

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACION PARA OPTAR AL  
TITULO DE LICENCIATURA EN QUÍMICA-FARMACÉUTICA**



**TITULO:** Hipoglicemia como reacción adversa por el uso de Glibenclamida 5mg en pacientes de 50 a 70 años que presentan Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, durante el periodo Agosto- Noviembre, 2010.

**Autores:** Bra. Denya Scarleth Jaen Vanegas.  
Br. Jahder José Dávila Dávila.

**Tutora:** Lic. Yannet Mora Vargas.  
Químico- Farmacéutico.

Managua, Febrero 2011.

**DEDICATORIA.**

- A Dios por ser el creador y dador de la vida.
- A nuestras madres, Lic. Elba María Dávila e Ing. Olga María Vanegas, por que han sido el soporte desde nuestra niñez hasta el momento, brindándonos consejos y animándonos a seguir adelante.

Los autores.

## **AGRADECIMIENTO.**

- A Dios por habernos dado la vida, salud, inteligencia y sabiduría para guiarnos y realizar este trabajo.
- A nuestras madres por inculcarnos valores, al igual por apoyarnos.
- A nuestros docentes por haber mostrado el interés en que adquiriéramos conocimientos para ser profesionales exitosos.
- A nuestra tutora: Lic. Yannet Mora por haber brindado el tiempo y la dedicación a este trabajo de investigación.
- Dr. Alvaro López: por haber dado la accesibilidad a los registros del Hospital Antonio Lenin Fonseca, para realizar el estudio.

Los autores.

Managua, 08 de Febrero del 2010

Tribunal Examinador Licenciatura en Química–Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua. Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: **Hipoglicemia como reacción adversa por el uso de Glibenclamida 5mg en pacientes de 50 a 70 años que presentan Diabetes Mellitus tipo 2, ingresados en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, durante el periodo Agosto- Noviembre, 2010.** Desarrollado en la temática de farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2010, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de la **Bra. Denya Scarleth Jaen Vanegas** y el **Br. Jahder Jose Davila Davila** estudiantes de esta Universidad.

En este Seminario Monografico se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad de **Glibenclamida 5mg** al momento de ser utilizada, verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de estas..

La dedicación de los autores durante el período de elaboración de esta investigación, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

atentamente:

---

*Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas*

*Tutora*

## **RESUMEN**

La Hipoglicemia al uso de Glibenclamida 5mg, es la principal reacción adversa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, influyendo factores tales como: Edad, Insuficiencia Renal Crónica y pobre ingesta de alimentos.

En nuestro país el ministerio de salud no cuenta con una dirección de farmacovigilancia que permita tener un registro de las reacciones adversa que presentan los pacientes por el uso de medicamentos, de aquí nace la importancia de este estudio, debido a que es un instrumento que aporta información objetiva y científica sobre la seguridad de los medicamentos.

El objeto de estudio es “Evaluar la Hipoglicemia causada por Glibenclamida 5mg, en pacientes de 50 a 70 años que presentan Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, durante el periodo Agosto – Noviembre 2010”.

Es un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, con un universo de 105 expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con una población de 49 pacientes tratados con Glibenclamida 5mg y una muestra de 17 paciente entre la edad de 50-70 años que presentaron Hipoglicemia como reacción adversa. Donde se identifico que el 35% (17) de los pacientes presentaron Hipoglicemia.

A manera de conclusión la Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5mg, manifiesta un mayor índice cuando esta asociada a factores de riesgos como: Edad, Insuficiencia renal crónica y pobre ingesta de alimentos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, para lo cual se recomienda, que el medico y la enfermera vigilen los valores séricos de glucemia atreves de la realización de glucotest, en las consultas de las unidades de salud a todos lo pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, tratados con Glibenclamida 5mg.

# INDICE

<b>CONTENIDO.</b>	<b>Pag.</b>
<b>APARTADO I. GENERALIDADES.</b>	
1.1. Introducción.....	1
1.2. Antecedentes.....	2
1.3. Justificación.....	3
1.4. Planteamiento del problema.....	4
1.5. Objetivos.....	5
1.6. Hipótesis.....	6
<b>APARTADO II. MARCO TEORICO.</b>	
2.1. Farmacovigilancia.....	7
- Concepto.....	7
2.2. Reacción Adversa a Medicamentos.....	9
- Concepto.....	9
- Clasificación.....	9
2.3. Diabetes Mellitus.....	11
- Definición.....	11
- Clasificación.....	11
- Diábetes mellitus tipo 1.....	12
- Diábetes mellitus tipo 2.....	12
- Epidemiología.....	13
- Factores de Riesgo.....	13
- Diagnostico.....	14
- Fisiopatología.....	17
- Tratamiento.....	19

2.4. Glibenclamida.....	33
- Indicación.....	33
- Dosificación.....	35
- Posología.....	35
- Mecanismo de Acción.....	35
- Farmacocinética.....	38
- Farmacodinamia.....	40
- Efectos adversos.....	42
- Precauciones.....	42
- Contraindicaciones.....	43
- Interacciones.....	43
- Intoxicación.....	45
2.5 Hipoglicemia.....	46
- Manifestaciones clínicas.....	48

### **APARTADO III. DISEÑO METODOLOGICO.**

3.1. Tipo de Estudio.....	51
3.2. Descripción del Ámbito de Estudio.....	51
3.3. Universo y Muestra.....	51
3.4. Variables.....	52
3.5. Materiales y Método.....	54

### **APARTADO IV.**

4.5. Resultados.....	55
4.6. Análisis y Discusión de Resultados.....	56

## **APARATADO V.**

5.1. Conclusiones.....	62
5.2. Recomendaciones.....	63

**APARTADO I.**  
**GENERALIDADES**

## **1.1. INTRODUCCIÓN.**

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evolución, comprensión y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados; es deber del profesional farmacéutico realizarla, debido a que es el encargado de garantizar no solo la eficiencia de los medicamentos sino también de su seguridad.

En nuestro país no se realiza la farmacovigilancia aunque existe esta normativa; debido a esto es compleja la detección de las reacciones adversas, las cuales son aquellas que se presentan a dosis normales, en pautas e indicaciones adecuadas.

La Glibenclamida 5mg, es el hipoglicemiante oral más utilizado en nuestro país, para el tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2; la Hipoglicemia es una de sus reacciones adversas más frecuentes del 1 al 2% de quienes la usan según informes del boletín de Acción internacional por la salud (AIS), No 34. Esta reacción adversa suele ser relevante, y los pacientes requieren de atención secundaria.

El presente estudio pretende Evaluar la Hipoglicemia causada por Glibenclamida 5mg, en pacientes de 50 a 70 años que presentan diabetes mellitus tipo 2, atendido en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, durante el periodo Agosto-Noviembre 2010.

## **1.2. ANTECEDENTES.**

En Nicaragua no existen estudios directamente relacionados con los objetivos planteados, pero si cuenta con un trabajo monográfico que aborda la Hipoglicemia por el uso de hipoglucemiantes orales.

Br. Zapata Tania, Br. García Raymundo; 2009, Hipoglicemia por el uso de Fármacos Hipoglucemiantes Orales en pacientes mayores de 45 años ingresados en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Junio 2009, con el objetivo general, "Evaluar la Hipoglicemia como Reacción Adversa en el uso de Hipoglucemiantes Orales en pacientes mayores de 45 años, ingresados en el Hospital Antonio Lenin Fonseca en la ciudad capital de Managua Enero-Junio 2009"; el estudio es descriptivo, retrospectivo de corte transversal; la principal conclusión del estudio fue: La edad, los años de evolución de la diabetes, el fármaco utilizado, así como las patologías asociadas a los pacientes estudiados, son factores que favorecieron la aparición de la Hipoglicemia como reacción adversa medicamentosa al uso de Hipoglucemiantes orales lo que confirma el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Internacionalmente no existen estudios que se relacionen con el tema ni con los objetivos planteados. Dado a que las investigaciones giran en torno a la patología (diabetes), o grupo farmacológico.

### **1.3. JUSTIFICACION.**

La detección y el registro de las reacciones adversas por el uso de Glibenclamida 5mg, es fundamental para disminuir las complicaciones y prevenir secuelas que puedan producirse a mediano y largo plazo, en los pacientes que están bajo este tratamiento, utilizado en la Diabetes Mellitus tipo 2, para controlar los niveles glucémicos. Siendo la Hipoglicemia su principal reacción adversa y esta se puede manifestar en mayor índice cuando se asocia con factores de riesgo.

La necesidad de vigilar los efectos medicamentosos esta contemplada en la política Nacional de medicamentos en Nicaragua, aunque en las unidades de salud no existe un registro de las reacciones adversas provocadas por fármacos. Estudios como este, resaltan importancia significativa para las autoridades de salud, y la necesidad existente en que los médicos notifiquen las reacciones adversas medicamentosas en los perfiles farmacológicos, cuando estas se presentan, para luego ser evaluadas y conocer las causas que las originan.

El estudio pretende valorar la aparición de Hipoglicemia en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2, tratados con Glibenclamida 5mg, este brinda información objetiva y científica sobre la seguridad de Glibenclamida 5mg; beneficia directamente a los miembros del Comité de Uso Racional de Insumos Médicos (CURIM), ya que entre sus funciones está, vigilar que los trabajadores de la salud reporten las reacciones adversas medicamentosas; contribuyendo a mejorar el sistema de farmacovigilancia y el uso racional de medicamentos. La investigación servirá como antecedentes para futuros estudios que brinden información actualizada sobre el problema en planteado.

#### **1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los pacientes tratados con Glibenclamida 5mg están propensos a presentar Hipoglicemia como reacción adversa medicamentosa.

¿Cuáles son los factores que inciden en la manifestación de la Hipoglicemia causada por Glibenclamida 5mg en pacientes 50-70 años que presentan Diabetes Mellitus tipo 2 atendido en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de Agosto-Noviembre del 2010?

## **1.5. OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Evaluar la Hipoglicemia causada por Glibenclamida 5mg, en pacientes de 50 a 70 años que presentan diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, durante el periodo Agosto – Noviembre 2010.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Describir las características generales de los pacientes, que presentan Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca.
- Determinar el número de pacientes que presentaron Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5 mg.
- Identificar los factores de riesgo que conllevan a la aparición de Hipoglicemia como reacción adversa medicamentosa, por el uso de Glibenclamida 5mg.

## **1.6. HIPOTESIS.**

La Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5mg, manifiesta un mayor índice cuando está asociada a factores de riesgos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Agosto-Noviembre 2010.

**APARTADO II.**  
**MARCO TEÓRICO.**

## 2.1. FARMACOVIGILANCIA

Es importante que cada país cuente con un sistema de Farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacional, esto ha permitido detectar reacciones adversas a medicamentos que están siendo administrados a los pacientes o vendidos en el mercado, sin embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento como por ejemplo indicaciones y contraindicaciones.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son frecuentes en cualquier patología, e incluso puede llevarlo a la muerte, para prevenir este tipo de reacciones y reducir los efectos nocivos para las personas y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de medicamentos.

De acuerdo con la definición establecida por la Organización Mundial de La Salud (OMS) en el año 2004, La Farmacovigilancia (ó Vigilancia de Medicamentos) es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar, y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de detectar nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.

“Los medicamentos son venenos útiles”, de esta manera tan simple como efectiva describe el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nóbel de medicina, las dos caras indivisibles de todos los medicamentos: capaces de aliviar enfermedades, pero también de causar daño si concurren circunstancias que lo favorezcan.

La evolución farmacológica después de la segunda guerra mundial permitió grandes avances en el tratamiento de enfermedades, que antes era inevitable evitar la muerte, o algún problema de por vida. Desde entonces la preocupación de la organización mundial de la salud (OMS), y los organismos sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que lo utilizan.

Entre las reacciones adversas de los medicamentos, hay muchas que no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados, si las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo clínico en características como: edad, sexo, enfermedades. En nuestro país aun no contamos con un centro de Farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales.

Algunos ejemplos son: el retiro de rofecoxib para lo cual el ministerio de salud (MINSA) envió comunicación a los actores involucrados (distribuidoras, medios de comunicación), el retiro de la fenilpropanolamina y las alertas a nivel internacional sobre las reacciones adversas del sildenafil, particularmente los problemas de. Sin embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento (indicaciones, contraindicaciones, etc.)

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación y Acreditación de Medicinas y Alimentos del ministerio de salud, con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia.

Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos. Comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de Farmacovigilancia en el país, dado que es clara su utilidad y que se cuenta con profesionales capacitados en el tema.<sup>1</sup>

## **2.2 REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa como un efecto nocivo y no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para diagnóstico, profilaxis o terapéutica o para modificar cualquier función biológica. Se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida.

### **CLASIFICACIÓN DE LAS REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS**

Las RAM pueden clasificarse en 5 grupos integrando conceptos químicos, farmacológicos y clínicos:

#### **Las reacciones de tipo A:**

Forman parte del 80% de las RAM, son predecibles por el conocimiento farmacológico de la droga. Hay una relación simple entre dosis - respuesta, y pueden ser evitadas con la suspensión o reducción de la dosis, raramente ponen en peligro la vida. Son reacciones predecibles ya sea en los estudios preclínicos y clínicos del desarrollo de la droga. Las reacciones de tipo A no son solamente predecibles, sino evitables, son debidas a un efecto exagerado (aumentado) pero en general dentro del espectro de acción del fármaco.

La intensidad está en relación directa con la dosis administrada, siendo su tratamiento junto a medidas sintomáticas en los casos graves y el ajuste posológico

---

<sup>1</sup> Revista AIS-Nicaragua, boletín No 27

correcto. Como un ejemplo de esta clase se puede mencionar la hipoglicemia, reacción adversa producida por fármacos antidiabéticos.

### **Las reacciones de tipo B**

No pueden predecirse durante la fase preclínica o clínica temprana del desarrollo de la droga, aunque son menos comunes que la tipo A, son usualmente más serias y pueden poner en riesgo la vida del paciente. No muestran relación con la dosis, muchos pacientes pueden tolerar dosis muy altas, mientras que en otros muestran sensibilidad a dosis pequeñas.

No obstante la dosis puede dar un importante resultado en individuos sensibles, dado que a muy bajas dosis puede producir tolerancia y de este modo prevenir riesgos de toxicidad seria. Es esencial conocer el término idiosincrasia de la reacción a una droga, la investigación de la biología del paciente así como también la farmacología y la clínica del medicamento, muchas de las reacciones de tipo B debido a la evolución y presentación clínica estaría presente un componente inmunológico aunque no siempre es posible demostrarlo.

