



Mod. IV

Tratamiento farmacológico

Dr. Ángel H. Albores Ríos

¿QUÉ VAMOS A VER?

INTRODUCCIÓN

FARMACOTERAPIA

**CONSIDERACIONES
GENERALES**

**MANEJO
TERAPEUTICO**

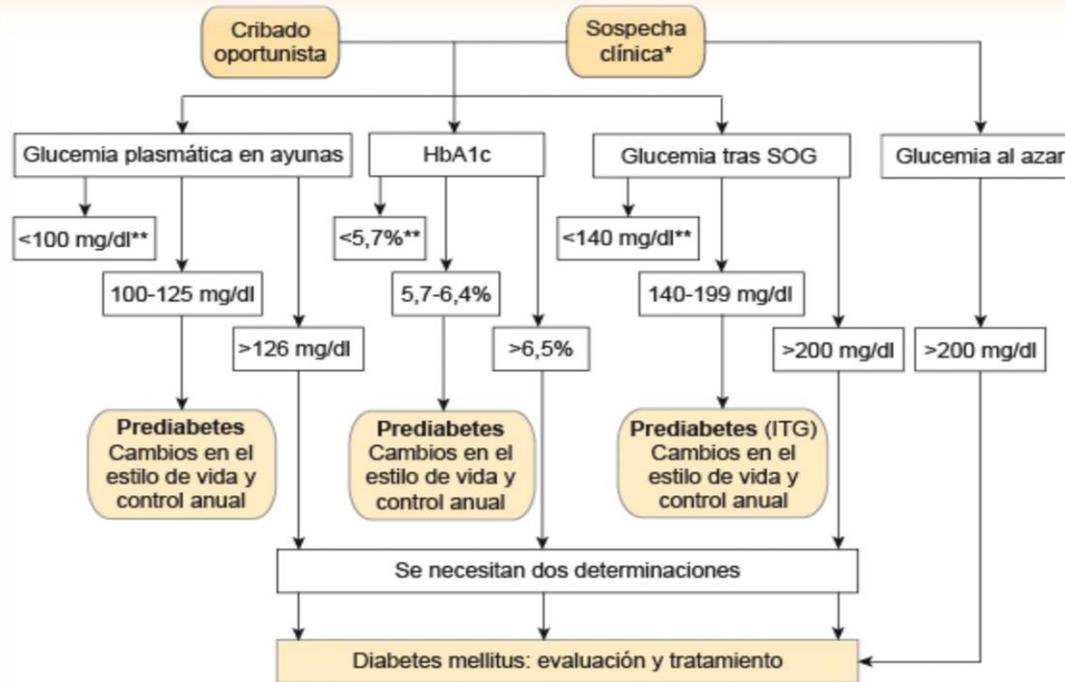
CASOS CLÍNICOS

INTRODUCCIÓN

➔ **DEFINICIÓN:** Enfermedad metabólica **crónica** no transmisible, caracterizada por **niveles persistentemente altos de glucosa en sangre**, como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, que afecta además al metabolismo del resto de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

➔ **PREVALENCIA:** aumento de la prevalencia en este siglo → oscila entre el **5-10%** de la población general. Más frecuente la **diabetes tipo 2**, con el problema sobreañadido de que hasta el 50% de los pacientes no están diagnosticados.

DIAGNÓSTICO



Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus

*Poliuria, polidipsia, pérdida inexplicable de peso.

**Normal. Repetir cada 3 años en mayores de 45 años o anualmente si existen factores de riesgo.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa; ITG: intolerancia oral a la glucosa.

FIJACIÓN DE OBJETIVOS INICIALES DE CONTROL DE ACUERDO AL PACIENTE

Tabla 2. Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades (Aleman JJ, 2014).

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0%
66-75 años	≤15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0%
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0%
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5%**
>75 años		<8,5%**

Basado en: Ismail-Beigi F, 2011.

*Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤6,5% en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

**No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

FARMACOTERAPIA

En la actualidad se dispone de **ocho grupos** de antidiabéticos no insulínicos que poseen los siguientes mecanismos de acción:

1. Estimulan la secreción de insulina: Sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), inhibidores de la DPP-4 y análogos de GLP-1.
2. Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas.
3. Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa: inhibidores de las α -glucosidasas.
4. Inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal: iSGLT-2.





