

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA – LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO  
QUÍMICO-FARMACÉUTICO**

ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO II EN  
PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD  
PERLA MARÍA NORORÍ LEÓN, SEPTIEMBRE - NOVIEMBRE 2016.

**Autores:**

- ✓ Br. Lila Maria Bolaños Blandino.
- ✓ Br. Claudia Yessenia Aguilera Gonzales.
- ✓ Br. Carmen María Chevez Hernández

Tutor: Lic. Cristóbal Martínez Espino.

León, Abril 2017.

*“A la libertad, por la universidad”*

## **DEDICATORIA**

A Dios.

Por darnos la oportunidad de vivir y estar siempre presente en cada paso que damos, por fortalecer nuestros corazones e iluminar nuestras mentes y por haber puesto en el camino a aquellas personas que han sido soporte y comprensión durante todo el periodo de estudio.

A nuestros padres.

Por su Apoyo incondicional en todo momento, sus consejos, valores y motivación constante lo cual ha permitido ser personas de bien, pero más que nada por ser el pilar fundamental en todo lo que somos.

A nuestro tutor.

Lic. Cristóbal Martínez Espino.

Por su apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales al igual que la elaboración de esta tesis, por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente a Dios por que sin el nada de lo que soy ahora sería posible, por ser la luz que alumbra mi vida, mi fortaleza y mi sustento en cada paso que doy.

A *Sofía Carrasco Gonzales* un ser, excepcional como: persona, madre y amiga en todo el sentido de la palabra por estar siempre en los buenos y malos momentos por aceptarme tal cual soy, creer en mí y apoyar siempre mis decisiones aunque no siempre fuesen las mejores, sobre todo por amarme como lo hace.

A todas las personas que de una u otra forma colaboraron para la realización de este estudio especialmente a:

Lic. Cristóbal Martínez.

René Carranza Aguilera.

René Carranza Espinales.

Sandra Carrasco Gonzales.

*Claudia Yesenia Aguilera Gonzales.*

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios nuestro Señor por haber guiado en el transcurso de mi vida y ayudarme a perseverar en la culminación de mis estudios.

En especial a mi hijo, *Edgar Enrique González* por haber sido un haz de luz en mi vida e inspirarme a querer ser mejor cada día.

*Lila María Bolaños Blandino.*

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar la agradezco a Dios por haberme permitido terminar mis estudios universitarios, por la sabiduría y paciencia que me dio durante todo este tiempo en que di mis mayores esfuerzos. Por haberme guiado por el camino correcto, dado la fuerza e inteligencia para alcanzar mi meta.

*En segundo lugar agradezco a mis padres:*

***Andrea Hernández y Pedro Chevez,** por haberme dado todo el apoyo necesario para poder llegar a este momento tan esperado.*

***Carmen María Chevez Hernández.***

## GLOSARIO

- **ADOS:** Antidiabéticos orales.
- **Análogo:** Se refiere al vínculo de semejanza que existe entre dos elementos diferentes.
- **ATP:** Adenosintrifosfato.
- **Cetoacidosis:** Estado metabólico asociado a una elevación en la concentración de los cuerpos cetónicos en la sangre.
- **Cetoacidosis diabética:** Hace referencia a una descompensación de la diabetes mellitus tipo I.
- **Creatinina sérica:** O creatinina en suero es un producto de degradación de la creatina, una parte importante del músculo.
- **Dislipenia:** Serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.
- **FG:** Filtrado glomerular
- **GAA:** Glucosa de ayuno alterada.
- **Glucagón:** Es una hormona peptídica de 29 aminoácidos que actúa en el metabolismo del glucógeno.
- **Glucógenolisis:** Es un proceso catabólico que hace referencia a la degradación de glucógeno a glucosa o glucosa 6-fosfato.
- **Glucosemiabasal:** Valor del nivel de glucosa en sangre.
- **Glucosemiapreprandial:** Concentraciones de glucosa en la sangre *antes de comer*.
- **Hbglicosilada:** Es una manera de determinar cuál fue el nivel promedio de glucosa en la sangre de una persona durante los 2 ó 3 meses previos al análisis.
- **Hiperglucemia:** Valores elevados de la glucosa en sangre
- **Hipoglucemia:** Valores bajos de la glucosa en sangre.
- **Hipolipemiente:** A cualquier sustancia farmacológicamente activa que tenga la propiedad de disminuir los niveles de lípidos en sangre.
- **IDF:** Federación internacional de diabetes.
- **IMC:** Índice de masa corporal.

- **Isquemia:** Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.
- **Insulina NPH:** Es un preparado insulínico de acción intermedia que sustituye con algunas ventajas farmacocinéticas y clínicas a la actual insulina lenta que se viene distribuyendo por tarjeta control.
- **ITG:** intolerancia a la glucosa.
- **K:** Potasio
- **LADA:** (Latent Autoimmune Diabetes in Adult) Diabetes en adultos autoinmune latente.
- **Mcg/h:** Microgramos por hora.
- **MET:** Metformina.
- **Mg/dl:** Miligramos y decilitros.
- **Microangiopatía:** Vasos designa una afectación de los pequeños sanguíneos.
- **Monoterapia:** Terapia para la que se usa un tipo de tratamiento, como la radioterapia o la cirugía sola, para tratar cierta enfermedad o trastorno.
- **mm:** Milímetros
- **Neuropatía:** Enfermedad del sistema nervioso, especialmente la no inflamatoria
- **Neoglucogénesis:** Es una vía metabólica que ocurre en el hígado y riñón en situaciones de ayuno.
- **Normogluemia:** Valores normales de la glucosa en sangre
- **Pancreatectomía:** Extirpación quirúrgica del páncreas.
- **Perfil lipídico:** También denominado lipidograma y perfil de riesgo coronario, es un grupo de pruebas o exámenes diagnósticos de laboratorio clínico, solicitadas generalmente de manera conjunta, para determinar el estado del metabolismo de los lípidos corporales, comúnmente en suero sanguíneo.
- **Posprandial:** Que tiene lugar después de una comida.
- **Precanceroso:** Que se encuentra en estado de precancerosis, un estado de crecimiento anormal de un tejido que es probable que se transforme en un tumor maligno.
- **PTOG:** Prueba de tolerancia oral de la glucosa.

- **Retinopatía diabética:** Es una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina.
- **Secretagogo:** Es una sustancia que hace que otra sustancia sea liberada o secretada.
- **Síndrome metabólico:** Conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.
- **SU:** Sulfonilureas.
- **SUR1:** Proteína Sulfonilurea receptora.
- **U/Kg/día:** Unidad, kilogramos día.
- **1-DPP-4:** Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa.

## INDICE

### I. CAPÍTULO

1. ASPECTOS GENERALES.....	
1.1. Introducción.....	1-3
1.2. Antecedentes.....	4-6
1.3. Justificación.....	7
1.4. Planteamiento del problema.....	8
1.5. Objetivo.....	9

### II. CAPÍTULO

2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. Definición y patogénesis de la diabetes mellitus.....	10
2.2 Clasificación y Etiología de la diabetes mellitus.....	10
2.2.1. Diabetes tipo I.....	10
2.2.2. Diabetes tipo II.....	11
2.2.3Otros tipos específicos de diabetes: .....	11
2.2.4. Diabetes Mellitus Gestacional.....	12
2.3Estados asociados a la Diabetes Mellitus (DM) Identificar la diabetes y facilitar las estrategias de manejo.....	12
2.4. Diagnóstico.....	12-14
2.5. Objetivo de control glucémico para la mayoría de adultos.....	14
2.6 Epidemiología.....	14
2.7. Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2.....	15-16
2.7. Terapia combinada de fármacos antidiabéticos.....	17
2.7.2Uso de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	18-23
2.7.3 Generalidades de los hipoglucemiantes orales.....	23
2.7.3.1 Biguanidas.....	24
2.7.3.2 Metformina.....	26
2.7.3.3 Sulfonilureas.....	30
2.7.3.4 Glibenclamida.....	31

2.7.4 Terapia combinada de fármacos orales .....	34
2.7.4.1 Tratamientos de elección.....	34
2.7.4.2 Tratamiento alternativo.....	34
2.7.4.3 Terapia combinada de insulina mas hipoglueminas orales.....	35
2.7.4.4 Tratamiento combinado.....	35
2.7.4.4.1 Combinación de fármacos.....	36
2.7.4.4.2 Metformina mas sulfonilureas.....	36
2.7.4.4.3 Metformina más inhibidores de DPP4 o receptores GLP-1.....	36
2.7.4.4.4 Inhibidores de DPP4.....	37
2.7.4.4.5 Análogos de GLP-1 (resistentes a degradación por la DPP4).....	38
2.8 Principales interacciones de fármacos hipoglucemiantes orales.....	40

### III. CAPITULO

3. DISEÑO METODOLOGICO.....	41
3.1 Variables.....	42
3.2 Plan de análisis.....	42
3.3 Cruce de variables.....	43
3.4 Operacionalización de variables.....	43-44
3.5 Resultados.....	45-49
3.6 Discusion de los resultados.....	50-51
3.7 Conclusiones.....	52
3.8 Recomendaciones.....	53

### IV CAPITULO

4. Referencias Bibliográficas .....	54-56
4.1 Anexos.....	57
5. Ficha recolectora de datos sobre tratamiento farmacológico que reciben los pacientes con DMII en centro de salud Perla María Nororí.....	58-59
6. Tablas.....	60-63

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes Mellitus (DM) como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas, que contribuye al desarrollo de complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropatías, lo que la sitúa como una de las principales causas de morbilidad de las sociedades desarrolladas o en vías de desarrollo. <sup>1</sup>

Ésta enfermedad se desarrolla a partir de defectos genéticos desconocidos combinados con factores ambientales, principalmente la obesidad y los hábitos sedentarios. Según progresa la enfermedad la resistencia a la insulina permanece relativamente estable y la producción de la misma disminuye progresivamente. <sup>2</sup>

Se considera que la DM es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por la complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. Según datos de la OMS del año 2010, al menos 171 millones de personas en el mundo padecen diabetes, y esta cifra será probablemente el doble en 2030. <sup>2,4</sup>

A nivel centroamericano la prevalencia por país es la siguiente: Belice 13%, San José Costa Rica 9%, San Salvador, El salvador 8%, Ciudad Guatemala, Guatemala 7%, Tegucigalpa, Honduras 5%, Managua, Nicaragua 10%. <sup>5</sup>

La DM tipo II (DM2) es una enfermedad progresiva en la cual la producción de insulina disminuye según progresa aquella, pero en los estadios iniciales el hecho patológico más significativo es la resistencia a la insulina. Constituye una de las enfermedades no transmisibles de evolución crónica con mayor repercusión directa o indirecta en la morbilidad y la mortalidad general en Nicaragua. <sup>3,4</sup>

En 2005 la diabetes mellitus ocupó la tercera causa de muerte en Nicaragua, con una tasa de mortalidad de 19,4 por 100,000 habitantes. <sup>5</sup>

En los últimos 10 años se ha observado un incremento del 100% en Diabetes Mellitus. La tasa de mortalidad por diabetes mellitus para el año 2005 por SILAIS fue: de 36.5 x 100,000 habitantes en Masaya, 30.4 en Carazo, 30.1 en Managua, 29.4 en Chinandega, 24.6 en Granada y 23.1 en León. El incrementando de su incidencia en Latino América tiene similares proporciones que el resto del mundo. La frecuencia de Diabetes en Latino América se espera que aumente por un 38% en los próximos 10 años, comparado con un aumento estimado de 14% en la población total. <sup>2</sup>

La Diabetes al ser una enfermedad crónica del metabolismo requiere un seguimiento constante por sus múltiples complicaciones, tanto agudas como a largo plazo. Además de requerir un control de la glicemia, requiere una atención biopsicosocial, así como también realizar un laborioso autocuidado, que va desde el autoanálisis, el ajuste del tratamiento dietético y farmacológico, y el tratamiento de técnicas de auto inyección, hasta otros aspectos como el cuidado de los pies, la higiene y el ejercicio físico. Está claro que el tratamiento de la DM está en manos del propio paciente. Los profesionales sanitarios somos asesores y colaboradores de los diabéticos, pero el éxito en el tratamiento de la enfermedad depende fundamentalmente de los mismos pacientes, de que hayan aprendido a convivir y a actuar en relación con su enfermedad. <sup>6</sup>

Debido a que Diabetes Mellitus constituye un problema importante para la salud pública en la población nicaragüense y en países con pocos recursos la prevención debe ir orientada a cambiar factores de riesgo medicables como sedentarismo y obesidad en la población y la promoción de estilos de vida saludables. <sup>6</sup>

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la DMII van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes. En la actualidad, contamos con cinco tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (biguanidas, sulfonilureas (SU), secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolidindionas e inhibidores de las alfa-glucosidasas) y con las insulinas. En Estados Unidos han sido aprobados fármacos de la familia de los incretina miméticos –exenatida1 y liraglutida- que son de uso parenteral y las gliptinas –sitagliptina y vidagliptina- que son fármacos de administración oral, estos dos últimos ya autorizados en España. <sup>7</sup>

El presente estudio establecerá un punto de partida para el abordaje del manejo farmacológico de la Diabetes de tipo II en Nicaragua específicamente en el municipio de León, tratando de

identificar algunos factores importantes que pueden estar relacionados con la aparición y seguimiento de Diabetes Mellitus. Además el control farmacológico del paciente diabético en la atención ambulatoria es determinante para la modificación de este hecho. Por lo que este estudio recoge algunas consideraciones y recomendaciones actuales sobre el manejo de los fármacos en la atención primaria de salud, así como la presentación de los diferentes factores de riesgo y complicaciones en estos pacientes.

