

BIBLIOTECA CENTRAL

21
1122791.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

PROFESOR TITULAR : DR. ALBERTO FRATI MUNARI.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO EL GRADO DE :

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA EL DR. N. GUILLERMO GALINDO MENDOZA

ASESOR: DR. RAUL LOPEZ LEDESMA

nicolas

TITULO:

UTILIDAD DE FENFORMIN- METOCLOPRAMIDA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO II MANEJADOS CON INSULINA

SEDE DEL CURSO : HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS

BIBLIOTECA CENTRAL

1997



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus tipo II , no insulino-dependiente (DMNID), es considerada en la actualidad una de las enfermedades crónica degenerativas de más alta prevalencia e incidencia en nuestro país.

Según la encuesta nacional de enfermedades crónicas de 1993 efectuada por la Secretaría de salud (1) se considera una prevalencia del 7 % de la población general, siendo de hasta el 13 % si se considera a la población entre 40 y 69 años de edad, por lo que de acuerdo a la población estimada en la actualidad, el número de enfermos en el país con este padecimiento es alrededor de 6 millones de personas, hay que señalar que buena parte de éstos se encuentran en edad productiva. Esto es sola la punta del iceberg ya que se calcula que por cada enfermo diagnosticado hay otro sin diagnosticar y las personas en alto riesgo de enfermar con intolerancia a la glucosa son de alrededor del 15% de la población general. De esta misma fuente observamos que del 63 al 73 % de los sujetos encuestados y encontrados con diabetes, tenían cifras de glucosa superiores a 190 mg %, lo cual hace ver que la gran mayoría están con mal control metabólico.

De acuerdo a los datos de mortalidad disponibles (2) para 1995, la diabetes en México ocupa el 4o. lugar de la tabla general de mortalidad con 33 316 muertes, representando un 7.7 % de el total de muertes con una tasa de 36.4 por 100 000 habitantes. La primera causa de muerte es enfermedad isquemica del corazón con 63 609 defunciones, 14.7 % de las totales, sin embargo debido a las limitaciones del llenado de los certificados y el alto riesgo de cardiopatía isquemica en diabéticos, seguramente la diabetes esta implicada en un buen número de éstos casos.

En su etiología se han implicado principalmente los siguientes factores :

- predisposición familiar. Al respecto es interesante señalar que nuestra población es mas susceptible al padecimiento como lo demuestran estudios de prevalencia en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) donde se observa que es mayor en población de ascendencia mexicana que en la población sajona , 10.8 veces más riesgo(3).**

- el tipo de alimentación. preferentemente a base de carbohidratos simples, la conocida como comida chatarra y lo que algún autor menciona como la coca-cola civilización.

- el estilo de vida sedentaria, con disminución de la actividad física y obesidad asociada.

El principal problema de la DMNID estriba en las repercusiones de micro y macroangiopatía que ocurren después de 10 años de la enfermedad manifestadas clínicamente por una incidencia de infarto del miocardio 6-10 veces mayor que en no diabéticos, amputaciones de miembros inferiores 20 veces más frecuente, ceguera, insuficiencia renal crónica 16 veces, enfermedad vascular cerebral 6-10 veces (3).

Por otra parte se ha establecido una clara asociación entre el mayor descontrol metabólico y la aparición de estas complicaciones, en otras palabras a mayor tiempo y severidad de la hiperglucemia mayor probabilidad y severidad de las complicaciones, sin embargo también es importante no dejar de anotar que el manejo intensivo de la hiperglucemia disminuye o retrasa la aparición de éstas complicaciones hasta en un 70% (4).

Desde el punto de vista fisiopatológico en la DMNID la hiperglucemia es producida por una triada de (5):

- a) resistencia a la acción periférica de la insulina, cuantitativamente hablando el principal sitio de acción de la insulina es en músculo esquelético.
- b) mala producción de insulina por parte de las células beta del páncreas.
- c) Aumento de la producción hepática de glucosa (gluconeogenesis) que contribuye principalmente a la hiperglucemia en ayuno.

En cuanto al tratamiento, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda una estrategia que debe incluir los siguientes puntos (6) :

- a) educación
- b) plan alimentario.
- c) plan de ejercicio físico.
- d) plan farmacológico.

c) auto-monitoreo de la glucemia.

La piedra angular del tratamiento lo constituye el apego al plan dietético lo cual solo se puede lograr mediante un cambio de los hábitos del paciente, por lo que estas modificaciones conductuales, junto con el apego a las otras partes del manejo ya anotadas, solo se pueden sustentar en un sólido proceso educativo con el que debe iniciarse todo abordaje terapéutico de éstos pacientes.

