

11274



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACION DE ELECCION EN EL PACIENTE GERIATRICO"

SECRETARIA DE SALUD T E S I S
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ORGANISMO DESCENTRALIZADO MEDICO ESPECIALISTA EN GERIATRIA
P R E S E N T A
DRA. SOCORRO ADRIANA CABELLO PONCE DE LEON



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO ESPECIALIZACION EN GERIATRIA
DR. ARMANDO PICHARDO FUSTER



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. O. D.

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004

TESIS CON FALLA DE 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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Socorro Adriana
Cabello Ponce de León
FECHA: 24/09/14
FIRMA: _____

**SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN DE
ELECCION EN EL PACIENTE GERIATRICO**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
AUTOR
U.N.A.M.

Dra. Socorro Adriana Cabello Ponce de León
Médico Residente de Geriátria

ASESOR DE TESIS

Dr. Armando Pichardo Fuster
Titular del Curso de Geriátria
Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México por haberme formado como Geriátra.

A todos aquellos ancianos enfermos que me permitieron ser mi fuente inagotable de conocimientos médicos, espirituales y gerontológicos.

Especialmente a mi titular de la Especialidad de Geriatria al Dr. Armando Pichardo Fuster y la Dra. Leonor Pedrero Nieto por enseñarme a enfrentarme a la muerte.

También con agradecimiento especial a la Dra. Lucina Blanco Fernández.

DEDICATORIA

**Especialmente a mi siempre amado esposo Ricardo Rodríguez Montiel
Por todo tu amor, paciencia, apoyo incondicional, consejos, comprensión
por todo el tiempo que no he estado junto a ti, muchas gracias.**

A mi madre y mejor amiga:

**Por tus consejos, compañía en todos los momentos de mi vida, por la mejor
herencia que me has dejado y por tu infinito amor de madre**

A mi padre:

**A quien estoy segura sigo siendo uno de tus mayores orgullos en donde
estés. Siempre estarás en corazón y memoria.**

A mis hermanos Martín, Carlos e Isaim:

**Que esta tesis les sirva de ejemplo y motivación de seguir adelante en la
vida.**

CONTENIDO

	PAGINA:
TITULO	1
MARCO TEORICO.....	2
OBJETIVO.....	6
CRITERIOS DE INCLUSION.....	6
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	7
MATERIAL Y METODO.....	7
JUSTIFICACION.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	9
CONCLUSION.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

**“ Sulfonilureas de segunda generación de
elección en
el paciente geriátrico ”**

MARCO TEORICO

Las propiedades hipoglucemiantes de las sulfonilureas se descubrieron en los años 40's al estudiar los efectos de las sulfamidas (antibióticos). La clorpropramida y tolbutamida se desarrollaron e introdujeron en la práctica clínica en los años 50's, estas fueron las sulfonilureas de "primera generación" y a finales de los años 60's y 70's aparecieron los fármacos más potentes de "segunda generación" como la glibenclamida y gliclazida, etc. El mecanismo de acción de todas las sulfonilureas es estimular las células β del páncreas para que segreguen insulina. Estas sustancias se unen a los receptores de la célula β , asociados en forma íntima a los canales de potasio (K^+) dependientes del trifosfato de adenosina (ATP); cuando se cierran estos canales se estimula la secreción de insulina.

En condiciones normales, la insulina se segrega en dos fases: un pico precoz que ocurre a los pocos minutos de la estimulación inducida por la glucosa y otro más tardío y sostenido. La gliclazida, al igual que la tolbutamida, estimula sobre todo el pico precoz de secreción de insulina, mientras que las demás sulfonilureas, (por ejemplo, glibenclamida y clorpropramida), ejercen sus efectos insulinosecretorios principalmente en la segunda fase. La primera fase de secreción de insulina sirve para saturar los tejidos efectores de la misma, en el hígado, reduciendo de esta manera la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia representa un problema en la diabetes mellitus, porque aumenta el riesgo de

hipoglucemia y además, contribuye al aumento de peso, hiperlipidemia y posiblemente a los procesos aterogénicos^{1, 10,13,15}.