Secretagogos de insulina: Sulfonilureas



Secretagogos de insulina: Sulfonilureas

Mecanismo de acción:



la liberación de insulina por el páncreas



de las concentraciones de glucagon sérico

el cierre de los conductos del potasio en tejido extrapancreático

A.- Liberación de insulina de células beta pancreáticas

Las Sulfonilureas se fijan en un receptor de alta afinidad de 140 kDa

Se vincula con un conducto de potasio sensible a ATP con rectificador interogrado en la célula beta

La unión de una Sulfonilureas inhibe la salida de iones de potasio por el conducto, y con ello surge despolarización, la cual abre un conducto de calcio regulado por el voltaje y penetra este ultimo ion, y hay liberación de insulina preformada

B.- Disminución de las concentraciones séricas de glucagon

La administración a largo plazo de Sulfonilureas a diabéticos de tipo 2

↓ las concentraciones séricas de glucagon, lo cual puede contribuir al efecto hipoglucemiante de los fármacos

Eficacia e inocuidad de las Sulfonilureas

En 1970,
en estados unidos el
University Group Diabetes Program (UGDP)



Fallecimientos por enfermedades cardiovasculares en diabéticos → tolbutamida

En el reino unido
UKPDS



No detecto algún efecto cardiovascular perjudicial → Sulfonilureas



Sulfonilureas de primera generación



```
graph LR; A[Sulfonilureas de primera generación] --> B[Tolbutamida]; A --> C[Cloropropamida]; A --> D[Tolazamida];
```

Sulfonilureas de
primera generación

Tolbutamida

Cloropropamida

Tolazamida

Tolbutamida

- Se absorbe y metaboliza con rapidez en el hígado
- Efecto relativamente breve
- Vida media de eliminación 4-5 hrs
- Se administra mejor en fracciones
- Es mas segura en diabéticos de edad avanzada



Cloropropamida



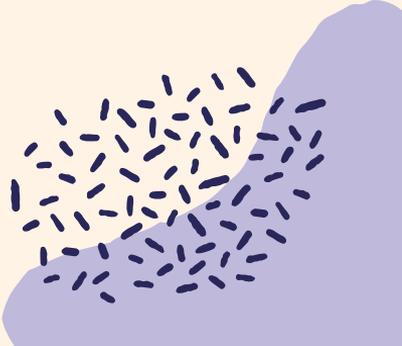
- Vida media: 32 hrs
- Metabolizada lentamente en el hígado
- 20-30% del fármaco se excreta sin cambios por la orina
- Contraindicada: sujetos con insuficiencia hepática o renal y ancianos
- Dosis mayores de 500 mg al día agrava el peligro de ictericia
- Dosis promedio de mantenimiento es de 250mg al día ingeridos una sola vez por la mañana
- Efectos adversos: hiperemia, hiponatremia

Tolazamida

- Es similar en potencia a la cloropropamida, pero su acción dura menos
- Se absorbe con mayor lentitud
- Su efecto en la glucosa sanguínea se manifiesta después de varias horas
- Su vida media es de 7hrs
- Si se necesitan mas de 500 mg/dia habrá que fraccionar la dosis y administrarla dos veces diarias



Sulfonilureas de segunda generación



```
graph LR; A[Sulfonilureas de segunda generación] --> B[Glibenclamida]; A --> C[Glipizida]; A --> D[Glimepirida];
```

Sulfonilureas de
segunda generación

Glibenclamida

Glipizida

Glimepirida

Glibenclamida

- Metabolizada en el hígado
- Dosis inicial usual es de 2.5 mg/ día o menos
- La dosis promedio de mantenimiento es de 5-10 mg/ día en una sola toma por la mañana
- Presentación: micronizada ,en comprimidos de diversos tamaños
- Genera pocos efectos adversos
- Contraindicaciones: disfunción hepática, insuficiencia renal



