

11221
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

VALORACION DEL EFECTO HIPERGLUCEMIANTE
DE LA NIFEDIPINA POR MEDIO DE LA
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

TESIS DE POSTGRADO

EN LABORATORIO CLINICO
P R E S E N T A
DR. MIGUEL RODOLFO MATA VADILLO



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1988

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGS.
TITULO.....	1
NOMBRE DEL TESISISTA.....	2
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	3-5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVO.....	7
HIPOTESIS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9-10
RESULTADOS.....	11-18
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	19-20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	21-24

TITULO DE TESIS

"VALORACION DEL EFECTO HIPERGLUCEMIANTE DE LA NIFEDIPINA POR
MEDIO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA"

NOMBRE DEL QUE PRESENTA:

DR. MIGUEL RODOLFO MATA VADILLO

TESIS REALIZADA EN:

**HOSPITAL DE CARDIOLOGIA "LUIS MENDEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

FEBRERO 1988.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La nifedipina es un medicamento ampliamente usado en pacientes con hipertensión y angina de pecho, principalmente. Su efecto se logra en base al bloqueo transmembrana del calcio y, secundariamente por la reducción de los requerimientos de oxígeno del miocardio. Es absorbido por el tracto gastrointestinal, reduciéndose su viabilidad al 65-70%. Su pico de concentración sérica se alcanza a las dos horas, siendo su vida media de 1.30 a 5 horas. Es excretado primariamente por el riñón.

Este medicamento además de ser útil en problemas cardiovasculares, también actúa en todos aquellos sistemas en que se lleva a cabo flujo transmembranal del calcio para una determinada función. Una de las funciones que requiere este flujo de calcio es la liberación de insulina por el páncreas, que ejercerá sus efectos como hormona, ampliamente conocidos (1,2,3,4)

En observaciones hechas en pacientes con intoxicación, ya sea por nifedipina o verapamil (otro bloqueador de los canales del calcio), se ha llegado a encontrar hiperglucemias hasta de 832 mg/dl (5). Es por esto que algunos autores han tratado de determinar la significancia del efecto hipergluce-

miente de la nifedipina a dosis terapéuticas, pero las conclusiones a las que se ha llegado resultan contradictorias. Hay reportes en los cuales se han encontrado diferencias estadísticas con respecto a la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG) (6,7) antes y después de un tratamiento con nifedipina . En otro estudio similar con PTG no se encontró diferencia estadística (8) .

En base a estas observaciones, se ha aconsejado seguir, como método preventivo, una vigilancia de las cifras de glucemia en todo aquel paciente bajo tratamiento con nifedipina, para evitar efectos colaterales inherentes a la hiperglucemia que pudiera provocar el medicamento.

Se llama Glucosilación al proceso de una unión espontánea no enzimática que ejerce la glucosa con proteínas diversas del organismo. Algunas de las funciones de esta unión son: la secreción de proteínas a partir de su célula original, el aumento de la sobrevivencia de estas proteínas y la formación de receptores específicos para hormonas. Una de estas proteínas capaz de glucosilarse es la fracción A_{1c} de la Hemoglobina A. La glucosilación de la Hemoglobina se realiza gradualmente y permanece durante toda la vida del eritrocito. Su determinación permite apreciar la concentración media de la hiperglucemia en los 3 meses previos, correspondientes a la vida media del eritrocito, a diferencia de la habitual determina-

ción de glucemia por métodos convencionales que refleje los niveles séricos de glucosa en el momento de su realización.

Son estas características de la Hemoglobina Glucosilada las que fundamentan su utilidad para el control del paciente diabético, ya que refleja su nivel general de glucemia en el período comprendido de las 6 a 12 últimas semanas ⁽⁹⁻¹¹⁾. Por la existencia de varias técnicas para su determinación y factores que alteran sus resultados, cada laboratorio tiene que fijar sus valores de referencia; algunos autores reportan en ⁽¹²⁻¹⁴⁾ entre el 5 y 10% para sujetos normales

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a reportes de intoxicaciones por nifedipina que han provocado hiperglucemias mayores de 800 mg/dl, se considera que este medicamento en dosis terapéuticas, sea capaz de tener un efecto hiperglucemiante sostenido, el cual pudiera no ser detectado por una determinación de glucemia en ayuno (probablemente por la vida media del medicamento), o como se ha observado, dar resultados no concluyentes por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa.

Al revisar la literatura no se encontró artículo en el cual establezca correlación entre nifedipina y Hemoglobina Glucosilada. Sin embargo, se considera de importancia investigar esta correlación Nifedipina-Hb A_{1c} para valorar la existencia o no de cifras de glucosa elevadamente sostenidas en sangre durante el manejo con este medicamento. De ser así, deberá valorarse la magnitud del efecto colateral y su implicación clínica.