La hipoglucemia es el efecto colateral más frecuente, debido al acumulo de los fármacos con una vida media prolongada, sobre todo cuando hay falla renal. La clorpropramida es un fármaco de acción prolongada, que se excreta sin modificarse por vía renal, por lo que no se recomienda en pacientes de edad avanzada, dado el riesgo de acumulación¹⁵. (Cuadro I)

Cuadro I. Información sobre la farmacocinética de algunas sulfonilureas de uso frecuente			
Fármaco	Intervalo (mg/día) y frecuencia de dosificación	Duración de los efectos (horas)	Tasa de excreción renal
Primera generación			
Clorpropramida	100-500 *	60	90% a los 4 días
Tolbutamida	1,000-3,000 **	6-12	100% en 24 horas
Segunda generación			
Glibenclamida	2.5- 20 **	16-24	50% a los 5 días
Glipizida	2.5-30 **	12-14	90% a los 3 días
Gliclazida	40-320 **	24	< 5% en 24 horas
Abreviatura; *dosis repartidas en varias tomas, **dosis única			

Los cambios relacionados con el envejecimiento afectan la presentación clínica de la diabetes mellitus en los ancianos. Estos cambios se pueden tomar para la detección y tratamiento de esta. Se sabe que aproximadamente menos de la mitad de la población de los diabéticos desconocen que están enfermos. Parte de este problema se debe a los cambios fisiológicos normales asociados al

proceso del envejecimiento y rara vez presentan los síntomas típicos de hiperglucemia¹⁹.

El umbral de la filtración renal para la glucosa se incrementa con la edad, por lo que la glucosuria no es observada. Polidipsia usualmente esta ausente debido a que disminuye el mecanismo de la sed asociada al envejecimiento, por lo que la deshidratación es muy frecuente, además de una defectuosa administración de líquidos. Otros cambios relacionados con el envejecimiento son la confusión, la incontinencia y las complicaciones relacionadas². (Cuadro II)

Cuadro II. Presentación de la diabetes mellitus en los pacientes de edad avanzada
Asintomática
Sintomática con síntomas inespecíficos
- Agotamiento
- Confusión mental
- Alteración de la movilidad
- Incontinencia
- Disminución de peso
Enfermedades asociadas*
Presentación sintomática "clásica"
Coma hiperosmolar no cetósico.
Cetoacidosis diabética
*Sobre todo, enfermedades vasculares como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, etc.

En las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en los ancianos, se observa la pérdida de liberación de insulina en la primera fase. El pico inicial de

la insulina posprandial no ocurre en todos los ancianos diabéticos. En contraste del adulto joven y el viejo no hay una deficiencia en la liberación de insulina inducida por la glucosa como se ha observado en la segunda fase de la secreción en los pacientes diabéticos obesos. Esto sugiere que primariamente que el déficit en los pacientes diabéticos obesos está en relación con la resistencia a la insulina, en tanto que en el paciente viejo tiene menos deficiencia en la liberación de la insulina inducida por la glucosa.

Algunos pacientes diabéticos viejos muestran cambios autoinmunes normales como se observan en los diabéticos tipo 1³.

La hipoglucemia es una de las complicaciones más serias secundario al tratamiento tanto con insulina como con hipoglucemiantes orales, sin embargo es subestimada por las manifestaciones clínicas atípicas o se atribuyen erróneamente a otras condiciones patológicas.

Los efectos de la hipoglucemia pueden ser severos en los pacientes con fragilidad y en los que tienen otras comorbilidades y con gran predisposición a la polifarmacia^{14, 17}. Shorr y col. observaron en las personas mayores de 80 años, incremento en la incidencia de hipoglucemias severas, que ocurren en los primeros 30 días de hospitalización 8.7%, lo que corresponde a un riesgo relativo de hipoglucemia severa de 9.3 (95% CI, 6.0-14.4) comparado con el riesgo de un

evento en 366 o más días después de la hospitalización en personas de 65 a 69 años de edad⁷.