### **Las reacciones de tipo C.**

Son aquellas que pueden ser predecidas por la estructura química de la droga o más comúnmente por su metabolito.

### **Las reacciones de tipo D.**

Se definen como reacciones a largo tiempo como carcinogenicidad y teratogenicidad. Estas reacciones son vigiladas exhaustivamente durante el desarrollo y la licencia de una nueva droga. Consecuentemente se ha desarrollado un gran sistema de estudios preclínicos para incrementar los conocimientos de la biología molecular de la carcinogenicidad, genotóxica y no genotóxica.

## **En las reacciones de tipo E.**

Están definidas aquellas reacciones que se desarrollan finalizado el tratamiento, tienen bases farmacológicas que usualmente envuelven alguna forma en que el receptor se adapta durante la exposición crónica.

## **2.3. DIÁBETES MELLITUS.**

La diabetes se convierte en un problema de salud relevante, debido a las serias complicaciones a las que puede dar origen. La Diabetes Mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglicemia, existen dos tipos de diabetes mellitus debido a una compleja interacción entre los que se mencionan los factores ambientales y la elección al modo de vida que lleva, desarrollando unas de las primeras causas a padecer de diabetes mellitus.<sup>2</sup>

La diabetes mellitus es un trastorno complejo, en el que está afectando no solo el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también el de los lípidos y el de las proteínas, aunque su manifestación bioquímica más frecuente es la hiperglucemia.<sup>3</sup>

## **CLASIFICACIÓN.**

La diabetes mellitus se clasifica con base al proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o inicio de tratamiento. Las dos categorías amplias de la diabetes mellitus según su tipo 1 y tipo 2, la diabetes mellitus tipo I es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células beta que ocasionan dependencia de la insulina, en cambio se puede expresar otro tipo de trastorno en donde el paciente carecen de insulina indicadores de un proceso autoinmunitario selectivo de las células beta pancreáticas, sin embargo desarrollan deficiencia de insulina por mecanismo no identificados y son propensos a la cetosis.

---

<sup>2</sup> Medicina Interna, Leiva Hidalgo

<sup>3</sup> Patología General, colectiva de Autores.

La diabetes tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que suelen caracterizar por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de esta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción o ambas, generan el fenotipo común de la diabetes tipo 2.<sup>4</sup>

### **DIÁBETES MELLITUS TIPO 1.**

Es una enfermedad de causa autoinmunitaria en la que se produce una destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, que a su vez provocan una carencia absoluta de insulina e hiperglucemia grave sintomática. Es típica de niños y adolescentes, aunque puede desarrollarse a cualquier edad. Cuando aparece en adultos al comienzo es menos brusco y puede difundirse inicialmente como una diabetes mellitus tipo 2.

Al parecer la enfermedad se detectan anticuerpos contra antígenos de las células beta, aunque la destrucción de estas células no esta medida por anticuerpos, sino por autoinmunidad celular. Más del 90% de estos pacientes presentan antígenos de histocompatibilidad, mientras que los alelos protegen frente a la enfermedad. Un pequeño número de casos de diabetes mellitus tipo 1 no parecen debido a destrucciones autoinmunitaria de los islotes<sup>4</sup>.

### **DIÁBETES MELLITUS TIPO 2.**

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de esta son aspectos centrales del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, aunque existen las controversias en cuanto al defecto primario, muchos de los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina, proceda a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla solo si se torna la secreción de la insulina.

---

<sup>4</sup> Principios de medicina Interna, Harrison

La diabetes es una enfermedad crónica frecuente, muy estrechamente relacionada con los estilos de vida. Contribuye también a la elevada mortalidad por enfermedades cardiovasculares por ser uno de los factores de riesgo para estas enfermedades. Para disminuir la morbimortalidad por diabetes se requiere desarrollar una estrategia muy articulada de atención fortaleciendo el primer nivel de atención.<sup>5</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

La diabetes mellitus es la patología de índole endocrina más frecuente y una de las principales causas de morbilidad e incluso de mortalidad en nuestra sociedad contemporánea. Conviene destacar, sin embargo, que existen diferentes formas de presentación de la enfermedad, la forma más frecuente de diabetes mellitus es la tipo 2, también llamada diabetes mellitus no insulino-dependiente, que representa el 85% de los casos de pacientes afectos de diabetes. Su prevalencia está aumentando en los últimos tiempos, estando asociado ello a los cambios en los hábitos de vida y a un incremento de la esperanza de vida en las sociedades occidentales.<sup>6</sup>

## **FACTORES DE RIESGO.**

Los factores de riesgo representan situaciones identificables que se asocian con Diabetes Mellitus Tipo 2; es por ello que se utilizan como auxiliares para determinar, predecir o prevenir el desarrollo de la enfermedad o de sus complicaciones con varios años de anticipación; influye en ello la oportunidad con que se identifiquen.

El control que se alcance en los factores modificables tales como sobrepeso, obesidad, control de las enfermedades concomitantes (hipertensión arterial), trastornos del metabolismo del colesterol y triglicéridos, sedentarismo, estrés emocional, tabaquismo y alcoholismo. Asimismo se utilizan como orientadores para establecer el tratamiento apropiado a cada diabético y como indicadores del pronóstico de la calidad de vida y sobrevida.

---

<sup>5</sup> Boletín No 34 revista AIS, Nicaragua.

<sup>6</sup> [trabajosdemedicina.iespana.es/dm.pdf](http://trabajosdemedicina.iespana.es/dm.pdf)

Los factores de riesgo pueden presentarse en cualquier momento del desarrollo de la historia natural de la enfermedad y pueden modificarse a través del tiempo; por ello es importante realizar una búsqueda intencional periódica para detectar en forma temprana la enfermedad, facilitar el diagnóstico y tratamiento oportunos con el inicio de medidas preventivas potenciales como la educación para la salud en grupos de riesgo.<sup>7</sup>

## **DIAGNOSTICO.**

Recientemente (en el año 1997) fueron establecidos los nuevos criterios diagnósticos para la diabetes mellitus, por la American Diabetes Association (ADA). Estos criterios pretenden hacer un diagnóstico más precoz que el que se venía haciendo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud, para poder prevenir así las complicaciones crónicas.

Mientras que antes se diagnosticaba una diabetes mellitus si la glucosa plasmática en ayunas era mayor o igual a 140 mg/dl o si la glucosa plasmática tras sobrecarga oral de glucosa era mayor de 200 mg/dl, ahora se atiende a los siguientes criterios que se adjuntan a continuación, consensuados por la American Diabetes Association y la Organización Mundial de la Salud:

### **Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus**

- Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día, junto con síntomas cardinales de diabetes.
- Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl
- Glucemia plasmática mayor de 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (75 g.)

---

<sup>7</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

Se establecen además dos nuevas categorías diagnósticas, a saber:

- Intolerancia a hidratos de carbono (o tolerancia anormal a la glucosa), cuando la glucemia plasmática a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa con 75 g. está entre 140-200 mg/dl.
- Glucosa basal alterada (GBA)/Glucosa alterada en ayunas, si la glucemia plasmática en ayunas está entre 110 y 126 mg/dl.

Por otra parte, se desaconseja el uso del test de tolerancia oral a la glucosa que es el otro nombre que recibe la prueba de sobrecarga oral de glucosa de forma rutinaria, sino que el test de screening para la población general ha de ser la glucosa plasmática en ayunas.

Por otra parte, deben ser sometidos a esta prueba de screening a todas aquellas personas mayores de 45 años, a obesos, familiares de primer grado de diabéticos, población de alto riesgo, macrosomía fetal, Hipertensión Arterial, dislipemia y personas con intolerancia o glucosa basal alterada.).<sup>8</sup>

Los criterios de diagnóstico más utilizados en nuestro país, los cuales son aplicables a toda persona no embarazada adulta:

- Presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia e inexplicable pérdida de peso) y el hallazgo de glicemia  $\geq 200$  mg/dL en cualquier momento del día.
- Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA)  $\geq 126$  mg/dL. (Valor normal  $< 100$ mg/dL).
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dL 2 horas después de una Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG) con 75 g de glucosa anhidra por vía oral disuelta en agua. (Valor normal  $< 140$  mg/dL).

---

<sup>8</sup> [www.geosalud.com/diabetesmellitus/DMtipo2.htm](http://www.geosalud.com/diabetesmellitus/DMtipo2.htm)

Tener resultado positivo a una de estas pruebas sólo sugiere diabetes. Para confirmar el diagnóstico se necesita realizar una segunda medición positiva en los días subsiguientes excepto que existan síntomas inequívocos de hiperglicemia acompañado de descompensación metabólica aguda.

Se considera que valores de Glucosa Plasmática en Ayunas entre 100-125 mg/dL y un resultado de Prueba de Tolerancia a la Glucosa entre 140-199 mg/dL no son criterios suficientes para diagnosticar diabetes, sin embargo son de alto riesgo para desarrollar diabetes y se consideran como estado de prediabetes.

La prueba de tolerancia a la glucosa es más sensible y ligeramente más específica que la glicemia en ayunas, pero es de difícil reproducción y de uso limitado en la práctica, por lo que no se recomienda para el uso clínico rutinario.

Otro examen es la medición de la hemoglobina glicosilada que refleja el control glicémico de los últimos 2-3 meses y sirve para evaluar la eficacia del tratamiento. No se recomienda su uso como prueba diagnóstica.

En la práctica, se prefiere la Glucosa Plasmática en Ayunas por su fácil empleo, mayor aceptabilidad por las personas y bajo costo. Una Glucosa Plasmática en Ayunas  $\geq$  126 mg/dL en dos ocasiones confirma el diagnóstico de diabetes mellitus.

Si la Glucosa Plasmática en Ayunas es  $<$  126 mg/dL, pero se tiene una sospecha alta para diabetes mellitus, se sugiere realizar prueba de tolerancia a la glucosa. Estas cifras sólo representan valores de referencia. Su aplicación debe tomar en cuenta las características propias de la persona y en particular la presencia de otros factores de riesgo.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Boletín número 34, revista AIS, Nicaragua

## **FISIOPATOLOGIA.**

Se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas, trastornos de la secreción de la insulina, resistencia periférica a esta y producción hepática excesiva de glucosa la obesidad en especial la visceral o central (como es evidente en el índice de cintura), es muy frecuente en esta forma de diabetes. La resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad aumenta, los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos que modulan la secreción de insulina como: leptina, ácidos grasos libres resina y adiponectina.

La acción de la insulina y el peso corporal pueden influir en la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina.

A medida que avanza la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia la compensación de los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Cuando declina la producción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa aparece la diabetes manifestada con hiperglucemia en ayuna, finalmente ocurre el fallo de las células beta. A menudo están elevados los receptores de la inflamación como IL-6 y proteínas C reactiva. .

Los trastornos metabólicos de los diversos tipos de diabetes mellitus se derivan de la deficiencia de insulina, pese al tratamiento, suelen presentar trastornos metabólicos crónicos, derivados de la incapacidad de los tratamientos actuales para mantener una glucemia normal las 24 horas del día, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden presentar también descompensaciones metabólicas agudas, como la situación hiperglucemia hiperosmolar no cetótica o la acidosis láctica.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Principios de medicina interna, Harrison

La deficiencia de insulina produce un aumento de la producción hepática de glucosa y una disminución de su utilización periférica. Estos dos procesos provocan una elevación de las concentraciones plasmáticas de glucosa. La hiperglucemia origina un aumento de glucosa en el filtrado glomerular, que es reabsorbida en los túbulos renales, pero si la carga de glucosa filtrada supera la capacidad tubular máxima de reabsorción, aparece la glucosa en la orina.

La glucosuria facilita el crecimiento bacteriano es decir, propensión a las infecciones urinarias y conlleva una diuresis osmótica, que se manifiesta como poliuria, cuya intensidad es variable. La poliuria, a su vez, desencadena una polidipsia secundaria. Muchos pacientes presentan también polífaga, pero esta precede a la aparición de la diabetes mellitus y es la responsable de la obesidad, que a su vez induce la insulinoresistencia y la desencadena. Polidipsia, poliuria y polifagia constituyen las tres P de la diabetes.

Existe pleno consenso en relación a reconocer que las alteraciones del metabolismo de la glucosa, se relacionan a dos eventos perfectamente identificables: la deficiente acción de la insulina, la deficiente secreción de la hormona o un efecto combinado de estas dos características.

En la diabetes mellitus tipo2 se acepta como evento primario en su desarrollo a la insulino resistencia en los tejidos periféricos y como evento secundario, pero no menos importante, a los defectos asociados a una deficiencia relativa de secreción de la hormona; puede presentar una buena asociación desde el punto de vista de los marcadores genéticos.

Sin embargo, en la mayoría de los casos habituales como en los sujetos con historia familiar de insulino resistencia, dicho defecto genético obedece a mecanismos no tan claros asociados a predisposición genética en la que se han logrado identificar algunos genes de riesgo (genes candidatos) que podrían condicionar parcialmente el fenotipo del individuo con Insulino Resistencia.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> [www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED\\_20\\_5/01\\_Dr\\_Perez.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf)

Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico, en la diabetes mellitus tipo 2 es posible observar tres fases bien definidas.

- Aparición de un estado de insulino resistencia periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normoglicemia.
- Una segunda fase asociada a una Insuficiencia Renal más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglicemia postprandial)
- Una fase final, asociada a una declinación en el funcionamiento de las células beta pancreáticas, donde disminuye la síntesis de la hormona (los eventos asociados están en plena discusión, uno de ellos es apoptosis por gluco y/o lipotoxicidad) apareciendo la hiperglicemia en ayuno, fenómeno que se traduce como la totalidad del fenotipo diabetes mellitus tipo 2.<sup>12</sup>

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 son similares a las del tipo 1, aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento del diabético tipo 1, la atención al diabético tipo 2, debe de prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes, (obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y el tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes.

El tratamiento de la diabetes debe de empezar por la terapia nutricional médica. También se debe instaurar un programa de ejercicio para aumentar la sensibilidad a la insulina y fomentar la pérdida de peso.<sup>13</sup>

---

<sup>12</sup> [www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED\\_20\\_5/01\\_Dr\\_Perez.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf)

<sup>13</sup> Principios de medicina interna, Harrison

## **Medidas iniciales para el control de la glicemia.**

El ejercicio y el control de la dieta constituyen la terapia de primera línea en el manejo de la diabetes de tipo 2. Si la persona no mejora la glicemia en un lapso de un mes, o si no alcanza la meta glicémica al término de tres meses, sólo en estos casos debe instaurarse la terapia farmacológica con hipoglicemiantes orales.