OBJETIVO

- Demostrar si la nifedipina a dosis terapéuticas es capaz de producir hiperglucemia, la cual sea sensible de medir por medio de la Hemoglobina Glucosilada.

HIPOTESIS

H₀- La nifedipina a dosis terapéuticas no produce hiperglucemia detectable por el método de Hemoglobina Glucosilada.

H₁- La nifedipina a dosis terapéuticas produce hiperglucemia que puede medirse por el método de Hemoglobina Glucosilada.

MATERIAL Y METODOS

Los sujetos para este estudio se incluyeron en dos grupos: el grupo I consistió en seis pacientes (tres masculinos y tres femeninos), con hipertensión esencial y nifedipina como tratamiento hipotensor, con ingesta por lo menos de dos meses antes del estudio. Fueron pacientes no diabéticos y sin enfermedad renal. El grupo II consistió de veintitres pacientes (doce masculinos y once femeninos), con hipertensión esencial, no diabéticos y sin nefropatía, los cuales tuvieron cualquier tipo de tratamiento hipotensor, excepto bloqueadores de los canales del calcio u otro fármaco capaz de ocasionar hiperglucemia.

Para la determinación de la hemoglobina glucosilada se obtuvo una muestra anticoagulada con EDTA, enseguida se lavaron tres veces cien microlitros con solución fisiológica, después se hemolizaron los eritrocitos con un mililitro de agua destilada y por último se llevó a cabo por duplicado cromatografía en columna de intercambio iónico Bio-Rex 70 ⁽¹³⁾.

Para excluir a pacientes que hasta ese momento no se les había detectado hiperglucemia o nefropatía, se llevó a cabo la determinación enzimática de glucemia en ayuno, urea y creatinina.

Para estandarizar y llevar a cabo un control adecuado de

la técnica de Hemoglobina glucosilada, se tomaron cuarenta y cuatro muestras de donadores sanos del Banco Central de Sangre del C.M.N.

RESULTADOS

Los niveles de glucemia, urea, creatinina y hemoglobina glucosilada con su respectiva edad y sexo de cada uno de los pacientes en ambos grupos se muestran en la Tabla No. 1 .

En la Tabla No. 2 se anotan los porcentajes de hemoglobina glucosilada de cuarenta y cuatro personas sanas que nos sirvieron como valores normales de referencia en nuestro laboratorio.

El análisis estadístico que se llevó a cabo para comparar los diferentes parámetros en estudio del grupo I y del grupo II fué la t Student. Pero con la finalidad de tener un resultado estadístico más confiable, primeramente se aleatorizó cada uno de los parámetros del grupo II en tres subgrupos con n en cada uno de ellos igual a seis.

En la Tabla No. 3 se muestran las medias (\bar{X}) y las desviaciones estandar (SD) de cada uno de los parámetros involucrados en ambos grupos.

Al comparar los valores de glucemia en ayuno, urea, creatinina y hemoglobina glucosilada entre el grupo I y el II, se obtuvo una t Student con $p > .05$, la cual no tiene un significado estadístico importante. En la Tabla No. 4 aparecen estos resultados.

Sin embargo, es de hacerse notar, que al comparar los n_i

veles de hemoglobina glucosilada de los pacientes hipertensos (grupos I y II) con los niveles de hemoglobina glucosilada de personas sanas, se encontró una t Student altamente significativa con $p < .001$. De la misma forma que en el grupo II, se aleatorizaron los valores de hemoglobina glucosilada de personas sanas en tres subgrupos con el mismo propósito ya antes mencionado. Estas comparaciones de hemoglobina glucosilada entre los pacientes hipertensos (grupos I y II) y personas sanas se observan en la Tabla No. 5 .

TABLA No. 1

	GRUPO I					
	Mas. 57 a.	Mas. 80 a.	Fem. 78 a.	Mas. 63 a.	Fem. 60 a.	Fem. 45 a.
Glucosa	92	99	115	121	120	88
Urea	35	56	37	38	24	25
Creatinina	.39	.71	.71	1.0	.66	1.0
Hb G	5.6	7.1	6.1	9.1	10.1	5.7

	GRUPO II					
	Mas. 53a.	Fem. 63 a.	Mas. 64 a.	Fem. 73 a.	Mas. 57 a.	Mas. 41 a.
Glucosa	93	106	92	96	94	96
Urea	28	27	18	57	20	23
Creatinina	1.5	.67	.75	.88	.44	1.2
Hb G	9.0	7.4	6.9	7.9	6.9	8.2