En algunos estudios de salud en paciente ancianos se ha observado que los mecanismo de contrarregulación de la glucosa involucran al glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento y en su respuesta a la hipoglucemia están disminuidos y pueden contribuir a la reducción de los síntomas autonómicos de advertencia¹⁸. A pesar que los síntomas de hipoglucemia pueden estar ausentes, los síntomas de deterioro cognitivo a largo plazo pueden ocasionar demencia lo cual necesita ser investigada^{3, 7, 14}.

OBJETIVO: Observar disminución de la incidencia de hipoglucemias en el adulto mayor diabético con el empleo de una sulfonilurea de segunda generación micronizada que permite liberación regulada durante las 24 hrs. (Gliclazida MR).

DISEÑO: Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes diabéticos tipo 2 \geq de 70 años de edad en tratamiento con hipoglucemiantes orales.
- Antecedentes previos de hipoglucemias secundarios al uso de hipoglucemiantes orales.
- Pacientes con dos o más comorbilidades.
- Cifras de glucosa sérica \leq 50 mg/dl.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con episodios de hipoglucemia secundarios a insulina.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 15 adultos mayores, ingresados a la Unidad de Agudos del Servicio de Geriatría del Hospital General de México O.D. en el lapso de tiempo de Abril a Septiembre del 2003. Se les realizó: Historia Clínica Geriátrica, determinaciones de glucosa sérica al ingreso y egreso hospitalario, glucosas capilares a los 8, 15, 21 días, 1º, 2º, 3º, 4º, 5º y 6º mes, hemoglobina glucosilada sérica y péptido C al inicio, filtrado glomerular al inicio del estudio.

JUSTIFICACIÓN

Las hipoglucemias ocasionadas por el empleo de hipoglicemiantes orales son frecuentes entre los ancianos; principalmente con la utilización de sulfonilureas de larga duración tales como la clorpropramida, glibenclamida, combinaciones y con biguanidas como metformina.

Con el empleo de la nueva presentación farmacéutica de las sulfonilureas de segunda generación como la Gliclazida MR a dosis de 30 mg, se ha observado que la incidencia de los episodios de hipoglucemia reducirán en forma significativa.

Por lo anterior se propone, demostrar la eficacia del empleo de la Gliclazida MR a dosis de 30 mg, los episodios de hipoglucemia se reducen y al mismo tiempo se obtiene una estabilización de las cifras de la glucemia.

Análisis estadístico: T de Student

RESULTADOS

El total de la muestra fue de 15 pacientes de ambos sexo, 10 (67%) fueron mujeres y 5 (33%) fueron hombres. Figura 1. La edad promedio fue de 78.1 años, la distribución de la edad de los pacientes se describe en la Figura 2.

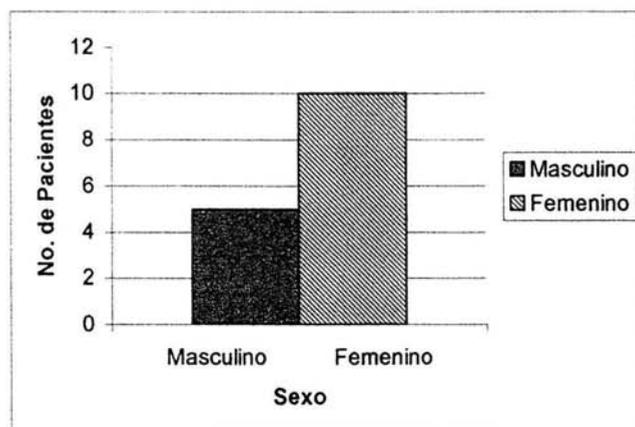


Figura 1. Distribución de pacientes por sexo

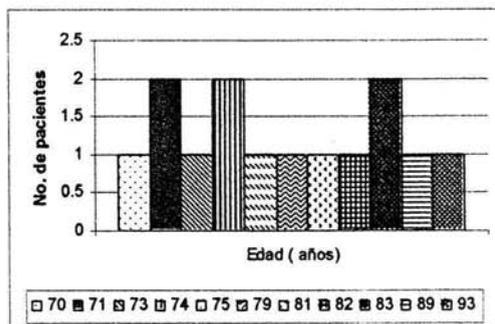


Figura 2. Distribución por edad de los pacientes

La mayor incidencia de hipoglucemias severas fue producida por la glibenclamida así como su combinación con metformina. Figura 3

