. forficata</i>	Concentración de rutina (mg/gHS) ± SD
Con papel filtro	1,23 + 0,0268
Sin papel filtro	0,936 + 0,0148

Según lo observado, al igual que con la trigonelina, no hay diferencias entre las concentraciones de rutina si se emplea el papel filtro termosellable.

Al comparar las concentraciones de rutina en el preparado al 1% junto con el encontrado por Toloza^[10] no se observaron diferencias (tabla N°19).

Tabla N° 19: Comparación de concentración de rutina en preparados al 1 % de hojas de *B. forficata*

Muestras	Rutina (mg/dosis) ± SD
Preparado 1% papel filtro	3,23 mg + 0,0424
Preparado 1% Toloza	3,12 mg

2.- Reformulación del infuso de hojas secas de *B. forficata*.

De acuerdo a los resultados del proceso de cuantificación de los compuestos fitoquímicos, a las dosis empleadas en la medicina popular chilena de *B. forficata* y a las dosis descritas de los compuestos fitoquímicos con actividad hipoglicemiante, se decide reformular el infuso de hojas secas de *B. forficata*; empleando un preparado a concentración de 0.4% de hojas de *B. forficata* con una frecuencia de administración dos veces al día (anteriormente preparado al 1% , tres veces al día), con el objetivo de mejorar la adherencia y facilitar la administración del preparado.

Se cuantificó nuevamente los compuestos fitoquímicos del nuevo preparado al 0.4% empleando las técnicas analíticas anteriormente señaladas, cuyos resultados se detallan en la tabla N°20.

Tabla N° 20: Concentraciones de compuestos fitoquímicos de la infusión al 0.4% de hojas de *B. forficata*.

Infuso al 0,4%	Concentración (mg/mgHS) ± sd	Concentración (mg/dosis) en 250 mL ± sd
Trigonelina	4.31 ± 0.012	4.29 ± 0.0071
Rutina	1.033 ± 0.0101	1.023 ± 0.0028

2.1.- Diseño del preparado infuso de hojas secas de *B. forficata*.

Con el objetivo de simplificar la administración del infusión de hojas de *Bauhinia forficata* y mejorar la adherencia, cada bolsita de papel filtro termosellable fue rotulada con una etiqueta que indicaba el día y horario en cual debía administrar el preparado (ejemplo: Lunes Mañana, Figura N°19 A). Las bolsitas posteriormente fueron envasadas para una semana de tratamiento (14 bolsitas por semana, Figura N°19 B).Cada paciente recibió el tratamiento para un periodo de un mes.

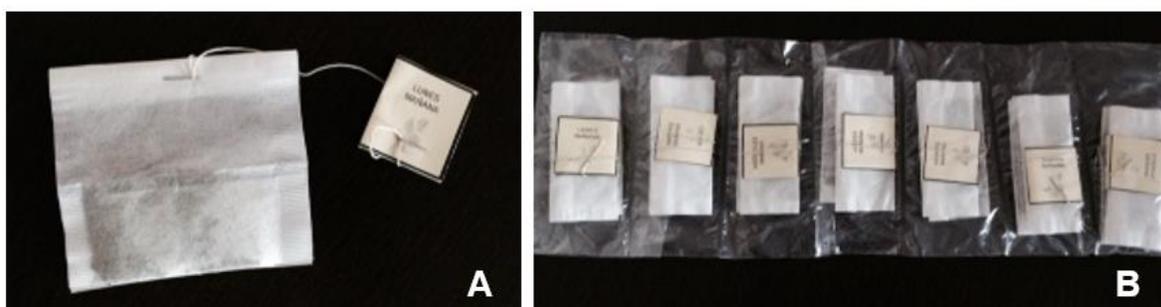


Figura N° 18: A. Bolsa de papel termosellable con etiqueta rotulada; B. Envasado de bolsas de papel termosellable para una semana de tratamiento.

2.2.- Pauta de administración de la infusión de hojas secas de *B. forficata* al 0.4%

Cada paciente recibió a través de material gráfico (ANEXO N°3) las instrucciones para preparar el infuso de hojas secas de *B. forficata*, las que se resumen a continuación:

- Debe hervir el agua en tetera o hervidor eléctrico.
- Una vez hervida el agua, dejar enfriar por unos minutos (temperatura ideal del agua entre 95-70°C).
- Luego incorporar la bolsita en la taza, agregar el agua y dejar reposar por 15 minutos.
- Los voluntarios beberán una taza de este infuso dos veces al día, después de las comidas (desayuno y once o cena).

La administración del infuso se realizó todos los días por un período de tres meses.

3.- Estudio clínico cuasi-experimental

Se realizó un estudio clínico cuasi-experimental sin grupo control durante el periodo de septiembre 2014 y mayo 2015 en pacientes diabéticos descompensados inscritos en el programa de cardiovascular del Centro de Salud Familiar Víctor Manuel Fernández.

En total, se recolectó 125 pacientes de los cuales 65 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y solo 28 pacientes decidieron participar del estudio. Tres pacientes abandonaron el estudio por presentar efectos adversos.

3.1.- Caracterización de la muestra en estudio.

La muestra en estudio estaba conformada principalmente por 84% mujeres, con una edad promedio de 62 años. Es importante señalar que el 60% de los pacientes es obeso con un IMC promedio de 33 Kg/m². También mencionar que casi la totalidad de los pacientes posee un nivel educacional medio. En la siguiente tabla se detallan las características demográficas de los pacientes.

Tabla N° 21: Características demográficas y antropológicas de los pacientes

	Características	Media (n)
Sexo	Femenino	84.0 % (21)
	Masculino	16.0 % (4)
Edad (± SD)		62.0 ± 6.86
IMC (kg/m²) (± SD)		33.3 ± 5.94
Estado Nutricional	Pre- obeso	40.0 % (10)
	Obeso Clase I	20.0 % (5)
	Obeso Clase II	24.0 % (6)
	Obeso Clase III	16.0 % (4)
Escolaridad	Nivel Básico	48.0% (12)
	Nivel Medio	48.0%(12)
	Técnico	4.00% (12)

3.2.- Estilo de vida de los pacientes

Con respecto a los hábitos de vida de los pacientes, la mayoría de ellos no siguen un régimen alimenticio saludable para diabéticos. El 92% de los pacientes tiene control con nutricionista por lo menos una vez al año, de los cuales solo el 10% sigue la dieta prescrita por este profesional. Los pacientes señalan que las dietas prescritas no son asequibles económicamente y además tienen la creencia de que basta con comer de todo pero en menor proporción.

Con respecto a la actividad física, en general los pacientes del estudio son sedentarios. Entre las causas principalmente se atribuyen a comorbilidades que les impiden la realización de alguna actividad física (osteoporosis y artrosis) y a la falta de disponibilidad de tiempo.

Tabla N° 22: Estilo de vida de pacientes de la población en estudio

	<i>Estilo de vida</i>	<i>Porcentaje % (N)</i>
<i>Dieta</i>	Con régimen alimenticio para diabético	10.0 (3)
	Sin régimen alimenticio para diabético	90.0(22)
<i>Ejercicio</i>	Activos	32.0 (8)
	Sedentarios	68.0(17)
<i>Tabaco</i>	Si	32.0 (8)
	No	68.0 (17)

3.3.- Comorbilidades de la muestra en estudio

Entre las comorbilidades con mayor frecuencia se encontró la hipertensión arterial y la dislipidemia; patologías que junto con la DM2 aumentan el riesgo cardiovascular de los pacientes. Otras patologías descritas son osteoporosis y artrosis, las cuales son frecuentes de evidenciar en mujeres mayores de 60 años. Los pacientes en general presentan más de una patología crónica (sin contar la diabetes) y en algunas casos fue posible encontrar hasta cinco enfermedades.

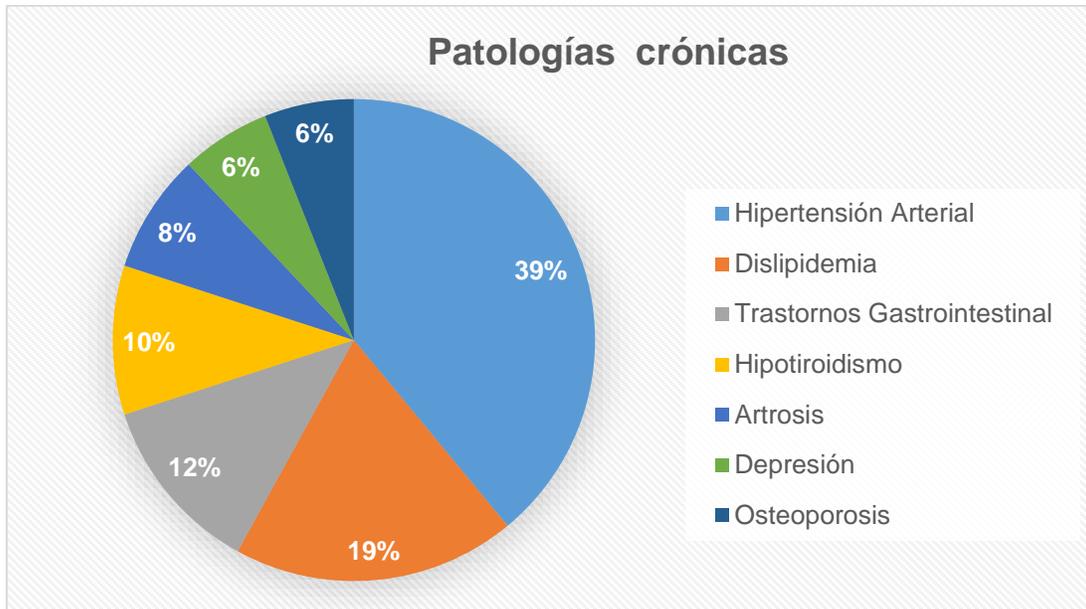


Gráfico N° 3: Comorbilidades presentes en la población de estudio.