	Fem. 66 a.	Mas. 62 a.	Mas. 50 a.	Fem. 69 a.	Fem. 40 a.	Fem. 65 a.
Glucosa	110	101	97	91	91	109
Urea	38	25	38	33	21	37
Creatinina	1.3	1.2	1.6	2.5	.73	1.2
Hb G	8.2	7.6	6.3	7.1	5.0	8.5

	Fem. 87 a.	Fem. 74 a.	Mas. 65 a.	Mas. 63 a.	Mas. 66 a.	Fem. 85 a.
Glucosa	87	84	82	110	93	78
Urea	47	32	29	38	25	46
Creatinina	1.8	.89	1.0	1.0	.99	1.0
Hb G	6.3	7.4	8.4	7.8	7.2	6.1

	Fem. 53 a.	Mas. 88 a.	Fem. 45 a.	Mas. 75 a.	Mas. 59 a.
Glucosa	85	87	88	107	106
Urea	23	39	49	40	41
Creatinina	.65	1.3	.75	.88	.90
Hb G	5.7	6.7	7.4	6.0	7.7

UNIDADES REPORTADAS

Glucosa.....mg/dl
Urea.....mg/dl
Creatinina.....mg/dl
Hb G.....%

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
BIBLIOTECA CENTRAL

TABLA No. 2

Valores de Hemoglobina Glucosilada de cuarenta y cuatro personas sanas.

6.1	5.5	6.4	6.5
5.3	6.3	6.0	6.4
5.7	6.2	6.1	7.7
5.6	6.2	5.8	7.3
5.8	5.6	6.7	5.1
7.2	6.3	5.5	6.7
5.1	5.4	5.3	4.1
5.5	4.6	6.4	6.1
7.6	5.7	5.3	4.8
4.9	6.6	7.6	6.5
6.2	5.1	6.2	6.5

$\bar{X} = 5.9$

$n = 44$

$SD = .80$

TABLA No. 3

Grupo I

Glucosa	Urea	Creatinina	Hb G
\bar{X} : 105.83	\bar{X} : 35.83	\bar{X} : .74	\bar{X} : 7.28
n: 6	n: 6	n: 6	n: 6
SD: 14.63	SD: 11.58	SD: .23	SD: 1.89

Grupo II

Subgrupo A

Glucosa	Urea	Creatinina	Hb G
\bar{X} : 93.5	\bar{X} : 33.5	\bar{X} : .89	\bar{X} : 7.43
n: 6	n: 6	n: 6	n: 6
SD: 9.54	SD: 14.46	SD: .28	SD: .69

Subgrupo B

Glucosa	Urea	Creatinina	Hb G
\bar{X} : 89.16	\bar{X} : 37.5	\bar{X} : 1.03	\bar{X} : 7.13
n: 6	n: 6	n: 6	n: 6
SD: 7.38	SD: 14.76	SD: .45	SD: .85

Subgrupo C

Glucosa	Urea	Creatinina	Hb G
\bar{X} : 93.83	\bar{X} : 29.66	\bar{X} : 1.13	\bar{X} : 7.06
n: 6	n: 6	n: 6	n: 6
SD: 10.10	SD: 10.98	SD: .40	SD: 1.28

TABLA No. 4

Grupo I con Subgrupo A

	t Student	p
Glucosa	1.72	>.05
Urea	.30	>.05
Creatinina	1.01	>.05
Hb G	.18	>.05

Grupo I con Subgrupo B

	t Student	p
Glucosa	2.49	<.05
Urea	.21	>.05
Creatinina	1.40	>.05
Hb G	.17	>.05

Grupo I con Subgrupo C

	t Student	p
Glucosa	1.65	>.05
Urea	.94	>.05
Creatinina	2.13	>.05
Hb G	.23	>.05

TABLA No. 5

Hb G de sujetos sanos Subgrupo A	\bar{X} : 6.04 n: 29 SD: .79
Hb G de sujetos sanos Subgrupo B	\bar{X} : 5.99 n: 29 SD: .84
Hb G de sujetos sanos Subgrupo C	\bar{X} : 6.11 n: 29 SD: .74
Hb G de pacientes hipertensos (grupos I y II)	\bar{X} : 7.22 n: 29 SD: 1.18
Hb G de pacientes hipertensos con Subgrupo A	t Student = 4.47 p < .001
Hb G de pacientes hipertensos con Subgrupo B	t Student = 4.57 p < .001
Hb G de pacientes hipertensos con Subgrupo C	t Student = 4.29 p < .001

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Por trabajos anteriores se sabe que el calcio tiene un importante papel en la secreción de insulina por el páncreas. Diversos fármacos que actualmente se utilizan son capaces de producir hiperglucemia por diferentes mecanismos. Un grupo de medicamentos cuyo efecto hiperglucemiante es muy discutido lo constituye el de bloqueadores de los canales de calcio. Sin embargo, son varios los estudios que han tratado de demostrar este efecto hiperglucemiante sin llegar a resultados concluyentes según la literatura consultada.