## ANTECEDENTES

El tratamiento de la DM tipo II es variable y depende fundamentalmente del grado de insuficiencia de la insulina endógena.<sup>8</sup> Para la elección del fármaco se recomienda un enfoque centrado en el paciente, considerar la eficacia, el costo, los efectos adversos, efectos sobre el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente.<sup>6</sup>

La OPS/OMS señala que una de las líneas de acción para el abordaje de la Diabetes Mellitus, es la elaboración de protocolos de atención para mejorar la calidad de la atención en este tipo de pacientes. En base a esto en ministerio de salud de Nicaragua ha elaborado la Normativa 081 (protocolo para la atención de la Diabetes Mellitus) en el año 2011, con el objetivo de proporcionar al personal del sector salud las herramientas pertinentes sobre el manejo eficaz, efectivo, eficiente de la Diabetes Mellitus, abordadas de una forma integral para su prevención, diagnóstico y tratamiento en todos los niveles de atención.<sup>5</sup>

Según esta normativa 081. El tratamiento farmacológico de la DM de tipo II es determinada por el nivel de hemoglobina glucosilada y que el tratamiento farmacológico siempre debe combinarse con los cambios en el estilo de vida principalmente las medidas dietéticas y el ejercicio físico. La metformina es la única biguanida disponible y se debe considerar como el hipoglicemiante oral de primera línea en todas las personas con DM tipo II y en particular en aquellos con sobre peso clínicamente significativo (IMC mayor de 27 Kg/m<sup>2</sup>).<sup>5</sup>

Las sulfonilureas se pueden considerar como hipoglicemiante orales de primera línea en personas con peso normal o que tengan contraindicaciones a la metformina. Se indica en adultos mayores de 40 años, siempre que no se trate de mujeres embarazadas con DM tipo II, sin exceso de peso o sobre peso no mayor del 10%.<sup>5</sup>

El Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria en Barcelona España. Se determinó que el tratamiento combinado con fármacos orales mejora el control metabólico y se recomienda añadir un segundo fármaco oral. Ejemplo de estas combinaciones fueron; Metformina y sulfonilurea, esta fue la asociación con mayor efectividad y experiencia y supone una reducción adicional de la HbA1c de 1-2 puntos, pero deben respetarse las contraindicaciones de ambos

fármacos. Otra opción fue la combinación de Metformina y repaglinida, con efectividad similar a la asociación de metformina y sulfanilurea, aunque con menor experiencia.<sup>9</sup>

Según la Asociación Americana de diabetes (ADA) 2013 sugiere que si no existe contraindicación y es tolerada, la Metformina es el tratamiento de elección inicial para el tratamiento de la diabetes tipo II. En pacientes con diagnóstico reciente y síntomas marcados o HbA1C elevadas, considerar hacer tratamiento con insulina desde el principio con o sin agentes adicionales. Si la monoterapia con un agente no insulínico a las dosis máximas toleradas no alcanza o no mantiene la meta de HbA1C en un tiempo de 3 a 6 meses, se debe añadir un segundo agente oral, un agonista del receptor GLP-1 ó insulina y que debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo II, la terapia con insulina es la terapia final para muchos pacientes con diabetes tipo II.<sup>6</sup>

De acuerdo a la Iniciativa Centroamericana de la Diabetes, CAMDI; en el año 2003 se realiza en Managua en la población mayor de 20 años, la Encuesta de Diabetes e Hipertensión y factores de riesgo asociados; con resultados de prevalencia del 9.9% en diabetes mellitus y el 11% de Intolerantes. Al desagregar ésta información por grupos de edad se encontró que en el grupo de 20 a 39 años el porcentaje era de 3.3, en el grupo de 40–64 subió a 16.7 y en los mayores de 65 años, subió aún más hasta el 27.4%. Los Factores de Riesgo con mayor prevalencia fueron: Ingesta de alcohol: 74% y Sobrepeso: 65.2%, (28% de obesidad). Estos datos son de gran trascendencia para la Salud pública nacional ya que en Centroamérica, solo son superados por Belice.

En el 2007 un estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostró que un control más estricto de la Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), en torno al 7%, disminuía el riesgo de complicaciones micro vascular. Paralos resultados macro vasculares se dieron resultados más favorables con metformina que con sulfonilureas e insulina. Este estudio marco una pauta importante que, sin duda, ha contribuido a una mejora en el conocimiento y en el manejo de la DM II.<sup>10</sup>

Un estudio realizado en el año 2011 en cuatro centros de salud de la ciudad de Managua, con el objetivo de evaluar la calidad del Protocolo de Atención de Diabetes Mellitus tipo II por parte de médicos que atendían a pacientes del componente de enfermedades crónicas dispensarizadas, así como para evaluar el cumplimiento del protocolo en la atención de estos pacientes, mediante

la revisión de sus expedientes. Se encontró que el tratamiento de la DM II en su mayoría se hacía con los hipoglucemiantes orales en un 88.75%, acorde con la evidencia científica y se trataban apropiadamente las co-morbilidades en un 65.6% de los casos.<sup>(1)</sup> Los hipoglucemiantes orales utilizados fueron la glibenclamida en pacientes sin exceso de peso o sobrepeso no mayor al 10% y la metformina en pacientes polifásicos u obesos, ambas en combinación con las medidas dietéticas y el ejercicio físico, siendo la metformina el fármaco más utilizado.<sup>11</sup>

Un estudio realizado por la Información Farmacoterapéutica de la comarca (INFAC) en el año 2013, sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo II. publico que si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico y que los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, usando como medida de eficacia la HbA1c. Este estudio recomienda utilizar metformina como primera opción en pacientes obesos y no obesos. Las sulfonilureas están indicadas cuando metformina no se tolera o está contraindicada, sin embargo estas producen aumento de peso. Gliclazida y glimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. La glibenclamida tiene un mayor riesgo de hipoglucemia. Además se debe añadir insulina en personas con marcada hiperglucemia o Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) >9% asociada a un fármaco oral. La triple terapia oral se puede usar en personas con problemas para la insulinización, combinación de iDPP-4 o Pioglitazona, metformina y una sulfonilurea.<sup>10</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La DM tipo II es un grupo variado de trastornos que se caracteriza por concentraciones elevadas de azúcar en la sangre. Actualmente, es causa frecuente de consulta entre la población adulta y la población adulta mayor siendo la principal causa de muerte y discapacidad prematura en América latina afectando a un gran porcentaje de individuo de todas las edades.

El incremento de ingresos hospitalarios supone una atención ambulatoria inapropiada, junto a malos hábitos alimenticios, falta de hábitos de vida saludable y deficientes prácticas de autocuidado o inapropiada capacitación sobre su enfermedad. La Diabetes incrementa el riesgo de muertes prematuras principalmente por el incremento del riesgo en los eventos cardiovasculares.

Como graduados de la carrera de farmacia nos interesa conocer el manejo farmacológico de la Diabetes tipo II para poder hacer un seguimiento constantes de estos pacientes para prevenir las múltiples complicaciones que puede ocasionar, tanto a corto como a largo plazo así como brindarles una atención biopsicosocial.

Debido a que la DM es un problema de todos los días en los centros de salud y hospitales de Nicaragua, se debe hacer un buen trabajo en la atención primaria que es donde se tiene el primer contacto con estos pacientes, es por esta razón que hemos decidido investigar si se está cumpliendo adecuadamente el manejo farmacológico de estos pacientes.<sup>12,13</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus representa un problema de salud pública para Nicaragua; tiene una prevalencia del 10% y es una de las enfermedades que más incide en la población en general, debido a que en su presentación intervienen múltiples factores de riesgo, entre ellos la herencia, los hábitos y estilos de vida inadecuados y el medio ambiente. <sup>5</sup>

La población más afectada es el grupo de 60 años a más y los Factores de Riesgo con mayor prevalencia son: Ingesta de alcohol y la obesidad. La prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles como lo es la diabetes mellitus se consideran ahora una prioridad debido al gran impacto individual, social y al sistema de salud. <sup>11</sup>

Los componentes del tratamiento de la diabetes consisten en: la adecuada nutrición, el ejercicio físico (preferiblemente aeróbico) y la educación orientada a que el paciente conozca bien su enfermedad y hábitos de vida saludable con el objetivo que contribuya a la reducción de aparición de complicaciones agudas o crónicas. Seguido de lo anterior, se hace necesaria la administración de fármacos que contribuyan a la regulación de los niveles de glucemia. <sup>5,6</sup>

Por lo tanto nos preguntamos ¿Cuál es el tratamiento farmacológico prescrito en pacientes con diabetes mellitus tipo II atendidos en el centro de salud Perla María Nororí de la Ciudad de León?

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Valorar el tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo II atendidos en el centro de salud Perla María Nororí de la Ciudad de León.

### **ESPECÍFICOS**

1. Definir las características demográficas de la población en estudio.
2. Identificar los fármacos más utilizados en el manejo de los pacientes con diabetes tipo II.
3. Justificar el uso de insulina en los pacientes con diabetes tipo II.
4. Comparar el tratamiento farmacológico prescrito en pacientes con diabetes mellitus tipo II atendidos en el centro de salud perla maría Nororí con el tratamiento recomendado por el ministerio de la salud.

## MARCO TEÓRICO

### **I. Definición y patogénesis de la diabetes mellitus.**

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas crónicas resultante de defectos de la secreción de insulina, de su secreción o de ambos, y caracterizada por hiperglicemia crónica con alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Los síntomas clásicos de una marcada hiperglicemia incluyen poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, aunque los pacientes diabéticos también pueden presentar visión borrosa, retardo en el crecimiento o una marcada susceptibilidad a las infecciones.

Diversos mecanismos patogénicos parecen estar implicados en el desarrollo de la diabetes. Esta variabilidad comprende tanto factores genéticos como ambientales e inmunológicos, y pueden producir desde la destrucción de las células beta del páncreas con el consiguiente déficit de insulina hasta alteraciones que ocasionan resistencia a la acción de la insulina.<sup>14</sup>

La base de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas es una deficiente acción de la insulina en los receptores de los tejidos. Una insuficiente acción de la insulina puede producirse por una inadecuada secreción de insulina o también por una respuesta de los tejidos a la acción de esta hormona. Frecuentemente ambos procesos coexisten en un mismo paciente.<sup>14</sup>

### **II. Clasificación y Etiología de la diabetes mellitus.**

#### **Diabetes Mellitus tipo I:**

Las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad, cuando ya la función se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es necesaria para que el paciente sobreviva.

La DM tipo I es el tipo más frecuente en niños y adolescente, representa hasta el 90% de tipo de diabetes que afecta a este grupo de edad. Es debida a una destrucción de las células beta del páncreas que conduce a una insulinopenia como consecuencia de un largo proceso inmunológico que provoca el desarrollo de anticuerpos dirigido contra las células de los islotes contra la superficie de membrana o contra la insulina. Situación que suele darse en pacientes genéticamente determinado (HLA: DR3, DR4 – DQ w 3.2) y precipitado por factores

ambientales (Por ejemplo: infecciones virales). Suele acompañarse de complicaciones agudas como: hipoglucemia y cetoacidosis diabética y su evolución natural conlleva a complicaciones crónicas como retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía.<sup>15,16</sup>

### **Diabetes tipo II:**

Se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante.

Aunque la diabetes tipo II es 10 veces más frecuente que la diabetes tipo I, tiene una predisposición genética mucho más fuerte; el defecto o defectos moleculares específicos que causan la diabetes tipo II aún se desconocen en gran parte.

En la diabetes tipo II hay tanto secreción defectuosa de insulina como resistencia a ésta, que se requieren en la mayor parte de los casos, para que la enfermedad se manifieste clínicamente. Las personas con diabetes tipo II secretan una cantidad menor de insulina como respuesta a la glucosa y presentan una reducción característica en la liberación temprana de insulina (liberación de insulina de primera fase).

Además, los diabéticos de tipo II son resistentes a los efectos de la insulina. Es denominada diabetes del adulto, suele aparecer en personas mayores de 40 años y es de evolución lenta. Muchas veces no produce síntomas y el diagnóstico se realiza por la elevación de los niveles de glucosa en un análisis de sangre u orina.<sup>15,16</sup>

### **Otros tipos específicos de diabetes:**

Defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedad del páncreas exocrina, endocrinopatías inducidas por drogas o químicos y fármacos, infecciones, formas poco comunes de diabetes mediadas inmunológicamente y síndromes genéticos algunas veces asociados a diabetes.

## **Diabetes Mellitus Gestacional:**

Diabetes diagnosticada durante el embarazo.<sup>15,16</sup>

### **III. Estados asociados a la Diabetes Mellitus (DM) Identificar la diabetes y facilitar las estrategias de manejo.**

#### **1. Normogluemia:**

Glucosa plasmática en ayuna (GPA) < 100 mg/dl. Los niveles de glucemia pueden estar en cifras normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a DM ya han comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluyendo aquellas personas con alteración potencial o previa de tolerancia a la glucosa.<sup>5</sup>

#### **2. Hipergluemia:**

Cuando los niveles de glucemia superan los límites normales.<sup>5</sup>

### **IV. Diagnóstico**

#### **1. Diagnóstico de Prediabetes:**

Puede realizarse de cualquiera de las siguientes formas:

- ❖ Glucosa de ayuno alterada (100-125 mg/dl luego de ayuno nocturno de al menos 8 horas).
- ❖ Intolerancia a la glucosa (140-199 mg/dl 2 horas después de una carga de glucosa de 75 gramos. Para efectos de diagnóstico de esta alteración una sola toma de glucemia 2 horas después de la carga es suficiente).
- ❖ Hemoglobina glucosilada (HbA1C): 5.7-6.4%
- ❖ El síndrome metabólico diagnosticado por los criterios del ATP III debe considerarse como un equivalente de prediabetes.<sup>5</sup>

#### **2. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.**

Al menos tres de los siguientes criterios:

- a. Circunferencia de cintura > 102 cm en hombres o 88 cm en mujeres.
- b. Triglicéridos > 150 mg/dl.

- c. HDL col < 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.
- d. PA > 130/85 mmHg.<sup>5</sup>

### **3. Criterios diagnósticos de DM:**

- a) Síntomas de diabetes + glucosa plasmática venosa casual 200 mg/dl. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.
- b) b) GPA en plasma venoso 126 mg/dl en ayuna de se define como un periodo sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas, se permite solo la ingesta de agua.
- c) Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG). Glucosa en plasma venoso a las 2 horas 200 mg/dl.
- d) HbAc 6.5%.<sup>5</sup>

Para el diagnóstico de las personas asintomáticas debe tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a los mencionados en los numerales dos y tres. Si el nuevo resultado no confirma el diagnóstico debe realizarse controles periódicos.