Glipizida



- Vida media breve 2-4 hrs
- El fármaco, para lograr el efecto de disminución máxima de la hiperglucemia posprandial debe ingerirse 30 min antes del desayuno
- Dosis inicial 5 mg/ día -- 15 mg/ día
- Dosis diaria total máxima 40 mg/ día
- Efecto terapéutico máximo se alcanza 15-20 mg del medicamento
- 90% es metabolizada en el hígado
- 10% es excretada por la orina
- Contraindicada en individuos con insuficiencia hepática y renal

Glimepirida

- Una vez al día como fármaco único o en combinación con insulina
- Efecto hipoglucemiante con la dosis mas pequeña
- Dosis diaria de 1mg
- Dosis máxima diaria 8mg
- Vida media 5 hrs
- Administración una vez al día
- Metabolismo en el hígado

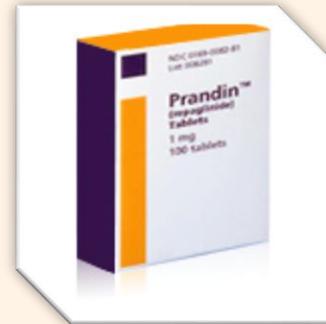




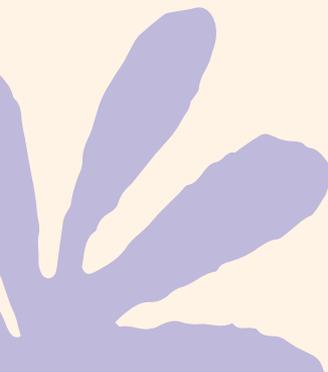
Secretagogos de insulina: Meglitinida

Repaglinida

- Modulan la liberación de insulina por las células beta al regular la salida de potasio a través de los conductos de este ion
- Comienzo de acción muy rápido
- Su concentración y su efecto máximo se manifiestan, una hora después de ingerida
- Su acción dura 5-8 hrs
- En el hígado es eliminada por CYP3A4



- Vida media plasmática 1 hr
- Está indicado para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial
- Ingerirla antes de cada comida en dosis de 0.25-4 mg
- Utilizarse con precaución en personas con insuficiencia hepática o renal
- Uso como fármaco único o en combinación con biguanidas
- Utilizarse en diabetes tipo 2 que muestran alergia al azufre o alguna Sulfonilureas



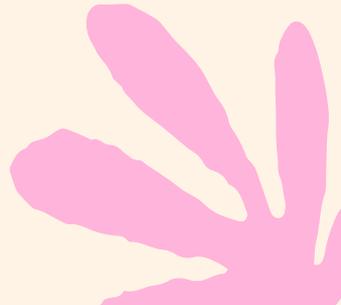
Secretagogos de insulina: Derivados de D- fenilalanina

Netaglinida

- Estimula la liberación rapidísima y transitoria de insulina desde las células beta, al cerrar los conductos de potasio sensibles a ATP
- Restaura parcialmente la liberación inicial de insulina en reacción a una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa
- Puede suprimir la liberación de glucagón en los comienzos de una comida y así disminuir la producción endógena de tal hormona o de glucosa por el hígado
- Especial utilidad en el tratamiento de personas con hiperglucemia posprandial aislada, pero ejerce efecto mínimo en las concentraciones de glucosa nocturnas o del ayuno

- El medicamento es eficaz solo o en combinación con fármacos ingeribles no secretagogos (metformina)
- Ingerirse poco antes de las comidas
- Se absorbe en termino de 20 min después de su ingestión
- Es metabolizada en le hígado por acción de CYP2C9 y CYP3A4
- Vida media 1.5 hrs
- La duración global de su acción es menor de 4 hrs