3.4.- Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2

Según lo observado, el 60 % de los pacientes se encontraba con tratamiento hipoglicemiante oral con una biguanida (metformina) y/o sulfonilurea (glibenclamida), de los cuales el 32% se encontraba con terapia combinada de metformina con glibenclamida. El otro 40% de la muestra, se encontraba con tratamiento insulina (insulina NPH y/o insulina cristalina) y en algunos casos asociado a un hipoglicemiante oral de los anteriormente descritos. Es importante señalar que la Diabetes Mellitus es una enfermedad GES, por lo tanto, el tratamiento farmacológico se basa en lo descrito en la Guía Clínica del MINSAL del año 2010.

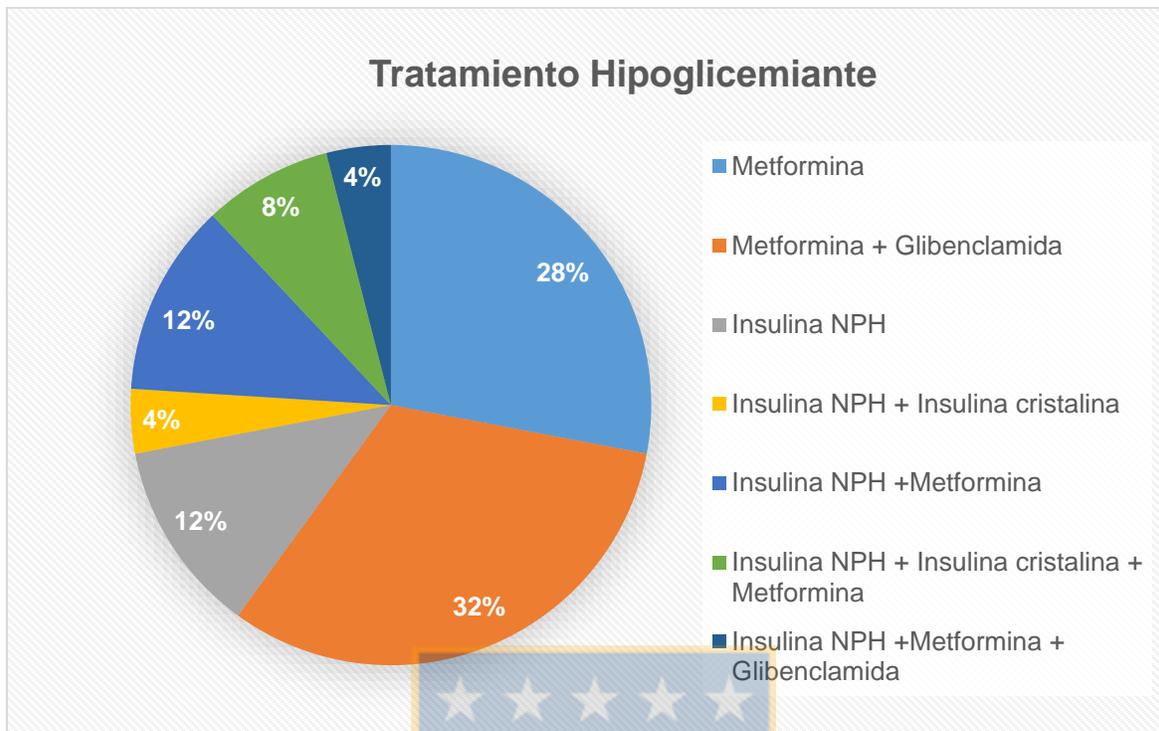


Gráfico N°4: Terapia farmacológica prescrita para diabetes mellitus tipo 2

Con respecto a la cantidad de fármacos prescrito en promedio fueron cinco fármacos por paciente con un máximo de 10 fármacos en un solo caso. El test de adherencia de Morisky-Green- Levine reflejo que el 64% de los pacientes no era adherente a la terapia farmacológica. Entre las causas se encuentra principalmente el olvido de dosis, efectos adversos (malestares gastrointestinales de la metformina) y creencia que la frecuencia del medicamento es incorrecta por lo que deciden por su cuenta disminuir las dosis. A pesar que el test empleado no mide conocimientos la mayoría de los pacientes del estudio desconoce en que consisten sus enfermedades y para que sirven los medicamentos prescritos por el médico.

Tabla N° 23: Principales causas de falta de adherencia terapéutica.

Factores que influyeron en mala adherencia terapéutica

Olvido de dosis
Desconocimiento de los medicamentos prescritos
Desconocimiento de sus patologías crónicas
Esquemas terapéuticos complejos (polifarmacia)
Creencia que frecuencia de administración es incorrecta por lo que deciden disminuir la dosis
Presencia de efectos adversos
Desmotivación con respecto a sus enfermedades y el sistema de Salud (equipo de salud del CESFAM)

3.5.- Parámetros clínicos basales

Con respecto a los parámetros clínicos basales de los pacientes, las glicemias fluctuaban entre 122 mg/dL y 440 mg/dL y las hemoglobinas glicosiladas entre 7.0% y 11.6 % con un promedio de 8.5%. En la tabla N° 24 se resumen los parámetros clínicos medidos en el estudio.

Tabla N° 24: Parámetros clínicos basales de los pacientes en estudio

Exámenes clínicos	Promedio ± DS
<i>Glicemia</i>	242 mg /dL±72.1
<i>HbA1c</i>	8.5 %± 1.11
<i>Peso</i>	81.8 kg ± 15.9
<i>Presión arterial sistólica</i>	135 mmHg± 16.5
<i>Presión arterial diastólica</i>	74 mmHg± 7.87
<i>Colesterol total</i>	190 mg/dL ± 33.5
<i>Triglicéridos</i>	210 mg/dL ± 108.8

3.6.- Evaluación de los parámetros clínicos post intervención.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el perfil glicémico de los pacientes durante el período de estudio según la prueba ANOVA ($p = 0.1828$) y tampoco se encontró diferencias con respecto al peso, presión arterial sistólica y diastólica. En la siguiente tabla se resumen los resultados de la primera fase del estudio.

Tabla N°25: Resultados de primera fase después de tratamiento con infuso de hojas de *B.forficata*

Parámetros clínicos	Inicio (Media ± SD)	Tratamiento (Media ± SD)	Diferencia (Media ±SD)	p
<i>Hemoglobinas glicosiladas (%)</i>	8.5 ± 1.11	8.25 ± 1.26	- 0.25 ± 0.560	0.0365*
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	192 ±33.3	175 ± 33.9	-17 ± 24.2	0.0027*
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	218 ± 108.2	161 ± 64.3	- 48 ± 62.09	0.0006*
<i>Glicemia (mg/dL)</i>	242 ± 72.1	268 ±62.7	26 ± 89.2	0.1502
<i>Presión Arterial sistólica (mmHg)</i>	135 ± 16.5	137 ± 13.84	2 ± 11.4	0.3125
<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	73.6 ± 7.87	73.4 ± 6.02	0.2 ± 7.63	0.8969
<i>Peso (kg)</i>	81.8 ±15.92	81.6 ± 15.91	0.2 ± 1.19	0.4578

*datos estadísticamente significativos con $p < 0.05$

Según prueba t-student, luego de tres meses de tratamiento con el infuso de hojas de *B. forficata* se observó diferencias significativas entre la hemoglobina glicosiladas, triglicéridos y colesterol total con una reducción de 0.25%, 48 mg/dL y 17 mg/dL, respectivamente.

Con respecto a las hemoglobinas glicosiladas, el 24% (n=6) de los pacientes consiguió reducir en 0.75% los niveles de HbA_{1c} y sólo el 12 % (n=3) de los pacientes logró las metas terapéuticas (HbA_{1c}< 7%). Las diferencias significativas con respecto a la disminución de este parámetro se observó principalmente en aquellos pacientes con tratamiento hipoglucemiante oral o con insulinas (p= 0.0228). También se observó diferencias significativas, en aquellos pacientes con menos de 5 fármacos prescritos (p< 0.0134) con una reducción de 0.5 unidades de hemoglobinas glicosiladas. Con respecto a la dieta a pesar que no se observó diferencias estadísticamente significativas, en aquellos que cumplían una dieta para diabéticos, la reducción de HbA_{1c} fue de 0.975 %.

Con respecto a los niveles de colesterol se produjo una disminución en 9% del nivel basal (disminución en 16.2 mg/dL), principalmente en aquellos pacientes que no se encontraban con tratamiento para la dislipidemia (estatinas) (p= 0.0125). Los niveles de triglicéridos disminuyeron en un 26% del nivel basal.

Los resultados obtenidos durante el periodo de fase II, se utilizaron para estimar cual sería la tendencia de los resultados sin el uso del infuso, ya que no se lograron cumplir con las mismas condiciones del periodo de fase I. Durante esta fase se observó un aumento de los niveles de HbA_{1c} en 0.2%, y un leve aumento en colesterol total y triglicéridos, lo que indicaría que estos parámetros tienden a aumentar sin el infuso.

En cada control, se midió la adherencia terapéutica y los hábitos de vida del paciente, dieta y la actividad física, las cuales no sufrieron modificaciones. La adherencia a la infusión durante todo el estudio fue del 99%.