Sin embargo, la dieta y la actividad física siempre deben ser parte del tratamiento, aún en caso de haberse instaurado la terapia farmacológica. La insulina sólo se recomienda como terapia inicial en el control glicémico de la diabetes tipo 2, en casos especiales como por ejemplo casos de glicemia muy alta con nivel de hemoglobina glicosilada  $\geq 9.0\%$ .<sup>14</sup>

## **OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DE DIÁBETES MELLITUS TIPO 2**

El tratamiento no debe buscar lograr un valor normal de hemoglobina glicosilada sino un valor tan cerca de lo normal como sea posible lo que garantiza el control glicémico y no tener episodios de hipoglucemia. La reducción de la hemoglobina glicosilada hasta el 7% (valor normal 4.0-6.0%), se ha asociado con una reducción del 25% en las complicaciones micro-vasculares, 16% de infarto del miocardio y 25% en la mortalidad relacionada a la diabetes.

Ahora el objetivo fundamental que se busca es reducir las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la diabetes, prevenir episodios de muerte prematura relacionada a la diabetes, mejorar la calidad de la vida, prevenir episodios de hipoglucemia. En la práctica se recomienda un adecuado control glicémico que garantice glicemia en ayunas entre 90-130 mg/dL y niveles de hemoglobina glicosilada  $< 7\%$ ; el mantenimiento de estos valores está asociado a una disminución mantenida de las tasas de retinopatía y neuropatía.

---

<sup>14</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

La prueba de glicemia en ayunas está disponible en todos los centros de salud del sistema público. La medición de la hemoglobina glicosilada todavía no es posible en la mayoría de las unidades de salud del primer nivel de atención del sistema público, sin embargo puede realizarse en laboratorios privados a un costo aproximado de US \$ 6.<sup>15</sup>

## **TARTAMIENTO NO FARMACOLOGICO.**

La alimentación programada, junto a la actividad física, son la base del tratamiento no farmacológico de la diabetes, sin ellos, es difícil obtener un control metabólico adecuado. Los aspectos básicos de estos componentes deben ser tratados en las consultas y controles individuales. Adicionalmente, el centro de salud ofrecerá un programa educativo grupal estructurado y continuo y promoverá la participación de todos los pacientes nuevos.

### **Manejo nutricional.**

El manejo nutricional de la persona con diabetes mellitus tipo 2 tiene como objetivo lograr que el paciente:

- Tome conciencia y esté dispuesto a hacer los cambios que sea necesario en su alimentación y actividad física para mejorar su estado nutricional y mantener la diabetes controlada.
- Practique los principios básicos de una alimentación saludable.
- Modifique sus malos hábitos de alimentación, haciendo un cambio a la vez, empezando por aquellos que tengan una mayor probabilidad de éxito.
- Mantenga una alimentación variada y equilibrada, utilizando los conceptos de los grupos de alimentos, las porciones e intercambios.
- Aprenda maneras de reducir el consumo de grasas.
- Aumente el consumo de verduras, legumbres y pescado.

---

<sup>15</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

- Aprenda el significado del etiquetado nutricional y la denominación de los productos dietéticos.

- Identifique situaciones que pueden producir hipoglicemia y actúe en forma preventiva.

- Mantenga un buen control de su diabetes en situaciones de excepción, como fiestas o viajes.

- Si bebe alcohol que lo haga con moderación, si no tiene una contraindicación.

- Incremente en forma gradual su nivel de actividad física hasta llegar a un mínimo de 150 minutos de actividad física moderada a la semana.

Los requerimientos nutricionales de las personas con diabetes son iguales a los de la población general y su alimentación no debe ser diferente a la del grupo familiar. Una dieta saludable debe incluir alimentos de todos los grupos, en las cantidades apropiadas a las necesidades individuales.

### **Importancia de la dieta**

Una reducción de peso disminuye la resistencia a la insulina, mejora la glucemia, la lipidemia y baja la tensión arterial; también reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y puede prevenir el desarrollo de diabetes en personas con prediabetes. Sin embargo la pérdida del peso se recomienda en personas con prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 sólo cuando tienen sobrepeso ( $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ).

Una disminución moderada del aporte calórico (500-1.000 Kcal/día) dará lugar a una pérdida lenta pero progresiva del peso (1-2 lb semana). Para la mayoría de las personas, las dietas reductoras deben proveer por lo menos 1.000-1.200 Kcal/día para las mujeres y 1.200-1.600 Kcal / día para los hombres. Una dieta equilibrada (proteína 55-60%, carbohidratos 15-20%, y grasa 20-30%) y la adición de fibra han mostrado mejorar el control de la diabetes y de la lipidemia.

No se ha demostrado que la restricción de proteínas, ni las dietas muy bajas en calorías mejoren el control de la diabetes o la lipidemia. El fraccionamiento de las comidas permite evitar el hambre voraz y bloquea los mecanismos automáticos de constitución de reservas que se desencadenan con la sensación de hambre. El fraccionamiento de las comidas permite evitar el hambre voraz y bloquea los mecanismos automáticos de constitución de reservas que se desencadenan con la sensación de hambre.

### **Plan según estado nutricional**

En la persona con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso (Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25$ -29,9), la indicación es un plan de alimentación bajo en calorías, que junto con la reducción de peso, contribuya a controlar los niveles de glicemia, lípidos y presión arterial.<sup>14</sup>

### **Otras medidas no farmacológicas.**

La actividad física y el control de la dieta producen mejoría en el peso de las personas con prediabetes y disminuyen la incidencia de la diabetes. Para mejorar el control glicémico, mantener el peso, se recomienda por lo menos 2½ horas semanales de actividad física aeróbica de moderada intensidad (caminata paso ligero, limpieza de la casa, bailar) o por lo menos 1½ hora semanal de ejercicio aeróbico vigoroso. De manera óptima se debe realizar la actividad 3 días a la semana sin pasar más de 2 días sin actividad.

En las personas con diabetes el fumado está asociado a un incremento de la mortalidad por evento cardiovascular. Dejar totalmente de fumar reduce probablemente el riesgo de muerte por evento cardiovascular en personas con diabetes<sup>16</sup>

---

<sup>16</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

## **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO**

### **ANTIDIABETICOS**

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, considerando entusiasmo considerable por antidiabéticos oral (hipoglucemiante) administrado por vía oral cuyo objetivo son diferentes procesos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2, en base a su mecanismo de acción los antidiabéticos orales se dividen en fármacos que aumentan la secreción de la insulina, que disminuyen la producción de glucosa y aumentan la sensibilidad a la glucosa, los antidiabéticos orales son ineficaces en el tratamiento de la diabetes tipo 1, y no se debe de emplear en el control de la glucosa en personas gravemente enfermos en la diabetes tipo 2, muchas veces la insulina es el tratamiento principal.

### **SECRETAGOGOS DE INSULINA.**

Los secretagos de la insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el canal de potasio sensible a trifosfato de adenosina, estos fármacos son mas eficaces en la diabetes tipo 2 de comienzo relativamente reciente, tienen una producción endógena residual de insulina.

### **MEGLITINIDAS.**

Las meglitinidas son una clase relativamente nueva de medicamentos secretagogos de insulina. La repaglinisa el primer miembro del grupo, fue comprobada para su uso clínico en 1998. Estos medicamentos modulan la liberación de insulina en las células beta a través de la regulación de la salida por canales de potasio. Esta tiene un inicio muy rápido, con una concentración y efecto máximo aproximadamente 1 hora después de su ingestión; se metaboliza por vía hepática, debido a su rápido inicio esta indicada para el control de las excursiones de glucosa posprandiales.

## DERIVADOS DE D-FENILALANINA.

La nateglinida, es el último secretagogo de insulina clínicamente disponible. Este fármaco estimula la liberación muy rápida y transitorio de insulina en las células beta a través del cierre del canal de potasio sensible a Adenosin trifosfato. También restaura parcialmente la liberación inicial de la insulina a la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa.

## BIGUANIDAS.

Su acción hipoglucemiante no depende de la presencia de células funcionales de tipo beta pancreático, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen considerablemente menores índices de hiperglucemia en ayuno, así como menores índices de hiperglucemia postprandial después de haber iniciado tratamiento, esencialmente no se conoce hipoglucemia después de estar bajo tratamiento con biguanidas.

## TIAZOLIDINEDIONAS.

Disminuyen la resistencia a la insulina. Su acción primaria es la regulación nuclear de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa y lípidos y en la diferenciación de adipocitos. En las personas con diabetes el principal sitio de acción es el tejido adiposo, donde el mecanismo e acción promueve la captación y utilización de glucosa y modula la síntesis de hormonas lipídicas o de citocinas y de otras proteínas implicadas en la regulación energética.<sup>17</sup>

---

<sup>17</sup> Farmacología básica y clínica, Bertram G. Katzung.

## SULFONILUREAS.

Las sulfonilureas son arilsulfonilureas substituidas, difieren por el sustituyente en la posición para del ciclo bencénico y en un residuo nitrogenado de la fracción urea. Su mayor efecto es incrementar la liberación de insulina del páncreas, se han propuesto otros mecanismos de acción adicionales, reducción de los niveles de las concentraciones séricas de glucagon y cierre de los canales de potasio en tejidos extra pancreáticos.

Se desconoce el significado clínico del último mecanismo. La disponibilidad sistémica de la insulina depende no sólo de su secreción por el páncreas sino también de su aclaramiento hepático. Algunos estudios sugieren que las sulfonilureas pueden reducir la extracción hepática de insulina, aumentando por tanto las concentraciones periféricas y, en efecto, en el hígado perfundido de rata disminuye significativamente la captación de insulina.

Estos efectos sobre el hígado son más difíciles de demostrar en el hombre. La medida directa del aclaramiento de insulina después de la supresión endógena de la secreción de insulina inducida por la somatostatina no mostró ningún cambio con la administración de glibenclamida intravenosa.

También existe controversia sobre la capacidad de las sulfonilureas para aumentar la sensibilidad a la insulina de algunas células y en qué medida este aumento de sensibilidad contribuiría a los efectos hipoglucemiantes. La capacidad de estos fármacos para reducir los niveles de glucosa sin aumentar las concentraciones de insulina es difícil de explicar sin aceptar que se reduce la resistencia a la insulina y algunos estudios parecen indicar que la administración crónica de sulfonilureas mejora la sensibilidad a la insulina.

También se ha observado un incremento de la fijación de insulina a su receptor y se ha comunicado que la glipizida aumenta significativamente el número de receptores insulínicos en las membranas de hepatocitos de ratas tratadas crónicamente con sulfonilureas. A pesar de estas pruebas, no hay evidencia concluyente de efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas.

Las sulfonilureas no tienen ningún efecto en animales pancreatomizados o en pacientes con diabetes insulino-dependiente, ni como se ha indicado antes, en sujetos de diabetes de tipo 2 en los que se anula temporalmente la secreción de insulina con somatostatina.<sup>18</sup>

Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl, y en 1-2% en la HbA. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente (< 5 años), edad superior a 40 años, peso 110-160 % del peso ideal, glucemia basal < 200 mg/dl, nunca han requerido insulina o sus necesidades están por debajo de 40 UI/día. Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %.

El fallo secundario a sulfonilureas se ha estimado en 10 % por año. Todas las sulfonilureas se metabolizan en hígado, y sus metabolitos mas o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar y la Glimepirida que en un 40% lo hace vía biliar, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada.<sup>19</sup>

Las sulfonilureas se dividen en dos clases, las llamadas sulfonilureas de segunda generación, que son bien toleradas y sustituyen a las de primera generación. La posible ventaja estaría en que éstas son más potentes y su absorción gastrointestinal es probablemente superior.<sup>20</sup>

En cuanto a la seguridad de las sulfonilureas en 1970, el University Group Program en Estados Unidos de Norteamérica, reporto que la cantidad de muertes ocasionadas por enfermedad cardiovascular en pacientes tratados con tolbutamida eran excesivas en comparación con pacientes tratados con insulina y con placebo.

---

<sup>18</sup> [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte09/antidiabeticos/s\\_ureas/s\\_004.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte09/antidiabeticos/s_ureas/s_004.htm)

<sup>19</sup> [www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=153&Itemid=94](http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php?option=com_content&view=article&id=153&Itemid=94)

<sup>20</sup> [medicina.unmsm.edu.pe/farmacologia/diabetis1/paginas/Page2983.htm](http://medicina.unmsm.edu.pe/farmacologia/diabetis1/paginas/Page2983.htm)

Debido a sesgos en el diseño, este estudio y sus conclusiones no fueron aceptados. Un estudio en el reino unido no demostró ningún efecto adverso de naturaleza cardiovascular asociado al uso de sulfonilureas a largo plazo.

Estas siguen siendo ampliamente prescritas, se dividen convencionalmente en medicamentos de primera generación cada vez son más difíciles de conseguir; las de segunda generación han sido comercializadas como genéricos y son menos costosas, las de primera generación probablemente se suspenderán.<sup>21</sup>

### **Sulfonilureas de primera generación.**

La tolbutamida se absorbe bien, pero se metaboliza demasiado rápido en el hígado. La duración de su efecto es relativamente corto, con una vida media de eliminación de 4 a 5 horas y se administra mejor en dosis divididas. Debido a su corta vida media es la sulfonilurea más segura para usarse en ancianos diabéticos. Pocas ocasiones se ha reportado hipoglucemia prolongada, principalmente en pacientes tratados con ciertos medicamentos.

La clorpropamida tiene una vida media de 32 horas y se metaboliza lentamente en el hígado en productos que conservan cierta actividad biológica. Las reacciones de hipoglucemia prolongada son más comunes en pacientes ancianos, por lo que el medicamento está contraindicado en estos pacientes.

La tolazamida es comparable a la clorpropamida en potencial, pero tienen menor duración de acción. Se absorbe mas lentamente que otras sulfnilureas y su efecto sobre la glucosa sanguínea no aparece durante varias horas. Su vida media cercana a 7 horas, se metaboliza en varios compuestos que mantiene su efecto hipoglucemico.<sup>22</sup>

---

<sup>21</sup> Farmacología básica y clínica, Bertram G. Katzung,

<sup>22</sup> farmacología básica y clínica, Bertram G. Katzung, 10 edición.)