Biguanidas



Metformina

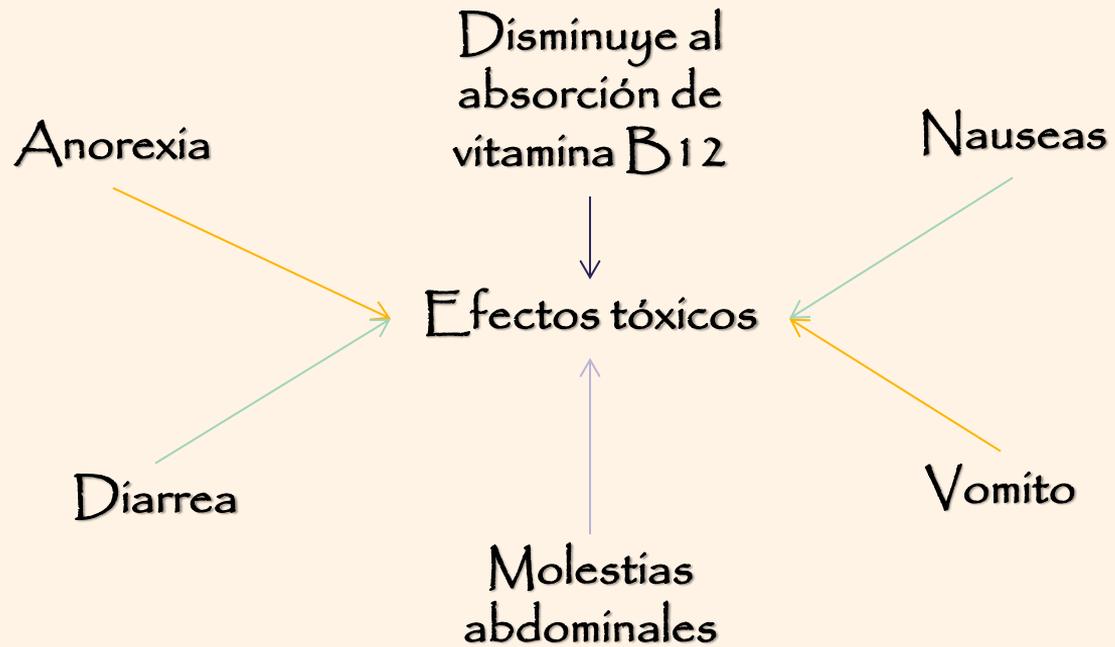
Mecanismo de acción

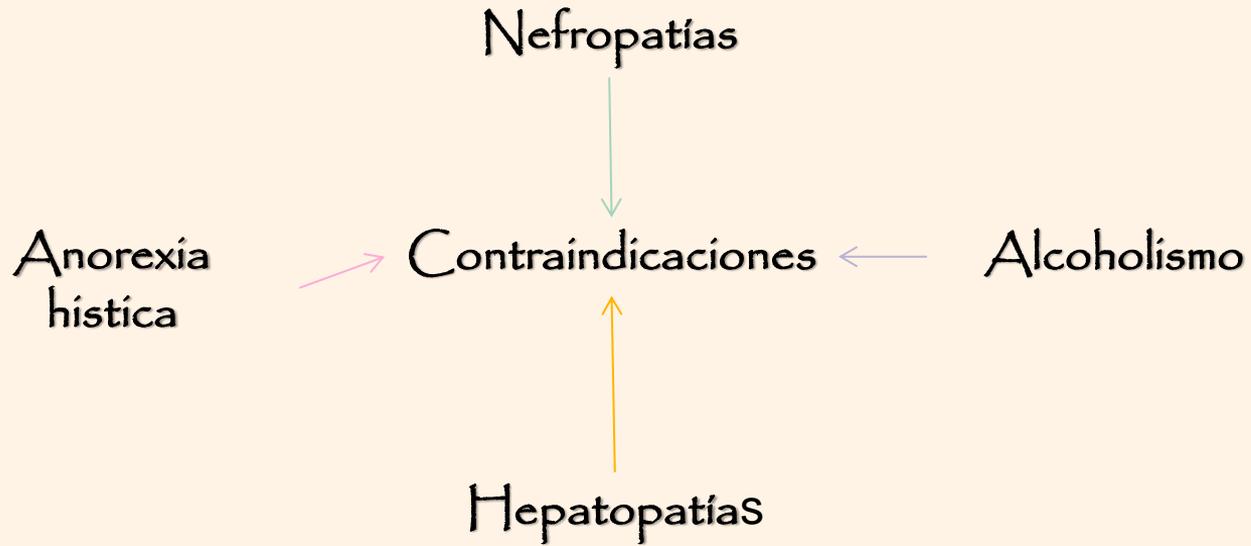
- Disminuir la producción de glucosa por el hígado, por medio de activación de proteína cinasa activada por AMP (AMPK)
- Disminución de la gluconeogenesis por el riñón
- Lenificación de la absorción de glucosa en el tubo digestivo
- Mayor conversión de glucosa en ácido láctico por acción de enterocitos
- Estimulación directa de la glucólisis en tejidos
- Mayor extracción de glucosa desde la sangre
- Disminución de las concentraciones de glucagón en plasma