El abordaje farmacológico para el manejo de la hiperglucemia podríamos clasificarlo como medicamentos de administración oral y por otra parte insulina. En cuanto a los medicamentos de administración oral se dispone en la práctica cotidiana de tres grupos de fármacos (7) :

- a) sulfonilureas.**
- b) biguanidas.**
- c) acarbosa.**

Las sulfonilureas son el grupo de medicamentos más ampliamente prescrito, su efecto es principalmente por estimular la producción pancreática de insulina aunque también mejoran la sensibilidad periférica a la hormona; las más comúnmente empleados en nuestro medio son glibenclamida, metoclopramida y tolbutamida. Sus resultados al inicio del manejo son habitualmente satisfactorios, sin embargo se puede observar falta de respuesta en cuanto a su utilidad para el control de la glucemia clasificándose su falla terapéutica como primaria y secundaria. Se considera que existe falla primaria cuando el paciente nunca ha respondido al manejo con sulfonilureas y falla secundaria cuando habiéndose logrado un control glucémico después de un tiempo ya no es suficiente el uso de las sulfonilureas. De los reportes de la literatura encontramos que la falla primaria se encuentra hasta en 30 % de los casos y los que presentaran falla secundaria será de un 4 a 5 % por año (8).

En Estados Unidos de Norteamérica la Federal Drug Administration desaprobó el uso de biguanidas por el riesgo de producir acidosis láctica. De las tres biguanidas existentes (butformin, fenformin y metformin) , butformin se relaciona más con la aparición de acidosis láctica, mucho menos frecuente con fenformin y muy raro con metformin. A pesar de no utilizarse en los Estados Unidos de Norteamérica en muchas partes del

mundo se continuo su uso, a partir de 1994 nuevamente se autorizo el uso de biguanidas, siendo metformin la más ampliamente utilizada.

Revisando su mecanismo de acción tenemos que (9) :

- inhibe la producción hepática de glucosa (gluconeogenesis)**
- incrementa el número de receptores y mejora la resistencia periférica a la acción de la insulina.**
- incrementa el transporte de glucosa hacia el interior celular**
- no estimula la secreción de insulina y por tanto no produce hipoglucemia.**
- disminuye colesterol de baja densidad (LDL) e incrementa el de alta densidad (HDL).**
- para ejercer su acción se requiere de que exista insulina. no hay efecto en ausencia de insulina (potencia su acción).**
- disminuye la absorción intestinal de glucosa.**
- disminuye el apetito.**
- lleva a una discreta disminución de peso.**
- es particularmente útil en obesos.**

La acarbosa es un medicamento nuevo, inhibidor de la alfa-1- glucosidasa, enzima involucrada en la absorción intestinal de glucosa, su principal efecto es disminuir la glucemia postprandial.

En los pacientes que presentan falla secundaria a las sulfonilureas habitualmente se les inicia manejo a base de insulina para buscar un mejor control de la glucemia. La mejor indicación de insulina es en el paciente diabético delgado, ya que la perdida de peso nos traduce una situación de catabolismo por perdida de tejido magro muscular y lipolisis, teniendo en cuenta que la insulina es una hormona anabolica y que inhibe el catabolismo de proteínas y lípidos. Sin embargo el uso de insulina en pacientes con sobrepeso llevara a lipogenesis, consecuente aumento de peso y mayor resistencia a la insulina. Sin embargo no hay que perder de vista que todo paciente diabético tiene una insuficiente secreción de insulina la cual aunque no sea absoluta si lo es relativa a las cifras de hiperglucemia que maneja.

Existen reportes en la literatura del uso de metformin en pacientes con falla a las sulfonilureas ya sea solo o asociándolo a la sulfonilurea que ha fallado. Observando una mejor respuesta cuando se asocia que cuando se usa solo,

a continuación de presentan los resultados , posterior a 29 semanas de tratamiento (8) :

Grupo 1 Metformin vs. placebo n. 289

| | metformin | placebo | mejora |
|---------|------------------|----------------|---------------|
| glucosa | 189 | 244 | - 55 mg |
| Hb 1 Ac | 7.1 | 8.6 | -15 |

Grupo 2 Metformin- gluburide Vs. gliburide n. 632

| | metf.-gliburide | gliburide solo | mejora |
|---------|------------------------|-----------------------|---------------|
| glucosa | 187 | 261 | - 74 mg |
| Hb 1 Ac | 7.1 | 8.7 | -1.6 |

En la presente tesis se presentan los resultados de un estudio del tipo de reporte de casos, de pacientes con DMNID y sobrepeso, con falla a sulfonilureas a quienes se manejaba con insulina en el primer nivel de atención médica, se efectúa un cambio a fenformin-clorpropamida suspendiendo el uso de insulina.

