

11227

14
29



Universidad Nacional Autónoma
de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado



ISSSTE

Hospital General
Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez
Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores
del Estado

Hipoglucemiante oral más Acarbosa versus
Psyllium Plantago en el control metabólico
del paciente diabético no
insulinodependiente

Tesis de Posgrado
que para obtener el título de especialista en
Medicina Interna
Presenta

Dr. Gerardo Callejas Hernández

Asesores de Tesis: Dr. Héctor Arreola Muclño

Noviembre, 1996
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**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.

Rodolfo Herrejón
Dr. Rodolfo Herrejón Miranda
Coordinador Medicina Interna



Hector Arreola
Dr. Hector Arreola Mucino
Asesor

I. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

Hector Arreola

✦ NOV. 15 1995 ✦

COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Dedico este trabajo

**En forma muy especial, a mis padres
Heriberto Callejas y Amalia Hernández
por su comprensión y apoyo
para realizar mi posgrado**

**Y a mis abuelos y tíos
Amado, Carmen, Rosa, Adela, Josefina y Salomón**

Mi agradecimiento

En forma muy especial

Al Dr. Rodolfo Herrejón Miranda por haberme sabido guiar en el difícil camino de la medicina interna transmitiéndome sus conocimientos y amplia experiencia; armas vitales en el desarrollo de nuestra profesión

Al Dr. Héctor Arreola Muciño por su valiosa cooperación e interés en la elaboración de este trabajo; a él un especial reconocimiento y toda mi gratitud

A los doctores Osam Buchahin, Fernando Mustaros, Oscar Hernández y Jorge Fajardo por habernos transmitido sus conocimientos en estos tres años de residencia

A la Dra. Edith Santillana y personal del Laboratorio del C.H. 20 de Noviembre por las facilidades otorgadas para realizar HbA_{1c}

A mis compañeros José Antonio Pineda, Norma Cortez y Conrado García por su importante cooperación en el desarrollo de este trabajo

Y a mi prima Rosa Laura Hernández por su ayuda en la elaboración de este trabajo

Contenido

Introducción	8
I. Marco Teórico	11
Definición del problema	11
Justificación	11
Hipótesis	11
Objetivo General	12
Objetivos específicos	12
II. Material y métodos	13
Diseño	13
Definición del universo	13
Tamaño de la muestra	14
Definición de los sujetos de observación	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	15
Definición de variables y unidades de medida	15
Definición del plan y procedimiento y presentación de la información	16

III. Resultados	17
IV. Discusión y Conclusiones	25
V. Bibliografía	20

Introducción

La Diabetes mellitus (DM) ha tenido en los últimos años una alta morbi-mortalidad y ello implica un incremento en los costos por concepto de la salud; esto nos indica que las estrategias terapéuticas no son satisfactorias para el manejo de la DM (7).

El propósito de la terapia anti-diabética de los pacientes con Diabetes mellitus es alcanzar la normoglucemia y reducir la resistencia a la insulina en Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) (5).

Definitivamente la dieta continua siendo la piedra angular dentro de las estrategias para mejorar los niveles séricos de glucosa (4); la terapia nutricional es una de las formas más adecuadas de tratamiento para mejorar todos los aspectos de los disturbios metabólicos usualmente vistos en pacientes con DMNID (5).

El ejercicio continua siendo, hasta la fecha, el segundo pilar más importante dentro de la terapéutica para la Diabetes Mellitus; sin embargo, estas medidas, frecuentemente no son suficientes para lograr las metas terapéuticas a largo plazo y por lo tanto es necesario el tratamiento farmacológico en pacientes con DMNID que ya no pueden ser suficientemente controlados a través de la sola modificación de su dieta (4).

Las Sulfonilureas han sido recomendadas desde 1950 y empleada en pacientes con DMNID. Las sulfonilureas son eficaces en el 70 a 75% de los casos.

Las Biguanidas se introdujeron a mediados de los 50's para el tratamiento de la DMNID, actualmente el Metformin es el que tiene un uso clínico comprobado en la DMNID (4).

La Acarbosa es un inhibidor de la alfa - glucosidasa que ha sido aprobado por las autoridades regulatorias de Europa como otra droga para el tratamiento de la DM en los adultos, combinado con dieta, ejercicio e hipoglucemiante oral (3 - 4).