La PTOG se realiza en la mañana, con el paciente en ayunas. Los tres días previos a la prueba debe llevar una alimentación sin restricciones, pero deberá tener un ayuno de ocho a 14 horas (solo se permite la ingesta de agua), sin embargo se recomienda consumir la noche anterior a la prueba una comida con un contenido razonable de hidratos de carbono [consumo mínimo de 150 gr de hidratos de carbonos al día]; debe evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes, interrumpir (12 horas mínimo) cualquier farmacoterapia que altere la glucemia y llegar a la prueba con ayuno de 10 a 14 horas.

El día de la prueba se le dá al paciente una carga oral de 75 gramos de glucosa diluidos en 300 cc de aguas a temperaturas ambientes e ingeridas en un lapso de tiempo de 5 minutos. El paciente durante las dos horas del examen debe permanecer en reposo y no fumar. Se debe consignar si el paciente cursa con alguna enfermedad, esta prueba no se realiza a pacientes hospitalizados, gravemente enfermos o con encamamiento prolongado, ni a pacientes con hiperglucemia de ayunas diagnóstica de DM (glucosa  $\geq$  126 mg/dL), en pacientes VIH positivos que estén

recibiendo inhibidores de proteasas por el alto número de resultados de glucemia falsamente positivo.<sup>5,15</sup>

#### **V. Objetivo de control glucémico para la mayoría de adultos.**

1. HbA1c < 7 %
2. Glucemia basal y preprandial 70-130 (mg/dl)
3. Glucemia posprandial† < 180 (mg/dl)<sup>5,15</sup>

#### **Los objetivos deberían ser individualizados con base en:**

1. La duración de la diabetes.
2. La edad/esperanza de vida.
3. La comorbilidad.
4. La enfermedad cardiovascular conocida o enfermedad microvascular avanzada.
5. Las hipoglucemias inadvertidas.<sup>15</sup>

#### **VI. Epidemiología.**

1. La diabetes tipo II es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 577 millones de habitantes.
2. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, sólo Norteamérica (10.5%) y el Sur de Asia (10.9%) tenían tasas mayores. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 26 millones (7%) residen en nuestra región.

El crecimiento en el número de casos esperado para el año 2030 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas, se espera para entonces 39.9 millones de casos. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Aún más grave es que el 45% de los pacientes con diabetes ignoran su condición.<sup>16</sup>

El número creciente de casos y la complejidad del tratamiento de las enfermedades crónicas han determinado un mayor número de muertes e incapacidades resultantes de la enfermedad. El número de muertes atribuibles a la diabetes en la región en 2011 fue 103,300 en los hombres y 123,900 en las mujeres. La enfermedad explica el 12.3% de las muertes totales en los adultos. El 58% de los decesos ocurrieron en menores de 60 años.

En la mayoría de los países de la región, la diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Además, la diabetes es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica. En contraste con su alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad en la región es uno de los menores (20.8 billones de dólares por año, 4.5% del gasto mundial). El 13% del gasto total en salud de la región es asignado a la atención de la diabetes.<sup>16</sup>

Según la OMS en Nicaragua para el año 2011 la prevalencia fue de 11.58%, el número de casos de 20-79 años fue de 309,320, las muertes por diabetes/año 20-79 años 3,001 y el número de personas con diabetes no diagnosticada fue de 142,290. Sin embargo estos datos se han incrementado en los últimos años a pesar del esfuerzo que el ministerio de salud ha hecho mejorar la calidad de vida de estos pacientes.<sup>5,16</sup>

## **VII. Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo II**

### **Pautas generales.**

El tratamiento de la DM tipo II es variable y depende fundamentalmente del grado de insuficiencia de la insulina endógena. La deficiencia absoluta de insulina no suele ser tan grave como para alterar la demanda basal de insulina (excepto en la diabetes secundaria a enfermedad pancreática grave o en la pancreatectomía casi total); por eso, estos pacientes muestran

resistencia a la cetoacidosis, salvo cuando se añade un estrés muy intenso. La glucemia plasmática en ayunas representa un indicador aproximado del grado de insuficiencia insulínica. Los pacientes con DM tipo II y de otra naturaleza son más vulnerables a las complicaciones crónicas que se relacionan con la duración y la gravedad de la hiperglucemia.<sup>5</sup>

El tratamiento farmacológico de la DM de tipo II es determinada por el nivel de hemoglobina glucosilada. Siempre debe combinarse con los cambios en el estilo de vida principalmente las medidas dietéticas y el ejercicio físico.<sup>13</sup> Además debe ser individualizado según las características del paciente debiéndose establecer metas de control glucémico.

Para la elección del fármaco se recomienda seguir un enfoque centrado en el paciente, considerar la eficacia, el coste, los efectos adversos, los efectos sobre el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente.<sup>15</sup>

La obesidad es el factor de riesgo más importante para desarrollar una diabetes tipo II (RR = 2,9). También se ha comprobado que el mayor tiempo de evolución de la obesidad y el momento de aparición (edad adulta) influye en la probabilidad de desarrollar una diabetes tipo II. La asociación de obesidad abdominal, hipertensión, disminución de la tolerancia a la glucosa, dislipemia (incremento de las VLDL, disminución de las HDL) con lleva un aumento del riesgo cardiovascular y constituye el llamado síndrome plurimetabólico. El origen de este síndrome probablemente es la presencia de una resistencia a la insulina en tejido adiposo, hepático y muscular.<sup>5</sup>

El IMC (peso en kg/talla en m<sup>2</sup>) es el parámetro aceptado por la OMS para conocer el estado nutricional del paciente. Con la presencia de obesidad o sobrepeso aumentan el riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina, con repercusión en el control glucémico. Un 80% de los diabéticos tipo II tienen un IMC superior a 27 en el momento del diagnóstico.<sup>15</sup>

Para el tratamiento farmacológico de la DM se dispone de insulina en sus distintas presentaciones y de antidiabéticos orales. De estos últimos actualmente se comercializan sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosilada, la repaglinida y las tiazolidinedionas.<sup>17</sup>

Si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico. Los hipoglucemiantes orales deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, usando como medida de eficacia la HbA1c. <sup>10</sup>

Se recomienda utilizar **metformina** como primera opción de tratamiento oral en pacientes obesos y no obesos, si no está contraindicada y es tolerada. Aunque el uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/min, su uso parecer seguro en pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 ml/min, aunque entre 30-45 ml/min se recomienda disminuir la dosis. <sup>10,15</sup>

Las sulfonilureas están indicadas cuando metformina no se tolera o está contraindicada. Sin embargo producen aumento de peso y tienen mayor riesgo de hipoglucemia. Gliclazida y gimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. En insuficiencia renal leve moderada (FG 45-60 ml/min) se recomienda utilizar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando la dosis) gliclazida; no se recomienda glibenclamida. <sup>10</sup>

#### **a) Terapia combinada de fármacos antidiabéticos.**

Si la monoterapia con un agente no insulínico, a las dosis máximas toleradas, no alcanza o no mantiene el objetivo de HbA1c en un periodo de tres meses, hay que añadir un segundo agente oral, un agonista del receptor del Péptido similar a Glucagón tipo 1 (GLP-1) o insulina. <sup>15</sup>

En la diabetes de tipo II resultan eficaces varias combinaciones de fármacos, y su dosificación es la misma que cuando se emplean por separado. Como los mecanismos de acción del primer y segundo fármacos son diferentes, su efecto suele ser aditivo. Son pautas de uso frecuente: 1) un secretagogo de insulina con metformina o tiazolidinadiona, 2) sulfonilureas con un inhibidor de la glucosidasa alfa 3) insulina con metformina o una tiazolidinadiona.

También es eficaz y complementaria la combinación de metformina y una tiazolidinadiona. Si no se logra un control adecuado con dos antidiabéticos orales, se puede añadir, en pasos

sucesivos, insulina en el momento de acostarse o un tercer fármaco por vía oral. Sin embargo, no se dispone de experiencia a largo plazo con ninguna combinación triple, y la experiencia con combinaciones de dos fármacos es relativamente limitada.

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (i-DPP-4) (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) no son fármacos de primera elección. Mejoran el control glucémico sin producir hipoglucemia y tienen un efecto neutro sobre el peso, pero no se dispone de suficientes datos de morbimortalidad ni de seguridad a largo plazo. En los dos ensayos clínicos publicados acerca de los efectos cardiovasculares saxagliptina y alogliptina no disminuyeron la frecuencia de eventos cardiovasculares; saxagliptina aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca. El coste de las gliptinas es elevado. Se pueden utilizar en insuficiencia renal (con FG 30-60 ml/min), con ajuste de dosis (no es necesario con la linagliptina).

Los análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida) se administran vía subcutánea y no están autorizados para su uso en monoterapia. Mejoran el control glucémico algo más que los inhibidores de la DPP-4 y disminuyen el peso, pero no se dispone de datos sobre morbimortalidad ni de seguridad a largo plazo. Su coste es muy elevado.

Hay ensayos clínicos en marcha para clarificar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de la GLP-1. Por otro lado, se está investigando el posible aumento de riesgo de pancreatitis y de cambios celulares precancerosos con estos fármacos.

No se recomienda el uso de nateglinida y de inhibidores de la alfa-glucosidasa por su escasa eficacia en reducir la HbA1c.<sup>10</sup>

### **b. Uso de Insulina en pacientes con DM2.**

Una vez que la diabetes de tipo II entra en la fase de déficit relativo de insulina (como se ve en la diabetes de larga evolución), se hace necesaria la insulina, lo que viene anunciado por un control glucémico inadecuado con uno o dos antidiabéticos orales. La insulina se puede emplear combinada con cualquiera de los antidiabéticos orales en los pacientes que no consiguen

alcanzar su objetivo de glucemia. Por ejemplo, una dosis única de insulina de acción intermedia o prolongada en el momento de acostarse resulta eficaz combinada con metformina.

A medida que fracasa más la producción de insulina endógena, son necesarias pautas de múltiples inyecciones de insulina de acción intermedia y rápida para controlar las oscilaciones de la glucemia postprandial. Estas pautas combinadas son idénticas a las combinaciones de insulina intermedia, prolongada y rápida tratadas en la diabetes de tipo I. Como la hiperglucemia de la diabetes de tipo II tiende a ser más "estable", se pueden realizar incrementos de 10% cada dos o tres días empleando los resultados del auto vigilancia.

La dosis diaria de insulina requerida puede llegar a ser elevada (1 a 2 U/kg/día) a medida que fracasa la producción de insulina endógena y persiste la resistencia a la insulina. En los pacientes que requieren más de 1 U/kg/día de insulina de acción intermedia se debe considerar el tratamiento combinado con metformina o una tiazolidinadiona. La adición de una tiazolidinadiona puede disminuir las necesidades de insulina en algunos individuos con diabetes de tipo II, manteniendo o incluso mejorando el control de la glucemia.<sup>8,18</sup>

En los pacientes con DMII recién diagnosticados con muchos síntomas o glucemias o HbA1c muy elevadas y debido a la naturaleza progresiva de la DMII, se recomienda agregar al tratamiento insulina con o sin otros fármacos.<sup>15</sup>

La insulina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia, solamente limitado por el riesgo de hipoglucemia. La mayoría de las insulinas son de producción comercial mediante tecnología recombinante del ADN, llamándose "humanas" si tienen la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana nativa, y "análogos" si dicha secuencia está alterada buscando un perfil farmacológico más rápido o más prolongado. El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos de control glucémico (glucohemoglobina o HbA1c < 7%). El tratamiento con insulina requiere un reforzamiento de la educación diabetológica y una monitorización de las glucemias.<sup>15,16</sup>

Toda persona con diabetes mellitus requiere insulino terapia intensiva administrada inicialmente en infusión intravenosa cuando presenta un estado de descompensación aguda severa como acetoacidosis o hiperosmolarhiperglucemico o enfermedad interrecurrente es decir una patología aguda que presente la persona y que no es causada por el problema base. Además de que también algunos medicamentos como inmunosupresores, inhibidores de proteasa y antineoplásicos también pueden descompensar de tal manera que se amerite la insulino terapia de forma transitoria, así como también una mujer con DMII en estado de embarazo puede requerir insulina si no se controla con ejercicios.

La insulina terapia administrada en forma adecuada para suplir los requerimientos diarios es la forma más rápida y eficiente de controlar los niveles de glucemia en personas clínicamente inestables por estados de compensación aguda.<sup>2</sup>

### **Indicaciones**

Inicialmente, tras diagnóstico

- DM1. Todos pacientes, ya que no hay otro tratamiento posible.
- DM2. Marcada hiperglucemia >280-300mg/dl y muy sintomáticos (pérdida de peso) y HbA1c > 8,5-10%<sup>7,11</sup>

### **Durante el tratamiento**

El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando con el tratamiento combinado con antidiabéticos orales a dosis máximas y las medidas higiénico-dietéticas no son suficientes para obtener los objetivos de control glucémico (HbA1c > 7%).

- Contraindicaciones ADOS
- Complicaciones y mal control metabólico
- Diabetes gestacional no controlada con dieta y ejercicio
- Diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult)<sup>7,11</sup>

## **Características de las insulinas**

Por el desarrollo temporal de su acción se dividen en 4 categorías generales:

1. De acción rápida (IAR): análogos de insulina lispro, aspártica o glulisina.
2. De acción corta: insulina regular (o soluble).
3. De acción intermedia (IAI): insulina NPH (o isófana) y lente (con zinc).
4. De acción prolongada (IAP): ultralente (extendida con zinc) y análogos de insulina glargina y detemir.

Hay preparados de mezclas (proporciones fijas de prandial y basal): de insulinas regular y NPH (70/30, 50/50), de insulina lispro (75/25), y aspártica (70/30). La potencia de la insulina se mide en unidades. Un mg de insulina tiene 27,5 unidades de actividad.<sup>11, 12</sup>

## **Estrategias de insulinización**

La secreción fisiológica de insulina es de 2 tipos:

1. Secreción continuada basal: limita la producción hepática de glucosa y mantiene el equilibrio en la utilización de los tejidos consumidores obligados de glucosa.
2. Secreción creciente prandial: controla las oscilaciones de la glucosa relacionadas con la comida.