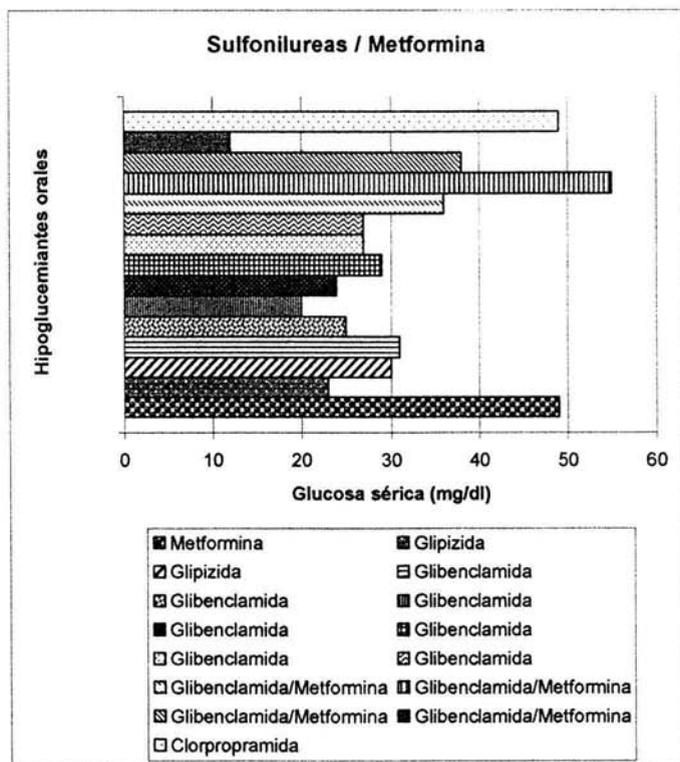


Figura 3. Niveles de glucosa sérica al ingreso

El hipoglucemiante oral de uso más frecuente fue la Glibenclamida (46%)
 Glibenclamida/Metformina (20%), Glipizida (13.3), Clorpropramida (6.6),
 Metformina (6.6). Figura 4

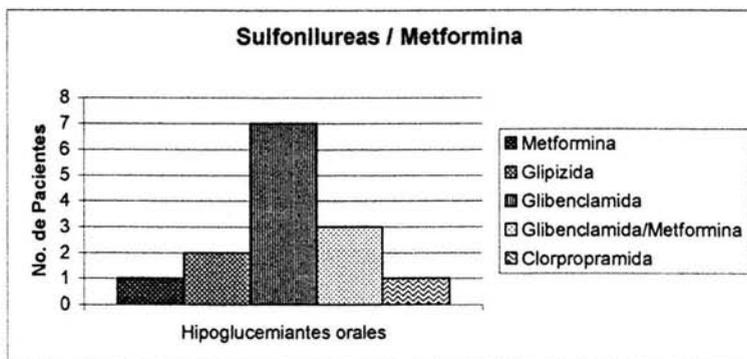


Figura 4. Hipoglucemiantes orales

La mayoría de los pacientes tenían más de cuatro comorbilidades asociadas (Hipertensión Arterial Sistémica, Insuficiencia Renal Crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Neumonía, Osteoartritis Degenerativa, etc).

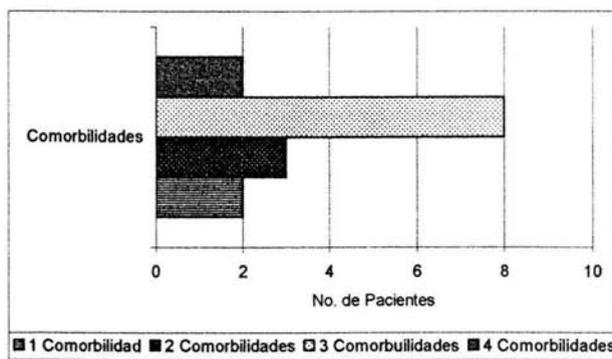


Figura 5. Comorbilidades

Durante el seguimiento en el período de los seis meses, se presentaron dos episodios de hipoglucemia en el 4º y 5º mes en conjunto con los procesos infecciosos (Neumonía Adquirida en la Comunidad e Infección de Vías Urinarias).