La Acarbosa en combinación con una dieta ha mostrado ser más eficiente en comparación con el tratamiento dietético solo (4). Los más importantes carbohidratos de la dieta, almidón y sacarosa, tienen que ser reducidos enzimáticamente a monosacáridos por las alfa - glucosidasas antes de que sean absorbidos, lo cual ocurre en la parte alta del intestino delgado, como consecuencia de ello el aumento post-prandial de glucosa sérica es generalmente rápido y seguido de un aumento de carbohidratos (5 - 6).

La Acarbosa es similar a un oligosacárido típico derivado de la digestión del almidón. Debido a la presencia de nitrógeno intramolecular, la Acarbosa ataca al carbohidrato de la enzima alfa-glucosidasa en una afinidad que excede al sustrato normal (5).

La reacción enzimática se detiene. Mientras la Acarbosa se mantiene unido a la enzima alfa-glucosidasa, los carbohidratos no pueden ser digeridos y la glucosa no se absorbe, entonces la Acarbosa retarda la digestión de los carbohidratos; prolonga el tiempo de digestión y disminuye el grado de absorción de la glucosa (5).

Se sabe que el éxito del tratamiento con Acarbosa depende del consumo nutricional de los pacientes. La acción de la Acarbosa necesita la presencia de carbohidratos digeribles en el intestino delgado (4-6).

La Acarbosa produce una profunda reducción en la hiperglucemia post-prandial, una modesta reducción en los niveles de la Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y bajas concentraciones de insulina post-prandial, sin embargo algunos estudios mencionan que la Acarbosa puede prevenir la hipoglucemia nocturna. (4-7)

Finalmente existen estudios a corto y mediano plazo que mencionan que al añadir *Psyllium plantago* a la dieta del paciente diabético se logra modificar en forma favorable la glucemia logrando mejoría moderada pero significativa en los valores del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por tales motivos este trabajo comparará ambos medicamentos, valorando la eficacia de cada uno de ellos en el control metabólico del paciente diabético no insulino dependiente (1).

Marco Teórico

Definición del problema

¿Es más útil el hipoglucemiante oral aunado a Acarbosa que el hipoglucemiante oral más Psyllium plantago para mantener cifras de HbA_{1c} del 8% o menos, y cifras de glucosa en ayuno de 140 mg./dl. o menos?

Justificación

Al demostrar que el hipoglucemiante oral aunado a la Acarbosa mejora el control metabólico del paciente diabético, se espera disminuir la incidencia de las complicaciones crónicas y con ello la frecuencia de ingreso hospitalario, el cual actualmente es del 41%; lo que provoca un gran impacto económico institucional, originando un gasto de N\$300.00 día-cama más medicamentos.

Hipótesis

La Acarbosa más hipoglucemiante oral es más útil para el control metabólico que el Psyllium plantago más hipoglucemiante oral en pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente.

Objetivo General

Comparar la eficacia de la Acarbosa o Psyllium plantagomás hipoglucemiante oral en el paciente diabético.

Objetivos Específicos

1. Disminuir las cifras de HbA_{1c} llevándolos a cifras de 8% o menos.
2. Llevar las cifras de glucosa en ayuno por debajo de 140 mg./dl. sin provocar hipoglucemia severa manifiesta.
3. Disminuir las cifras de glucemia postprandial de 2 hrs. por debajo de 180 mg./dl.
4. Disminuir los niveles de LDL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

A los pacientes diabéticos no insulín dependientes seleccionados, y a los cuales se les prescribió una dieta acorde a sus requerimientos calóricos, se les dividió en 2 grupos al azar; a todos los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio para determinar: glucosa en ayuno y postprandial de 2 horas, niveles de HbA_{1c} y per fil de lípidos; posteriormente a un grupo se les administró Acarbosa a dosis de 150 mg./día más hipoglucemiante oral, y al segundo Psyllium plantago a dosis de 5 gr . dos veces al día más Hipoglucemiante oral. A las 6 semanas de haber iniciado la terapéutica se repitieron los estudios de laboratorio para valorar resultados.

Definición del universo

Pacientes con Diabetes mellitus no insulín dependientes cuyas glucemias en ayuno se encontraron por arriba de 140 mg/dl. con HbA_{1c} mayor del 8% y con una depuración real de creatinina mayor de 60 mg./min., así como niveles de lipoproteínas de baja densidad por arriba de 150 mg./dl.

Tamaño de la muestra

Se estudiaron 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y posteriormente se dividieron al azar en 2 grupos para recibir hipoglucemiante oral más Acarbosa o Hipoglucemiante oral más Psyllium plantago.