Cuando se inicia el tratamiento con insulina prandial es recomendable suspender la terapia con secretagogos (sulfonilureas y glinida).

Las necesidades habituales de insulina son de 0,3-1,5 UI/kg/día, en función del peso y de la actividad física. Se recomienda una dosis inicial de 0,2 si es nocturna, en ancianos o si están tratados previamente con dosis elevadas de sulfonilureas.<sup>11,12,13</sup>

## **Insulina en Diabetes Mellitus tipo II.**

Hay ocasiones en que se requiere administrar insulina a pacientes con Diabetes mellitus tipo II; su uso está indicada en:

Terapia inicial de hiperglucemias graves.

Después de la falta de respuesta a hipoglucemiantes orales.

Reacciones adversas a los hipoglucemiantes orales.

Durante el período perioperatorio.

Estados agudos de hiperglucemia (infecciones severas, complicaciones agudas).

Complicaciones crónicas severas.

Embarazo y período preconcepcional.<sup>7, 11</sup>

### **Ajuste de Insulina NPH de acuerdo a las concentraciones de Glucosa. <sup>11</sup>**

Iniciar con 10 U día y titular semanalmente de la siguiente manera	
Glucosa en ayuna promedio de dos días previos (auto monitoreo)	Incremento en la dosis de insulina (UI/día)
≥180 mg/dl	8
140-179 mg/dl	6
120-139 mg/dl	4
110-119 mg/dl	2
Tratar de alcanzar glucemia < 100 mg/dl	

Hay excepciones para este algoritmo. No aumentar la dosis si la glucemia es 70 mg/dl en cualquier momento en la semana precedente. Disminuciones pequeñas de la dosis son permisibles (2-4 U/d) si hay hipoglucemia severa o hay una glucemia 50 mg/dl en cualquier momento de la semana previa.<sup>11</sup>

### **Ajuste de Insulina de Según Resultados de Glucosa. <sup>11</sup>**

Valores en los últimos 3-7 días	Cambio en la dosis
< 80 mg/dl	- 2 U
80-109 mg/dl	Sin cambios
110-139 mg/dl	Mas 2 U
140-179 mg/dl	Mas 4 U
<180 mg/dl	Mas 6U

Ajustar dosis pre desayuno de acuerdo a valor PM.  
 Ajustar premezcla antes cena /basal HS basado en valores matutinos.  
 No aumentar la dosis si hay síntomas de hipoglucemia o glucemia es de 70 mg/dl. <sup>11</sup>

### **GENERALIDADES DE LOS HIPOGLICEMIANTE ORALES.**

#### **Biguanidas:**

La metformina y la fenformina se introdujeron en 1957, y la buformina, en 1958; esta última tuvo uso limitado, pero las dos primeras se utilizaron ampliamente. La fenformina dejó de usarse en muchos países durante el decenio de 1970 debido a una relación con acidosis láctica. La metformina sólo rara vez ha mostrado vínculo con ese tipo de complicación, y se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá; quedó disponible en Estados Unidos en 1995. La metformina administrada sola o en combinación con una sulfonilurea mejora el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos en sujetos que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola.<sup>11, 17</sup>

### **Mecanismo de acción de las biguanidas**

La metformina es un antihiperglucemiante, no un hipoglucemiante. No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes. La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina.<sup>11,17</sup>

Entre las acciones que produce se destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal.

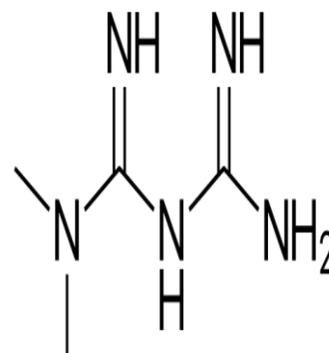
A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores glucosetransporter (GLUT4) desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con diabetes mellitus de tipo II provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y postprandial. Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).<sup>12</sup> Las principales causas de las cifras de glucosa reducidas durante tratamiento con metformina parecen ser un aumento del efecto de la insulina en los tejidos periféricos, así como reducción de la producción hepática de glucosa debido a inhibición de la gluconeogénesis.<sup>11,17</sup>

La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica. Los pacientes con deterioro renal no han de recibir metformina, enfermedad hepática, un antecedente de acidosis láctica (de cualquier origen), insuficiencia cardiaca, o enfermedad pulmonar de origen hipóxico crónica también constituyen contraindicaciones para el uso del compuesto. Todos esos padecimientos predisponen al incremento de la producción de lactato y, por consecuencia, a las complicaciones letales de la acidosis láctica. La incidencia informada

de este último tipo de acidosis durante terapéutica con metformina es de menos de 0.1 casos por 1 000 pacientes-año, y el riesgo de mortalidad es aún más bajo. Los efectos adversos agudos de la metformina, que ocurren en hasta 20% de los pacientes, incluyen diarrea, molestias abdominales, náusea, sabor metálico y anorexia. En general, éstos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas. Durante tratamiento prolongado con metformina, a menudo hay decremento de la absorción intestinal de vitamina B12 y folato. La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, pero sólo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, alcoholismo o en mujeres embarazadas; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato. Debe considerarse la suspensión de la terapéutica con metformina si la concentración plasmática de lactato excede a 3 mm. De modo similar, la función renal o hepática disminuida también puede ser una fuerte indicación para suspender el tratamiento. También sería prudente eliminar la metformina si un paciente se encuentra en ayuno prolongado o recibe terapéutica con una dieta con muy bajo contenido de calorías. El infarto de miocardio o la septicemia exigen la suspensión inmediata del medicamento. El fármaco suele proporcionarse en combinación con sulfonilureas. No se debe usar, por lo tanto, en estos enfermos y en situaciones en las que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y shock). Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso corporal, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o con insulina, reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo.<sup>7,11</sup>

### Estructura molecular de la metformina

- Nombre IUPAC: Diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidico
- Fórmula Química: C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>
- Peso molecular: 129.164 gr/mol, 165.63 gr/mol (hidrocloruro)
- Densidad: 1,41 g/cm<sup>3</sup>
- Punto de ebullición: 97 °C (207 °F)
- Solubilidad en agua: 0,285 mg/mL (20 °C)
- Biodisponibilidad: 50 a 60% en ayunas



- Unión proteica: No se fija a proteínas plasmáticas
- Metabolismo. Ninguna
- Vida media 6.2 horas
- Excreción renal activa. <sup>5, 11, 22</sup>

### ***Metformina***

Es la única biguanida disponible y se debe considerar como el hipoglucemiante oral de primera línea en todas las personas con DM tipo II y en particular en aquellos con sobre peso clínicamente significativo con un Índice de Masa Corporal mayor (IMC) de 27 Kg/m<sup>2</sup>). <sup>5</sup>

La metformina es representativa de esta clase de fármacos. Actúa fundamentalmente a dos niveles: en el músculo, aumentando la entrada de glucosa a las células, y en el hígado, reduce la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, la glucogenolisis o ambas. <sup>16,18</sup> Por otra parte a diferencia de sulfonilureas e insulina, la metformina tiene un efecto anoréxico que contribuye a una pérdida de peso de aproximadamente 1,5 kg, mejorando el perfil lipídico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. <sup>8,18</sup>

Dados su comienzo de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, se debe ir incrementando la dosis cada dos o tres. El principal efecto tóxico de la metformina es la acidosis metabólica que se puede evitar seleccionando cuidadosamente a los pacientes. La metformina no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal con creatinina sérica (1.5 mg/100 ml) en varones o (1.4 mg/100 ml) en mujeres, con corrección para considerar la edad. La metformina debe suspenderse en los pacientes gravemente enfermos, en quienes no toleren la vía oral y en quienes reciben material de contraste radiográfico. Se debe emplear insulina hasta poder reiniciar la metformina. Aunque en general se tolera bien, algunos individuos experimentan efectos secundarios digestivos (diarrea, anorexia, náuseas, sabor metálico), que se pueden reducir al mínimo aumentando la dosis de manera gradual. <sup>8</sup>

La metformina es el fármaco de primera elección en todos los pacientes con DMII (salvo intolerancia o contraindicación) y el inicio del tratamiento farmacológico debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida. Además, es el único fármaco que ha

demostrado unas reducciones significativas de las complicaciones macro vasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso. <sup>7</sup>La alternativa a metformina en monoterapia son las sulfonilureas, para pacientes que no la toleren o en los que este contraindicado su uso. <sup>19</sup>

### **Criterios para el tratamiento con metformina**

- Monoterapia inicial en pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo II que no se controlan con dieta y ejercicio.
- Tratamiento combinado en pacientes con diabetes mellitus tipo II con falla a sulfonilureas en el control óptimo de la glucosa. <sup>18,19</sup>
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo II. <sup>20</sup> La metformina puede administrarse en asociación con insulina pues se ha comprobado que mejora el control de la glucemia en la diabetes mellitus de tipo I cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia. Aventura a las sulfonilureas por producir menos grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. <sup>10,12</sup>

### **Farmacocinética**

La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. El fármaco es estable, no se une a proteínas plasmáticas, y se excreta sin cambios en la orina (el 90 % de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día. Tiene vida media de 1.3 a 4.5 h. La dosis diaria máxima recomendada de metformina es de 3 g, tomados en tres dosis con las comidas. La concentración plasmática de metformina considerada como dentro de la normalidad es de  $0,6 \pm 0,5$  mg/l

### **Mecanismo de acción**

Disminuye la neoglucogénesis hepática y aumenta la utilización periférica de glucosa. No produce hipoglucemia y disminuye la Hbglicada. <sup>10,12</sup>

El objetivo celular principal de la metformina se cree que es el complejo I de la fosforilación oxidativa mitocondrial, aunque el sitio exacto de la interacción aún no se ha establecido. Complejo que es el punto de entrada único para la reducción de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) a contribuir al mantenimiento del gradiente de protones mitocondrial

necesarios para la producción de ATP, y su inhibición por metformina y fenformina conduce a una reducción de la carga de energía celular, una medida del estado energético de las células "pool de nucleótidos de adenina" se define como  $([ATP] + 0,5 [ADP ])/([ ATP] + [ADP] + [AMP])$ .

La reducción de carga de energía inducida por la metformina activa la AMP proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que por tanto estaba muy razonablemente avanzado como el principal mediador de los efectos reductores de la glucosa de la metformina.

La capacidad de un mutante constitutivamente activo de la subunidad catalítica de AMPK para imitar las acciones de la metformina también apoya esta idea.

Sin embargo, estudios en que se utiliza la ablación genética de las dos subunidades catalíticas y la AMPK activa la enzima hepatoquinasa B1 (LKB1, en ingles) en el hígado y hepatocitos primarios para mostrar claramente que la AMPK y LKB1 son indispensables para la disminución de la producción hepática de glucosa en ratones inducida por metformina.

La metformina inhibe complejo I mitocondrial y aumenta la proporción AMP / ATP, lo que conduce a la activación de la enzima electro sensible AMPK. Investigaciones muestran que la activación de la AMPK es prescindible para la reducción en la producción hepática de glucosa inducida por metformina. Mientras que existen varios puntos de la regulación directa por AMP y ATP mediando efectos sobre la glucólisis y la gluconeogénesis, el mecanismo de regulación de carga de energía de la expresión génica gluconeogénica descrito por tal investigación, actualmente se desconoce. Como era de esperar, la metformina y otros activadores AMPK causan una disminución de ATP celular y un aumento concomitante de la AMP, que se sugieren que son responsables de la reducción de la producción hepática de glucosa inducida por metformina. Tal vez el mecanismo principal resida en el incremento de la captación periférica de la glucosa al hacer aumentar el número de receptores tisulares de insulina, pero otros mecanismos propuestos son: una reducción de la absorción oral de glúcidos; un aumento de la captación muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática.<sup>10, 12</sup>

### **Contraindicación:**

- a. Cirugía mayor o uso de medios de contraste radiológicos, evitar su uso en las primeras 48 horas de estas condiciones.
- b. Embarazos (Categoría C).

- c. DM tipo II.
- d. Estados de complicaciones agudas en la DM tipo II.
- e. Deterioro renal (Creatinina >1.5 mg/dl en hombre o >1.4 mg/dl en mujeres).
- f. Insuficiencia cardíaca congestiva que requieren medicación (ej: digoxina, furosemida, etc.)
- g. Edad avanzada (>80 años) a no ser que el aclaramiento de creatinina muestre que la función renal no esté alterada.<sup>20</sup>

### **Dosificación:**

La dosis debe individualizarse para cada caso en particular.

Iniciar con la dosis más baja de 500 mg/d en el desayuno o cena (en dosis única), ó 1000 mg dividido en dos con el desayuno y cena. Después de 5 a 7 días si no aparecen efectos gastrointestinales aumentar la dosis a 850 o 1000 mg con el desayuno o la cena. Si hay efectos gastrointestinales entonces reducir a la dosis previa y tratar de incrementar más tarde.

La dosis máxima efectiva son 850 mg dos veces al día. Con una efectividad modestamente superior con dosis de 3 gramos por día. La dosis máxima en 24 horas es de 2.550 mg. Debe administrarse en dosis progresivas y debe tenerse en cuenta que los efectos gastrointestinales pueden limitar el alcance de la dosis efectiva.<sup>20</sup>

### **Principales efectos adversos:**

Gastrointestinales

Náuseas, sabor metálico, dolor abdominal, En un 10-30% de los pacientes puede aparecer diarrea, que es dependiente de la dosis y suele remitir con una reducción de la dosis, mal absorción vitamina B12.

Otros (infrecuentes)

Acidosis láctica

## **Sulfonilureas (SU):**

Las Sulfonilureas se pueden considerar como hipoglucemiantes orales de primera línea en personas con peso normal o que tengan contraindicaciones a la metformina. Sin embargo, Las SU producen aumento de peso y del riesgo de 1 hipoglucemia por cada 100 pacientes tratados en un año.<sup>15,19</sup>

Son derivados de las sulfamidas, en los cuales la estructura sulfonilurea constituye el grupo esencial de la actividad hipoglucemiante. Diversas sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea han originado compuestos cuya potencia y propiedades farmacocinéticas difieren notablemente.