- Vida media de 1.5- 3 hrs
- No se fija a las proteínas plasmáticas
- No es metabolizada
- Excreción por los riñones
- En personas con insuficiencia renal se acumulan las biguanidas
- Tx de primera línea contra la diabetes de tipo 2
- Agente ahorrador de insulina



- No incrementa el peso
- No desencadena hipoglucemia
- Disminuye el peligro de afección macrovascular y microvascular
- Están indicadas para utilizar en combinación con secretagogos de insulina o con las tiazolidinedionas
- Dosis de 500 mg
- Dosis máxima 2.55 g al día
- Dosis diaria a la hora de acostarse o antes de la comida
- La ingestión de mas de 1000 mg en una sola vez puede desencadenar intensos efectos adversos en el tubo digestivo





Tiazolidinedionas



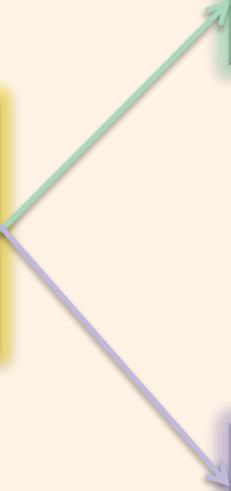
Tiazolidinedionas



Pioglitazona



Rosiglitazona



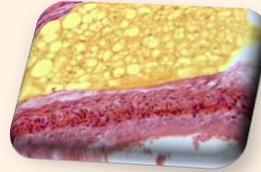
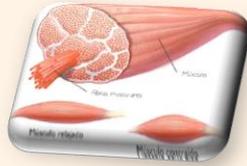
Tiazolidinedionas

Disminuyen la resistencia a la insulina

Son ligandos de proliferador de peroxisoma/receptor gamma activado (PPAR- γ)

Se identifica:

- Musculo
- Grasa
- Hígado



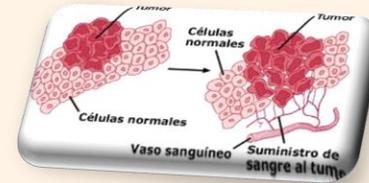
Los receptores gamma modulan la expresión de genes que:

- Intervienen en el metabolismo de lípidos
- De glucosa
- Transducción de señales de insulina
- Diferenciación de adipocitos
- Otros tejidos

Actúan preferentemente:

- Adipocitos
- Miocitos
- Hepatocitos

- Endotelio vascular
- Sistema inmunitario
- Ovarios
- Células tumorales



En diabéticos, un sitio importante de acción de las tzd es el tejido adiposo

- Estimulan la captación y utilización de glucosa
- Modulan la síntesis de hormonas lipídicas o citocinas
- Y otras proteínas que intervienen en la regulación de energía

Pioglitazona

- Se absorbe al termino de 2 hrs
- Es metabolizada por enzimas CYP2C8 y CYP3A4
- Ingerir una vez al día
- Dosis inicial común es de 15-30 mg/ día hasta llegar a un máximo de 45 mg/ día
- Disminuye la mortalidad y los trastornos macrovasculares agudos
- Su uso como fármaco solo o en combinación con metformina, Sulfonilureas e insulina



Rosiglitazona

- Se absorbe a muy breve plazo
- Se fija ávidamente a proteínas
- Es modificada en el hígado
- Incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular
- Indicado en diabetes tipo 2
- Uso como fármaco único o en combinación con biguanida, Sulfonilureas e insulina



Efectos adversos:

- Retención de líquidos
- Anemia leve
- Edema periférico

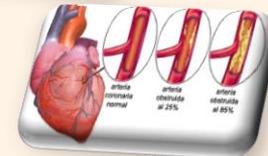
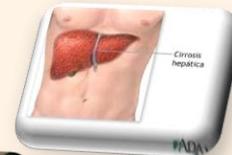