## **Sulfonilureas de segunda generación.**

La segunda generación de sulfonilureas se prescribe más en EUA en comparación con los compuestos de primera generación debido a que tiene menos efectos adversos e interacciones medicamentosas. Estos potentes compuestos gliburida, glipizida y glimepirida, se deben usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiometabólicas o en sujetos ancianos en lo que la hipoglucemia podría ser especialmente peligrosa.

La glipizida tiene como vida media mas corta de 2 a 4 horas de los medicamentos con mayor potencia, para lograr el máximo efecto en reducir la hiperglucemia postprandial, el medicamento debe ingerir 30 minutos antes del desayuno. Debido a su vida media mas corta, es menos probable que la glipizida produzca hipoglucemia severa.

Al menos 90% de la glipizida se metaboliza en el hígado a productos inactivos y el 10% se excreta sin cambios en la orina. Por lo tanto, el tratamiento con glipizida esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa, lo que los pondría en riesgo grave de hipoglucemia.

La glimeripida esta probada para administrarse una vez al día como monoterapia o en combinación con insulina. Este fármaco logra descensos de la glucosa sanguínea con las dosis mas bajas entre todos los compuestos tipo sulfonilureas.

La gliburida o glibenclamida es el fármaco de estudio se metaboliza en el hígado en productos con poca actividad hipoglucemiante. Tiene pocos efectos adversos que no sea su potencial de causar hipoglucemia. En raras ocasiones se presenta rubor después de ingestión de etanol, el medicamento también produce ligero incremento de la depuración de agua libre; esta contraindicada cuando hay insuficiencia hepática y en pacientes con insuficiencia renal.

La falla de mantenimiento de una buena respuesta al tratamiento con sulfonilureas a largo plazo, permanece como un problema desconcertante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El descenso progresivo de la masa de las células beta, la reducción de la actividad física, el descenso de la masa, agrá muscular o el incremento de los depósitos ectópicos de grasas en la diabetes tipo 2 de evolución crónica también son factores que contribuyen a la falla secundaria.<sup>23</sup>

### **Cuando es necesario un fármaco adicional**

Una vez decidida la aplicación de un tratamiento farmacológico es indispensable garantizar un seguimiento y control intensivo a la persona para asegurarse que toma correctamente la dosis efectiva de hipoglicemiente oral y mantiene los cambios en su estilo de vida. Cada clase de hipoglicemiente oral (ej. sulfonilurea, biguanida) trabaja por un mecanismo distinto, y la combinación de medicamentos de distintas clases puede mejorar el control glicémico. Si no se obtiene el control glicémico después de 1 mes con dosis máximas de un fármaco se recomienda añadir un segundo.

Se puede agregar Glibenclamida a la metformina, o metformina a la glibenclamida. Las personas que no han sido controladas con doble terapia y cambios en la higiene de vida necesitarán insulinaterapia igual que para diabetes tipo 1, sola o combinada con un hipoglicemiente oral. La insulina NPH a la hora de acostarse combinada con metformina proporciona habitualmente un control glicémico significativamente superior a los regímenes con sulfonilurea sola, sulfonilurea - metformina, o monoterapia con insulina dos veces al día.<sup>24</sup>

---

<sup>23</sup> farmacología básica y clínica, Bertram G. Katzung, 10 edición.)

<sup>24</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

## **Diabetes tipo 2 e hipertensión.**

Las personas con diabetes e hipertensión ( $\geq 140/90$  mmHg) tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad cardiovascular. Por lo tanto deben recibir mayor seguimiento y apoyo para la modificación de sus estilos de vida (como dejar de fumar, medidas dietéticas, ejercicio) y para la aplicación de un tratamiento farmacológico efectivo, intentando alcanzar las cifras recomendadas de PA  $< 130/80$  mmHg. Para una mejor reducción de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril) por vía oral, son de primera elección. Tienen además la ventaja de reducir la progresión de la nefropatía diabética. Varias guías clínicas recomiendan el uso de la aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en personas con diabetes tipo 2 con riesgo cardiovascular alto, incluyendo personas tratadas por hipertensión arterial, una vez controladas las cifras de presión arterial y si no existe contraindicaciones a la aspirina.

Sin embargo acorde con las evidencias disponibles el balance entre beneficio/riesgo de la aspirina en indicación todavía es incierto. Por lo tanto en nuestro contexto se debe valorar el uso de aspirina solamente en personas con diabetes y Hiper Tensión Arterial (HTA) cuidadosamente seleccionadas, en las cuales se haya logrado primero controlar la hiperglucemia y las cifras de Presión Arterial, en ausencia de contraindicaciones a la aspirina, y con posibilidad de cumplir con un tratamiento adicional diario.<sup>25</sup>

## **Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia Renal Crónica.**

Nefropatía diabética es actualmente el mayor problema de salud pública con la nefrología y la más importante tarea preventiva es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, probablemente desde principios de los años 90, acercándose progresivamente a representar la cuarta parte de los enfermos que inician tratamiento renal

---

<sup>25</sup> Boletín numero 34, revista AIS, Nicaragua

sustitutivo en nuestro país. El mecanismo fundamental de la nefropatía diabética es la hiperglucemia. Aunque existen otros factores familiares y ambientales interrelacionados.

Desde el punto de vista de la práctica nefrológica los antidiabéticos son fármacos escasamente utilizados debidos a que el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal causa casos de hipoglucemia grave por la prolongación de la vida media de estos fármacos. El uso de fármacos antidiabéticos orales en los pacientes con insuficiencia renal se enfrenta con varios problemas.

Uno de ellos es común con la insulina exógena, y es el hecho de que la vida media de la insulina se prolonga a medida que la función del riñón disminuye, puesto que una de las múltiples acciones fisiológicas del riñón es la eliminación de la insulina circulante.

Por otra parte, en el caso de drogas eliminadas por vía renal, la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con consecuencias tóxicas o la prolongación de su efecto más allá de lo deseable con los consiguientes efectos secundarios. Aunque la práctica clínica permite observar en numerosas ocasiones pacientes que siguen tratamiento con esta clase de medicamentos pese a la insuficiencia renal sin que sean detectables problemas clínicos.

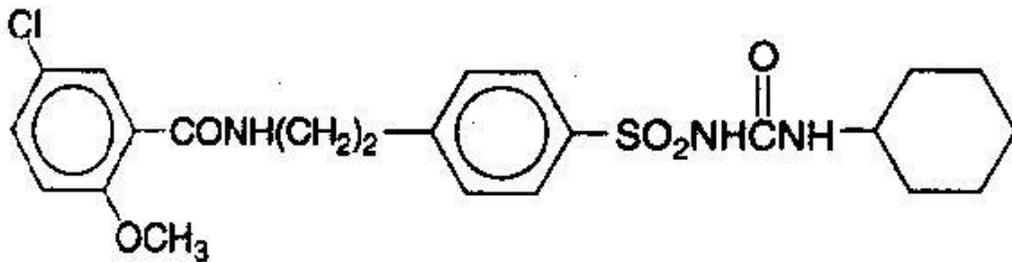
Efectivamente, un numeroso grupo de sulfonilureas tienen metabolismo renal o metabólicos activos que se eliminan por esta vía y, por tanto, deben ser evitadas. Sin embargo, esta no es una regla general puesto que existen diversas sulfonilureas que no se acumulan en insuficiencia renal, aunque sigue existiendo el riesgo de hipoglucemia.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> <http://historico.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=2545>

## 2.4 GLIBENCLAMIDA (GLIBURIDA).<sup>27</sup>

Nombre (IUPAC) sistemático, 5-cloro-N-[2-[4-(ciclohexilcarbamoilsulfamoil) fenil] etil]-2-metoxi-benzamida<sup>28</sup>



La Glibenclamida es un hipoglucemiante que pertenece al grupo de las sulfonilureas, a diferencia de los estudios sistemáticos que culminaron en el aislamiento de la insulina, las sulfonilureas fueron descubiertas por accidentalmente. En 1942, Janbon et al. Observaron que algunas sulfonamidas originaban hipoglucemia en animales de experimentación. Poco después la primera sulfonilureas clínica en humanos fue carbutamina para tratar la diabetes.

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos de fármacos. El primer grupo incluye tolbutamina, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. Ha surgido una segunda generación más potente que incluyen gliburida, glipizida, gliclazida y glimepirida.

### INDICACIONES

Es una combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales que se emplea en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II (no insulino dependientes) y en estabilidad metabólica ya que no se emplea en estados de cetoacidosis.

<sup>27</sup> /[www.libreriamedica8a.com/productos/1672.htm](http://www.libreriamedica8a.com/productos/1672.htm)

<sup>28</sup> Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goomand y Gilman

Se utiliza la combinación sulfonilureas (glibenclamida) y biguanidas (metformina), usando la monoterapia no ha arrojado resultados favorables ya que al utilizar de los 2 grupos de hipoglucemiantes orales se suman sus acciones y se obtienen mayores beneficios.

Se recomienda su utilización en pacientes cuyos resultados de control no han sido buenos sólo con dieta, sobre todo en pacientes obesos y cuya dosis para el control de los niveles de azúcar en sangre no rebase los niveles tóxicos de los -fármacos

Sus principales indicaciones autorizadas en nuestro país son<sup>29</sup>:

- Monoterapia inicial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no se controla con dieta y ejercicio.
- Tratamiento combinado en pacientes con diabetes mellitus tipo2 con falla de metformina en el control optimo de la glucosa.

Al ser fármacos insulino-trópicos (es decir estimulan la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas) las sulfonilureas son las de primera elección en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 sin obesidad en el que el principal problema fisiopatológico es el deterioro de la secreción de la insulina.

En la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad en la que el hecho fisiopatológico característico es la insulinoresistencia es necesaria asociarla a hipoglicemiantes que favorezcan la utilización periférica de la glucosa, por ejemplo las Biguanidas y las Tiazolidindionas.

La eficacia hipoglicemiante de las sulfonilureas es directamente proporcional a la glucemia plasmática basal (en ayunas) de la que se parte al iniciar el tratamiento: cuanto más elevada sea, mayor será el descenso de la glucemia que podrá lograrse.<sup>30</sup>

---

<sup>29</sup>Formulario Nacional de Medicamentos, colectivo de autores.

<sup>30</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

## **DOSIFICACIÓN.**

- En ambas indicaciones 2,5 mg diarios, con incrementos progresivos según respuesta. Dosis máxima de 20 mg.<sup>22</sup>

## **POSOLOGIA.**

Al iniciar el tratamiento con sulfonilureas debe prescribirse la mínima dosis efectiva e incrementarla progresivamente (cada e semanas) hasta alcanzar un control glucémico óptimo.

Se administra por vía oral preferentemente 15-30 minutos antes de las comidas principales, repartiendo la dosis diaria, para mantener niveles glucémicos aceptables. Aunque no se dispone de datos clínicos que indiquen la superioridad de algún fármaco en particular, lo cierto es que la Glimepirida presenta la ventaja de una sola administración diaria<sup>31</sup>.

## **MECANISMO DE ACCIÓN.**

Esta causa hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de la células  $\beta$  pancreáticas. No obstante sus acciones en el tratamiento de la diabetes son muy complejas; la administración aguda a pacientes diabéticos tipo 2 aumenta la liberación de insulina desde el páncreas, También puede incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado.

En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica se detectan aumento en las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante una exposición a glucosa por vía oral. Con la administración crónica, las cifras circulantes de insulina declinan hasta llegar a las cifras previas al tratamiento, pero a pesar de esta reducción de las concentraciones de insulina se observan cifras plasmáticas reducidas de glucosa.

---

<sup>31</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

No esta clara la explicación de esto, pero puede relacionarse con la reducción de la glucosa plasmática, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos mas pronunciados sobre los tejidos blancos y con el hecho de que la hiperglucemia crónica en si altera la secreción de la insulina (toxicidad por glucosa).

La ausencia de los efectos estimulantes inmediatos en la secreción de insulina durante su administración por largo tiempo, se ha atribuido a la disminución del número de receptores superficiales celulares, para las sulfonilureas, en las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>32</sup>

### **Estructura del receptor de sulfonilurea.**

Las sulfonilureas ejercen su efecto estimulante sobre la secreción de insulina mediante su unión a un receptor de la membrana, denominado receptor de sulfonilureas, bloqueando los canales de potasio en las células beta y estimulando los efectos que la glucosa induce sobre la secreción de insulina. El canal de potasio es un complejo octagenerico que consta de dos subunidades estructurales, cada una consta a su vez con cuatro moléculas, miembro de la superfamilia de proteínas de nominada cassetes de fijación, adenosin trifosfato (ATP-binding casset, ABC y b) la subunidad Kir1-2, perteneciente a la familia de canales rectificadores de corriente de entrada de potasio Kirg (canales KATP).

La subunidad de sulfonilurea1 esta compuesta por una serie de proteínas con función transportadora o de bombeo y emplea adenosin trifosfato como energía. Esta superfamilia se caracteriza por tener dos zonas de pliegues de fijación de nucleótidos (NBD-1 y NBD-2) del lado citoplasmático por medio de ensayos de hemoglobina se describió que la subunidad de sulfonilureas1 contiene 17 dominios transmembrana (TDM).

Se ha demostrado que variaciones de secuencia en el gen que codifica la subunidad puede alterar la secreción de la insulina. También se ha demostrado que mutaciones en el gen SUR1 induce una disminución de la funcionalidad de los canales de potasio

---

<sup>32</sup> Las bases Farmacológicas de la terapéutica, Gooman y Gilmal.

dependientes de adenosin trifosfato, de las células beta, produciendo una hiperglucemia congénita de la infancia, enfermedad caracterizada por una excesiva secreción de insulina.<sup>33</sup>

### **Regulación de los canales de potasio dependientes de adenosin trifosfato por glucosa.**

La glucosa inicia la secreción de insulina con el aumento en la entrada del calcio a través de canales de voltaje localizados en la membrana plasmática. La apertura y el cierre de estos canales están determinados por el potencial de membrana en la célula beta reguladora a su vez por el canal de potasio dependiente de adenosin trifosfato.

Cuando la célula beta no es estimulada, los canales de potasio dependientes de adenosin trifosfato están abiertos y el movimiento de los iones de potasio a través de ellos produce un potencial de membrana negativo (-70mv). Cuando la concentración de glucosa aumenta procedente del metabolismo responsable del cierre de los canales de potasio dependientes de adenosin trifosfato, la reducción de la permeabilidad al potasio en la célula beta despolariza la membrana plasmática y abre los canales de calcio dependientes de voltaje con lo cual aumenta la concentración de calcio intracelular y se induce la secreción de insulina<sup>34</sup>.