Definición de los sujetos de observación

A un grupo de estudio se le administró Acarbosa, mientras que al otro grupo se le dio Psyllium plantago, realizándoseles, a las 6 semanas, laboratorios de control, que incluían: hemoglobina glucosilada, glucemia en ayuno y postprandial de 2 horas y perfil de lípidos.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente con hemoglobina glucosilada mayor del 8% a pesar del hipoglucemiante oral y la dieta.

2. Pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente con glucemia en ayuno mayor de 140 mg./dl., y/o glucemia postprandial de 2 horas. mayor de 180 mg./dl., a pesar del hipoglucemiante oral y la dieta.

3. Pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente con una depuración real de creatina mayor de 60 ml./min.

4. Niveles de LDL mayores de 150 mgs./dl.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con Diabetes Mellitus no insulino dependiente con una depuración real de creatinina menor de 60 ml./dl.
2. Pacientes con cifras de hemoglobina glucosilada menor del 8%.
3. Pacientes con glucemia en ayuno menor de 140 mg./dl. y/o postprandial menor de 180 mg./dl.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que durante el periodo de estudio desarrollen cuadros repetitivos de hipoglucemia.
2. Pacientes en quienes su índice de filtración glomerular disminuya durante el tiempo de estudio.
3. Pacientes que no completen el tratamiento.

Definiciones de variables y unidades de medida

1. Determinación de glucemia en mg./dl.
2. Hemoglobina glucosilada en porcentaje.
3. Lipoproteínas de baja densidad en mg./dl.

Todas ellas con un periodo de ayuno de 10 horas.

4. Determinación de glucemia postprandial de 2 horas en mg./dl.

Definición del plan y procedimiento y presentación de la información

Se analizó en una base de datos con el paquete Dbase III Plus y se obtuvieron frecuencias simples y medidas de tendencia central por medio del paquete estadístico EPI-INFO.

RESULTADOS

En el cuadro número 1 se resumen las características basales de los pacientes antes de ser sometidos a los diferentes regímenes terapéuticos.

En total se ingresaron 20 pacientes y ninguno cumplió con criterios de eliminación. En el momento de ingresar a dichos pacientes, encontramos una descompensación metabólica importante reportándose un nivel de Hemoglobina glucosilada promedio de 11.2 ± 0.32 para el grupo que recibió Acarbosa más hipoglucemiante oral, y de 11.12 ± 0.15 para el grupo que recibió hipoglucemiante oral más Psyllium plantago. Después de 6 semanas de tratamiento observamos una disminución significativa, encontrando niveles de hemoglobina glucosilada de 7.14 ± 0.33 para el primer grupo; no así para el segundo reportándose niveles de 9.64 ± 0.48 , obteniéndose una p significativa de $0.02 < p < 0.01$ (Cuadro 2), (Fig. 1).

Por otro lado los niveles basales de glucemia en ayuno fue de 240.7 ± 11.08 para el grupo número 1 y de 240.9 ± 13.96 para el grupo 2, encontrando, después de 6 semanas de tratamiento niveles de 164 ± 8.92 para el grupo 1 y de 207.9 ± 11.68 para el grupo 2 encontrando estadísticamente una p de $0.1 < p < 0.05$ (Cuadro 2), (Fig. 2).

Por otro lado los niveles de glucemia 2 horas postprandial antes de iniciar el tratamiento fue de 312.4 ± 12.36 para el

grupo 1 y de 317.9 ± 9.24 para el grupo 2; después del tratamiento se reportó 210.2 ± 9.56 para el primero y 270 ± 10.62 para el segundo; con un valor estadístico de $0.5 < p < 0.02$ (Cuadro 2), (Fig. 3).

Finalmente los niveles de LDL basales fueron de $102.10 + 7.83$ para el primer grupo y de 97.07 ± 6.54 para el segundo; no encontrando diferencias significativas después de las 6 semanas de terapéutica reportándose niveles de LDL de 103.91 ± 4.28 y 97.26 ± 6.52 respectivamente, con un valor estadístico de $0.8 < p < 0.7$ (Cuadro 2), (Fig. 4).