Propiedades químicas. Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. Todos los miembros de esta clase de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas. Difieren por sustituciones en la posición para del anillo benceno, y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea. El primer grupo de las sulfonilureas incluye tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida y clorpropamida. Ha surgido una segunda generación de sulfonilureas hipoglucemiantes. Esos compuestos (gliburida [glibenclamida], glipizida y gliclazida) son mucho más potentes que los fármacos más tempranos.<sup>5, 11</sup>

### **Mecanismo de acción general de las sulfonilureas.**

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células pancreáticas  $\beta$ . Con todo, sus acciones en el tratamiento de la diabetes son más complejas. La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes no insulino dependiente aumenta la liberación de insulina desde el páncreas.<sup>5,11,12</sup>

Es preciso distinguir entre la acción a corto y a largo plazo:

A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células  $\beta$  del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Para ello, las sulfonilureas actúan con gran afinidad sobre receptores asociados a los canales del ión potasio ( $K^+$ ) sensibles a Adenosin Trifosfato (ATP), ( $KATP$ ), fijándose de manera específica a la proteína sulphonylurea

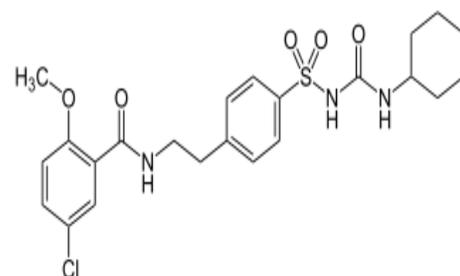
receptor (SUR1) adjunta a dicho canal. A estos receptores puede unirse también la meglitinida, fracción no sulfonilúrica de la glibenclamida, que estimula igualmente la liberación de insulina. Como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada facilita la secreción de insulina. Para ello es preciso que las células  $\beta$  sean funcionales. Esta acción liberadora es potenciada por otros estímulos, como el de la propia glucosa, si bien es apreciable incluso en células  $\beta$  que han perdido su sensibilidad a la glucosa. Los canales K-ATP con la proteína SUR1 no son exclusivos de las células  $\beta$  del páncreas sino que se encuentran en otros tejidos y órganos, como los vasos sanguíneos, corazón, cerebro, etc. A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos sino que pueden ir descendiendo. De ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos.<sup>10</sup>

11

Por último, también parece que reducen a la larga la secreción de glucagón pancreático, pero esto puede ser simplemente el resultado de un mejor funcionamiento de la célula  $\beta$  pancreática.

### **Glibenclamida:**

- Nombre IUPAC: 5-cloro-N-[2-[4-(ciclohexilcarbamoilsulfamoil)fenil]etil]- 2-metoxibenzamida
- Fórmula Química: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S
- Peso molecular: 494.004 gr/mol
- Biodisponibilidad 60-75% (humanos); 30% (animales)
- Unión proteica: Extensa
- Metabolismo Hepático: Hidroxilación mediada por CYP2C9
- Vida media: 10 horas
- Excreción: Renal y biliar



Ha demostrado eficacia en conseguir un control glucémico similar a MET y en la reducción de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes y la microangiopatía. El tratamiento con SU produce aumento de peso medio de 2 kilos.

### **Criterios para el tratamiento con glibenclamida**

Los criterios de selección son los siguientes: a) edad de comienzo de la diabetes por encima de los 40 años; b) pacientes sin tendencia a la cetosis, y c) pacientes con tendencia a la obesidad o en los que la dieta adecuada no sea suficiente para obtener buenos controles metabólicos. En definitiva, la diabetes ha de ser de carácter moderado y responde adecuadamente a las restricciones dietéticas.<sup>10, 11, 13</sup>

### **Indicaciones:**

Han sido consideradas de elección para el tratamiento en monoterapia de los pacientes con DM2 sin sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio físico por sí solos no son adecuados, y en los pacientes con sobrepeso cuando haya intolerancia o contraindicación para el uso de metformina, adultos (mayores de 40 años (siempre que no se trate de mujeres embarazadas) con DM tipo 2, sin exceso de peso o sobre peso no mayor del 10%.<sup>7</sup>

### **Mecanismo de acción:**

Actúan, principalmente, estimulando la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, siempre que el paciente mantenga un páncreas mínimamente funcionando. Se han descrito otros beneficios a nivel extra pancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque la relevancia clínica de estas acciones no parece evidente.<sup>7</sup>

### **Farmacocinética:**

Todas las sulfonilureas se absorben muy bien por vía oral. Se fijan fuertemente a proteínas, entre el 88 y el 99 %. Las que, además, presentan un volumen de distribución pequeño de 0.2 L/kg (clorpropamida, tolbutamida y glipizida) serán más susceptibles de sufrir interacciones por desplazamiento de proteínas. Se metabolizan en proporción variable; en algunos casos, los metabolitos mantienen cierta actividad hipoglucemiante. La eliminación renal es muy variada, pero en general la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable; la gliquidona, sin embargo, se elimina de manera casi exclusiva por la bilis. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.<sup>7</sup>

Los alimentos interfieren en su absorción (excepto en el caso de glimepirida y gliclazida), por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta.<sup>7</sup>

**Contraindicaciones:**

DM tipo 1, así como en pacientes con DM tipo II y tengan una o más de las siguiente condición; embarazo, cirugía mayor, infecciones graves, estrés, traumatismos, hepatopatía o nefropatía manifiesta, desnutrición y reacciones alérgicas a éstas.

**Dosificación:**

La dosis debe individualizarse para cada caso en particular.

El tratamiento con sulfonilureas debe hacerse con sumo cuidado, comenzando con dosis bajas antes de las comidas, controlando estrechamente al paciente (perfil glucémico) y utilizando la dosis mínima eficaz.

La dosis usual de **glibenclamida es de (2.5 - 15 mg/d, dividida en 1 ó 2 dosis)**, dosis máxima 24mg/día. Como primera alternativa está suficientemente documentada; ha demostrado mayor potencia hipoglucemiante, lo cual facilita su uso terapéutico, que se asocia a un menor número de interacciones medicamentosas y reacciones de toxicidad.<sup>5,20</sup>

**Efectos adversos:**

La hipoglucemia es el efecto secundario más importante. Puede ser prolongada, recurrente y grave requiriendo incluso derivación hospitalaria. Es más frecuente en pacientes ancianos, interacción con otros fármacos, tras un ejercicio inhabitual, nutrición deficiente, dosis altas, existencia de insuficiencia renal o hepática e ingesta excesiva de alcohol. Otros efectos descritos son muy poco frecuentes.<sup>11, 20</sup>

**Interacciones farmacológicas:**

Su acción puede ser modificada por la asociación de alcohol o fármacos de uso habitual (antiinflamatorios, antihipertensivos, hipolipemiantes).<sup>10, 11</sup>

## 1. TERAPIA COMBINADA DE FÁRMACOS ORALES.

Cuando con monoterapia el control glucémico no es adecuado, puede ser necesario añadir otros hipoglucemiantes. <sup>16</sup>

### a). Tratamiento de Elección:

La combinación de primera elección es **MET con SU**, siempre que no exista contraindicación. Es la asociación con mayor experiencia de uso. Sin embargo, no está claro el efecto de esta asociación sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total.

### b). Tratamientos Alternativos:

En caso de intolerancia a SU o en pacientes con comidas irregulares, se recomienda asociar a la metformina una **metiglinida** (repaglinida, nateglinida). <sup>1,2</sup> La eficacia de esta combinación en el control glucémico es similar al de la combinación de MET con SU. No se ha estudiado la eficacia de glinidas en la reducción de complicaciones micro y macrovasculares. <sup>5</sup>

**c). Terapia combinada: Insulina más Hipoglucemiantes orales:** En periodos tempranos de la enfermedad pudiera existir reversibilidad de este proceso, con intervenciones que preserven la función celular beta, como el tratamiento con insulina en forma intensiva en pacientes de reciente diagnóstico. <sup>(21)</sup>

Se puede utilizar insulina como agente terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 a 16.7 mmol/L (250 a 300 mg/100 ml)]. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los agentes hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina. <sup>8</sup>

Quienes experimentan hiperglucemia más grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 mmol/L (250 mg/100 ml)] pueden reaccionar de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con monoterapia oral. <sup>8</sup>

Alrededor de una tercera parte de los individuos satisfarán el valor deseado de glucemia después de recibir una sulfonilurea o metformina en monoterapia. Cerca de 25% de los diabéticos no reaccionarán a estas dos clases de fármacos; si sucede así, deberá interrumpirse la administración de los agentes mencionados. Algunos pacientes reaccionan a un agente, pero no a otro. Los individuos restantes tratados con sulfonilureas o metformina solas presentarán alguna mejoría del control de su glucemia pero no alcanzarán el valor deseado de ésta, por lo que deberán considerarse candidatos al tratamiento combinado.<sup>8</sup>

**d). Tratamiento combinado:**

En diabéticos de tipo II que no logran un control glucémico óptimo y que son capaces de realizarlo, el tratamiento intensivo de la diabetes constituye una opción terapéutica. En un estudio reciente de la Veterans Administration se observó que el tratamiento intensivo no se acompaña de aumento de los efectos secundarios (hipoglucemia, aumento de peso) respecto al tratamiento ordinario con insulina. Todavía es objeto de controversia el efecto de los valores más elevados de insulina asociados al tratamiento intensivo sobre el pronóstico de las enfermedades que suelen acompañar a la diabetes de tipo II (enfermedad cardiovascular, hipertensión). En pacientes seleccionados con diabetes de tipo II las bombas de insulina mejoran el control de la glucemia y son bien toleradas.

La terapia combinada de insulina + metformina en pacientes manejados con insulino terapia previa mejora el control glucémico, el colesterol total y reduce los requerimientos de insulina. Sin embargo, no logra el control metabólico óptimo. No se encontraron estudios clínicos donde inicialmente fallaran al tratamiento con metformina y posteriormente se agregara insulina NPH.

En diversos estudios se comprobó que la terapia combinada (insulina+sulfonilurea) disminuyó la utilización de altas dosis de insulina, los valores de glucosa postreabsortiva disminuyeron modestamente al igual que los de HbA1, y se incrementaron los niveles de péptido C. (grado de recomendación A, nivel de evidencia I).

Según estudios clínicos en la combinación metformina + gliburide + insulina se usaron menores dosis de insulina para mejorar los niveles de HbA1c, en comparación con los otros grupos, sin embargo no superó la combinación Insulina NPH al acostarse + metformina, para mejorar los niveles de HbA1c, triglicéridos, y el IMC. <sup>5</sup>

### 1. Combinación de dos fármacos:

Si se necesita para alcanzar los objetivos individualizados de HbA1c después 3 meses, proseguir con combinaciones de dos fármacos.

**Metformina más Sulfonilureas:** La combinación de primera elección es **MET con SU**, siempre que no exista contraindicación. Es la asociación con mayor experiencia de uso. Sin embargo, no está claro el efecto de esta asociación sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total. <sup>6,7</sup>

**Metformina más tiazolidinadiona:** a las tiazolidinadiona se les ha atribuido un efecto anti-apoptótico. <sup>20</sup> Dentro de este grupo se encuentran disponibles:

- a. **Rosiglitazona:** Dosis usual de 2 a 4 mg/día en una a dos tomas. Dosis máxima/día: 8 mg. <sup>20</sup>
- b. **Pioglitazona:** Dosis usual de 15 a 30 mg en una toma diaria. Dosis máxima/día: 45 mg. <sup>20</sup>

**Metformina más inhibidor de DPP-4 o Receptor GLP-1:** ElGLP-1 producido en las células L del intestino a partir de proglucagón, tiene un poderoso efecto secretagogo de la insulina y estimula, asimismo, de manera notable, la biosíntesis de insulina. El GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón, y en tal forma reduce la producción hepática de glucosa, la velocidad de vaciamiento gástrico, el apetito y la ingestión calórica. <sup>22,23</sup>

En pacientes diabéticos tipo 2, la actividad del GLP-1 con frecuencia se encuentra reducida y la infusión continua del GLP-1 mejora la función secretora de insulina y deprime la secreción de glucagón (frecuentemente incrementada en estos pacientes). Sin embargo, tanto el GLP-1 tiene una vida media plasmática sumamente corta, que hace poco práctico su uso terapéutico en diabetes tipo 2. En efecto, este péptido se inactiva en pocos minutos, por la enzima dipeptidil

peptidasa-4 (DPP-4), de manera que no es posible que su administración produzca un efecto sostenido, a menos que se utilicen en infusión continua.

El péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) El exenatide es el primer mimético de GLP – 1 que se utilizó en pacientes con DM2

En forma más reciente, los inhibidores de DPP-4, los cuales en estudios preclínicos promovieron la proliferación, neo génesis e inhibición de la apoptosis en las células beta. <sup>23</sup>

### **Inhibidores de la DPP-4:**

Los **inhibidores de la DPP-4** (gliptinas) carecen de ensayos de larga duración que proporcionen datos sobre su eficacia en morbi-mortalidad cardiovascular y de seguridad a largo plazo. Su uso se ha asociado a la aparición de infecciones, y la sitagliptina a pancreatitis. <sup>19</sup>

Los inhibidores de la DPP-4 tienen un enorme potencial en el tratamiento de la diabetes tipo II. Su eficacia respecto al control metabólico, su neutralidad al no modificar el peso corporal, sus efectos benéficos sobre la funcionalidad beta celular (probablemente sobre la masa de células beta) y su enorme flexibilidad en la terapia de combinación con otros agentes (metformina, glitazonas, sulfonilureas, insulina), los convierte en fármacos atractivos, cuya inocuidad a largo plazo requerirá un estudio intenso en los años por venir. <sup>21</sup>

**Vildagliptina:** La dosis recomendada de vildagliptina en monoterapia o en combinación con metformina o con una tiazolidinediona es de 50 o 100 mg por día. Cuando se asocia a una sulfonilurea, el instructivo del producto en México recomienda una dosis de 50 mg diarios. Cuando se asocia a insulina, en pacientes con diabetes mal controlada, se sugiere una dosis de 100 mg diarios, como dosis única por la mañana o en dos tomas diarias de 50 mg (por la mañana y por la noche). Cuando sólo se administran 50 mg diarios, la toma debe ser matutina. <sup>21</sup>

**Sitagliptina:** la dosis recomendada de es de 100 mg diarios en una sola toma, como monoterapia o asociada con otros medicamentos, como metformina o tiazolidinedionas. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración renal de creatinina entre 30 y 50 ml/min) se recomiendan 50 mg diarios; cuando el valor es menor de 30 mg/min, es decir en presencia de insuficiencia renal aguda, pueden administrarse 25 mg una vez al día. <sup>21</sup>

## **Análogos de GLP-1:(resistentes a la degradación por la DPP-4).<sup>22,23</sup>**

**Exenatida:** Se administra por vía subcutánea, presenta bajo riesgo de hipoglucemias y ocasiona reducción de peso. Sin embargo presenta alteraciones gastrointestinales con aumento del riesgo de pancreatitis.<sup>10</sup>

**Dosis Inicial:** 5mcg/12 h. Vía subcutánea.

**Mantenimiento:** 10mcg/12 h (2 administraciones diarias) vía subcutánea.<sup>10</sup>

## **Inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol)**

### **Mecanismo acción.**

Inhiben de forma reversible las alfa-glucosidasas intestinales, retardando la absorción de los hidratos de carbono y reduciendo la hiperglucemia posprandial.