La Glibenclamida actúa inhibiendo el canal de  $K_{ATP}$ , lo que provoca la despolarización de las células  $\beta$  y como consecuencia la entrada de calcio. A diferencia de la glucosa estos fármacos interactúan directamente con el canal de  $K_{ATP}$  y activan su cierre. Además interactúa con el canal de  $K_{ATP}$  en dos sitios de unión, un sitio de baja afinidad unido al Kir6.2 y un lugar de alta afinidad el SUR1. La tolbutamida muestra una baja afinidad sobre los receptores SUR1, mientras que la Glibenclamida, la Glipicida y otras sulfonilureas de segunda generación tienen una elevada afinidad.

---

<sup>33</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

<sup>34</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

El efecto insulino-tròpico de estos fármacos aumenta una presencia de hiperglucemia, sin embargo son efectivos estimulando la secreción de insulina en estado basal. Así pues estimulan la secreción endógena, sin embargo la síntesis de esta hormona no se modifica con sulfonilureas, este mecanismo requiere de la funcionalidad de las células  $\beta$  pancreáticas. La reducción de la viabilidad de las células  $\beta$  pancreáticas, si como la disminución de su masa, hecho que sucede en los estados de progresión de la Diabetes Mellitus Tipo 2, caracterizada por una disminución de la salida de insulina, durante la primera fase de la secreción.

### **Acción extrapancreática**

Este fármaco puede elevar los niveles de insulina al reducir el aclaramiento hepático de la hormona. Se describe además una serie de acciones metabólicas, como la facilitación de la captación y utilización de la glucosa, estimulando la lipogènesis y la glucogènesis, e inhibición de la glucogènesis. Es muy probable que estas acciones adicionales tengan escasas significación clínica, quizás con la aceptación de la Glimepirida, ya que esta molécula ejerce la misma acción hipoglucemiante, pero la secreción total de la insulina es sin embargo reducida.

Las sulfonilureas no parecen tener efectos relevantes en el metabolismo lipídico, y sus acciones en el sistema fibrinolítico no son uniformes (en modelos experimentales la glicacida inhibe la formación de trombo y la agregación plaquetaria). Asimismo las sulfonilureas pueden teóricamente los canales de  $K_{ATP}$ , actuar en el corazón (SUR2A: durante su isquemia la apertura acorta la duración del potencial de acción en los vasos sanguíneos del bloqueo del SUR2B, puede producir vasoconstricción) con excepción de la Glibenclamida, las sulfonilureas tienen muy poca o nula afinidad por los canales localizados en estas estructuras. Aunque la Glibenclamida carece de esta especificidad y selectividad, el bloqueo de los canales de calcio que produce es reversible y de corta duración y en las concentraciones terapéuticas no bloquean la activación inducida por la isquemia.

### **Liberación de insulina de las células pancreática.**

Se une a receptoras de sulfonilureas de alta afinidad que se asocia con el canal de potasio rectificador de corriente de las células beta que es sensible a adenosin trifosfato (ATP). La unión de las sulfonilureas inhibe la salida de iones de potasio a través del canal y ocasiona una despolarización, la cual abre un canal del calcio sensible a voltaje y origina la entrada de calcio y la liberación de insulina preformada.

### **Reducción de las concentraciones séricas del glucagon.**

La administración crónica de estos a diabéticos tipo 2 reduce las concentraciones séricas de glucagon, los medicamentos. El mecanismo de este efecto supresor de las sulfonilureas sobre los valores de glucagon es poco claro pero parece implicar inhibición indirecta debido al incremento de la liberación de insulina y somatostatina, que inhiben la secreción de las células A.

### **Cierre de los canales de potasio en tejidos extrapancreaticos.**

Los secretagogos de insulina se unen a receptores de sulfonilureas en canales del potasio en tejidos extrapancreaticos, aunque la afinidad de dicha unión es variable entre las diferentes clases de medicamentos y es de mucha menor avidez que para los receptores de las células Beta. No se conoce el significado clínico de la unión extrapancreatica.<sup>35</sup>

### **FARMACOCINÉTICA.**

Las sulfonilureas se absorben bien por vía oral, aunque conviene recordar que la hiperglucemia inhibe la motilidad gastrointestinal y retrasa su absorción. La mayoría de ella alcanza concentraciones plasmáticas máximas antes de 2-4 horas. Se unen a proteínas plasmáticas sobre todo a la albúmina (90-99%), lo que implica interacciones con otros fármacos (los compuestos de segunda generación, al unirse a las proteínas en lugares no iónicos, plantean menos riesgos de interacción).

---

<sup>35</sup> Farmacología básica y clínica, Bertram G. Katzung

Los preparados de primera generación son 100 veces menos potentes que los de segunda generación. Estos últimos aunque poseen semividas más bien breves (3-5 horas) ejercen su efecto hipoglucemiante durante 12 a 24 horas, lo que permite en muchos casos una sola administración al día. Las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y generan metabolitos inactivos (Glipicida), parcialmente activos (Glibenclamida, Glimepirida) que se eliminan por la orina y en menor proporción por la bilis, por lo cual debe de manejarse con mucha precaución en paciente con insuficiencia hepática y renal, como atraviesan la placenta y estimulan las células del islote fetal, causando una grave hipoglicemia, por lo que están contraindicadas en la gestación.<sup>36</sup>

Su administración regular no tiene efecto de depósito en los tejidos. Su vida media es de aproximadamente 10 horas. El efecto hipoglucemiante sanguíneo persiste por 24 horas después de su administración matutina en pacientes diabéticos que no están en ayuno. El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser prolongado en varias enfermedades hepáticas debido a disminución del metabolismo. La glibenclamida se convierte en dos metabolitos principales, siendo eliminados por la bilis y la orina, aproximadamente en un 50% por cada vía.

Esta eliminación por las dos vías es cualitativamente diferente a las otras sulfonilureas, las cuales se excretan principalmente por orina. El enlace con las células proteínas plasmáticas es un enlace no iónico, por lo que su desplazamiento por otros medicamentos puede incrementar su acción hipoglucemiante.<sup>37</sup>

El efecto pancreático, estimulando la liberación de insulina mediante la inhibición de los canales K-Adenosin Trifosfato(ATP) de la membrana de la célula b pancreática, mediante su unión a un receptor específico, pero no estimulan la síntesis de insulina. El efecto extrapancreático a nivel hepático provoca un aumento de la síntesis de glucógeno mediado por la insulina y una disminución de la producción de glucosa (glucogenólisis).

---

<sup>36</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

<sup>37</sup> [www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos\\_list.php?id=66](http://www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=66)

Producen un estímulo modesto de la secreción de hormonas gastrointestinales que a su vez ocasionan la liberación inmediata de la insulina preformada y almacenada en los gránulos de la célula b, con lo que se frena, durante la ingesta, la producción hepática de glucosa y así se aminora el empeoramiento de la hiperglucemia postprandial secundaria a la comida.

En los tejidos periféricos (muscular y adiposo) favorecen la captación de glucosa a través de vías dependientes de la insulina. La acción a nivel pancreático predomina en los primeros años del tratamiento y, posteriormente, el efecto fundamental es el ejercido a nivel hepático y tejidos periféricos.<sup>38</sup>

### **FARMACODINAMICA.**

La Glibenclamida es una sulfonilurea y ejerce su acción favoreciendo la síntesis y liberación de insulina de los gránulos almacenadores en las células del páncreas al aumentar la acción del 3', 5', Adenosin Monofosfato cíclico (AMPC). Glibenclamida disminuye la glucosa sanguínea en forma aguda al estimular la liberación pancreática de insulina, el cual es un efecto dependiente del funcionamiento de las células beta de los islotes pancreáticos.

El mecanismo por el que Glibenclamida disminuye la glicemia durante una terapia de larga duración no está aún bien dilucidado. Con la administración crónica en los pacientes con diabetes tipo II, el efecto sobre la disminución de la glicemia persiste a pesar de una declinación gradual en la respuesta secretoria de la insulina al fármaco.

Los efectos extra pancreáticos se ven involucrados en el mecanismo de acción de los fármacos hipoglicemiantes como las sulfonilureas orales. La combinación de glibenclamida y metformina tiene un efecto sinérgico, puesto que ambos agentes actúan para mejorar la tolerancia a la glucosa por mecanismos diferentes pero complementarios.

---

<sup>38</sup> [hl=es&q=farmacocinetica+de+sulfonilureas&aq](#)

Algunos pacientes que responden inicialmente a los fármacos hipoglicemiantes orales, incluyendo glibenclamida, pierden la capacidad de respuesta o su respuesta es pobre con el transcurso del tiempo. Alternativamente, glibenclamida es efectiva en algunos pacientes que han dejado de responder a uno o más fármacos de la familia de sulfonilureas.<sup>39</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS.**

Es frecuente la hipoglucemia en un 4% de pacientes y que puede llegar a severa en pacientes de riesgo, como ancianos o personas con insuficiencia renal. Se puede presentar además náuseas y vómitos, ictericia colestásica, agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas.<sup>40</sup>

La Hipoglucemia es la complicación más frecuente que se presenta y que se ven favorecidas en casos de interacciones medicamentosas, que potencien su efecto, de aspectos relacionados con la cinética de preparación u otras circunstancias. Con menor frecuencia pueden presentarse reacciones de Hipersensibilidad, de tipo cutáneo (exantema, prurito, foto sensibilidad, eritema nudoso, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, purpura) y raramente reacciones anafilácticas.<sup>41</sup>

## **PRECAUCIONES.**

Se le debe de informar al paciente a no asociar a ingesta de alcohol debido a que aumenta el riesgo de presentar hipoglucemia, en caso de disminuir ingesta de alimentos realizar control de glucemia y valorar reducir la dosis de Glibenclamida.<sup>32</sup>

## **CONTRAINDICACIONES.**

---

<sup>39</sup> [www.galeno21.com/INDICE FARMACOLOGICO/GLIBENCLAMIDA/articulo](http://www.galeno21.com/INDICE_FARMACOLOGICO/GLIBENCLAMIDA/articulo)

<sup>40</sup> Formulario Nacional de Medicamentos, colectivo de autores

<sup>41</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

En la diabetes mellitus tipo 1 en la lactancia, embarazo, insuficiencia renal o hepática grave. No se han observado efectos adversos en animales utilizando dosis elevadas de Glibenclamida, atraviesa la placenta en baja protección. La terapia con Glibenclamida debe interrumpirse varios días antes del parto para prevenir la hipoglucemia prolongada en el recién nacido.

En la lactancia se ignora si el medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar el uso de Glibenclamida. El tratamiento diabético exige controles regulares. Mientras se establece la dosis óptima o cuando se cambia de tratamiento antidiabético o bien si la ingesta de los comprimidos no se ha realizado de una manera regular, la capacidad de atención y reacción del paciente puede estar disminuida hasta el punto de limitar la aptitud para conducir vehículos y manejar máquinas.

La sobredosificación con Glibenclamida, su utilización en indicaciones distintas a las establecidas, la existencia de insuficiencia renal o hepática, los esfuerzos físicos desacostumbrados, el consumo de alcohol y las interacciones con determinados fármacos pueden ser causa de hipoglucemia.<sup>42</sup>

## **INTERACCIONES.**

En relación con las interacciones cabe destacar:

Potenciación, que aumentan la actividad hipoglucemiante por:

- Incrementar la fracción libre al desplazarlas de proteínas: fibratos, salicilatos.
- Inhibir su biotransformación hepática: dicumarínicos, antihistamínicos anti-H<sub>2</sub>
- Reducir su excreción urinaria: salicilatos, bloqueadores beta.

Antagonismo al disminuir su actividad hipoglucemiante mediante:

---

<sup>42</sup> ://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm

- Supresión de la secreción insulínica por las células betapancreáticas: tiazidas, furosemida, fenitoina, diazóxido
- Interferencia con la insulina liberada: corticoides, estrógenos, simpaticomiméticos.
- Inducción enzimática de su metabolismo hepático: etanol, barbitúricos, rifampicina. Es importante recordar el etanol y los bloqueantes beta-adrenergicos pueden enmascarar los síntomas de Hipoglicemia, así como retrasar la recuperación de esta. Asimismo, en la insuficiencia renal o en caso de disfunción hepática puede aumentar la actividad hipoglicemiante de las sulfonilureas lo que obliga a reducir la dosis.<sup>43</sup>

#### Principales interacciones de la Glibenclamida.<sup>44</sup>

Fármaco.	Mecanismos.
Diuréticos tiazidicos de alta eficacia y diazoxido.	Inhiben la liberación de insulina.
Glucocorticoides.	Actividad hipergluceante intrínseca.
Rifampicina.	Inducción enzimática.
Fenobarbital.	Inducción enzimática.
b-adrenérgico	Aumento de la glucogénesis u gluconeogenesis.
Sulfonamida.	Desplazamiento del transportador. (Albumina)
Hidantoina.	Inhiben la liberación de insulina.

<sup>43</sup> Farmacología básica y clínica, Lorenzo Velázquez.

<sup>44</sup> Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman y Gilman.

## INTOXICACIÓN.

La ingestión accidental de dosis de glibenclamida superiores a las recomendadas, los errores dietéticos por omisión de comidas o la medicación concomitante con alguna o algunas de las sustancias señaladas en el apartado Interacciones, pueden dar lugar a reacciones.

Los síntomas de hipoglucemia son cefaleas, irritabilidad, intranquilidad, sudoración, insomnio, temblor y limitación de la capacidad de acción y de atención. Dichos episodios pueden contrarrestarse mediante la administración de azúcar. Los edulcorantes sintéticos no son adecuados para compensar la hipoglucemia.

Hipoglucemia con pérdida de la conciencia: administrar glucagón (0,5-1 mg) intravenosa, subcutánea o intramuscular, o solución glucosada al 10% hasta la recuperación de la conciencia. En caso de persistir la tendencia a presentar hipoglucemias, se hace necesario un control médico más profundo, o incluso la hospitalización.<sup>45</sup>

Ante la presencia de manifestaciones hipoglucémicas (hambre, ansiedad, calor, sudor, temblores, irritabilidad, inquietud, confusión, labilidad emocional, palpitaciones, palidez, comportamiento anormal, fatiga, parestesia e hiperestesias de los labios, nariz, dedos), se deberán implementar las medidas terapéuticas correspondientes, dar de comer o beber algún alimento rico en azúcar.

Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, se debe administrar al paciente una inyección intravenosa rápida de solución glucosada al 50%, seguida de una infusión continua de solución glucosada al 10% a una velocidad que mantenga el nivel de glucosa en sangre por arriba de 100 mg/dl. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes por un mínimo de 24 a 48 horas después de que el paciente se recuperó, ya que puede ocurrir hipoglucemia después de la aparente recuperación clínica.<sup>46</sup>

---

<sup>45</sup> [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm)

<sup>46</sup> [www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm)

## 2.4 HIPOGLICEMIA.

Hipoglicemia se puede definir como niveles séricos de glucosa menores de 70 mg/dl, Glibenclamida origina hipoglucemia en 20 a 30% de quienes la usan. Estudios recientes han aportado conocimiento de las fases fisiológicas de las cifras distintas de Hipoglicemia que surgen con esta sulfonilureas de larga duración. La capacidad del organismo para inhibir una secreción endógena de insulina es un elemento clave para la defensa homeostática contra la hipoglucemia.

Como aspecto adicional el nivel de glucagon, hormona contrareguladora que es la principal antagonista de la insulina, al parecer disminuye por acción de la glibenclamida durante la hipoglucemia, pero se pierde durante la administración de glimepirida.

La hipoglucemia profunda en el anciano puede asumir la forma inicial de una urgencia neurológica aguda que remede de un accidente cerebro vascular. Por tal razón, es importante medir el nivel de glucosa plasmática en todo anciano que acuda al médico por primera vez con síndrome neurológicos agudos. Dada la semivida larga de algunas sulfonilureas puede ser necesaria tratar a los ancianos hipoglicemicos durante 24 a 48 horas con un goteo intravenoso de una solución de glucosa.

El uso de las sulfonilureas, asociadas a la edad avanzada y el ayuno, son los factores de riesgo principales para el desarrollo de hipoglucemia. La sobredosis intencional de sulfonilureas, repaglinida y todas las formas de insulinas pueden producir hipoglucemia mediante la magnificación de su efecto clínico normal.

Las sulfonilureas se unen a los receptores de alta afinidad en las membranas de las células beta pancreática, resultando en cierre los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (K ATP). Esto causa la despolarización de la membrana, entrada de calcio a la célula y activación de la maquinaria secretora independiente de la concentración de glucosa.

Receptores de sulfonilureas de alta afinidad también están presentes dentro de las células beta-pancreáticas y se ha postulado que se ubican en los gránulos de la membrana o como parte de las cinasas reguladoras de la exocitosis. La unión a estos receptores promueve la exocitosis por una interacción directa con la maquinaria secretora sin participación de trifosfato de adenosina.

Las sulfonilureas representan más de la mitad de todos los fármacos orales prescritos para diabetes, haciendo de ellos una causa prevalente de hipoglucemia. Las sulfonilureas de primera generación, como la clorpropamida y tolbutamida son usadas cada vez con menos frecuencia, debido a que dependen casi totalmente de la eliminación renal y/o por su vida media elevada. Las sulfonilureas de segunda generación son eliminadas por varias rutas, aunque típicamente tienen vidas medias que se aproximan a las 24 horas o más en caso de sobredosis.

Los agentes de segunda generación (glibenclamida, glipizida y glicazida) están asociados con episodios frecuentes de hipoglucemia, cuyo comienzo puede ser temprano o tardío (p.e. 12 a 16 horas después de la sobredosis). Ciertas sulfonilureas están actualmente disponibles en formulaciones de liberación sostenida que resultan en cinéticas de efecto clínico y sobredosis aún más impredecibles.

Recientemente se ha sugerido que la acumulación progresiva de glibenclamida puede explicar la estimulación prolongada de la secreción de insulina en algunos pacientes aun después del retiro del fármaco, contribuyendo a la hipoglucemia sostenida por sulfonilureas.

Los factores de riesgo relacionados a hipoglucemia por sulfonilureas son principalmente: edad mayor, la reducción de la ingesta, errores de prescripción, insuficiencia renal, sobredosis accidental o autoinfligida e interacción medicamentosa.

Los fármacos no hipoglucemiantes relacionados con sulfonilureas en el desarrollo de hipoglucemia con más frecuencia fueron: miconazol, los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina, fibratos, trimetoprim con sulfametoxazol y los antagonistas de los receptores de histamina H2.

### **Manifestaciones clínicas**

Los hallazgos clásicos de hipoglucemia son: temblor, diaforesis y taquicardia. Las alteraciones del ritmo cardiaco más comunes incluyen: taquicardia sinusal, fibrilación auricular y complejos ventriculares prematuros que resultan del aumento de las catecolaminas, la hipoglucemia misma, anormalidades transitorias de los electrolitos y enfermedad cardiaca subyacente. Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen angina, isquemia o infarto y que podrían ser la única manifestación de la hipoglucemia. Los síntomas más comunes son mareos, vómitos, náusea, piel pálida y fría, inconsciencia, debilidad y temblor.

Cualquier anormalidad neuropsiquiátrica, ya sea persistente o permanente, focal o generalizada, debe ser considerada efecto de la hipoglucemia. Algunas de las manifestaciones incluyen al delirium, comportamiento alterado, confuso o maniaco, convulsiones múltiples o aisladas con o sin estado postictal. Algunas veces ocurren como déficits neurológicos que simulan accidentes vasculares cerebrales con o sin presencia de coma; ocurren en aproximadamente 2.4% de los casos de hipoglucemia grave.

El lapso mayor de hipoglucemia fue de 21 horas después de la ingestión de glibenclamida y ocho horas después de la ingestión de clorpropamida. En estudios de los centros de envenenamientos de exposición a sulfonilureas, el comienzo de hipoglucemia fue de 0.5 a 21 horas después de la ingestión. Ingestiones de una sola tableta de sulfonilureas en niños puede causar hipoglucemia.

La hipotermia puede ocurrir en pacientes hipoglucémicos. Cuando se presenta es usualmente leve, a menos de que estén presentes otras condiciones, tales como la exposición al ambiente, infección, lesiones craneanas o hipotiroidismo. La repaglinida,

nateglinida, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, acarbosa y sitagliptina son fármacos para los cuales los datos de sobredosis son limitados.

## **Diagnóstico**

Las concentraciones de glucosa en suero son precisas, pero el tratamiento no debe basarse exclusivamente en las cifras. Las pruebas con tira reactiva a la glucosa pueden ser realizadas a la cabecera del enfermo, con una sensibilidad para detección de hipoglucemia excelente. De modo especial, los pacientes con diabetes pobremente controlada pueden presentar síntomas de hipoglicemia a concentraciones de glucosa relativamente elevadas. La concentración de glucosa en tira reactiva puede ser controversial pero puede decirse en base a datos disponibles que un valor  $< 90$  mg/dL es apropiado en pacientes sintomáticos.

Las pruebas de funcionamiento renal deben realizar separa excluir la presencia de insuficiencia renal como causa de hipoglicemia, las pruebas de funcionamiento hepático pueden ser clave para determinar la existencia de enfermedad hepática, aunque esto puede ser evidente en la exploración física. Numerosas condiciones médicas y fármacos pueden estar involucrados en casos de hipoglucemia, y las pruebas de diagnóstico deben ser valoradas de modo individual, dependiendo de la sospecha clínica.

## **Ingreso de pacientes al hospital**

La admisión es recomendada para pacientes con hipoglucemia relacionada a etanol, desnutrición, falla hepática y falla renal, así como para hipoglucemia de origen desconocido. Pacientes en dosis terapéuticas de medicamentos hipoglicemiantes requieren evaluación intrahospitalaria para valoración de episodios de hipoglucemia recurrentes y/o inexplicables. Todos los pacientes con hipoglucemia por sulfonilureas o por sobredosis no intencional por insulinas de larga acción deben ser admitidos.

Se recomienda hospitalización después de sobredosis no intencionales con insulina de acción ultracorta, corta o intermedia si la hipoglucemia persiste o recurre cuatro a seis horas en el periodo de observación en el Departamento de Emergencias.

La hipoglicemia puede ocurrir hasta 18 horas después de sobredosis con insulina lenta y puede persistir hasta 6 días después de sobredosis de insulina ultralenta. En un estudio retrospectivo de sobredosis de insulina, siete de 17 casos (41%) desarrollaron hipoglucemia recurrente entre 5 y 39 horas después de la sobredosis, a pesar de alimentación oral e infusiones de glucosa intravenosa que fueron de 5 a 17 g por hora. En una revisión retrospectiva de 40 casos de sobredosis con sulfonilureas, el tiempo de la ingestión hasta el comienzo de la hipoglucemia fue variable.

La admisión también se indica para cualquier paciente independientemente de la glucosa sérica o de los síntomas, si la sobredosis de sulfonilureas o de insulina fue intencional, así como para aquéllos en que la hipoglucemia es tardía, profunda o desproporcionada. Aquellos niños con ingesta no intencional a partir de una tableta de sulfonilureas deben ser admitidos.

En pacientes con acidosis láctica asociada a metformina, es esencial mantener el pH normal y excluir otras causas potenciales de acidosis láctica, tales como isquemia e infección. Pueden usarse soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio con precaución, ya que es común la sobrecarga hídrica sobre agregada a la insuficiencia renal.

Puede ser necesario instituir hemodiálisis u otras terapias de reemplazo renal para el control hídrico y electrolítico en pacientes que no toleren las soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio. Aunque una sesión de hemodiálisis remueve escasamente a la metformina, el control ácido base, hídrico y electrolítico puede ser suficiente para mejorar el resultado de estos pacientes.<sup>47</sup>

---

<sup>47</sup> [www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er093e.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er093e.pdf)

**APARTADO III.**  
**DISEÑO METODOLÓGICO.**

### **3.1. TIPO DE ESTUDIO.**

Descriptivo- Retrospectivo de Corte Transversal.

### **3.2. DESCRIPCION DEL AMBITO DE ESTUDIO.**

El presente estudio se realizó en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, ubicado en el residencial las brisas frente a INIDE ciudad de Managua capital de Nicaragua, este hospital ofrece a la población gratuitamente 17 especialidades entre las cuales se encuentran: Cirugía Plástica, Cirugía General, Cirugía Vascular y tórax, Cardiología, Endocrinología, Fisioterapia, Gastroenterología, Medicina Interna, Nefrología, Neumología, Neurocirugía, Ortopedia, Otorrino, Psicología, Toxicología, Urología, Valoración anestésico, así como otras áreas de servicio como una Farmacia, Laboratorio Clínico, Administración, Estadísticas y Archivo Clínico, Docencia.

En general el hospital atiende en un mes una población, entre un rango de 6,000 y 8,000 pacientes teniendo por año una población total de 81, 920 pacientes atendidos en las diferentes especialidades, tomando en cuenta que el hospital ofrece a los pacientes de alto riesgo el servicio de Hospitalizado, para que estén bajo supervisión médica, contando así con 253 camas en las diferentes salas.

### **3.3. UNIVERSO Y MUESTRA.**

Universo: 105 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

Población: 49 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Glibenclamida 5 mg.

Muestra: 17 pacientes que presentaron Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5mg, con diabetes mellitus tipo 2, la muestra fue tomada a conveniencia.

### **3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Todos los pacientes con expediente clínico diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, tratados con Glibenclamida 5mg, entre el rango de edad de 50-70 años que presentan Hipoglicemia como reacción adversa, atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en periodo de marzo-julio de 2010,

### **3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Todos los pacientes que no presentan Diabetes Mellitus tipo 2.

## **3.4. VARIABLES.**

### **3.4.1. ENUMERACION DE LAS VARIABLES.**

#### VARIABLE DEPENDIENTE

- Reacción adversa al medicamento.
- Factores de Riesgo en la aparición de la reacción adversa medicamentosa.
- Hipoglicemia.

#### VARIABLE INDEPENDIENTE

- Sexo
- Edad

### 3.4.2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Años
Sexo	Diferencia física constituida entre hombre y mujer.	Masculino Femenino
RAM	<b>Cualquier repuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada a dosis normales.</b>	Glibenclamida
Hipoglicemia	<b>Valores glucémicos menores de 70mg/dl en un adulto, aun en ausencia de síntomas</b>	Porcentaje hombre. Porcentaje mujer.
Factores de riesgo.	<b>Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.</b>	Patologías asociadas Pobre ingesta de alimento Edad

### **3.5. MATERIALES Y METODOS.**

#### **3.5.1. MATERIALES PARA RECOLECTAR INFORMACION.**

Los materiales que se utilizarón para recolectar información son: Fichas de recolección de datos, debido a que es un instrumento que facilita la recopilación de la información necesaria para cumplir los objetivos y expediente Clínico que contiene la información clínica del paciente.

#### **3.5.2. MATERIALES PARA PROCESAR DATOS.**

Los datos obtenidos se plasmaron en una tabla de Excel, utilizando Método Estadístico Simple de cruce de variables, demostrando los resultados en gráficos de barra.

#### **3.5.3. METODO.**

La necesidad de fundamentar la medición de variables y la relación que existe entre los elementos de investigación y el problema de estudio surge una claridad entre los elementos del problema de investigación que se denominan variables y la relación que existe entre estas, por lo tiende a generalizar los resultados y permite medir la prevalencia de Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5mgs, en un determinado tiempo, haciéndolo de corte transversal, ya que permite examinar datos de manera numérica, utilizando así el método cuantitativo.