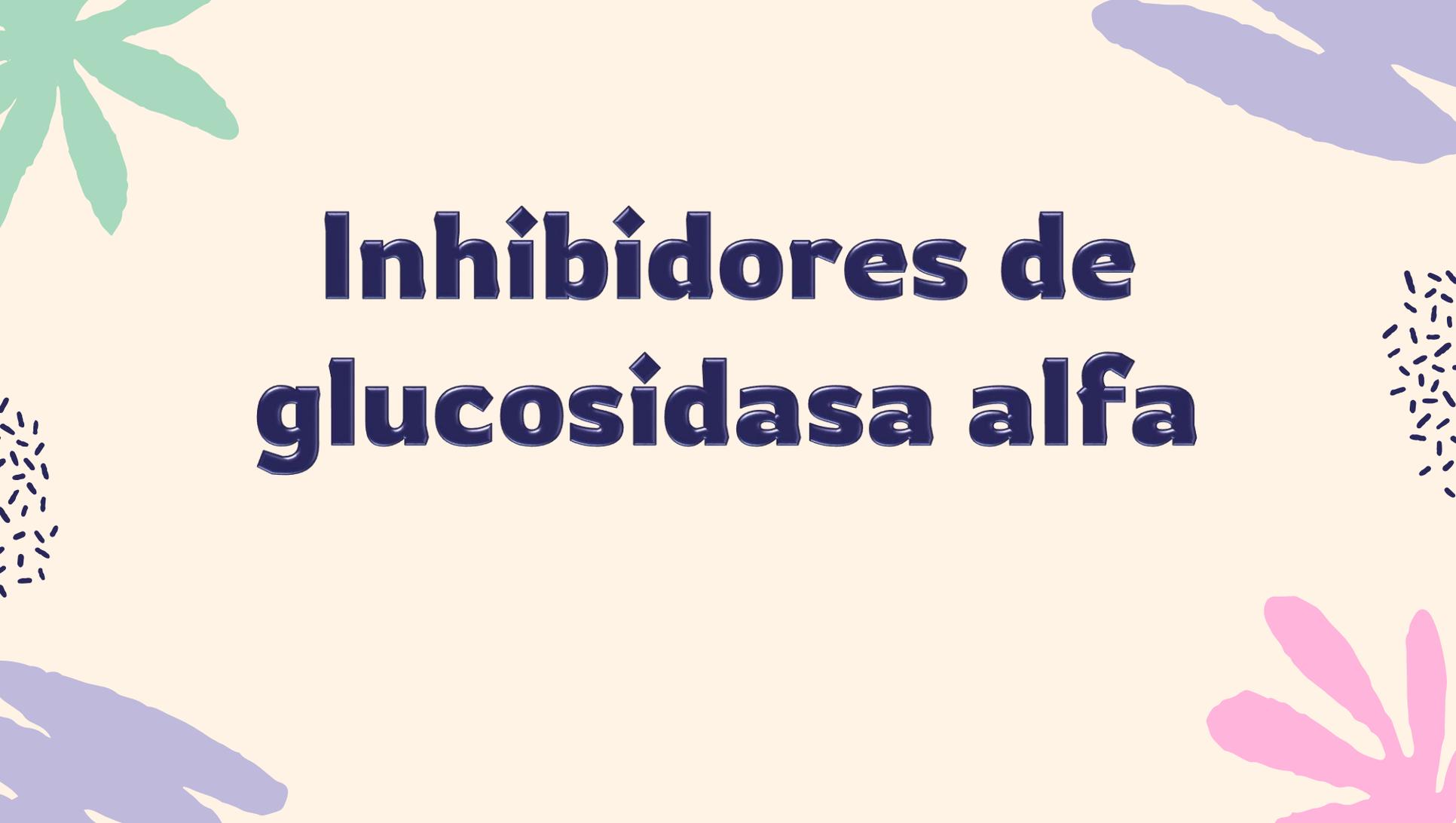
La administración por largo tiempo se acompaña de:

- Disminución de las concentraciones de triglicéridos
- Incremento moderado HDL y LDL

Contraindicaciones

- Embarazo
- Hepatopatía grave
- Insuficiencia cardíaca





Inhibidores de glucosidasa alfa

Inhibidores de la
glucosidasa alfa

```
graph LR; A[Inhibidores de la glucosidasa alfa] --> B[Arcabosa y miglitol]; A --> C[Pramlitina]; A --> D[Exenatida]; A --> E[Sitagliptina];
```