3.7.- Efectos adversos

El principal efecto adverso descrito fue el aumento de la diuresis. Tres pacientes abandonaron el estudio por presentar rash cutáneo (n=2) y por malestar gastrointestinal (n=1). El problema de hipersensibilidad pudo ser corroborado al suspender el tratamiento y volver a incorporar el tratamiento. Cabe destacar que los efectos adversos se evidenciaron a los 15 días de iniciado el tratamiento. Un cuarto de la población del estudio no presentó malestares.

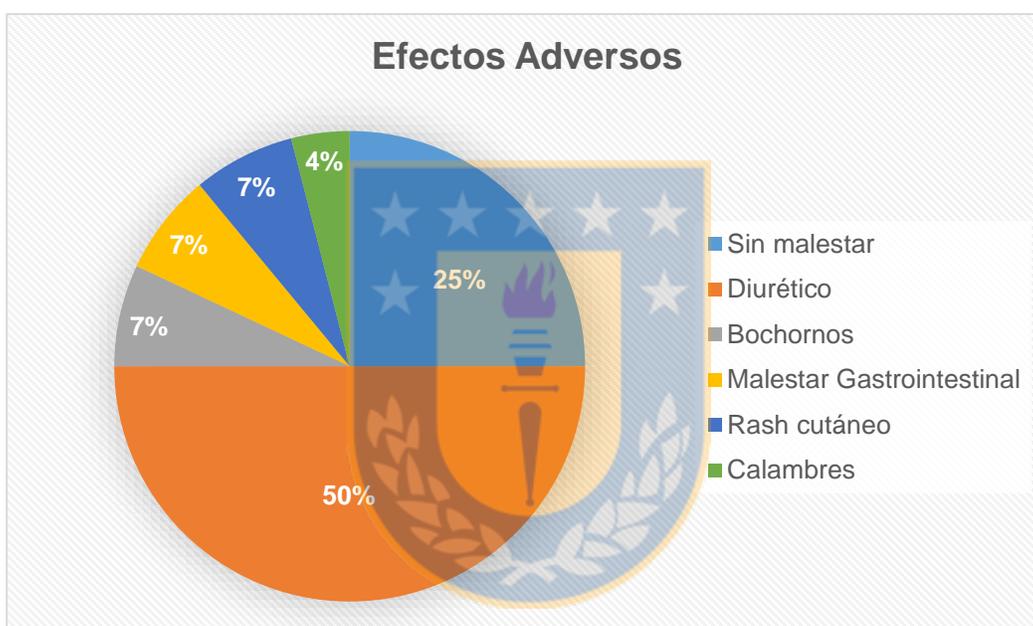


Grafico N° 5: Efectos adversos descritos durante el uso de infusión de hojas de *B. forficata*.

4.- Actividades educativas

Durante el periodo de recolección de pacientes diabéticos para el estudio, se realizaron dos charlas educativas para los usuarios del CESFAM Dr. Víctor Manuel Fernández enfocada al correcto uso de plantas medicinales, recalcando la importancia de informarse antes de usar este tipo de terapias. Además se dio a conocer en qué consistía el estudio y la importancia de realizar este tipo de estudios, puesto que, la mayoría de la medicina tradicional que emplea plantas medicinales no posee fundamento científico que avale tu potencial terapéutico. A pesar que no se logró la convocatoria que se esperaba, los asistentes quedaron entusiasmados y agradecidos por este tipo de actividades ya que señalan que hay pocas instancias donde se habla sobre estos temas. (Figura N°14)



Figura N°19: Charla “Taller de Fitoterapia: Estudio del uso de pata de vaca como complemento a la terapia antidiabética” realizada a pacientes diabéticos

La charla “Taller de Fitoterapia: Estudio del uso de pata de vaca como complemento a la terapia antidiabética” fue difundida por la revista de la Universidad de Concepción, panorama y por el programa radial “Voces de la Ciencia” de la radio Concepción en la cual se recalcó la importancia de este tipo de estudios clínicos y la utilización de plantas medicinales para tratar diversas patologías.



X.- DISCUSIÓN

Es importante señalar que se observaron varias diferencias a lo descrito por Toloza^[10] en su estudio. Con respecto al proceso de cuantificación de la infusión de las hojas secas de *B. forficata* se observó una modificación del tiempo de retención descrito para trigonelina, la que es atribuida al tipo de columna empleada la que retiene por mayor tiempo a los compuestos en estudio. Además se evidenció el fenómeno de efecto matriz que es un problema común de este tipo de muestras que contienen varios compuestos, que provocan el retraso del punto de retención.

Es importante señalar que las concentraciones encontradas de trigonelina en el preparado al 1% de hojas secas de *B. forficata* duplican las concentraciones notificadas por Toloza en su estudio. Esta diferencia puede ser atribuida a que las condiciones climáticas de la zona en que fue recolectada nuestra especie vegetal, ya que las técnicas analíticas que se emplearon fueron las mismas. Se encuentra bien descrito que la composición de metabolitos primarios y secundarios de una planta depende de varios factores; tales como las condiciones climáticas, del suelo, ambientales, entre otras^[90]. La zona de la octava región, de la cual se recolectó la *B. forficata*, se caracteriza por un clima mediterráneo que favorece el desarrollo y crecimiento de esta especie vegetal. Por lo tanto, es fundamental al momento de utilizar cualquier especie vegetal, saber la procedencia de las muestras y poder cuantificar sus metabolitos secundarios.

Es fundamental que previo a la utilización de algún material vegetal se debe realizar una serie de procedimientos para poder evaluar y asegurar la calidad del producto, siendo esencial la identificación taxonómica y el empleo de técnicas analíticas para obtener información sobre la autenticidad y composición de la planta^[52]. De esta manera, se evitan los riesgos de toxicidad y de resultados erróneos ya que la composición de los compuestos fitoquímicos puede variar incluso entre la misma especie vegetal, como se observó al comparar nuestro estudio con el realizado por Toloza. Además es importante señalar que al momento de comparar resultados de un estudio considerar el tipo de preparado, ya que el tipo de extracción influye directamente sobre la composición final del preparado. Este no fue un problema, ya que en la mayoría de los estudios realizados sobre *B. forficata* se emplea infusos, sin embargo, aquellos que presentan mejores resultados emplean otros tipos de preparados fitoterapéuticos, por lo que sería interesante poder probar otros tipos de formulaciones para evaluar el efecto hipoglicemiante de esta planta.

Con respecto a las características de la población en estudio, el total de la muestra tiene un peso sobre el rango normal, siendo el 60% de la población obesa. Estas cifras concuerdan con la estadística nacional, en la cual dos de cada tres adultos en Chile tiene sobrepeso, afectando principalmente a personas de mayor edad y con menor escolaridad^[91]; características que concuerdan con la muestra en estudio. La obesidad, durante el último tiempo se ha convertido en un problema de salud pública tanto a nivel nacional como mundial. La obesidad es una enfermedad

metabólica que se asocia a numerosos factores de riesgos cardiovascular, como dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes y un estado protrombótico. Los índices de obesidad en el mundo, han aumentado a causa de las modificaciones del estilo de vida, caracterizado por poblaciones cada vez más sedentarias y con alimentación poco saludables. Chile no escapa de la realidad mundial, según cifras entregadas por el MINSAL en la encuesta nacional de salud del 2010, más del 80% de las personas no realizan actividad física regularmente, principalmente las mujeres y personas de estrato social y económico bajo. Estas cifras son preocupantes puesto que el sedentarismo en la población chilena ha aumentado considerablemente tanto en adultos como en niños, aumentando los riesgos de enfermedad cardiovascular a edades tempranas.

A causa de estas cifras alarmantes, se han desarrollados proyectos ministeriales como el programa “Elige Vivir Sano”, los cuales son subvencionados por el Estado, cuyo fin es fomentar el ejercicio y la vida saludable, sin embargo, existe un desinterés por parte de la población de seguir estas iniciativas, siendo fundamental la labor de los profesionales del área de la salud para fomentar este tipo de actividades.

Otro problema observado en estos pacientes es que no tiene un régimen alimenticio especial para diabéticos a pesar que todo paciente adscrito al programa cardiovascular recibe atención individualizada con una nutricionista. Los pacientes señalan que no pueden costear las dietas que le prescribe este tipo de profesional. Este es un gran problema en nuestro país, puesto que la comida “saludable” a diferencia de la comida chatarra o con alto contenido en grasa, es cara. Es importante que los profesionales busquen alguna alternativa a estos problemas con dietas asequibles poder cumplir fácilmente con las metas terapéuticas.

Estos problemas son preocupantes puesto que ambas medidas no farmacológicas son esenciales para lograr un buen control de enfermedad, ya que el cambio en el estilo de vida de un paciente, permite una reducción hasta de 0.9% de los niveles de hemoglobinas glicosiladas, lo que es comparable con el tratamiento farmacológico, disminuyendo en casi un 58% el riesgo de diabetes y junto con esto, reducir el riesgo de complicaciones macro y micro vasculares^[29, 92].

Con respecto al tratamiento farmacológico para la Diabetes, al ser una patología GES garantizada por el estado, el tratamiento se basa en la Guía Clínica del Ministerio de Salud. Entre los medicamentos usados por los pacientes se encuentran hipoglucemiantes orales, metformina y glibenclamida e insulinas como la Insulina NPH y cristalina como monoterapia o en esquemas asociados. Según lo encontrado, sobre el 50% de la población se encuentra con tratamiento hipoglicemiante oral que no han logrado un adecuado control de la enfermedad, reflejada en los niveles de hemoglobina glicosilada sobre 7%, con un promedio de 8.5%.

En cuanto a las causas del mal control de la enfermedad, estas no pueden ser atribuidas al tratamiento farmacológico, puesto que la efectividad de estos fármacos se encuentran demostrada y avalada por los organismos internacionales; por lo tanto, el problema recae principalmente en un estilo de vida inadecuado, a la falta de control médico y la falta de cumplimiento terapéutico; reflejado en que sólo el 32% de los pacientes se puede considerar como adherente a tratamiento.