OBJETIVO

Investigar la utilidad de la combinación de sulfonilurea- biguanida (fenformin- cloropropamida) como alternativa terapéutica en pacientes con Diabetes mellitus tipo II, con sobrepeso, manejados con insulina intermedia, por falla secundaria a sulfonilureas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con diabetes mellitus tipo II con sobrepeso, manejados con insulina intermedia por falla secundaria a sulfonilureas :

¿ es posible substituir el tratamiento de insulina intermedia por la administración oral de fenformin- clorpropamida logrando un estado similar de su glucemia ?

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

En pacientes con DMNID y sobrepeso, manejados con insulina, a quienes se substituye el tratamiento de insulina intermedia, por la administración oral de fenformin- clorpropamida se logra un control similar de glucemia, al obtenido con el uso de insulina.

HIPOTESIS ALTERNA

En pacientes con DMNID y sobrepeso, manejados con insulina, a quienes se substituye el tratamiento de insulina intermedia, por la administración oral de fenformin- clorpropamida se llega a un peor control de glucemia, que el obtenido con el uso de insulina.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un reporte de casos, es un estudio de intervención farmacológica en fase IV, el cual se efectuó en forma prolectiva, longitudinal, con selección de la muestra de forma no probabilística, con muestreo del tipo de casos consecutivos, las cifras de glucemia básales de cada paciente se utilizan para control.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) pacientes con diabetes mellitus tipo II.
- b) por arriba de su peso ideal.
- c) con falla secundaria a sulfonilureas.
- d) manejados con insulina intermedia al momento de ser captados.
- e) con glucemia basal en ayuno menor de 250 mg.
- f) no se incidio en estos momentos para buscar cambios en sus hábitos alimenticios.
- f) que acepten entrar al estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) si hay datos de insuficiencia hepática.
- b) con datos de insuficiencia renal.
- c) hábito alcohólico al inicio del estudio.
- d) embarazo.
- e) presencia de insuficiencia cardiaca.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Si en el curso del estudio se detecta:

- a) infección de vías urinarias.**
- b) elevación de cifras de creatinina.**
- c) datos de falla hepática o cardíaca.**
- d) elevación de glucosa en ayuno mayor a 300 mg %.**
- e) datos de acidosis metabólica.**

ESPECIFICACION Y DEFINICION DE VARIABLES

Variable Independiente : Fármaco para manejo de glucemia, combinación de fenformin- clorpropamida oral, en presentación de 25 mg / 200 mg por tableta, respectivamente.

Variable Dependiente : El promedio de la cifra de glucemia en ayuno, tomada cada mes, por tres meses.

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

- 1. En los pacientes seleccionados, se suspende el uso de insulina intermedia.**
- 2. Se les inicia la administración de fenformin- clorpropamida (tabletas de 25 / 200 mg).**
- 3. Si la glucemia basal es de 200 mg o menos con 2 tabletas al día.**
- 4. Si la glucemia es de 200 a 250 mg con 3 tabletas al día.**
- 5. Se cita cada semana por 4 semanas para control glucemico y vigilancia clínica de posibles efectos secundarios.**
- 6. Posteriormente cada mes a completar 3 meses de vigilancia.**
- 7. La media aritmética de las cifras de glucemia de cada mes son tomadas en cuenta para la evaluación de los resultados.**

RESULTADOS

Durante el lapso de estudio se capturaron a 7 pacientes que satisfacían los criterios requeridos.

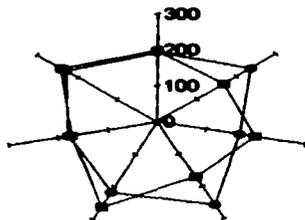
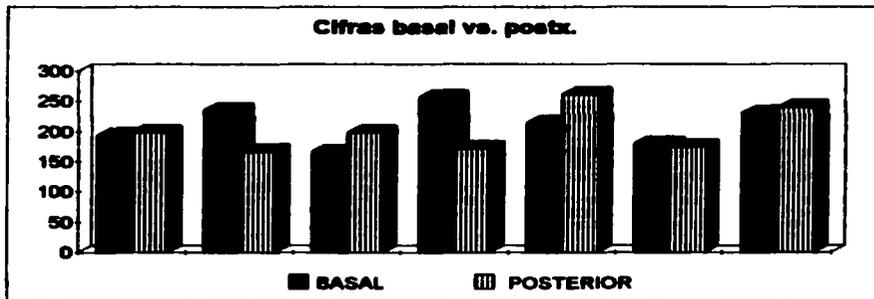
Fueron 5 mujeres y dos hombres. Con edad promedio de 55 años, con rango de 48 a 63 años de edad. Con una media de su índice de masa corporal de 28 kg/ m².