**APARTADO IV**  
**RESULTADOS.**  
**ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE**  
**RESULTADOS.**

#### **4.1. RESULTADOS.**

Los resultados demuestran que:

Con respecto a las características generales el 65% (11) son del sexo femenino y el 35% (6) es del sexo masculino, la edad se dividió en dos rangos, donde el 30% (5) están entre el rango de 50-60 años, todas son del sexo femenino y el 70% corresponde al rango de edad de 61-70 años en donde el 35% son mujeres y el otro 35% son hombres. (Tabla 1)

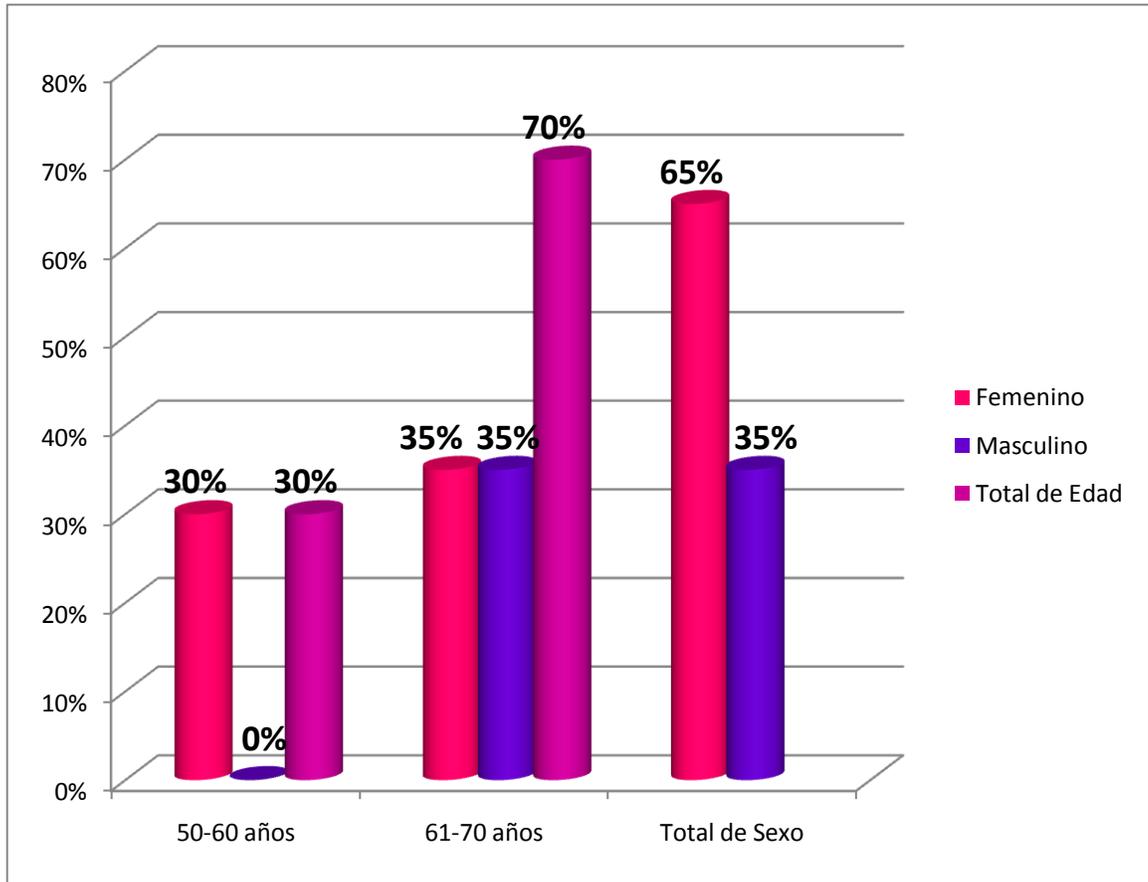
El número de casos de Hipoglicemia son 17 pacientes que representa el 35% de los 49 pacientes que fueron tratados con Glibenclamida 5mg. (Tabla 2)

Dentro de las enfermedades asociadas se identifico Insuficiencia Renal Crónica con el 70% (12), Hipertensión arterial con el 70% (12), Asma con el 18% (3), Anemia Secundaria 12% (2), Hipertiroidismo con el 6% (1), (Tabla 3).

Los factores de riesgo que se identificaron en los pacientes son, Insuficiencia Renal crónica en un 70% (12), poca ingesta de alimentos 30% (5), (Tabla 5). Otro factor de riesgo es la edad, para la cual se dividió en dos rango, la edad avanzada presentó un mayor porcentaje con un 70% (12) en el rango de 61-70 años, (Tabla 6).

## 4.2. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

EDAD VS SEXO  
GRAFICO1

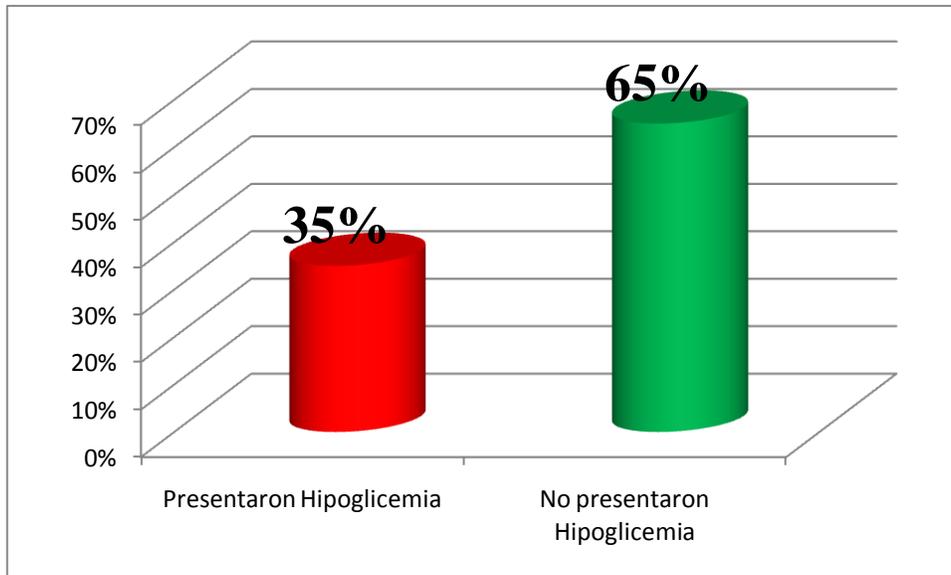


**Fuente: Expediente Clínico.**

Según el grupo de investigación, el sexo femenino predominó ya que presentan estilos de vida desordenados, desordenes hormonales, embarazos, partos. El rango de edad avanzada es un factor de riesgo en la aparición de Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5 mg.

## PACIENTES QUE PRESENTARON REACCION ADVERSA.

GRAFICO 2

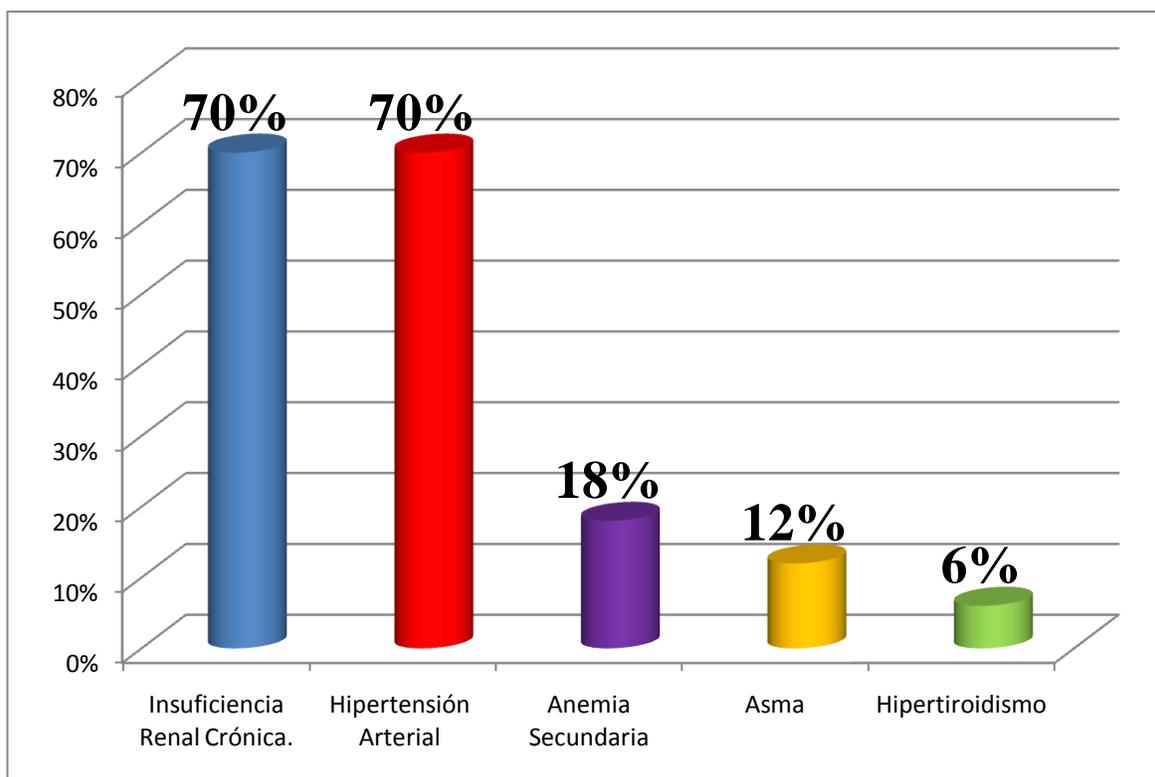


**Fuente: Expedientes Clínico.**

Los pacientes presentaron un alto índice de Hipoglucemia por el uso de Glibenclamida 5 mg, debido a la asociación de factores de riesgo, según grupo de investigación.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS

GRAFICO 3

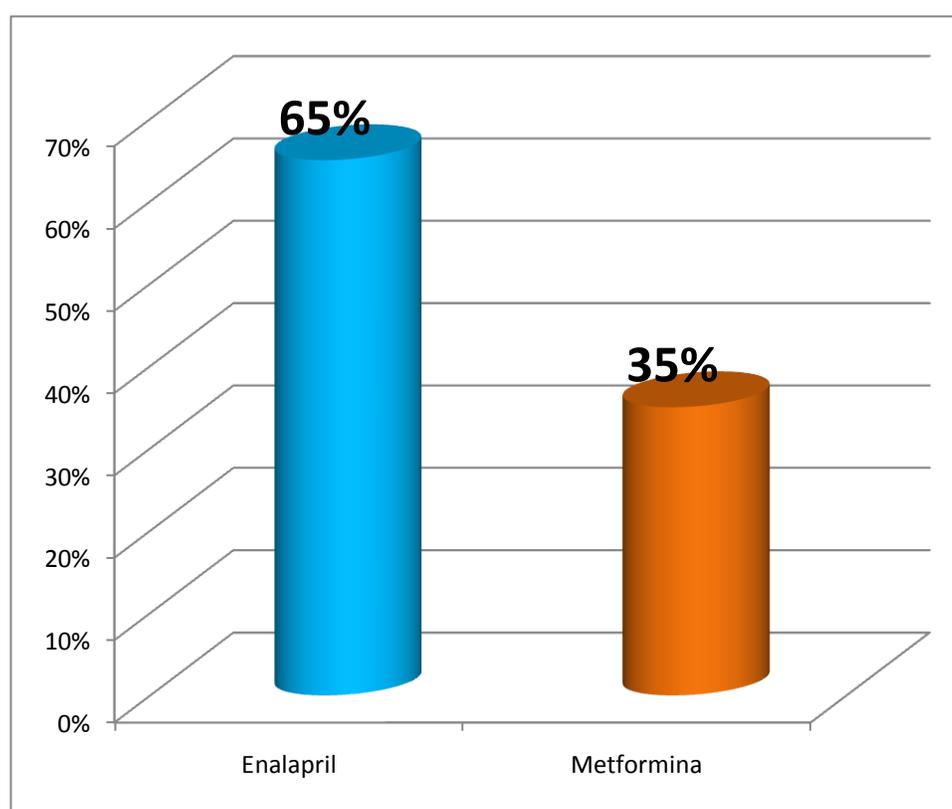


Fuente: Expedientes Clínicos.

Según el boletín numero 34, revista de la Acción Internacional por la salud (AIS), las enfermedades asociadas pueden presentarse en el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2, es importante realizar una búsqueda intensiva para detectarlas en forma temprana y así dar el tratamiento adecuado.

## USO DE OTROS FARMACOS.

GRAFICO 4

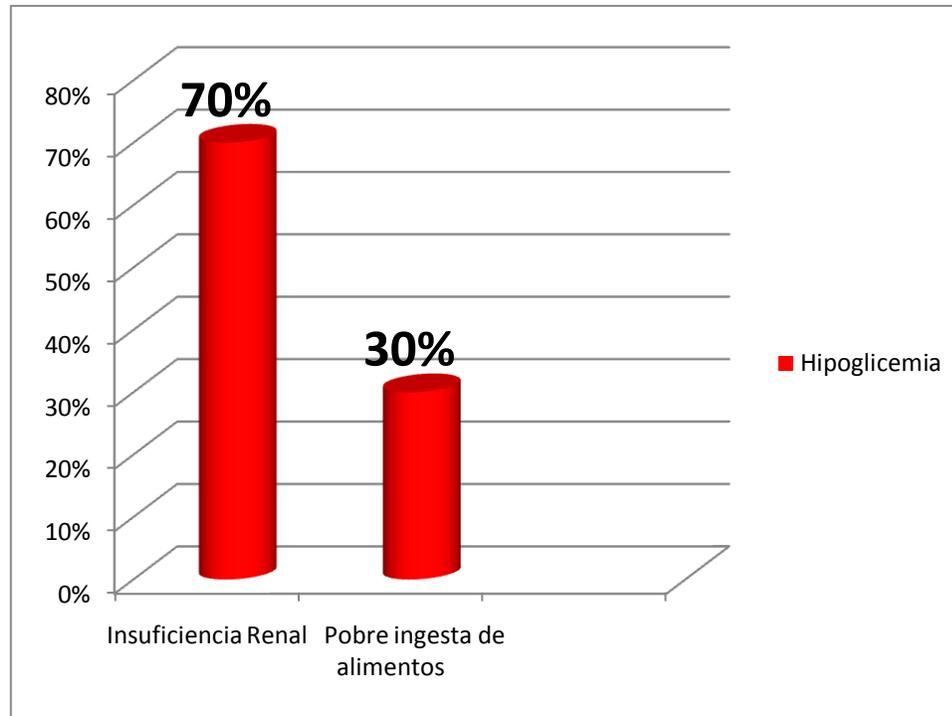


Fuente: Expediente Clínico.

En pacientes con enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus tipo 2 es frecuentemente que exista el uso de otros fármacos como consecuencia de las enfermedades asociadas, según grupo de investigación.