Cuadro 1

Características Basales de los Pacientes

Variable	Acarbosa	Psyllium P.
Pacientes, n	10	10
Sexo		
Varones	4	4
Mujeres	6	6
Edad, n	58± 2.25	50± 2.14
Glucemia en Ayuno	240.7 ± 11.08	240.9 ± 13.96
Glucemia 2 Hrs. Postprandial	312.4 ± 12.36	317.9 ± 9.24
Hemoglobina Glucosilada	11.2 ± 0.39	11.12 ± 0.15
Depuración real de Creatinina	95.08 ± 5.7	82.05 ± 7.98
Lipoproteínas de baja densidad	102.10 ± 7.83	97.07 ± 6.54

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 2

Resultados después de 6 semanas de tratamiento

Variable	Acarbosa	Psyllium P.
Glucemia en Ayuno	164 ± 8.92	207.9 ± 11.68
Glucemia 2 Hrs. Postprandial	210.2 ± 9.56	270 ± 10.62
Hemoglobina Glucosilada	7.14 ± 0.33	9.64 ± 0.48
Lipoproteínas de baja densidad	103.91 ± 4.28	97.26 ± 6.52

Figura 1

Niveles de Hemoglobina Glucosilada 6 semanas después de tratamiento

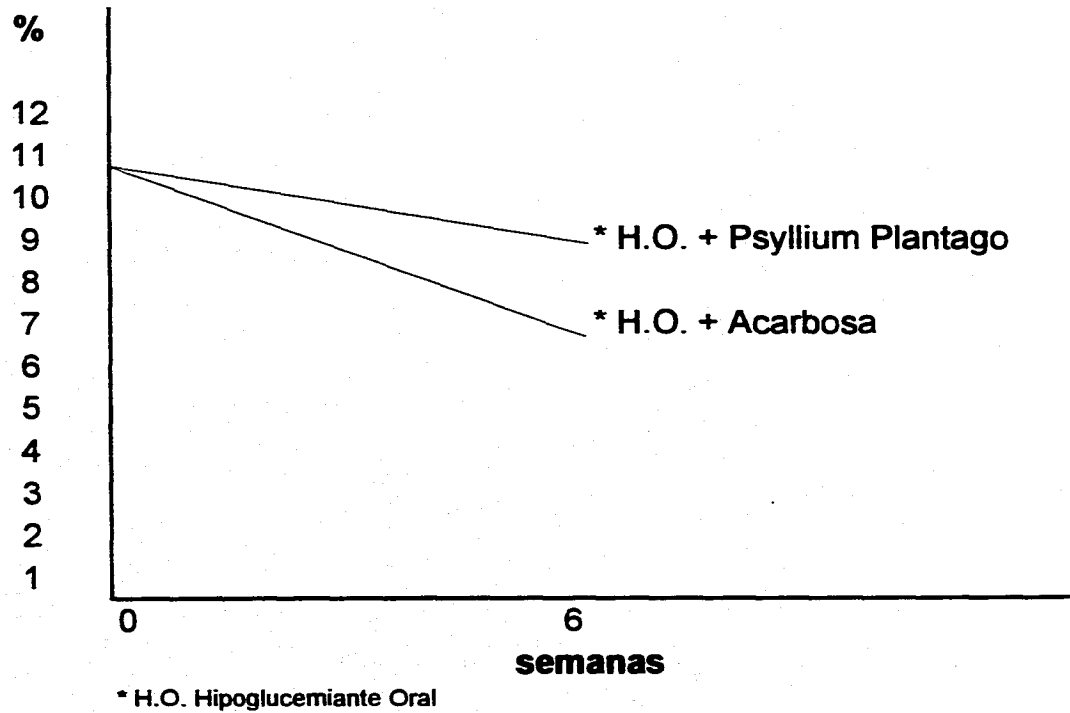


Figura 2

Resultados de Glucemia en Ayuno 6 semanas después de tratamiento

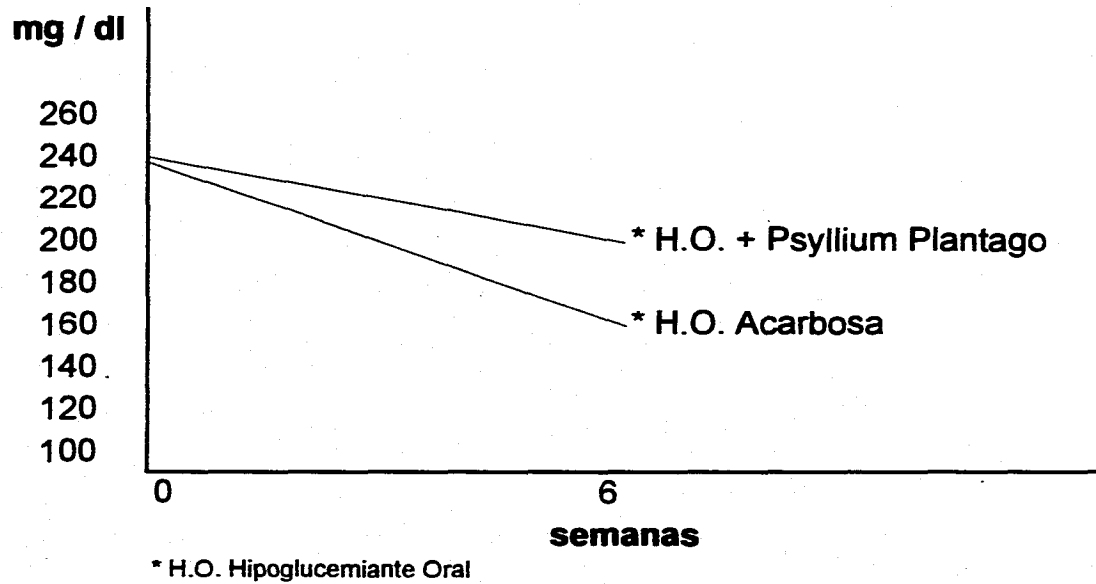
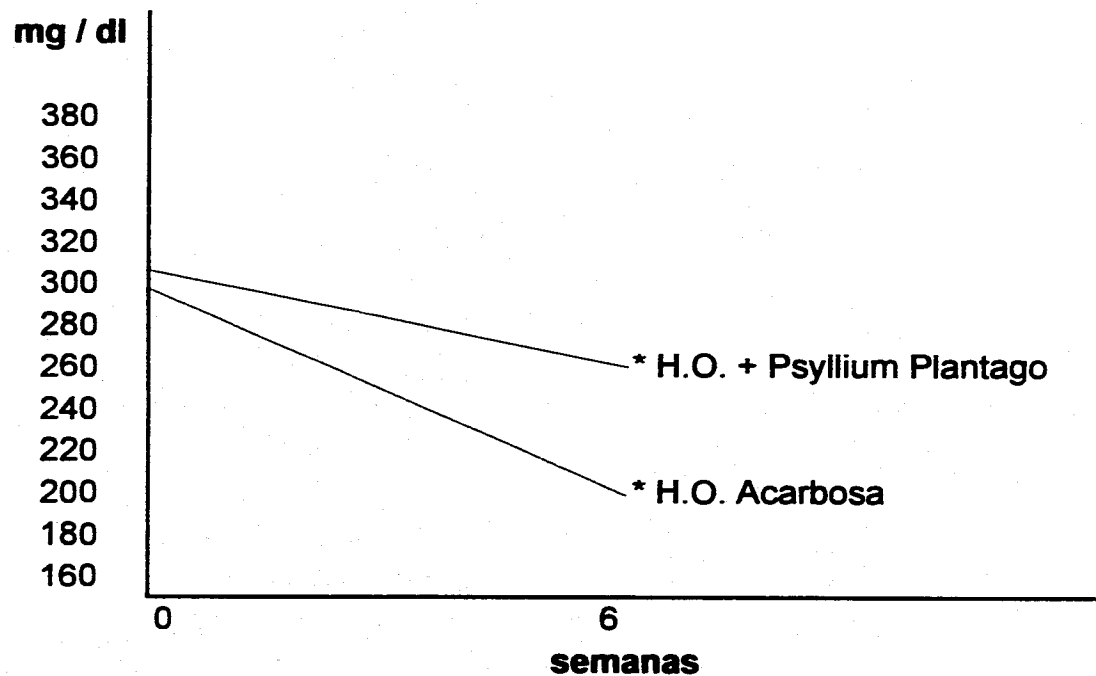