Los problemas de adherencia observados principalmente se atribuyen a la falta de conocimiento por parte de los pacientes hacia la enfermedad y terapia prescrita (recordar que el 80% de la muestra tienen un nivel educacional bajo), y problemas cognitivos o de memoria, que se observan principalmente en los pacientes adultos mayores, lo que conlleva al olvido u omisión de dosis.

Por otro lado, la comunicación con el equipo de salud aparece como uno de los factores con mayor influencia en la adherencia terapéutica debido que es deficiente y porque existe una falta de confianza por parte de los pacientes hacia el médico tratante y al sistema de salud.

Otro factor importante de mala adherencia encontrado en la muestra en estudio, fue la pluripatología acompañada de polifarmacia, con un promedio de 5 medicamentos prescritos por paciente llegando hasta los 10 fármacos, lo que dificulta aún más el correcto cumplimiento terapéutico.

Se ha descrito que en pacientes diabéticos existe una asociación significativa entre el cumplimiento al tratamiento farmacológico y los niveles de HbA1c, observándose un mejor control glicémico en pacientes con mayor índice de adherencia terapéutica^[93]. La falta de cumplimiento terapéutico en pacientes diabéticos significa un gran costo ya sea a nivel clínico, como económico, debido al riesgo de desarrollar complicaciones crónicas que pueden desencadenar en la muerte^[45]. Según cifras de IDF (International Diabetes Federation) la DM2 a nivel mundial generó unos 548000 millones de dólares en gastos en salud (equivalente al 81.1% del gasto total del mundo), siendo responsable de 5.1 millones de muertes en el mundo^[22]. En Chile, no existen cifras que demuestren el gasto económico que genera esta patología, sin embargo, la mortalidad en el año 2001 alcanzó una tasa bruta de 18,3 por 100.000 habitantes (TEE 16,1 por 100.000 habitantes)^[25].

Una medida para mejorar este tipo de cifras es generar planes de educación enfocados a la enfermedad y a su tratamiento. En general, la población desconoce en que consiste su enfermedad y cual es la importancia de los medicamentos. El gran problema que tiene la DM y otras patologías crónicas, es que son enfermedades asintomáticas lo que significa que muchos pacientes tienen la creencia de encontrarse “sanos o recuperados”.

Para poder disminuir el riesgo de desarrollar complicación crónicas, la cuales son responsables de la mortalidad de estos pacientes, se debe tener un control tanto del tratamiento farmacológico, como no farmacológico, sin embargo, no se pueden lograr las metas terapéuticas si el paciente no

colabora adecuadamente. En general, el paciente diabético es difícil de manejar. Uno de los grandes problemas es el poco interés y compromiso que presentan frente a su manejo terapéutico, siendo este desinterés uno de los principales problemas que se presentó en este estudio. A pesar que los pacientes demostraban entusiasmados por participar, la gran mayoría no asistía a sus controles, lo que desencadenó en cortar tempranamente el estudio.

Con respecto a los parámetros clínicos evaluados, a pesar de haber diferencias estadísticamente significativas entre las hemoglobinas glicosiladas después del tratamiento con el infuso de *Bauhinia forficata* Link, la disminución en 0.25% no es clínicamente significativa si consideramos que el tratamiento hipoglicemiante con menor efectividad para esta patología (inhibidores de α -glucosidasas) es de 0.5% [94]; cifra que sólo se logró en el 32% (n=8) de los pacientes. Incluso las modificaciones del estilo de vida de los pacientes, como la dieta y el ejercicio (150 min/semana, acompañadas con la dieta adecuada), se han asociado a una reducción de la HbA1c en un 0.4% y 0.9% respectivamente[92].

Entre las variables que influyeron en la disminución de hemoglobina glicosilada se encontró que los pacientes sin polifarmacia (más de cinco fármacos prescritos) respondieron mejor al tratamiento con la planta con una reducción de 0.5 % Hb1Ac. Esto puede ser atribuido a un menor riesgo de interacciones farmacológicas, sin embargo, es un tema que no se encuentra bien descrito. Las interacciones farmacológicas alteran las acciones terapéuticas de los fármacos ya sea disminuyendo su acción y/o potenciando la acción terapéutica, aumentando el riesgo de efectos adversos. Se encuentra descrito que mientras mayor sea la cantidad de fármacos prescritos, mayor es la probabilidad de interacciones[95, 96]. Las interacciones plantas medicinales y medicamentos, pueden ser de tipo farmacodinámicos y/o farmacocinéticas. Las primeras pueden producir una potenciación de la actividad, con aumento de efectos tóxicos, o un antagonismo de la respuesta farmacológica. Este tipo de interacción se puede predecir si se conocen los mecanismos de acción de los compuestos fitoquímicos de la planta y de los medicamentos[97]. Las interacciones de tipo farmacocinética pueden alterar desde el proceso de absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco. Sin embargo, en bibliografía no se encuentran descritas las alteraciones que generarían los fármacos sintéticos en la absorción de los compuestos fitoquímicos.

Es importante señalar que a pesar de emplear el mismo tipo de preparado que Toloza con la misma concentración, no se observó el mismo efecto hipoglicemiante. La diferencia se encuentra en el tipo de paciente empleados por Toloza, que si bien estaba compuesto por pacientes DM2, también conformaban la muestra pacientes prediabéticos.

Este tipo de pacientes se encuentran en un estado reversible de la enfermedad. La diabetes se produce primero por una pérdida de la sensibilidad de la insulina hacia los órganos efectores y a medida que progresa la enfermedad, se produce una disminución de los niveles de insulina debido

a la pérdida de la masa de células betas pancreáticas. Se estima que cuando se realiza el diagnóstico de prediabetes la reserva pancreática se encuentra disminuida, pero cuando se diagnostica DM la reserva ya se encuentra disminuida en un 50%. Uno de los mecanismos de acción de la trigonelina es inhibir la enzima DPP-4 que potenciaría la acción de las incretinas, las cuales además de estimular la secreción de insulina, tendrían un efecto trófico, mejorando los procesos de proliferación y regeneración de las células beta pancreáticas^[98]. Si consideramos que un paciente prediabético tiene una disminución de la reserva, reversible, los efectos se evidenciarían mejor que en aquel paciente diabético que lleva muchos años con diabetes, donde es probable que no tenga células pancreáticas regenerables, siendo el efecto mínimo. Además los niveles de GIP-1 disminuyen a medida que progresa la enfermedad.

Estudios con inhibidores sintéticos de DPP-4 señalan que este grupo farmacológico presentaría una mayor reducción de nivel de HbA1c, en pacientes con un menor índice de masa corporal y con diagnóstico de DM reciente. Además, los inhibidores de la DPP-4 fueron más eficaces en pacientes sin antecedentes de una enfermedad cardiovascular como: angina de pecho, infarto de miocardio e isquemia miocárdica silenciosa con o sin la intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass de arteria coronaria. La eficacia a largo plazo de los inhibidores de la DPP-4 se puede predecir por una disminución en el nivel de HbA1c después de 3 meses de tratamiento ^[99, 100].

Otra diferencia fue la terapia farmacológica para tratar la DM2 puesto que los pacientes del estudio de Toloza, se encontraban con metformina, vitagliptina y/o glibenclamida. La vitagliptina es un inhibidor sintético de la enzima de DPP-4 que junto con el efecto de trigonelina se podría potenciar el efecto hipoglicemiante y de esta manera, evidenciar una mejor eficacia en reducir los niveles de hemoglobina glicosilada.

Otro factor que influyó en la reducción de los niveles de hemoglobina fue el tipo de terapia farmacológica, puesto que aquellos que tenían prescrito terapia hipoglicemiante oral (metformina, glibenclamida o ambas) presentaron una disminución de niveles de hemoglobinas glicosiladas, lo que indica que en aquellos pacientes en estadios avanzados la planta no tendría una buena respuesta terapéutica, lo que concuerda con lo señalado anteriormente.

Es importante señalar que el tiempo de duración del estudio pudo influir en los resultados puesto que en tres meses no se logra observar adecuadamente el efecto hipoglicemiante real que podría tener la planta estudiada, ya que se recomienda a lo menos seis meses para obtener un valor real de hemoglobina glicosilada. Otra limitante del estudio es la cantidad de pacientes, ya que en una muestra más grande se pueden evidenciar de mejor manera el efecto terapéutico y también relacionar el efecto con otros factores como tipo de tratamiento recibido, tiempo de diagnóstico de la enfermedad, etc.

Es importante resaltar los efectos observados sobre el perfil lipídico del infuso de las hojas de *B.forficata* con una reducción del colesterol total en un 9 % (promedio 16.2 mg/dL) y triglicéridos en un 26% (en promedio 48 mg/dL) con respecto a su nivel basal. A pesar que la disminución no es comparable con el tratamiento farmacológico con estatinas que junto con reducir el colesterol LDL, podrían disminuir el colesterol total hasta un 30%^[101] y triglicéridos entre un 7-30% de su nivel basal^[102], es importante puesto que se abre la posibilidad de nuevas propiedades farmacológicas asociados a esta planta. Estos efectos hipolipemiantes no se encuentran claramente descrito en la literatura ^[103, 104].