El cambio de régimen terapéutico fue bien aceptado por los pacientes, quienes expresaron su satisfacción por no continuar con inyecciones diarias de insulina. No se excluyó a nadie de los pacientes a quienes se inició el estudio. Ninguno presentó efectos secundarios asociados al cambio de tratamiento que obligara a considerar su suspensión, estando al tanto de deterioro de sus cifras de glucemia como, síntomas asociadas al nuevo medicamento.

A continuación se anotan los resultados de glucemia basal y posterior a la intervención:

| PACIENTE | GLUCOSA BASAL | GLUCOSA POSTERIOR |
|-----------------|---------------|-------------------|
| 1 | 193 | 198 |
| 2 | 236 | 167 |
| 3 | 166 | 198 |
| 4 | 257 | 172 |
| 5 | 215 | 261 |
| 6 | 180 | 175 |
| 7 | 230 | 240 |
| promedio | 211 | 201 |
| desv. estandard | 12.37 | 13.63 |
| mediana | 215 | 198 |
| sesgo | 0.35 | 0.69 |
| curtosis | 1.71 | 1.99 |

Cifras basal vs. postz.



← BASAL

← POSTERIOR

De los datos hasta aquí anotados, encontramos que los resultados no siguen una distribución normal, ya que si esto fuera así tendríamos un valor de sesgo de -0.5 a 0.5 y de curtosis de 2 a 4. Por lo cual y dado el pequeño tamaño de muestra estudiado se analizan los resultados con la prueba de rangos de Wilcoxon, la cual es una prueba no paramétrica para muestras pareadas (10). Se presentan los resultados de esta prueba:

$W = 1$

suma de los rangos positivos = 14.5

suma de los rangos negativos = - 13.5

número de pares = 7

Se encontró un valor de p para una cola de 0.4688, el cual se considera como no significativo.

Se efectuó también el cálculo del coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman obteniendo un valor de $r = - 0.3604$, el cual tiene un valor de p de 0.44, el cual tampoco es significativo.

En conclusión, las pruebas de hipótesis muestran que no hay diferencia significativa en los pacientes entre el régimen terapéutico con insulina y la administración de fenformin- cloropropamida. Cabe resaltar que tampoco fue superior el control con el medicamento oral.

CONCLUSIONES

- 1. El nivel de glucemia en ayuno fue similar con ambos tratamientos, al cabo de tres meses de seguimiento.**
- 2. El fenformin- clorpropamida fue bien tolerado, sin presentarse efectos secundarios asociados al medicamento.**
- 3. Los pacientes aceptan de mejor agrado el tratamiento oral que parenteral.**
- 4. En ambos momentos del tratamiento los resultados no son satisfactorios en el sentido que los niveles de glucosa estaban distantes de ser de un control glucémico adecuado , lo cual sugiere que en estos pacientes habría que incidir en un proceso educativo para llevar un apego a los cuidados dietéticos pertinentes.**

BIBLIOGRAFIA

- 1. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaria de Salud México. 1993.**
- 2. Mortalidad 1995. Dirección General de Estadística e informática. Secretaria de Salud. México.**
- 3. Bransome E, Financing the care of diabetes mellitus in U.S. Diabetes Care 1992. 15: 1-5.**
- 4. The diabetes Control and complications trial Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-treated diabetes mellitus. N Eng J Med 1993. 329:977-86.**
- 5. Henry R. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996; 124: 97-103.**
- 6. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1994; 17: 616-23.**
- 7. Mazze R, Etwiler D, Strock E, Peterson K. Staged Diabetes Management. Diabetes Care 1994; 17: 56-70.**
- 8. DeFronzo R, Goodman A; Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1995; 333: 541-9**
- 9. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich J. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1995; 333: 550-4.**
- 10. Daniel. Bioestadística. Noriega editores. 5a. edición. México 1996. p. 710-3.**