Figura 6

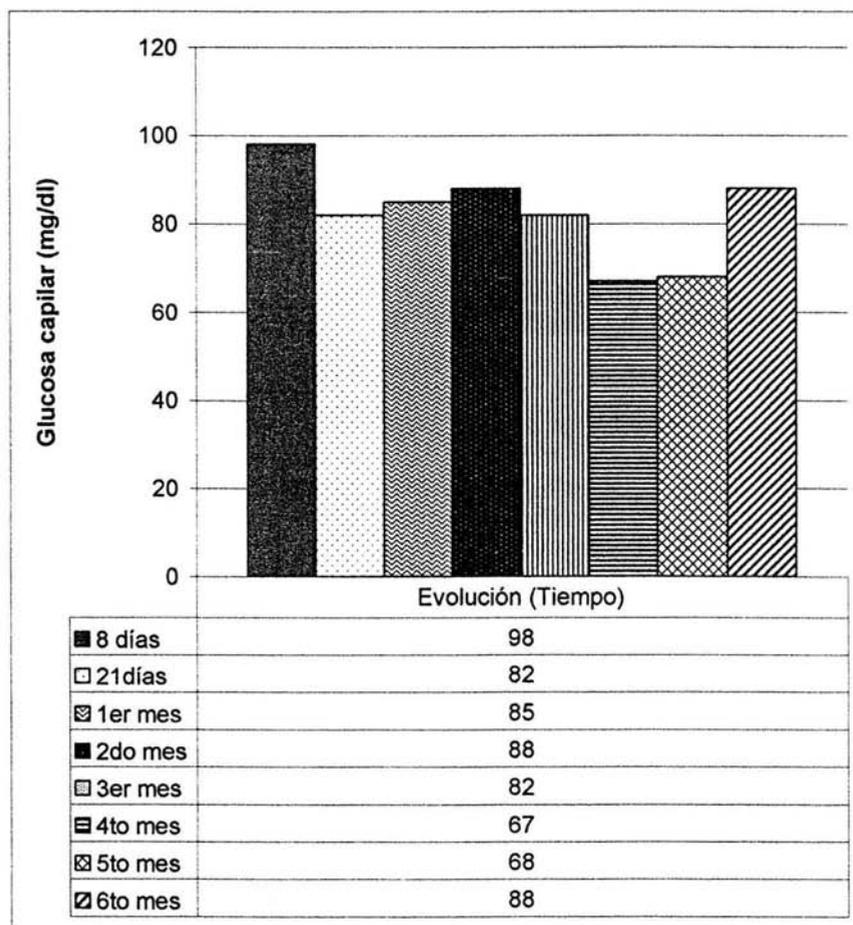


Figura 6. Episodios de hipoglucemia

Falta página

N° 12

DISCUSIÓN

La hipoglucemia producida por las sulfonilureas depende de la duración de la vida media, de la acción, potencia, dosis y combinaciones con otros hipoglucemiantes orales.

Las hipoglucemias más severas fueron producidas por la glibenclamida. En un estudio prospectivo sobre diabetes realizado en el Reino Unido se encontró que entre los pacientes mayores de 45 años de edad, la hipoglucemia era más común cuando se administraba glibenclamida que cuando se administraba clorpropramida. A pesar de que la glibenclamida actúa sólo durante 16 a 24 horas, sus efectos hipoglucemiantes duraderos se deben a: 1.- la presencia prolongada de metabolitos activos y 2.- la respuesta tardía de la célula β , en ausencia de un pico precoz de liberación de insulina ⁵.

El uso de glibenclamida tiene altos índices de hipoglucemias que otras sulfonilureas. Esta tiende a causar hipoglucemia reactiva postprandial, mientras que la clorpropramida tiende a producir hipoglucemia nocturna, por lo que no deben administrarse a pacientes mayores de 75 años de edad ⁹.