Estas propiedades hipolipemiantes pueden ser atribuidas a los compuestos químicos presente en la planta como trigonelina^[4, 72] y algunos flavonoides como la rutina. Con respecto al alcaloide trigonelina, un estudio realizado sobre la acumulación de lípidos en células 3T3-L1 sugieren que la trigonelina juega un rol importante en la prevención de la adipogénesis y la acumulación de lípidos citoplásmicos^[105]. También se ha descrito efectos sobre las enzimas que regulan el metabolismo de los lípidos en ratas diabéticas y obesas, como el ácido graso sintasa, y carnitina palmitoil transferasa (afecta el proceso de beta oxidación y el transporte de ácidos grasos). Se encontró estudios en donde se observó un efecto inhibitorio sobre la lipasa en el intestino disminuyendo la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en glicerol y ácidos grasos libres, de esta manera, reduciendo los niveles de colesterol total, colesterol LDL y aumento de colesterol HDL^[106], sin embargo, no se ha reportado claramente el efecto beneficioso de la trigonelina sobre la lipasa^[72].

Con respecto a la rutina se han descrito estudios en los cuales comparan el efecto sobre la enzima lipasa de distintos flavonoides como kaempferol, quercetina, luteolina y rutina, siendo el más activo, kaempferol 3-O-rutinósido. La rutina al poseer un grupo hidroxilo más en el anillo B de la cadena de flavonoide que kaempferol-3-O-rutinósido, hace que la inhibición de la lipasa por parte de la rutina sea 51 veces más débil que kaempferol-3-O-rutinósido. Las otros dos agliconas de flavonoides, luteolina y quercetina, muestran un menor efecto sobre la enzima^[107].

Es importante recalcar que el efecto hipolipemiante también puede ser atribuido a otros derivados de quercetina u otros flavonoides presentes en las hojas. Los derivados de quercetina estimularían el metabolismo de los lípidos hepáticos, reduciendo los niveles de lípidos en plasma, suprimiendo la acumulación de grasa en el hígado y el tejido adiposo. También se encontró que los derivados de quercetina mejoran directamente el metabolismo de los lípidos a nivel hepático^[108]. Un metanálisis se encontró que el efecto de la quercetina se observa principalmente a nivel de los triglicéridos, encontrándose además, un efecto significativo en otros índices de lípidos, como el colesterol LDL y HDL. El efecto hipolipemiante se ha atribuido tanto al aumento de la excreción de bilis y colesterol por la excreción fecal, como a la inhibición de novo de triglicéridos que conducen a la reducción de las concentraciones de VLDL-triglicéridos. Sin embargo, este estudio concluye que se recomiendan futuros ensayos en pacientes con dislipidemia y con alto riesgo

cardiovascular, ya que ellos podrían ser más propensos a responder a los efectos cardioprotectores de este flavonoide^[109].

Con respecto a los efectos adversos observados por los pacientes el 50% de estos señalaron presentar algún malestar luego de 15 días de tratamiento con la planta. El principal efecto adverso descrito durante el tratamiento fue aumento de la diuresis. Dentro de los usos populares de *B. forficata*, destaca el efecto como diurético^[57, 60] el que sería atribuido a los flavonoides presentes en la planta. Los flavonoides producirían una estimulación del flujo sanguíneo regional o vasodilatación inicial a nivel renal o podría explicarse por la inhibición de la reabsorción tubular de agua y aniones, con el resultado en ambos casos de diuresis^[110]. También los flavonoides podrían actuar a nivel glomerular —más que en el túbulo—, provocando un aumento de la circulación renal e incrementando así la tasa de filtración glomerular y la formación de orina primaria ^[111]. Este efecto podría ser beneficioso en pacientes hipertensos, sin embargo, dentro de la muestra del estudio una gran cantidad de pacientes tenía esta patología, y no se observaron cambios en la presión arterial. Para la trigonelina, se le ha descrito efectos sobre la enzima convertidora de angiotensina, evidenciándose una disminución de la presión arterial diastólica y presión media en ratas diabéticas^[72].

Las otras reacciones adversas registradas por los pacientes no se encuentran referidas en literatura. Los calambres descritos por los pacientes pueden ser a causa del efecto diurético de la planta, sin embargo, dentro de la muestra en estudio habían hipertensos con tratamiento diurético, pero aquellos que presentaron estos malestares no tenía prescrito este tipo de medicamento. Con respecto a las alergias, se observó que eran tipo rash cutáneo, la cual se puede evidenciar en personas que consumen algún tipo de planta. Los efectos gastrointestinales observados, en este caso la pirosis, pueden ser atribuidos al tipo de alimentación o a la misma enfermedad y no necesariamente a la planta.

Este tipo de información es importante, ya que por lo general no se observan o reportan efectos adversos de plantas medicinales, ya que se piensa que por ser natural no es tóxico. Se debe pensar que la planta, al igual que un medicamento, puede generar modificaciones en el organismo. Es importante recalcar a la población este tipo de información, ya que un gran porcentaje de la población chilena consume este tipo de terapia y se desconocen los efectos adversos que pueden generar.

En general *B. forficata* a pesar de tener varios compuestos fitoquímicos es una planta de baja toxicidad ^[103], segura para ser utilizada como agente terapéutico, sin embargo, no puede ser usada de manera indiscriminada, ni en general ninguna planta y su consumo debe ser supervisada por algún profesional del área de la salud.

Es fundamental educar a la población sobre el uso adecuado de las plantas, la mayoría de la población consume plantas medicinales sin saber su correcto uso y sin consultar a su médico o a un farmacéutico, desconociendo que pueden generar efectos perjudiciales para la salud si no se emplea de manera correcta^[112].



XI.-CONCLUSIONES

Según los resultados del estudios, *B. forficata* posee un efecto hipoglicemiante, sin embargo este efecto podría ser de utilidad en pacientes que se encuentran durante los primeros estadios de la enfermedad como en prediabetes o en aquellos con diagnóstico reciente de diabetes mellitus pero se requieren del desarrollo de nuevos estudios clínicos para dilucidar estos resultados.

La muestra del estudio, en general, tiene un mal control de su enfermedad, sin adherencia terapéutica y sin hábitos de vida saludable, en especial dieta y ejercicio fundamentales para el correcto control de la enfermedad. Es preocupante ya que las expectativas de vida para este tipo de población disminuyen considerablemente por el riesgo de presentar complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares.

A pesar que se observó una reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada, el infuso de *B.forficata* podría ser utilizado como terapia complementaria al tratamiento farmacológico en pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, ya que en ellos se podrían observar los efectos terapéuticos del infuso. Este efecto se puede potenciar si se acompaña con un estilo de vida saludable, especialmente con una dieta de bajo índice glucémico.

Sería recomendable investigar sobre las otras propiedades farmacológicas que podría tener esta planta especialmente sobre el perfil lipídico, no sólo enfocado a la disminución de colesterol total o triglicéridos, sino también sobre el colesterol LDL, el cual es el responsable de las complicaciones cardiovasculares, abriendo la posibilidad de que esta planta pueda ser utilizada para el tratamiento de otras patologías crónicas.

Se aconseja a futuro seguir realizando estudios clínicos con *B.forficata* empleando una mayor cantidad de población y por un periodo prolongado de tiempo para poder evidenciar mejor el efecto terapéutico y para poder determinar los factores que pudiesen influir en el efecto hipoglicemiante de la planta.

XII.- BIBLIOGRAFIA

Uncategorized References

1. Rios, M.G.d.I., *Diabetes Mellitus*. Segunda ed. 2003, Santiago. Chile: Fundación de investigación y perfeccionamiento médico. 404.
2. Dan L. Longo, L.J., Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18 ed. Vol. 2. 2012, México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana
3. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S14-80.
4. Shukia, R., et al., *Medicinal plants for treatment of diabetes mellitus*. Indian J Clin Biochem, 2000. **15**(Suppl 1): p. 169-77.
5. Robert W. Allen, E.S., William L. Baker et al *Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*. Annals of family medicine 2013. **11**(5).
6. Salud, M.d., *Medicamentos herbarios tradicionales*. 2009, Santiago
7. Lino Cde, S., et al., *Antidiabetic activity of Bauhinia forficata extracts in alloxan-diabetic rats*. Biol Pharm Bull, 2004. **27**(1): p. 125-7.
8. Lemus I, G.R., Delvillar E, Knop G., *Hypoglycaemic Activity of Four Plants Used in Chilean Popular Medicine*. Phytother Res, 1999 **13**(2): p. 91-4.
9. Pepato M, K.A., Baviera A, Kettelhut I, Vendramini R, Brunetti I, *Anti-diabetic activity of Bauhinia forficata decoction in streptozotocin-diabetic rats*. J Ethnopharmacol 2002. **81**: p. 191-97.
10. Toloza -Zambrano Pamela , A.M., Fernández Pola *Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de Bauhinia forficata subsp. pruinosa y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos*. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, 2015. **14** (1): p. 21- 32.
11. Salud, O.M.d.I. *Enfermedades No Transmisibles*. 2015 [cited 2015 31 de Mayo]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>.
12. G, A.M., *El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular*. Boletín de la Escuela de Medicina 2005. **30**(1): p. 25-30.
13. al., L.R.e., *Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida* Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(5): p. 525.e1-e64.
14. Robles, J.C.L., *Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica*. An Fac med. , 2013. **74**(4): p. 315-20.
15. *Metabolismo de los carbohidratos* [cited 2015 20 de julio]; Available from: http://gan-bcn.com/gfx/el_metabolismo_de_los_hidratos_de_carbono.pdf.