En monoterapia no producen hipoglucemia.

Reducen la HbA1c 0,5-1 puntos

### **Indicaciones.**

En caso de hiperglucemias postprandiales con basales moderadas

Puede utilizarse sola o asociada a otros fármacos orales o insulina.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia, edad inferior a 18 años, hipersensibilidad a los principios activos y enfermedades intestinales crónicas

Efectos adversos. Hasta un 60% pueden presentar flatulencia y meteorismo que se acentúan con el consumo de azúcar, edulcorantes, legumbres y algunas verduras. En caso de hipoglucemia en pacientes en tratamiento combinado con insulina o SU debe administrarse glucosa pura (Glucosport®) ya que el azúcar común es undisacárido.

**Interacciones.**

Reducen su efecto los antiácidos, la colestiramina y las enzimas digestivas.

**Dosificación.** La dosis inicial aconsejada es de 25 mg (1/2 comprimido) al iniciar las comidas y sin masticar. La dosis debe ser aumentada semanalmente para minimizar los efectos secundarios, hasta llegar a la dosis de 300 mg/día, que es la dosis habitual

**Combinación de tres fármacos:**

Si se necesita para alcanzar los objetivos individualizados de HbA1c después 3 meses, proseguir con combinaciones de tres fármacos.

1. Metformina mas sulfonilureas o tiazolindiona o DPP-4 o GLP-1.
2. Metformina mas tiazolindiona mas SU o DPP-4.
3. Metformina mas Inhibidores de DPP-4 más SU TZD.
4. Metformina mas agonistas de receptores GLP-1 más SU o TZD.
5. Metformina mas Insulina Basas más TZD o GLP-1. <sup>15</sup>

Si con doble terapia oral persiste un inadecuado control de la glucemia se recomienda valorar añadir insulina al tratamiento con Anti Diabéticos Orales (ADOs).

Solo se recomienda la triple terapia oral en pacientes seleccionados después de una valoración de su riesgo cardiovascular o en los que existan problemas para la insulinización. <sup>15</sup>

**Principales interacciones de los fármacos hipoglucemiantes orales.** 11, 13, 20

Principales interacciones de los fármacos orales		
	Reducen efecto	Potencian efecto
Secretagogos (SU y repaglinida)	<p>Acortan vida media</p> <p>Rifampicina</p> <p>Actividad hiperglucémica, Tiazidas a dosis elevadas, furosemida y corticoides.</p> <p>Otras menos relevantes Acetazolamida, adrenalina, betabloqueadores, diazóxido, estrógenos fenitoína, glucagón, indometacinasoniazida, ácido nicotínico, tiroxina</p>	<p>Alargan vida media</p> <p>Cloramfenicol, IMAO, dicumarinicos, pirazolonas y derivados</p> <p>Agravan hipoglucemia Alcohol, salicilatos, IMAO, betabloqueadores</p> <p>Unión proteínas plasmáticas Fibratos, AINE, sulfamidas Disminución excreción orina Alopurinol, salicilatos, derivados pirazolonas, sulfamidas</p>
Metformina		Cimetidina
Inhibidores alfa-glucosidasas	Antiácidos, colestiramina, enzimas digestivas	

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:**

Descriptivo de corte transversal.

**Área de estudio:**

Centro de Salud Perla María Nororí, Barrio de Guadalupe, León- Nicaragua.

**Periodo de estudio:**

El estudio se realizó de septiembre a noviembre del 2016.

**Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de DM tipo II, mayores de 50 años atendidos en el Centro de Salud Perla María Nororí.

**Universo:**

Se trabajó con un total de 192 pacientes con diabetes tipo II.

**Muestra:**

(64) pacientes con DM tipo II mayores de 50 años a los que se les está manejando farmacológicamente su enfermedad durante el periodo de Septiembre a noviembre del 2016.

**Tipo de muestreo:**

Muestreo no estratificado por conveniencia.

**Método de recolección:**

Ficha recolectora de datos.

**Fuente de información:**

Fuentes primarias: Expedientes del C/S Perla María Norori

Fuentes secundarias: Libro de registro, Monografías, libros de texto, libros de especialidades, historia clínica, perfil fármaco terapéutico, guías terapéuticas, internet.

### **Plan de análisis**

Una vez que se recopiló la información, el procesamiento de los datos se realizó en el programa SPSS y los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

### **Consideraciones éticas:**

Se solicitó autorización a la dirección del C/S Parla María Nororí, para la revisión de expedientes de los pacientes con DM II.

No se menciona nombre o información personal de los pacientes, dicha información se manejara con estricta confidencialidad.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes con DMII

Pacientes entre las edades de 50 -89 años.

Atendidos en el Centro de salud perla María Norori

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes que no asistan a consulta en el Centro de salud Perla María Norori

Pacientes sin DMII mayores de 89 años

Pacientes sin DMII menores de 50 años

### **Variables**

Edad

Sexo

Escolaridad

Ocupación

Procedencia

Tratamiento Farmacológico

## Cruce de variables

Edad vs Sexo

Edad vs tratamiento farmacológico

Sexo vs Tratamiento farmacológico

Sexo vs Escolaridad

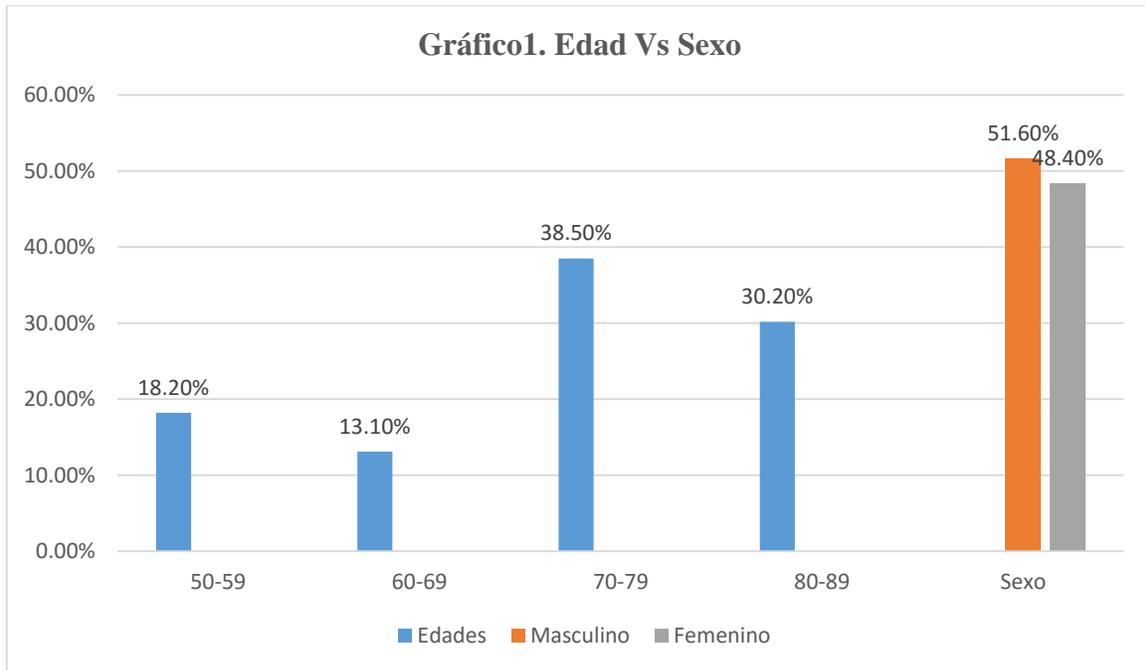
Ocupación vs sexo

Escolaridad vs procedencia

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

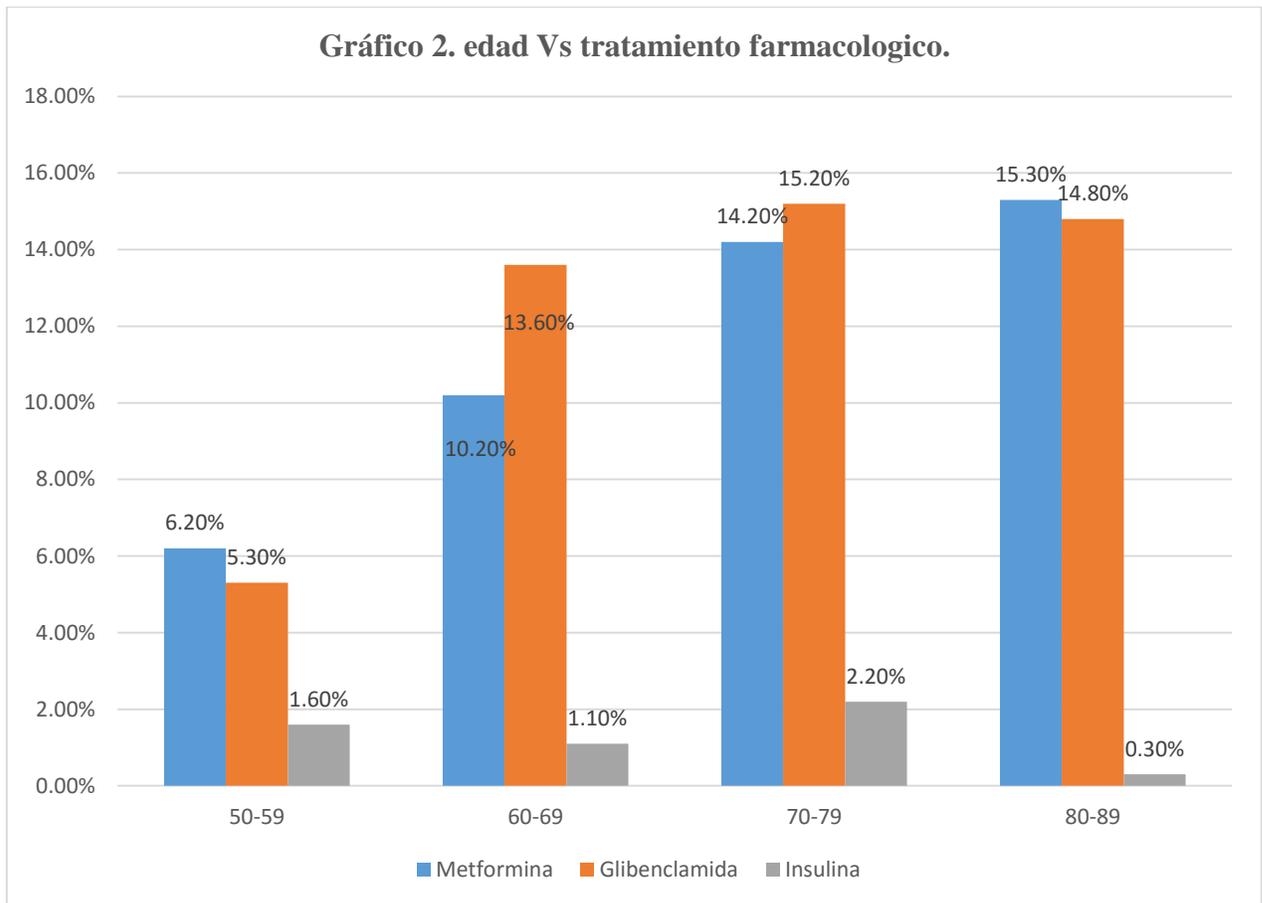
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala/Variable</b>	<b>Indicador</b>
<b>Sexo</b>	Carácter fenotípico que distingue al macho de la hembra	Masculino M Femenino F	%
<b>Edad</b>	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la realización del estudio.	50 -59 60- 69 70- 79 80- 89	%
<b>Escolaridad</b>	Nivel académico que tienen los pacientes en estudio.	Analfabeto Primaria Secundaria Técnico Universidad	%
<b>Ocupación</b>	Acción o función que se desempeña para ganar el sustento	Desempleado Ama de casa Obrero Profesional	%
<b>Procedencia</b>	Lugar, cosa o persona del que procede alguien o algo	Rural Urbana	%