Figura 3

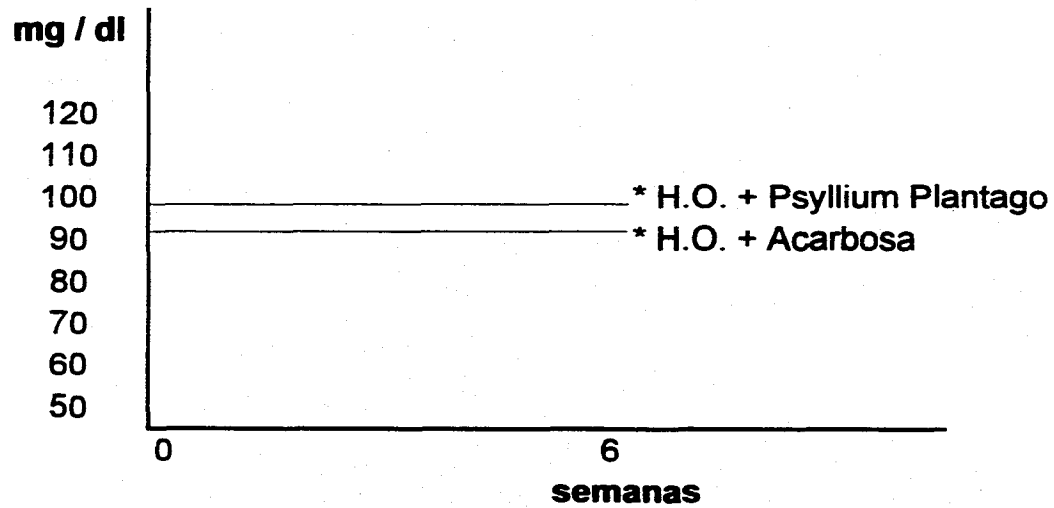
Niveles Séricos de Glucemia 2 horas Postprandial 6 semanas después de tratamiento



* H.O. Hipoglucemiante Oral

Figura 4

Niveles Séricos de Lipoproteínas de baja densidad 6 semanas después de tratamiento



* H.O. Hipoglucemiante Oral

Discusión y conclusiones

Hemos observado después de 6 semanas de tratamiento, que la Acarbosa mejoró en forma importante el control metabólico del paciente diabético y de igual forma disminuyó en forma significativa los niveles de glucemia postprandial, (pero sin duda, el mejor indicador para saber si el paciente se encuentra con un buen control metabólico, sigue y seguirá siendo) los niveles de hemoglobina glucosilada, encontrando que cuando ingresaron los pacientes al estudio presentaban niveles de 11.2 y 11.12 para grupo 1 y grupo 2, respectivamente, lo cual habla de que los pacientes tenían un descontrol metabólico importante, a pesar de su hipoglucemiante oral, aunado a la dieta y al ejercicio. Sin embargo, 6 semanas después de haber iniciado el tratamiento, observamos que la Acarbosa contribuye a mejorar el control metabólico del paciente corroborado por la disminución de la hemoglobina glucosilada, que en nuestro estudio llegó a niveles promedio dentro de rangos normales altos, no así con el Psyllium plantago, que aunque también contribuyó al descenso de la hemoglobina glucosilada, éste no fue tan significativo como en el primer grupo. Finalmente, no observamos cambios, con respecto a los niveles de LDL, en ninguno de los dos grupos.

Este estudio sugiere que los pacientes que recibieron Acarbosa tuvieron mejor control metabólico; sin embargo,

debido a que la muestra es pequeña, no podemos concluir que sea significativo, por lo que dicho estudio se continuará en la Clínica del Diabético de esta Unidad Hospitalaria donde se inició, hasta completar una muestra mayor , a la cual se le dará seguimiento por aproximadamente 6 meses para obtener resultados más fidedignos.

Bibliografía

1. Sprecher, D.L.; Harris, B.V.; Goldberg, A.C.; Anderson, E.C.; Bayuk, L.M.; Russell, B.S.; Crone, D.S.; Quinn, C.; Bateman, J.; Kuzmak, B.R. y Allgood L.D.: *Eficacia del Psyllium para reducir los valores séricos de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos con dietas altas o bajas en grasa*. Ann Intern Med. Ed. Mexicana. 1: 129-138, 1993.
2. Ríos, M.S.: *Acarbose and insulin therapy in type I Diabetes Mellitus*. Eur. J Clin Invest. 24: 36-9, 1994.
3. Toeller, M.: *Alpha - Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects*. Eur J Clin Invest. 24: 31-5, 1994.
4. Bischoff, H.: *Pharmacology of Alpha - Glucosidase Inhibition*. Eur J Clin Invest, 24: 3-10, 1994-
5. Goke, B., Herrman, C., Goke, R., Fehmann, H.C., Berhifer, P., Richter, G., Arnold, R.: *Intestinal effects of Alpha - Glucosidase Inhibitors: absorption of nutrients and enterohormonal changes*. Eur J Clin Invest, 24: 25-30, 1994.
6. Chaisson, J.L., Josse, R.G., Hunt, J.A., Palmason, C., Rodger, N.W., Ross, S.A., Ryan, E.A., Tan, M.H., Wolever, T.M.: *The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulindependent Diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial*. Ann Intern Med. 121: 928-35, 1994.