16. DIANA P. DÍAZ HERNÁNDEZ, L.C.B.H., *¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular?* IATREIA, 2002. **15**(3).
17. Hall, G., *Tratado de fisiología médica* 12ª ed. 2011, España: S.A. ELSEVIER. 1112
18. D.A. de Luis, E.R., *Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas*. Semergen 2013. **39**(1): p. 34-40.
19. Florez, J., *Farmacología Humana* 6ta edición ed. 2014, España: ELSEVIER MASSON 1216.
20. L.; A.M.B., *Rol de las incretinas*. Rev Hosp Clin Univ Chile, 2012. **23**: p. 213-8.
21. Montanya, E., *El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes*. 2007 Madrid Gráficas Monterreina 154.
22. Federation, I.D., *IDF Diabetes Atlas*, Sixth, Editor. 2013.
23. Stewart, G.L., *Diabetes mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico*. Medwave 2009. **9**(12).
24. Salud, M.d., *ENCUESTA NACIONAL DE SALUD. CHILE 2009-2010*. 2010.
25. Estadísticas, I.N.d., *INE. Estadística demográfica vital. Chile: Instituto Nacional de Estadísticas*. 2011.
26. DEIS, *Esperanza de vida al nacer (en años), según sexo, por quinquenios comprendidos entre los años 1950 y 2025*, M.d. Salud, Editor. 2004, Instituto Nacional de Estadísticas, Proyecciones y Estimaciones de Población. : Santiago
27. Bravo, J.J.M., *Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento*. SEMERGEN 2001. **27**: p. 132-145.
28. C, J.A.F., *Nefropatía Diabética: Fisiopatología, Diagnóstico, Evolución Clínica Y Epidemiología*. Rev. Med. Clin. Condes 2009. **20**(5): p. 639 - 650.
29. Lars Rydén , P.J.G., Stefan D. Anker et al., *Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes*. Rev Esp Cardiol 2014. **67**(2): p. 136 e1-e56.
30. Campuzano-Maya Germán, L.-S.G., *La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes*. Medicina & Laboratorio 2010. **16**(5): p. 6.
31. al., E.Á.S.T.M.G.C.E.C.R.e., *Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones*. Rev Cubana Endocrinol[online], 2009. **20**(3): p. 141-151.
32. Salud, M.d., *Guía Clínica 2010 Diabetes Mellitus tipo 2*. 2010.
33. al., R.G.J.e., *Consenso de Prediabetes. Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)*.
34. Clearinghouse, N.D.I., *Insulin Resistance and Prediabetes*.
35. Macisaac, R.J. and G. Jerums, *Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. Heart Lung Circ, 2011. **20**(10): p. 647-54.
36. CONSUMO, M.D.S.Y., *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. 2008.

37. Dra. Tania Alfaro M. , E.N.D.S., Soc. Isabel Matute W., Ing. Fabiola Rosso C. , Soc. Fernando Soto V. , Dra. Clelia Vallebuona S., Dra. Pilar Vicuña P., *Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT)*, D.d.E.e.l.e.S. (DEIS), Editor. 2011.
38. José Abellán Alemán, P.S.d.B.A., Enrique J. Ortín Ortín, *Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular*

Sociedad Española de Hipertensión . Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial
Sociedades Autonómicas de Hipertensión SEH - LELHA.

39. FJ, L.G., *Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria*. Medicina de Familia 2008. **8**(2): p. 42-55.
40. Alejandro Roldán Vences , G.O.C.E.A.R.V., *Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 2011. **54**(1).
41. Francisca Eyzaguirre C , E.C., *Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico*. Rev Méd Chile 2006. **134**: p. 239-250.
42. M. Jansa, M.V., *Importancia del cumplimiento terapéutico en la diabetes mellitus*. Av Diabetol. , 2009. **25**: p. 55-61.
43. Marta M. Pisano González, A.G.P., *La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica*. Enferm Clin., 2014. **24**(1): p. 59-66.
44. Orueta R., T. P., and G.-C. R.M, *Cumplimiento terapéutico*. Semergen, 2008. **34**(5): p. 235-43.
45. Tatiana Dilla, A.V., Luis Lizan y Jose´ Antonio Sacristán, *Adherencia y persistencia terapeutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora*. Aten Primaria, 2009. **41**(6): p. 342-348.
46. Figuera, M.d.I., *Métodos de medida del cumplimiento terapéutico en la diabetes tipo 2*. Hipertens riesgo vasc, 2012. **29**(Supl 1): p. 14-19.
47. Bodeker, G. and F. Kronenberg, *A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine*. Am J Public Health, 2002. **92**(10): p. 1582-91.
48. Salvador Cañigüeral , E.D.A.L.B., *Plantas Medicinales y Fitoterapia: ¿Indicadores de Dependencia o Factores de Desarrollo?* Lat. Am. J. Pharm. , 2003. **22**(3): p. 265-78.
49. MARCIA AVELLO L., I.C.F., *Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile*. Rev Med Chile, 2010. **138**: p. 1288-1293.
50. Bauer, R., *Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: Can acceptable drug standards be achieved?* Drug Information Journal, 1998. **32**(1): p. 101-110.
51. Soares, P.K. and I.S. Scarminio, *Multivariate chromatographic fingerprint preparation and authentication of plant material from the genus Bauhinia*. Phytochem Anal, 2008. **19**(1): p. 78-85.

52. Liang, Y.Z., P. Xie, and K. Chan, *Quality control of herbal medicines*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004. **812**(1-2): p. 53-70.
53. Clifford J Bailey, C.D., *Traditional Plant Medicines as Treatments for Diabetes*. Diabetes care, 1989. **12**(8): p. 553-564.
54. Chang, C.L., et al., *Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 378657.
55. Cechinel Filho, V., *Chemical composition and biological potential of plants from the genus Bauhinia*. Phytother Res, 2009. **23**(10): p. 1347-54.
56. Gonzalez-Mujica F, M.N., Marquez AH, Capote-Zulueta J. , *Effects of Bauhinia megalandra aqueous leaf extract on intestinal glucose absorption and uptake by enterocyte brush border membrane vesicles*. Fitoterapia 2003. **74**(1-2): p. 84-90.
57. Schrickel Solveig, B.M., *La salud en nuestras manos. Plantas medicinales en Chile, riqueza natural y científica*. 2 edición ed. 2010, Concepcion, Chile.
58. Jorge Alonso, C.D., *Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases Científicas para su Aplicación en Atención Primaria de la Salud*. 1a edición ed. 2015, Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos. 664.
59. Gamero, J.C., *Revisión de Género Bauhinia (cercidiae, caesalpiniodea, fabaceae) para la argentina*. Revista del instituto de botanica darwinion, 1986. **26**((1-4)): p. 527-557.
60. Orlando Muñoz, M.M., Tatiana Wilkomirsky, *Plantas medicinales de uso en Chile: química y farmacología*. 2° ed. 2004, Santiago: Editorial Universitaria.
61. alma, L.b.d. *Pata de vaca*. Available from: <http://www.boticadelalma.cl/ficha-planta/88/Pata-de-Vaca>.
62. Miyake;, E.T., G. Akisue;, and M.K. Akisue, *Caracterização farmacognóstica da pata-de-vaca Bauhinia forficata Link*. Rev. bras. farmacogn 1986. **1**(1).
63. Karina Luize da Silva, V.C.F., *Plantas do Gênero Bauhinia: COmposição química e potencial farmacológico*. Quim. Nova, 2002. **25**(3): p. 449-454.
64. Lidiane da Silveira Farias, A.S.L.M., *LC/ESI-MS method applied to characterization of flavonoids glycosides in B. forficata subsp.pruinosa*. Quim. Nova, 2014. **37**(3): p. 483-486.
65. Chua, L.S., *A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities*. J Ethnopharmacol, 2013. **150**(3): p. 805-17.
66. Sharma, S., et al., *Rutin : therapeutic potential and recent advances in drug delivery*. Expert Opin Investig Drugs, 2013. **22**(8): p. 1063-79.
67. Zheng, X.Q. and H. Ashihara, *Distribution, biosynthesis and function of purine and pyridine alkaloids in Coffea arabica seedlings*. Plant Science, 2004. **166**(3): p. 807-813.
68. Kappel, V.D., et al., *Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle*. J Pharm Pharmacol, 2013. **65**(8): p. 1179-86.

69. JL, O., *Desarrollo de un producto fitoterapéutico estandarizado en base a extracto de Bauhinia candicans Benth y evaluación de su efecto hipoglicemiante en un modelo de ratas diabéticas*. 2010, Universidad de Concepción: Concepción, Chile.
70. Lang, R., et al., *Urinary N-methylpyridinium and trigonelline as candidate dietary biomarkers of coffee consumption*. Mol Nutr Food Res, 2011. **55**(11): p. 1613-23.
71. Zhou, J.Y. and S.W. Zhou, *Protection of trigonelline on experimental diabetic peripheral neuropathy*. Evid Based Complement Alternat Med, 2012. **2012**: p. 164219.
72. Hamden, K., et al., *Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on key enzymes related to diabetes and hypertension, beta-cell and liver function*. Mol Cell Biochem, 2013. **381**(1-2): p. 85-94.
73. Olthof, M.R., et al., *Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on incretin hormones*. Nutr Metab (Lond), 2011. **8**: p. 10.
74. *Alholva Homeosor (Trigonella foenum-graecum L.)*. 25-05-2014].
75. Silva, F.R., et al., *Acute effect of Bauhinia forficata on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats*. J Ethnopharmacol, 2002. **83**(1-2): p. 33-7.
76. Vasconcelos F, S.S., Garófalo M, Guimarães LFL, Giglio JR. , *Insulin-like effects of Bauhinia forficata aqueous extract upon Tityus serrulatus scorpion envenoming*. Journal of Ethnopharmacology, 2004. **95**(2-3): p. 385-92.
77. da Cunha, A.M., et al., *Hypoglycemic activity of dried extracts of Bauhinia forficata Link*. Phytomedicine, 2010. **17**(1): p. 37-41.
78. V., B., *Efecto hipoglicemiante de extracto fluido de B candicans en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina*, in *Proyecto Fondecyt regular N° 1030263*. Universidad Austral de Chile.
79. Fuentes, O., P. Arancibia-Avila, and J. Alarcon, *Hypoglycemic activity of Bauhinia candicans in diabetic induced rabbits*. Fitoterapia, 2004. **75**(6): p. 527-32.
80. Fuentes, O. and J. Alarcon, *Bauhinia candicans stimulation of glucose uptake in isolated gastric glands of normal and diabetic rabbits*. Fitoterapia, 2006. **77**(4): p. 271-5.
81. al., F.d.S.M.e., *Hypoglycemic activity of two Brazilian Bauhinia species: Bauhinia forficata L. and Bauhinia monandra Kurz*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2007. **17**(1): p. 08-13.
82. de Sousa, E., et al., *Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-(alpha)-dirhamnoside from Bauhinia forficata leaves*. J Nat Prod, 2004. **67**(5): p. 829-32.
83. Russo, E.M., et al., *Clinical trial of Myrcia uniflora and Bauhinia forficata leaf extracts in normal and diabetic patients*. Braz J Med Biol Res, 1990. **23**(1): p. 11-20.
84. Moraes E, et al., *Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus Tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de Bauhinia forficata Link*. Conscientiaesaúde 2010. **9**(4): p. 569-74.
85. CDC. *El índice de masa corporal para adultos*.