## RESULTADOS



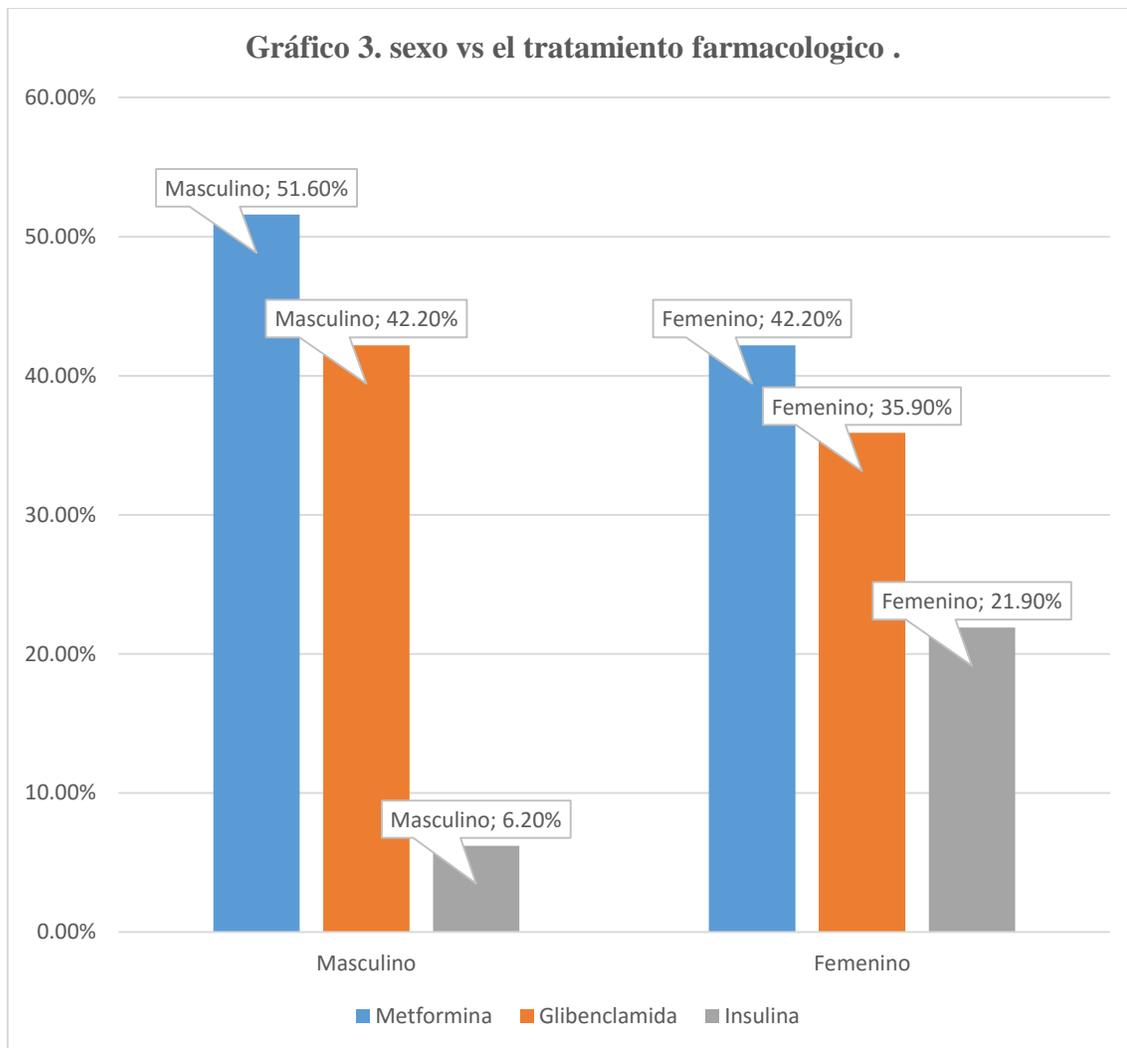
Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

Se determinó que el 51.60% de pacientes son del sexo masculino y el 48.40 del sexo femenino que comprende entre las edades de 70-79 años mayormente seguido de 80-89 años, luego de 50-59 años y en mínima cantidad de 60 -69 años pacientes que padecen de DM2.



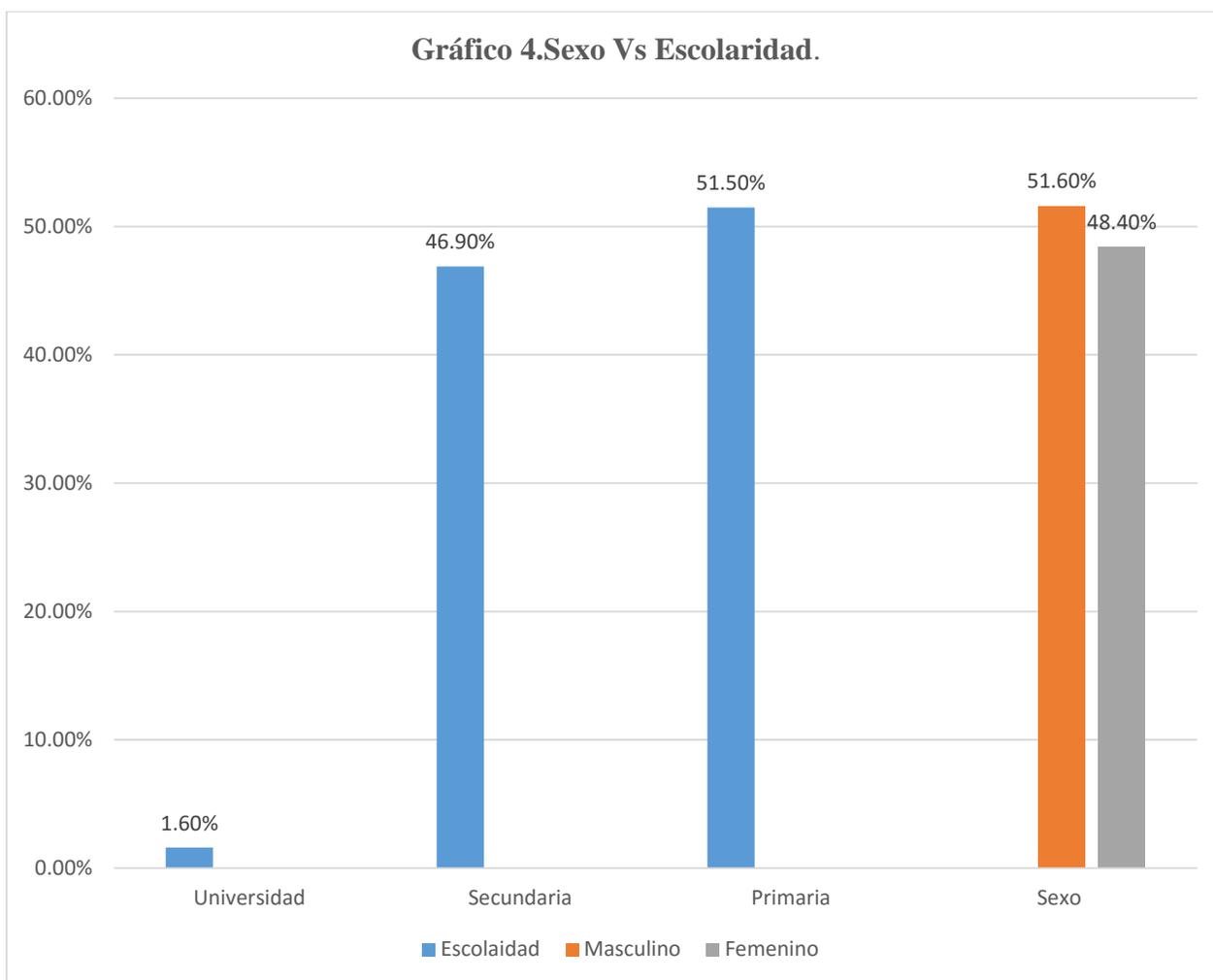
Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

En relación al tratamiento y la edad, se determinó que la metformina y la glibenclamida son utilizadas mayormente por los pacientes mayores de 60 años, mientras que la insulina es poco utilizada por todos los grupos de edades.



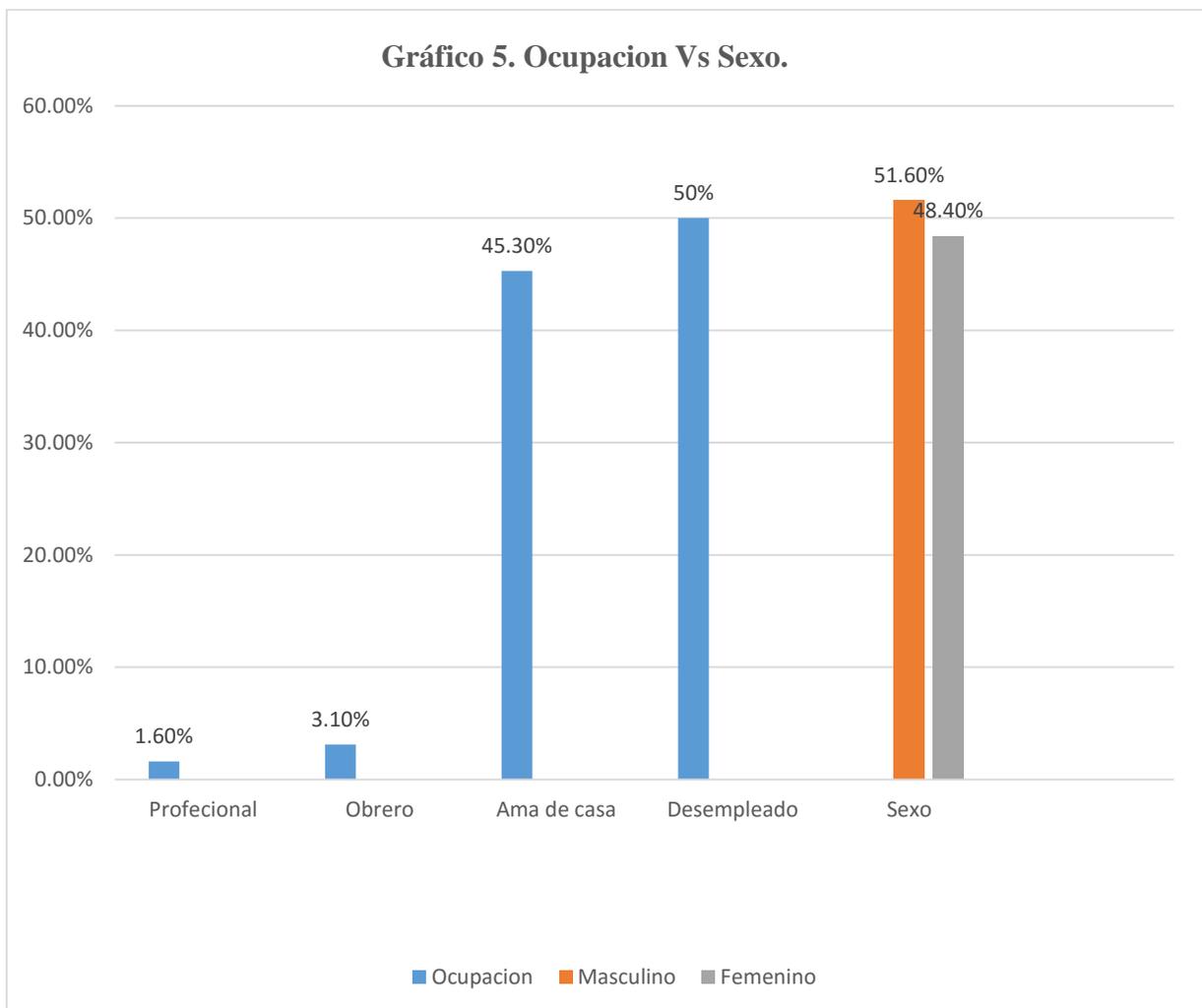
Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

En relación al tratamiento y la edad, se determinó que la metformina y la glibenclamida son utilizadas mayormente por los pacientes mayores de 60 años, mientras que la insulina es poco utilizada por todos los grupos de edades.



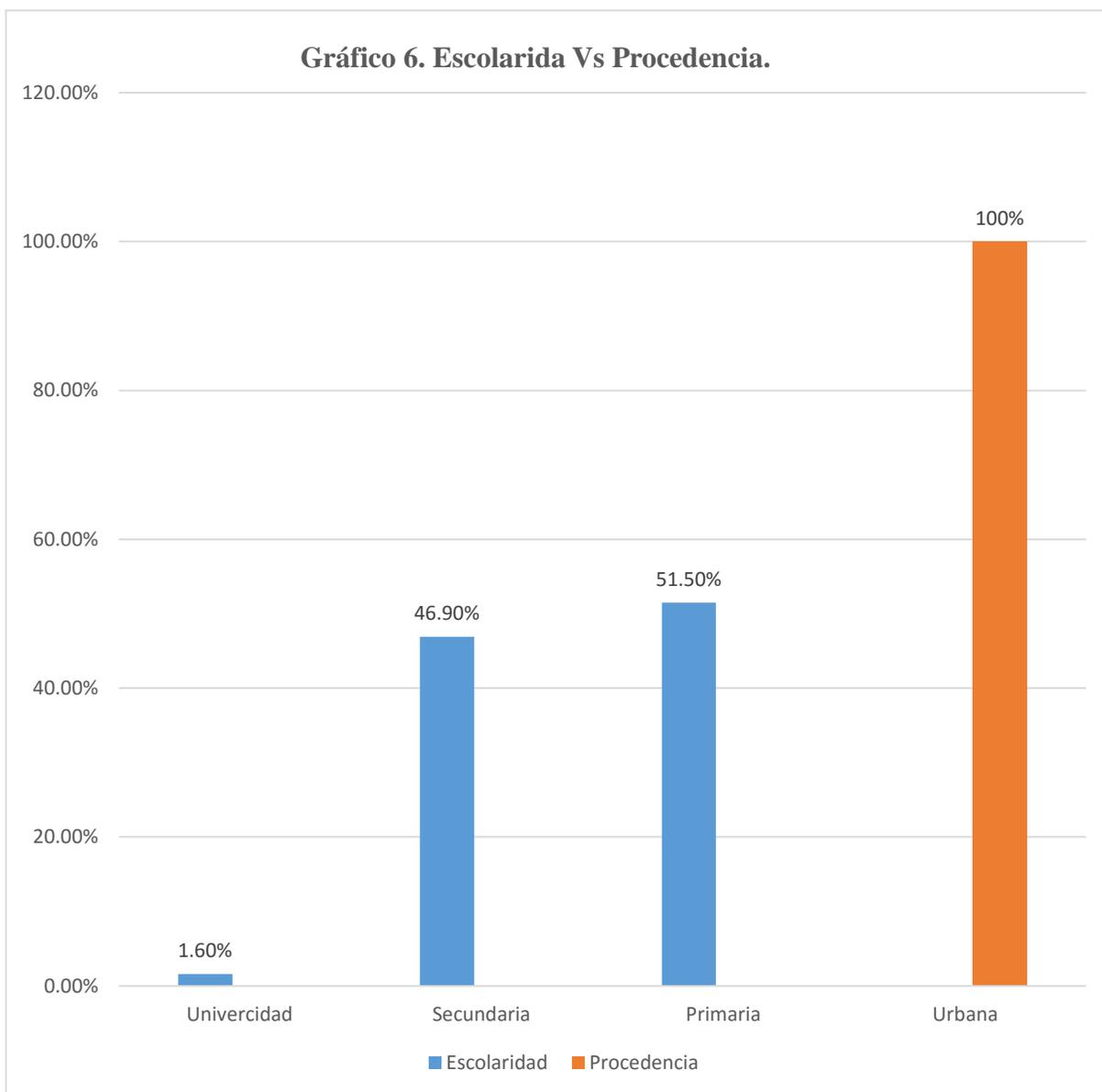
Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

El sexo vs escolaridad se determinó que que en la escolaridad tiene mayor prevalencia la primaria con el 51.60%, seguido de la secundaria con un 46.90, con un minoría la universitario con apenas el 1.6%. En cuanto al sexo prevaleció el masculino con un 51.60 y el femenino con el 48.40%.



Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

En la ocupación vs el sexo se encontró que la mayoría de los pacientes con DM2 eran desempleados con un 50% en cuanto a las del sexo masculino y con un 43.30% como ama de casa las mujeres, en un 3.10% obreros y con un apenas 1.60% como profesionales.



Fuente: Expediente del C/S Perla María Norori

En relación a la escolaridad vs procedencia se encontró que todos los pacientes con DM2 atendidos en el centro de salud PMN eran del área urbana con mayor índice académico en primaria con un 51.50%, luego le sigue secundaria con un 46.90% y por último la universidad con un 1.60%.

## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los análisis se realizaron en base a 64 pacientes con Diabetes mellitus tipo II entre las edades de 50 a 89 años atendidos en el centro de salud Perla María Nororí en el municipio de León en el periodo de septiembre a noviembre 2016. La DMII es una enfermedad que mayormente la padece el adulto mayor debido a la disminución de las defensas del cuerpo. La población en estudio se caracterizó por ser en su mayoría del sexo masculino, estos datos son respaldados por artículos científicos que demuestran que los hombres son más propensos a padecer de DMII que las mujeres. La edad que los pacientes demuestran es bastante avanzada por lo cual necesitan de ayuda de familiares para poder sobre pasar o llevar una estricta dieta y tratamiento correcto lo cual muchas veces suele ser difícil ya que o viven solos o no tienen a alguien que les brinden su ayuda.

Estos pacientes son procedentes del área urbana de ocupación ama de casa para las mujeres y desempleados para los del sexo masculino para ambos con una escolaridad de primaria, siendo el nivel académico de mayor relevancia. Esto demuestra que estos pacientes padecen de esta enfermedad o en su mayoría debido a su condición o nivel de vida que estos llevan puesto que son personas humildes, todos de lugares alejados del centro de la ciudad (centros, hospitales) con carencias de conocimiento de la enfermedad, probablemente con pocos recursos económicos para movilizarse a los hospitales a su correspondientes controles. Son una minoría los que cursaron la universidad el resto de ellos apenas y sabe leer y escribir lo cual nos dice que tampoco investigan sobre la enfermedad o de como poder llevar un adecuado nivel de vida adecuado, al igual que tampoco llevan un estilo de vida saludable como sería lo adecuado no hacen dieta en las comidas ni tampoco ejercicios ya sea por la falta de conocimientos, por la falta de ayuda de los familiares, por su edad que bastante avanzada y seguramente se les dificulta movilizarse o por las condiciones económicas que estos pacientes tengan.

Los estudios han determinado que los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes. Dentro del tratamiento que se utilizó para estos pacientes encontramos: Metformina, glibenclamida e Insulina. Fármacos que se encuentran dentro de la lista básica de medicamentos recomendados por el ministerio de salud.

Por su parte los hallazgos demuestran que los pacientes en estudio están usando mayormente la Metformina, debido a que esta es un hipoglucemiante de primera línea en esta enfermedad por presentar menos efectos adversos y las propiedades que esta presenta son más confiables además de que ya está comprobado su eficacia y acción inmediata que este presenta en cuanto a los demás fármacos por ello es la elección de la mayoría de los médicos siempre y cuando el paciente no presente ningún rechazo a las propiedades de este fármaco seguido de la Glibenclamida ya que también es eficaz y con pocos efectos colaterales aunque un poco más que el de primera elección, pero ambas combinadas realizan una acción efectiva dentro del organismo es bastante excelente para el paciente y en su minoría con Insulina, debido a que esta es más utilizada en la DM1 en pocas ocasiones o en una mínima cantidad de pacientes con DM2 es utilizado se justifica el uso de esta en eventos como el uso de insulino terapia tratamiento farmacológico e Hiperglicemia severa, así como la hiperglucemia a pesar de tratamiento oral combinado.

## CONCLUSIONES

- La población en estudio se caracterizó por estar entre las edades de 50-89 años, mayormente del sexo masculino, todos procedentes del área urbana, con relevancia en educación de primaria y de ocupación ama de casa en las mujeres y desempleados en hombres.
- Los tipos de fármacos más utilizados por los pacientes en el estudio son la Metformina, Glibenclamida e Insulina.
- Las terapias más utilizadas para justificar el uso de la insulina son: Hiperglicemia severa e Hiperglucemia a pesar de tratamiento oral combinado.
- El tratamiento farmacológico dados a los pacientes atendidos en el Centro de Salud Perla María Norori concuerda con el tratamiento establecido por el Ministerio de Salud.

## **RECOMENDACIONES**

### **Al centro de salud Perla María Norori**

En conjunto con los miembros de la casa comunal y el centro de salud organizar brigadas de concientización a todos los pacientes crónicos que sufren la enfermedad de DMII para que comprendan la importancia de crear hábitos de vida saludable y lograr mantenerse estables.

### **A la facultad de ciencias químicas.**

Coordinar los conocimientos adquiridos con la práctica comunitaria.

Involucrar a los estudiantes de la carrera de Farmacia en programas de pacientes diabéticos.

### **A los estudiantes (de la carrera de farmacia)**

Ser cooperativos y tomar mayor importancia a las prácticas de farmacia en la comunidad, para ser un vehículo de información hacia la población y ser parte de la educación sanitaria necesaria en la ciudad.

### **Al paciente**

Que cumplan al pie de letra con el tratamiento que se les ha brindado y que lleven una dieta adecuada para un mejor resultado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mendieta T. Evaluación de la calidad del protocolo de diabetes mellitus tipo II en cuatro establecimientos de salud del primer nivel de atención MINSA. municipio de Managua periodo enero - febrero 2011.
2. Aráuz I, Delgado A, Delgado T. Prevalencia de Diabetes Mellitus y factores de riesgo en mayores de 20 años de las cabeceras departamentales de Nicaragua. Julio-2014.
3. Funes J, Gene J. Tesis Doctoral sobre Análisis de la influencia del control de la enfermedad y de las condiciones de trabajo en el absentismo laboral de las personas diabéticas. Universidad autónoma de Barcelona. Departamento de obstetricia y Medicina Preventiva. Bellaterra, España – 2012.
4. Mata M, Cano J. Protocolo diabetes mellitus tipo 2. Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. 2010.
5. Marín L, Márquez L, et al. Diabetes Mellitus en los Estudiantes de Medicina del área clínica de la Universidad de Oriente. Núcleo Anzoátegui. Puerto La Cruz. Abril 2009.
6. Amador J, Arostegui M. Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI). Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Managua, Nicaragua 2010.

7. Iglesias R, Rubio L, Artola S, et al. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. 2014.
8. Morales V. Martínez M. Conocimientos, actitudes y prácticas de los pacientes diabéticos, Programa dispensarizados en los 6 centro de salud del SILAIS Estelí-Nicaragua, Mayo a Junio 2007.
9. Rivera C. Impacto de la Diabetes Mellitus en el Bienestar Socioeconómico de los Adultos Mayores. Universidad de Costa Rica Sistemas de estudios de posgrados. 2009.
10. Casallas J. Recomendaciones sobre las prácticas clínicas sobre diabetes American Diabetes Association (ADA) 2013. [www.intramed.net](http://www.intramed.net).
11. Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Ministerio de Salud. Nicaragua. 2004
12. Protocolo de Atención de la Diabetes Mellitus. Normativa – 081. Managua, Noviembre – 2011.
13. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald. Principios de Medicina Interna. Capítulo 20. 16ª Edición en Español.
14. Lerman I, López A. et al. Estudio piloto de dos diferentes estrategias para reforzar conductas de autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes de bajos recursos económicos con diabetes tipo 2. Departamento de Endocrinología y Metabolismo y Unidad de Epidemiología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. México D.F.4 de julio de 2008.
15. Sacyl. Boletín de Información Terapéutica. Abordaje Terapéutico y Control Glucémico en Diabetes Mellitus tipo 2. Nº 3. 2010.
16. Guía de Intervenciones en el Primer Nivel de Atención. Diabetes Mellitus tipo 2. Actualización según pautas ALAD 2006, ADA 2007.

17. Alfaro J. Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Sistema Nacional de Salud Hospital Puerta de Hierro. Madrid España 2010. Dirección Disponible en: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>.
18. Velásquez L et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. México. 2013.
19. Guías de Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013.
20. Infac. Tratamiento Farmacológico de la Hiperglicemia en la Diabetes tipo 2. 2013. Disponible en: <http://www.osakidetza.net>.
21. Gonzales E. Actualización del tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Atención Primaria de Madrid. 2008.
22. Gómez R. Insulinoterapia en la Diabetes Mellitus tipo 2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga. Capítulo XI. 2011.
23. Incretinas. Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 17, No. 2. Abril-Junio 2009. pag 84-90. Disponible en: [www.mediagraphic.org.mx](http://www.mediagraphic.org.mx).
24. Corriols Marianela. Metodología de investigación en salud aplicada a la elaboración de trabajos monográficos. 1 Ed. Managua. (2013). Editorial Kilaika 140 p.

## **ANEXOS**

**FICHA RECOLECTORA DE DATOS SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
DE DM2.**

**Sexo:** F  M

**Edad:**

**Escolaridad:** Analfabeto  Primaria  Secundaria  Técnico

Universidad

**Ocupación:** Desempleado  ama de casa  obrero  profesional

**Procedencia:** Rural  Urbana

**Tratamiento Farmacológico:**

• **Biguanidas** Metformina dosis en mg  Intervalo en horas

• **Sulfonilureas**

Clorpropamida dosis en mg  Intervalo en horas

Gibenclamida dosis en mg  Intervalo en horas

Glipizida dosis en mg  Intervalo en horas

Glimepirida dosis en mg  Intervalo en horas

Gliclazida dosis en mg  Intervalo en horas

• **Meglitinidas**

Nateglinida dosis en mg  Intervalo en horas

Repaglinida dosis en mg  Intervalo en horas

- **Tiazolidinedionas**

Rosiglitazona dosis en mg  Intervalo en horas

Pioglitazona dosis en mg  Intervalo en horas

- **Inhibidores de alfa-glucosidasas**

Acarbosa dosis en mg  intervalo en horas

- **Gliptinas**

Sitagliptina dosis en mg  Intervalo en horas

- **insulina**  Dosis en unidades  Intervalo en horas

**Eventos en que se justifica el uso de insulinoterapia:**

- **Hiperglicemia severa.**
- **Hiperglucemia a pesar de tratamiento oral combinado.**
- **Reacciones adversas a los hipoglucemiantes orales.**
- **Durante el período perioperatorio.**
- **Descompensación por cetoacidosis o estado hiperosmolar.**
- **Situaciones intercurrentes como infecciones con hiperglucemia.**
- **Terapia con glucocorticoides.**

**Posibles terapias combinadas:**

Metformina más sulfonilureas o tiazolindiona

Metformina mas tiazolindiona

Insulina más Hipoglucemiantes orales

Metformina más Insulina

Otros:

**Tabla 1. Datos socios demográficos de los pacientes en estudio**

**Edad –Sexo.**

<b>Datos Socio-demografías</b>	<b>n=64</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
50 a 59 años	12	18.2
60 a 69 años	8	13.1
70 a 79 años	25	38.5
80 a 89 años	19	30.2
	64	100.0
Total		

ente: Ficha recole

<b>Sexo</b>		
Masculino	33	51.6
Femenino	31	48.4
Total	64	100.0

Fuente: Expedientes del C/S  
Perla María Norori.

**Tabla 2. Tipo de tratamiento farmacológico**

<b>Fármaco:Sulfonilureas</b>	<b>n=64</b>	<b>%</b>
Metformina	35	54.6
Glibenclamida	22	34.4
Insulina	7	11
Total	64	100.0

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 3. Sexo de los pacientes con DM2**

<b>Sexo</b>	
Masculino	33
Femenino	31
Total	64

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 4. Escolaridad de los pacientes.**

<b>Escolaridad</b>		
Primaria	33	51.5
Secundaria	30	46.9
Universidad	1	1.6
Total	64	100.0

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 5. Ocupación de los pacientes con DM2**

<b>Ocupación</b>		
Desempleado	32	50.0
Ama de casa	29	45.3
Obrero	2	3.1
Profesional	1	1.6
Total	64	100.0

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 6. Procedencia de los pacientes con DM2.**

**Procedencia.**

Urbana 100%

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 7. Eventos en que se justifica el uso de insulino terapia tratamiento farmacológico usado en los pacientes en estudio**

<b>Uso de insulino terapia</b>	<b>n=64</b>	<b>%</b>
Hiperglicemia severa	10	15.6
Hiperglucemia a pesar de tratamiento oral combinado	6	9.4
Reacciones adversas a los hipoglucemiantes orales	-	-
Durante el período perioperatorio	-	-
Descompensación por cetoacidosis o estado hiperosmolar	-	-
Situaciones intercurrentes como infecciones con hiperglucemia	-	-
Terapia con glucocorticoides	-	-

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.

**Tabla 8. Terapias combinadas usadas en los pacientes en estudio**

<b>Posibles terapias combinadas</b>	<b>n=64</b>	<b>%</b>
Metformina más sulfonilureas o tiazolindiona	48	75.0
Metformina mas tiazolindiona	-	-
Insulina más Hipoglucemiantes orales	-	-
Metformina más Insulina	3	4.7
Otros (Dietas y ejercicios)	50	78.1

Fuente: Expedientes del C/S Perla María Norori.