## FACTORES DE RIESGO

GRAFICO 5

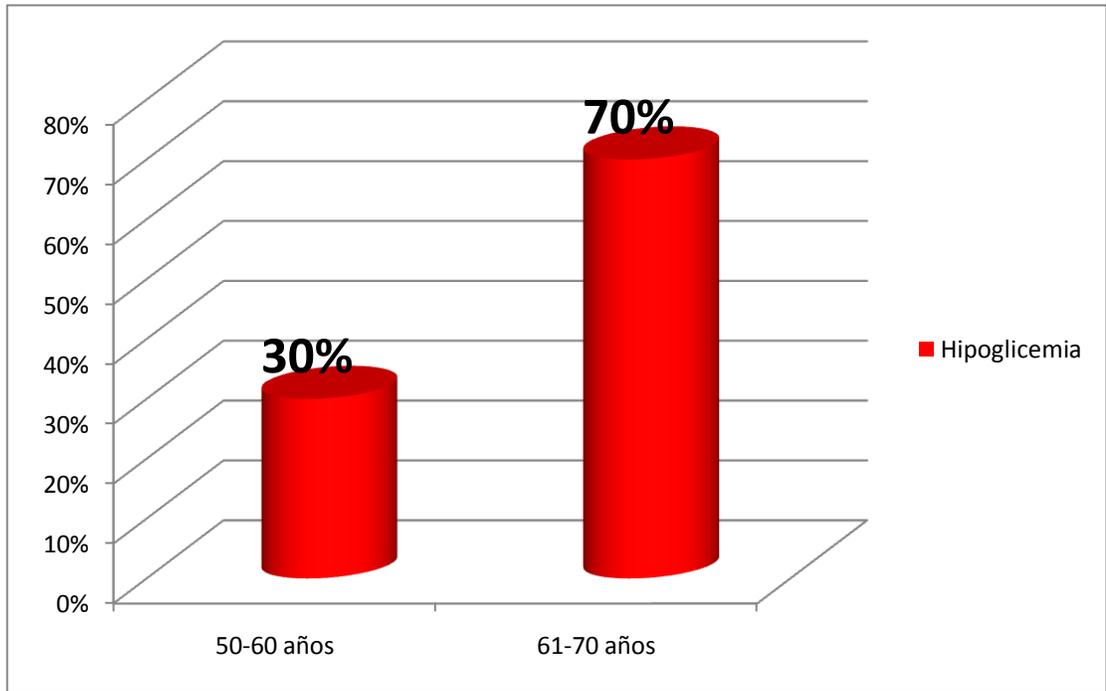


**Fuente: Expediente Clínico.**

La insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo debido a que alarga la vida media del fármaco según el reporte la revista online de nefrología del Dr. Castellón Mendoza, pero este factor se considera como una iatrogenia debido a que la administración de Glibenclamida 5mg, en estos pacientes esta contraindicado. La pobre ingesta de alimento también se figura como factor de riesgo, ya que el cuerpo no recibe suficiente glucosa de los alimentos, adicional a la acción de la Glibenclamida 5 mg, puede descender los niveles séricos de glucosa provocando Hipoglicemia.

## FACTOR DE RIESGO EDAD

GRAFICO 5



**Fuente: Expediente Clínico.**

La causa de que el porcentaje de pacientes con edad mayor sea más superior es que estos, presentan sistemas metabólicos más lentos, órganos más desgastados y con menos función, Según William Ganong, “Fisiopatología Médica”,

**APARTADO V.  
CONCLUSIONES  
RECOMENDACIONES**

## **5.1. CONCLUSIONES.**

1. Los pacientes estudiados son hombres y mujeres entre 50 y 70 años, con Diabetes Mellitus tipo 2, que presentaron Hipoglicemia causada por el uso de Glibenclamida 5mg.
2. De 49 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con Glibenclamida 5mg, 17 presentaron Hipoglicemia como reacción adversa.
3. Los principales factores de riesgo que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Glibenclamida 5mg es: Edad, Insuficiencia renal crónica y pobre ingesta de alimentos.
4. Dándole respuesta a la hipótesis planteada se demostró que la Hipoglicemia como reacción adversa al uso de Glibenclamida 5mg, manifiesta un mayor índice cuando esta asociada a factores de riesgos como: Edad, Insuficiencia renal crónica y pobre ingesta de alimentos.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

1. La creación de un centro de farmacovigilancia en el país a través del Ministerio de Salud, que permita tener un registro de las reacciones adversas producidas por el uso de fármacos. De esta manera certificar a la población la seguridad de los medicamentos que están siendo comercializados y contribuir al uso racional de medicamentos.
2. El personal de Salud detecte, notifique y verifique las reacciones adversas de medicamentos en los perfiles fármaco terapéutico.
3. El médico y la enfermera vigilen los valores séricos de glucemia a través de la realización de glucotest en las consultas de las unidades de salud a todos los pacientes diabéticos tipo 2, tratados con Glibenclamida 5mg que presenten factores de riesgos.
4. El Médico en las consultas, informe al paciente con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Glibenclamida 5 mg, la importancia de una dieta balanceada y el perjuicio que presentan los exceso y falta de alimentos.

## **Bibliografía**

- Colectivo de Autores, Patología General, Semiología Clínica y Fisiopatología, editorial McGraw-Hill Interamericana, 2da edición, España 2004.
- Bertram G. Katzung, Farmacología Básica y Clínica, 10 edición, España 2007
- Brenal Cesar Augusto, Metodología de la Investigación, editorial Pearson, 2da Edición, México 2006.
- Gooman y Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 11 edición, España 2007
- Harrison, Principios de medicina interna, editorial McGraw-Hill Interamericana, 6ta edición, México 2006.
- Raymond Chang, Química General, editorial McGraw-Hill, 7 edición, México 2002.
- Sampiere Roberto, Fernández Carlos, Metodología de la Investigación, editorial Pearson, 4ta edición, México 2006.
- Velázquez Lorenzo, Farmacología básica y clínica, editorial McGraw-Hill, edición 11, Madrid, 2005.
- Colectivo de autores, Formulario Nacional de Medicamentos, 6 edición, 2005.
- Revista AIS, Acción Internacional por la Salud, Boletín No. 34.
- Revista AIS, Acción Internacional por la Salud, Boletín No. 27

## Webgrafia

- [trabajosdemedicina.iespana.es/dm.pdf](http://trabajosdemedicina.iespana.es/dm.pdf)
- [www.geosalud.com/diabetesmellitus/DMtipo2.htm](http://www.geosalud.com/diabetesmellitus/DMtipo2.htm)
- [www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED\\_20\\_5/01\\_Dr\\_Perez.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf)
- [www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED\\_20\\_5/01\\_Dr\\_Perez.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/areaacademica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf)
- [www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=153&Itemid=94\)](http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php?option=com_content&view=article&id=153&Itemid=94)
- [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte09/antidiabeticos/s\\_ureas/s\\_004.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte09/antidiabeticos/s_ureas/s_004.htm)
- [medicina.unmsm.edu.pe/farmacologia/diabetis1/paginas/Page2983.htm](http://medicina.unmsm.edu.pe/farmacologia/diabetis1/paginas/Page2983.htm)
- [/www.libreriamedica8a.com/productos/1672.htm](http://www.libreriamedica8a.com/productos/1672.htm)
- [/www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos\\_list.php?id=66](http://www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=66)
- [hl=es&q=farmacocinetica+de+sulfonilureas&aq](http://www.galeno21.com/INDICE_FARMACOLOGICO/GLIBENCLAMIDA/articulo)
- [www.galeno21.com/INDICE\\_FARMACOLOGICO/GLIBENCLAMIDA/articulo](http://www.galeno21.com/INDICE_FARMACOLOGICO/GLIBENCLAMIDA/articulo)
- [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm)
- [www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm)
- [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g005.htm)
- [www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm)
- [historico.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=2545](http://historico.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=2545)

## Glosario.

- ☞ **Diabetes:** es un desorden del metabolismo, el proceso que convierte el alimento que ingerimos en energía. La insulina es el factor más importante en este proceso. Durante la digestión se descomponen los alimentos para crear glucosa, la mayor fuente de combustible para el cuerpo. Esta glucosa pasa a la sangre, donde la insulina le permite entrar en las células. (La insulina es una hormona segregada por el páncreas, una glándula grande que se encuentra detrás del estómago).
- ☞ **Diabetes Mellitus tipo 1:** dependiente de la insulina, a veces se le llama diabetes juvenil, porque normalmente comienza durante la infancia (aunque también puede ocurrir en adultos). Como el cuerpo no produce insulina.
- ☞ **Diabetes Mellitus Tipo 2:** surge en adultos, el cuerpo sí produce insulina, pero, o bien, no produce suficiente, o no puede aprovechar la que produce. La insulina no puede escoltar a la glucosa al interior de las células.
- ☞ **Autoinmune:** inflamación y destrucción de tejidos por anticuerpos propios (autoanticuerpos).
- ☞ **Hipertensión arterial:** es un padecimiento crónico de etiología variada y que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial, ya sea sistólica, diastólica o de ambas. En el 90% de los casos la causa es desconocida por lo cual se le ha denominado hipertensión arterial esencial, con una fuerte influencia hereditaria. En 5 a 10% de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de las cifras tensionales y a esta forma de hipertensión se le denomina hipertensión arterial secundaria.  
  
Se denomina hipertensión arterial sistólica cuando la presión sistólica es mayor de 150 mmHg y la diastólica es menor de 90 mmHg. En los últimos tiempos se ha demostrado que las cifras de presión arterial que representan riesgo de daño orgánico son aquellas por arriba de 140 mmHg para la presión sistólica y de 90 mmHg para la presión diastólica, cuando éstas se mantienen en forma sostenida. Por lo tanto, se define como hipertensión arterial cuando en tres ocasiones diferentes se demuestran cifras mayores de 140/90 mmHg en el consultorio o cuando mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial se demuestra la presencia de cifras mayores a las anotadas más arriba, en más del 50% de las tomas registradas.

- ☞ **Glicemia:** es la medida de concentración de glucosa libre en sangre, suero o plasma sanguíneo
- ☞ **Glucosuria:** metabólicas o hiperglucémicas. En el que el exceso de glucosa eliminado por el riñón se debe a que los niveles de este azúcar están muy elevados en sangre y supera el umbral de reabsorción por el riñón.
- ☞ **Hiperglicemia:** significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre. Etimológicamente *hyper-* en griego significa "demasiado"; *-glyc-* en griego significa "dulce"; *-emia* significa "de la sangre". Es el hallazgo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios
- ☞ **Hipoglicemia:** es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 70 mg/dl.
- ☞ **Poliuria:** gasto urinario excesivo es un síntoma médico que consiste en una emisión de un volumen de orina superior al esperado. Se define como un volumen superior a 2,5 litros en 24 horas para adultos y superior a 2-2,5 litros/24 horas para niños.
- ☞ **Polidipsia:** Sensación de sed excesiva
- ☞ **Polifagia:** Ingestión excesiva de alimentos.
- ☞ **Adenosin trifosfato:** es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular. Está formado por una base nitrogenada (adenina) unida al carbono 1 de un azúcar de tipo pentosa, la ribosa, que en su carbono 5 tiene enlazados tres grupos ácidos nucleídos.
- ☞ **Adenosin monofosfato:** es un nucleótido que se encuentra en el ARN. Es un éster de ácido fosfórico con en nucleósido adenosina. El AMP esta formado por fosfato, ribosa, y adenina.
- ☞ **Monoamino oxidasa (MAO):** son enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores -aminas (serotonina, noradrenalina). Se encuentran unidas a la membrana externa de la mitocondria en la mayoría de los tipos celulares del organismo. La enzima fue descubierta por Mary Hare en el hígado y recibió el nombre de tiramina oxidasa.

☞ **Insuficiencia Renal Crónica:** Se entiende por Insuficiencia Renal Crónica a la pérdida progresiva e irreversible de la función renal. Se inicia con el deterioro progresivo del volumen de filtrado glomerular por el reclutamiento de nefronas dañadas, al que se agregan los trastornos tubulares de homeostasis y finalmente la falla de las funciones hormonales del órgano.

☞ **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), son una clase de medicamentos que se emplean principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca crónica y forman parte de la inhibición de una serie de reacciones que regulan la presión sanguínea: el sistema renina angiotensina aldosterona

# **ANEXOS**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN- MANAGUA  
QUÍMICA- FARMACÉUTICA  
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

No. De Ficha: \_\_\_\_\_.

**I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

- Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_.

**II. ANTECEDENTES PERSONALES.**

**Patológicos.**

-

- HTA: \_\_\_\_\_, IRC \_\_\_\_\_, Otros \_\_\_\_\_,

**INFORMACIÓN REQUERIDA.**

1. Síntomas que presenta el paciente al presentar la Hipoglicemia

\_\_\_\_\_

2. Valores Glúcemicos del Paciente con Hipoglicemia.

\_\_\_\_\_

3. Tratamiento previo utilizado para patologías asociadas a la DMT2.

\_\_\_\_\_

**III. OBSERVACIONES**

**Fuente: Grupo de investigación**

**ANEXO 2****EDAD VS SEXO**

TABLA No. 1

Edad	Sexo				Total.	
	Femenino		Masculino.			
	No	%	No	%	No	%
50- 60 años.	5	30%	0	0%	5	30%
61- 70 años.	6	35%	6	35%	12	70%
Total.	11	65%		35%	17	100%

Fuente: Grupo de Investigación.

**ANEXO 3**

## GLIBENCLAMIDA VS REACCIÓN ADVERSA

TABLA No. 2

Tratados con Glibenclamida	Presentaron Reacción Adversa		No presentaron Reacción Adversa	
	No	%	No	%
49	17	35%	32	65%

Fuente: Grupo de Investigación.

ANEXO 4

## ENFERMEDADES ASOCIADAS.

TABLA No 3.

Enfermedades asociadas	Insuficiencia Renal Crónica.		Hipertensión Arterial		Anemia Secundaria.		Asma		Hipertiroidismo	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
SI	12	70%	12	70%	3	18%	2	12%	1	6%
NO	5	30%	5	30%	14	82%	15	88%	16	94%

Fuente: Grupo de Investigación.

## USO DE OTROS FARMACOS.

TABLA No 4

	Enalapril.		Metformina.	
	No	%	No	%
Si	11	65%	6	35%
NO	6	35%	11	65%

Fuente: Grupo de Investigación.

## FACTORES DE RIESGO VS HIPOGLICEMIA

TABLA No. 5

	Insuficiencia Renal		Pobre ingesta de alimentos	
	No	%	No	%
Hipoglicemia	12	70%	5	30%

Fuente: Grupo de Investigación.

**FACTOR DE RIESGO EDAD VS HIPOGLICEMIA.**

TABLA No 6

	50-60 años		61-70 años	
	No	%	No	%
Hipoglicemia.	5	30%	12	70%

Fuente: Grupo de investigación.