86. Organization, W.H. *BMI classification*. 10-06-2015 [cited 2006].
87. Miguel Ángel Rodríguez Chamorro, E.G.-J., Pedro Amariles, *Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica*. Atención Primaria 2008. **40**(8): p. 413-7.
88. Marlene Tobar, O.A., *Relación entre satisfacción usuaria y adhesividad al tratamiento y control de salud en usuarios diabéticos tipo 2*. Rev Chil Salud Pública 2012. **16**(2): p. 131-136.
89. Rojas., J.F.G.L.P.M.R.y.J.S., *Adherencia al tratamiento farmacológico y relación con el control metabólico en pacientes con DM2* Rev Chil Salud Pública, 2010. **14**(2-3): p. 238-270.
90. Bucay, J.W., *Las plantas medicinales y las ciencias. Una vision multidisciplinaria*. 1° ed. 2006, Mexico DF: INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL 587.
91. S, E.A., *Epidemiología de la obesidad en Chile*. REV. MED. CLIN. CONDES 2012. **23**(2): p. 117-123.
92. Lars Rydén , P.J.G., Stefan D. Anker et al. , *Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes*. Rev Esp Cardiol, 2014 **27**(2): p. 136.e1-e56.
93. Manan, M.M., *Interplay between Oral Hypoglycemic Medication Adherence and Quality of Life among Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. J Clin Diagn Res. , 2014. **8**(12): p. JC05-JC09.
94. Elena del Olmo González, M.C.P., Susana Aguilera Gumpert, *Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2*. IT del Sistema Nacional de Salud, 2008. **32**(1): p. 1-16.
95. Loya AM, G.-S.A., Rivera JO, *Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study [abstract]*. Drugs Aging, 2009. **26**(5): p. 423-36.
96. al., R.A.-R.e., *Evaluation of potential drug- herb interactions among a group of Palestinian patients with chronic diseases*. Complementary and Alternative Medicine, 2015. **15**(221): p. 5.
97. Luengo, M.T.L., *Plantas medicinales*. Ámbito farmacéutico Fitoterapia, 2008. **27**(4).
98. Papaetis, G.S., *Incretin-based therapies in prediabetes: Current evidence and future perspectives*. World J Diabetes, 2014. **5**(6): p. 817-34.
99. Yagi, S., et al., *Predictive Factors for Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Metab J, 2015. **39**(4): p. 342-7.
100. Nomiyama, T., et al., *Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **95**(2): p. e27-8.

101. *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*. 8 edition ed.: McGraw Hill Medical
102. *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*.
103. Marjori Leiva Camparoto, R.d.O.T., Mário Sérgio Mantovan, *Effects of Maytenus ilicifolia Mart. and Bauhinia candicans Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells*. Genetics and Molecular Biology, 2002. **25**(1): p. 85-89.
104. Camparoto, M.L., et al., *Effects of Maytenus ilicifolia Mart. and Bauhinia candicans Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells*. Genetics and Molecular Biology, 2002. **25**(1): p. 85-89.
105. Ilavenil, S., et al., *Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells*. Phytomedicine, 2014. **21**(5): p. 758-65.
106. Hamden, K., et al., *Inhibition of key digestive enzymes related to diabetes and hyperlipidemia and protection of liver-kidney functions by trigonelline in diabetic rats*. Sci Pharm, 2013. **81**(1): p. 233-46.
107. Habtemariam, S., *Antihyperlipidemic components of Cassia auriculata aerial parts: identification through in vitro studies*. Phytother Res, 2013. **27**(1): p. 152-5.
108. Sun, X., et al., *Effects of quercetin derivatives from mulberry leaves: Improved gene expression related hepatic lipid and glucose metabolism in short-term high-fat fed mice*. Nutr Res Pract, 2015. **9**(2): p. 137-43.
109. Sahebkar, A., *Effects of Quercetin Supplementation on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2015: p. 0.
110. Hailu, W. and E. Engidawork, *Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanol extracts of Ajuga remota Benth (Lamiaceae) leaves in mice*. BMC Complement Altern Med, 2014. **14**: p. 135.
111. LUENGO, M.T.L., *Plantas medicinales con acción diurética*. Ambito Farmaceutico Fitoterapia.
112. M. Vázquez Hernández , M.F.H.G.y.J.R.B., *Influencia de la medicina alternativa en el tratamiento antirretroviral de gran actividad . . Farm Hosp. , 2009. 33*(1): p. 31-6.

Nombre:	
Dirección:	RUT:
Teléfono fijo :	Teléfono celular:
Correo electrónico:	Horario:



ANEXO N° 1: FICHA DE SEGUIMIENTO

INFORMACION DEMOGRAFICA			
Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
Peso (kg)	Talla(cm)	IMC:	
Escolaridad: <input type="checkbox"/> Básico <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Técnico <input type="checkbox"/> Universitario			
Ocupación:			

DIABETES		
MEDICAMENTOS	DOSIS/FRECUENCIA	TIEMPO
<input type="checkbox"/> Metformina		
<input type="checkbox"/> Glibenclamida		
<input type="checkbox"/> Insulina		
___ NPH		
___ Cristalina (rápida)		

ADHERENCIA Morisky-Green-Levine		
PREGUNTAS	SI	NO
1) ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?		
2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?		
3) Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar los medicamentos?		
4) Si alguna vez se siente mal, ¿deja usted de tomar sus medicamentos?		
Puntaje	Resultado	

Se considera cumplidor al paciente que contesta correctamente las cuatro preguntas.

ESTILO DE VIDA

HÁBITOS ALIMENTICIOS Y DEPORTE	
¿Tiene alguna dieta alimentaria especial? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____ Se controla con nutricionista Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Usa algún tipo de endulzante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Realiza habitualmente alguna actividad física? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____ ¿Frecuencia? <input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Semanal <input type="checkbox"/> Ocasional
Comentario :	Comentario

CONSUMO DE SUSTANCIAS		
Tabaco Consume <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuánto? : _____ <input type="checkbox"/> Historia de uso de tabaco <input type="checkbox"/> Intentos de dejar el tabaco	Alcohol Consume <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuánto? _____	Cafeína Consume <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuánto? _____
Comentario	Comentario	Comentario

HIERBAS MEDICINALES	
Toma alguna planta medicinal <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Cuáles?	¿Y para qué las utiliza?
¿Dónde las obtiene o compra? <input type="checkbox"/> Hierbería <input type="checkbox"/> Farmacia <input type="checkbox"/> Supermercado <input type="checkbox"/> Calle <input type="checkbox"/> Otras	¿Dónde obtiene la información de las plantas que utiliza? ¿Qué opinión tiene de las plantas medicinales?

OTRAS COMORBILIDADES	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
<input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> Hipotiroidismo <input type="checkbox"/> EPOC , LCFA <input type="checkbox"/> Otras: _____	

FARMACOTERAPIA DE OTRAS ENFERMEDADES		
MEDICAMENTOS	DOSIS/FRECUENCIA	TIEMPO

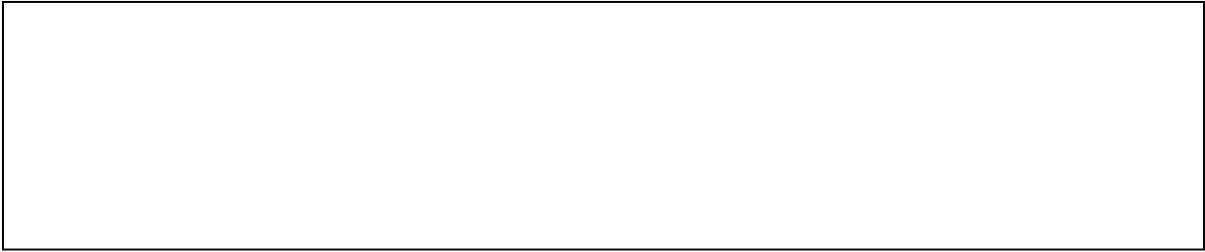
Comentarios

HOJA DE SEGUIMIENTO

NOMBRE: _____

EXAMENES DE CONTROL CESFAM		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Exámenes	Valor	Fecha	
Hb1Ac			
Perfil lipídico			
Triglicéridos (mg/dl)			
Colesterol total (mg/dl)			
Colesterol LDL (mg/dl)			
Colesterol HDL (mg/dl)			
Hb / Hematocrito			
Antecedentes de problemas hematológicos		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

CONTROL TERAPIA							
EXAMENES	1° Día	1 mes	2mes	3 mes	4 mes	5 mes	6 mes
FECHAS							
Glicemias (mg/dL)							
	<input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Ayuno						
Hb1Ac		-----		-----	-----		
Colesterol total		-----		-----	-----		
Triglicéridos		-----		-----	-----		
Presión Arterial							
Peso							





RECORDAR

- No debe dejar de tomar su tratamiento habitual para su Diabetes.
- No debe dejar de asistir a sus controles médicos .
- Si consume pata de vaca o alguna otra planta, por favor debe dejar de tomar .
- Si desea dejar el estudio por favor comunicarse con el investigador responsable.
- Si ha presentado algún malestar o problema por favor .