En un estudio realizado por Meneilly y Tessier, refieren que el número de episodios de hipoglucemia es mayor con la glibenclamida que otros hipoglucemiantes orales ⁶.

Los pacientes ancianos con más riesgo de sufrir hipoglucemias graves son los mayores de 80 años, los que toman más de cuatro fármacos, como también se observó en este estudio ¹⁶.

En nuestro estudio también se observó una mayor incidencia al ingreso de hipoglucemias por glibenclamida (46%) y su combinación con metformina (20%). Al egreso solo dos pacientes presentaron episodios de hipoglucemias no tan severas, secundarias a infecciones (Neumonía adquirida en la comunidad e infección de vías urinarias) RR 3.25 (95% CI, 2.5-3.7)

Las hipoglucemias severas son importantes porque pueden precipitar a eventos vasculares cerebrales, infarto del miocardio, etc. por lo que es considerada un potencial factor de comorbilidad ^{11, 12, 17}. En nuestro estudio no se reportó ningún caso de evento vascular cerebral o infarto del miocardio.

CONCLUSION

Los resultados finales con el uso de sulfonilureas de segunda generación (Gliclazida MR) disminuyeron importantemente los episodios de hipoglucemia.

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en los ancianos debe considerarse como primer línea a las sulfonilureas de segunda generación (Gliclazida MR), por los beneficios para prevenir episodios de hipoglucemia en ancianos que viven solos, frágiles, institucionalizados, demencia severa y en aquellos con insuficiencia renal, hepática, pituitaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Jennings EP. Oral antihyperglycaemics. Considerations in older patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 1997; 10 (5): 323-331
- 2.- Graal BM, Wolffenbuttel HR. The Use of Sulphonylureas in the Elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15 (6):471-81
- 3.- Chau D, Edelman VS. Clinical Management of Diabetes in the Elderly . *Clinical Diabetes*. 2001; 19(4):
- 4- Shorr IR, Ray WA, Daugherty JR et all. Individual Sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44 (7): 751-5
- 5.- UK Prospective Diabetes Study. I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year: multicentre study. *Diabetologia*. 1983: 24(6): 399-403
- 6.- Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Diabet Med*. 1995; 12: 949-60
- 7.- Shorr IR, Ray WA, Daugherty JR et all. Incidence and Risk Factors for Serious Hypoglycemia in Older Persons Using Insulin or Sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 1681-86
- 8.- Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et all. Drug- Induce Hypoglycemic Coma in 102 Diabetic Patients. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 281-84
- 9.- Krepinsky J, Ingram JA, Clase MC. Prolonged Sulfonylurea-Induced Hypoglycemia in Diabetic Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3): 500-5

- 10.- Baines AD. Treatment of Hyperglycemia in the Elderly. *Geriatrics and Aging*. 2003; 6(1):42-46
- 11.- Lee A. Subacute Care for Senior: Management of Elderly Diabetic Patients in the Subacute Care Setting. *Clin Geriatr Med*. 2000; 16(4): 833-52
- 12.- Randell SM. Type 2 Diabetes Management in Older Adults. *Clinical Geriatrics*. 2004; 12(5): 43-51
- 13.- Singh S, Fantus G. New Drug Hope for Optimizing Glycemic Control. *Geriatrics and Aging*. 1999; 2(6):7-25
- 14.- Wallace JI. Management of Diabetes in the Elderly. *Clinical Diabetes* 1999 ; 17(1) : 19-25
- 15.- Meneilly GS, Elliot T, Tessier D. NIDDM in the Elderly. *Diabetes Care*. 1996; 19(2): 1320-25
- 16.- Revista de la Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunitaria. 2003; 1(5): 39-45
- 17.- Kagansky N, Levy S, Rimón E, et al. Hypoglycemia as Predictor of Mortality in Hospitalized Elderly Patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1825-29
- 18.- Brierley EJ, Broughton DL, James OF, et al. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM*. 1995; 88(6): 439-45
- 19.- Morley EJ, Coe MR. Advances in the Care of Older People with Diabetes. *Clin Geriatr Med*. 1999; 15(2): 211-239