Arcabosa y miglitol

Pramlitina

Exenatida

Sitagliptina

Acarbosa y miglitol

- Son inhibidores competitivos de las glucosidasas α
- disminuye las oscilaciones y variaciones posprandiales de glucosa al retrasar la digestión y la absorción de almidones y disacáridos

El miglitol difiere estructuralmente de la acarbosa y es seis veces mas potente para inhibir la sacarosa

La acarbosa y el miglitol ejercen su acción en las glucosidasas α :

- Sacarosa
- Maltasa
- Glucoamilasa
- Dextranasa

Miglitol:

- Isomaltasa
- Glucosidasas β

Arcabosa:

- Amilasa α

Indicaciones: diabetes tipo 2

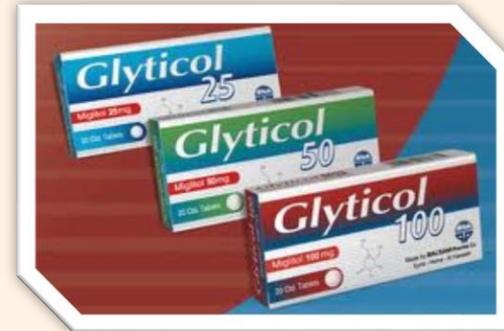
- Uso solo en combinación con Sulfonilureas
- La dosis de acarbosa y miglitol son de 25-100 mg antes de la comida
- Se excretan por los riñones

Contraindicaciones:

- Enteropatía inflamatoria
- Trastornos intestinales
- Insuficiencia renal

Efectos adversos:

- Flatulencia
- Diarrea
- Dolor abdominal



Pramlintida

- Análogo sintético de la amilina
- Antihyperglucemiante inyectable
- Modula las concentraciones posprandiales de glucosa
- Suprime las concentraciones de glucagon
- Retrasa el vaciamiento gástrico
- Ejerce efectos anoréxicos mediados por el SNC

Indicaciones:

- diabetes tipo 1 y 2
- Individuos que no puedan alcanzar niveles ideales de glucemia posprandial
- Se absorbe con rapidez después de la administración subcutánea

- Sus concentraciones máximas se alcanzan en termino de 20 min
- Su acción no dura mas de 150 min
- Metabolizado y excretado por los riñones
- Inyectarse inmediatamente después de la comida
- Dosis de 15-60 μg en Plano subcutaneo en diabetes tipo 1
- Dosis de 60-120 μg por via subcutanea en diabetes tipo 2

Efectos adversos:

- Hipoglucemia
- Sintomas gastrointestinales
- Nauseas
- Vómitos
- Anorexia



Exenatida

- Análogo sintético del polipéptido 1 glucagónico (GLP-1)
- Primer producto incretínico distribuido en el comercio para tratar la diabetes

Acciones:

- Potenciación de la secreción de insulina mediada por glucosa
- Supresión de la liberación posprandial de glucagón
- Lentificación del vaciamiento gástrico
- Pérdida del apetito

Se absorbe desde los sitios de inyección:

- Brazo
- Abdomen
- Muslo

- Alcanza su concentración máxima en 2 hrs
- Su acción dura 10 hrs
- Inyectar en plano subcutáneo 60 min antes de la comida
- Dosis 5 μg 2 veces al día
- Dosis máxima 10 μg

Efectos:

- Náuseas
- Vómito
- Diarrea
- Adelgazamiento
- Pancreatitis hemorrágica necrosante



Sitagliptina

- Es un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4)

Acción principal:

- Incrementa las concentraciones circulantes de GLP-1 y de GIP
- Disminuye las variaciones posprandiales de la glucemia al incrementar las concentraciones del glucagon
- Biodisponibilidad después de ingerida rebasa 85%
- Vida media: 12 hrs

- Dosis: 100 mg ingerida una vez al día

Efectos adversos:

- Nasofaringitis
 - Infecciones de vías respiratorias altas
 - Cefaleas
-
- Uso como fármaco único o en combinación con metformina o alguna tiazolidinediona