Para cualquier consulta favor contactar a:

QF Pía Córdova M
QF. Felipe Morales
Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción
LU-VI 9:00-12:00 / 15:00-17:00
Teléfono : 041-2203356
Correo: piacordova@udec.cl

Colabora

Financia



Equipo de profesionales

Responsable:

Alterno:

QF. Felipe Morales L.
OF. Pía Córdova M.
QF. Pola Fernández R.
Dra. QF. Marcia Avello L.
QF. Jeanette Artillería M.
041-2203356
piacordova@udec.cl

Consultas al teléfono o correo:

¿Cómo preparo mi infusión de pata de vaca?

Evaluación del efecto Hipoglicemiante de Pata de Vaca



Facultad de Farmacia -
Universidad de Concepción

Proyecto FONIS SA12i2257



ANEXO N°3: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TITULO DEL PROTOCOLO: “Evaluación del efecto hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* Link en pacientes diabéticos descompensados”

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del estudio es evaluar la capacidad de disminuir los niveles de glucosa en la sangre (efecto hipoglicemiante) de infusos de *Bauhinia forficata* conocida popularmente como “pata de vaca”, administrados como tratamiento complementario en pacientes diabéticos tipo 2 descompensados.

¿Cómo se administrarán las hojas de pata de vaca?

Las hojas de pata de vaca serán administradas a la forma de infuso. El infuso es un preparado simple que a través de la utilización de agua caliente se extraen los compuestos que tienen algún efecto beneficioso para la salud. En este caso, el infuso se encuentra a la presentación de té, en donde cada bolsita contiene hojas molidas de pata de vaca. El preparado de pata de vaca serán distribuidas de manera gratuita a los voluntarios que participen en el estudio.

Para la preparación del infuso Ud. debe seguir las siguientes instrucciones. Debe hervir el agua en tetera o hervidor eléctrico. Una vez hervida el agua, debe dejar enfriar por unos minutos (temperatura ideal del agua entre 95-70°C). Luego incorporar la bolsita en la taza, agregar el agua y dejar reposar por 15 minutos. Los voluntarios beberán una taza de este infuso dos veces al día, después de las comidas (desayuno y once o cena).

¿Cuál es el efecto del infuso evaluado?

La pata de Vaca es un árbol cuyas hojas se usan en medicina popular con diferentes fines, principalmente como antidiabético por sus propiedades de disminuir los niveles de glucosa en la sangre (efecto hipoglicemiante) según diversos estudios. Esta acción es atribuida principalmente a compuestos químicos que están presentes en las hojas de este árbol.

¿Quién puede participar en este estudio?

Pueden participar personas de entre 30 y 80 años de edad, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que se encuentren descompensados (niveles de hemoglobina glicosilada mayores a 7%) y en tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales o tratamiento con insulina con buena adherencia a su tratamiento. Si el paciente posee otras patologías cardiovasculares como hipertensión arterial o dislipidemia, podrá participar de igual manera.

No podrán participar de este estudio mujeres embarazadas o con pretensión de embarazo a corto plazo, pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática o renal en cualquier grado sea aguda o crónica, pacientes en tratamiento actual con fármacos anticoagulantes y pacientes con diagnóstico de alguna alteración mental. Si usted ya consume pata de vaca debe dejar el tratamiento.

¿Por qué debiera yo considerar mi participación como sujeto de investigación en este estudio?

Su participación permitirá saber si el consumo regular de infusiones preparadas con las hojas de Pata de Vaca podría ser útil para disminuir sus niveles de glicemia y mejorar el control de su enfermedad.

Si decido participar en el estudio, ¿en qué consisten precisamente las evaluaciones y qué tipo de tratamientos o procedimientos me van a practicar?

El estudio consta de dos partes; la primera parte se deberá administrar el infuso de pata de vaca por un periodo de 3 meses. Luego, en la segunda parte, se realizara un seguimiento sin el infuso de pata de vaca con una duración mínima de 1 mes.

La duración del estudio es de mínimo 4 meses y máximo de 6 meses.

Las evaluaciones son mensuales y se realizarán en el centro de salud, CESFAM Dr. Víctor Manuel Fernández, en Concepción.

En cada control se obtendrá una muestra de sangre capilar mediante punción del dedo utilizando material estéril. Las muestras de sangre serán leídas por distintos equipos portátiles, los cuales entregarán información sobre su glicemia, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos), niveles de hemoglobina glicosilada (%HbA1c). Además, al inicio y final del estudio se registrará su talla, y en cada control se llevará un registro de su peso y presión arterial.

Además se le realizan preguntas sobre su adherencia al tratamiento farmacológico, sobre el estilo de vida y se notificara cualquier aparición de efectos indeseables.

¿Qué peligros podría experimentar en este estudio, y que harán los investigadores para reducir el riesgo de que éstos se presenten?

Este estudio no representa ningún peligro para los participantes, al tratarse de un tratamiento complementario, puesto que la cantidad administrada del infuso se ajusta a las dosis típicamente empleadas en la medicina tradicional. Sin embargo, para reducir al mínimo cualquier riesgo para el paciente, un Médico del centro de salud estará al tanto de cada procedimiento y evolución de los voluntarios. Además, el Químico Farmacéutico coordinador del estudio realizará el seguimiento de cada paciente y reportará cualquier hallazgo anormal al esperado, será evaluado por el médico encargado del estudio el cual decidirá si es adecuado suspender su participación del estudio.

Las hojas de la planta serán analizadas previamente para asegurar su calidad.

En cuanto a la toma de muestras biológicas (sangre), éstas serán obtenidas por personal capacitado, utilizando materiales de alta calidad y estériles, eliminando y minimizando al máximo los riesgos de contaminación. Lo que puede ocurrir en estas circunstancias es que la punción del dedo produzca un poco de dolor y/o sensación de ardor, lo cual es completamente normal en este tipo de procedimientos.

¿En qué podría este estudio beneficiar a otros?

Los resultados del estudio permitirán saber si el consumo de las hojas de pata de vaca como infuso, puede disminuir los niveles de glicemia a corto plazo y reducir el porcentaje de hemoglobina glicosilada (%HbA1c) a largo plazo, aportando a un mejor control de la Diabetes Mellitus tipo 2.

¿Cómo puede interferir este estudio con mis controles médicos habituales?

Este estudio no interfiere con la programación de sus controles médicos, los cuales se realizarán normalmente. Es probable que Ud. deba asistir al centro de salud con mayor frecuencia que la habitual para la recolección de datos clínicos de interés.

Una vez que haya ingresado como sujeto de estudio, ¿a quién tendría que dirigirme para averiguar más acerca del estudio?

Se debe comunicar con QF Pía Córdova o QF Felipe Morales al teléfonos: Celular **78751577**, teléfono fijo 041-2203356 o al correo piacordova@udec.cl.

Si decido no participar en este estudio, ¿qué me puede suceder?, ¿dejaré de recibir mi tratamiento?

La participación del estudio es de carácter voluntario, puede cambiar de opinión o retirarse de él en el momento en que lo desee. No hay necesidad de fundamentar su decisión.

Esta decisión no afectará la atención o el tratamiento que recibe habitualmente en el centro de salud.

Sin embargo, se le solicita encarecidamente que comunique a los teléfonos **celular 78751577**, teléfono fijo 041-2203356 o al correo piacordova@udec.cla la decisión de no participar del estudio.

Después que firme el documento, ¿quién lo guardará?

Los investigadores, QF Pía Córdova o QF Felipe Morales

NOMBRE Y FIRMA INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE



CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Evaluación del efecto hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* Link en pacientes diabéticos descompensados”

Después de entender los antecedentes expuesto en la hoja de información al paciente, he decido de manera voluntaria aceptar mi participación en el proyecto de investigación por lo cual, dejo fe y constancia en esta hoja.

DATOS DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y RUT INVESTIGADOR:

R.U.T: FIRMA:

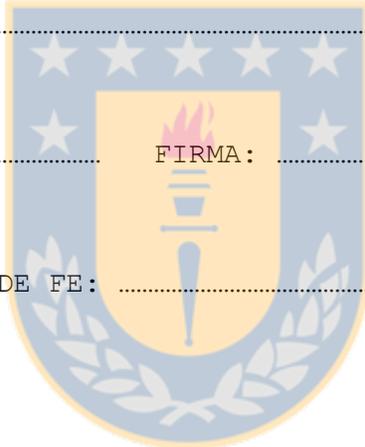
NOMBRE Y RUT DEL MINISTRO DE FE: R.U.T:

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE PACIENTE:

RUT Y FIRMA:

FECHA:/...../.....



ANEXO N°4: RENDIMIENTO DE EXTRACCIÓN

Rendimiento de extracción: $\frac{\text{gramos de extracto seco (g)} \times 100}{\text{gramos de hoja seca molida (g)}}$