En este trabajo se trató de demostrar el efecto hiperglucemiante de la nifedipina a dosis terapéuticas en pacientes hipertensos (10 mg. una o tres veces al día) pero los resultados obtenidos no demostraron un aumento de las cifras de hemoglobina glucosilada que tuviera importancia estadística (t Student $p > .05$) al compararlos con los del grupo control (pacientes hipertensos sin tratamiento con nifedipina u otro fármaco capaz de ocasionar hiperglucemia).

Se encuentra reportado en diversas investigaciones, el trastorno que sufren los pacientes hipertensos en el metabolismo de los carbohidratos, en los cuales hay elevación de las cifras de insulina y glucosa en sangre posterior a una

prueba de tolerancia a la glucosa.

La hemoglobina glucosilada es entonces otra herramienta importante que puede ser de utilidad para la valoración de este trastorno, ya que en el presente estudio se pudo comprobar que hay una diferencia estadística importante (t Student - $p < .001$) al comparar las cifras de hemoglobina glucosilada de pacientes hipertensos y sujetos sanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Devis G, Somers G, Van Obberghen E, and Malaisse WJ. Calcium antagonists and islet function. Inhibition of insulin release by verapamil. Diabetes 1975; 24: 547-550.
2. Hellman BO. The significance of calcium for glucose stimulation of insulin release. Endocrinology 1973; 97: 392-398.
3. Opie LH. Calcium antagonists. Lancet 1980; 12: 806-809.
4. Bansal S, Rizvi SNA, Rao MB, and Vaishnava H. Effect of hipocalcaemia on glucose tolerance, insulin release and free fatty acid levels in human subjects. Postgrad Med J 1975; 51: 471-475.
5. Harrington DM, Insley BM, and Weinmann GG. Nifedipine over dose. Am J Med 1986; 81: 344-346.
6. Zezulka AV, Gill JS, and Beavers DG. Diabetogenic effects of nifedipine. Br Med J 1984; 289: 437-438.
7. Charles S, Ketelsegers JM, Buysschaert M, and Lambert AE.

- Hyperglycaemia effect of nifedipine. *Br Med J* 1981; 283: 19-20.
8. Donnelly T, and Harrower ADB. Effect of nifedipine on glucose tolerance and insulin secretion in diabetic and non-diabetic patients. *Curr Med Res Op* 1980; 6: 690-693.
 9. Widness JA, Roger-Brown TL, McCormick KL, Petzold KS, Susa JB, Schwartz HC, and Schwartz R. Rapid fluctuations in glycohemoglobin related to acute changes in glucose. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 386-394.
 10. Trivelli LA, Ranney HM, and Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 353-357.
 11. Goldstein DE, Parker M, England JD, England JE, Wiedmeyer HM, Rawlings SS, Hess R, Little RR, Simonds JF, and Breyfogle RP. Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 3): 70-78.
 12. Harrison. *Principles of Internal Medicine*. Tenth Edition: 669.

13. Peñalosa R. Método cromatográfico para la determinación de Hemoglobina glucosilada en forma rutinaria. Rev Mex Pat. Clin. 1985; 32; 135-137.
14. Kynoch PAM, and Lehmann H. Rapid estimation of glycosylated hemoglobin for routine purposes. Lancet 1977; 2: 16.
15. Simon M, and Hoover JD. Effect of sample instability on glycohemoglobin (Hb A₁) measured by cation-exchange chromatography. Clin Chem 1982; 28: 195-198.
16. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, and Goldstein DE. Effects of whole blood storage on results for glycosylated hemoglobin as measured by ion-exchange chromatography, affinity chromatography, and colorimetry. Clin Chem 1983; 29: 1113-1115.
17. Walinder O, Ronquist G, and Fager PJ. New spectrophotometric method for the determination of hemoglobin A₁ compared with a microcolumn technique. Clin Chem 1982; 28: 96-99.

18. Fuh MT, Shieh SM, Wu DA, Chen YDI, and Reaven GM. Abnor-
malities of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients
with hypertension. Arch Intern Med 1987; 147; 1035-1038.