

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**EFICIENCIA DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA – GLIBENCLAMIDA
COMPARADO CON METFORMINA – LINAGLIPTINA, EN EL PACIENTE CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 PARA ALCANZAR METAS DE CONTROL
GLUCÉMICO EN EL CENTRO DE SALUD DE GUADALUPE
YANCUICTLALPAN, 2012.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO

PRESENTAN:

M.P.S.S. FRANCISCO JAVIER ANTIGA LÓPEZ
M.P.S.S JUAN ANTONIO GÓMEZ OJEDA

DIRECTORA DE TESIS:

M.S.P MARTHA ELVA CAMPUZANO GONZÁLEZ

REVISORES DE TESIS:

M. EN I.C. CATALINA MIRANDA SAUCEDO
M.C. ABRAHAM DIEGO REYES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

ÍNDICE

Capítulos	Páginas
ÍNDICE	2
I.1 RESUMEN.....	4
I.2 SUMMARY.	6
II. MARCO TEÓRICO.....	8
II.1 ASPECTOS GENERALES DE GUADALUPE YANCUICTLALPAN.....	8
II.2 ASPECTOS GEOGRÁFICOS.	11
II.3 GENERALIDADES DE DIABETES MELLITUS.	14
II.4 CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS.	14
II.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.	15
II.6 INSULINA HORMONA CLAVE EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	19
II.7 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.	21
II.8 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS.	24
II.9 TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.	25
II.10 TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DPP4.....	27
II.11METFORMINA.	34
II.12 GLIBENCLAMIDA.	38
II.13 EFICIENCIA.	42
III. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.	44
IV. JUSTIFICACIÓN.	46
V. HIPÓTESIS.	48
VI. OBJETIVOS.	49
VI.1 OBJETIVO GENERAL.	49
VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	49
VII. MÉTODO.....	50
VII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	50
VII.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	51
VII.3 UNIVERSO DE TRABAJO.....	52

VII.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	52
VII.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	52
VII.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	52
VII.7 DESARROLLO DEL PROYECTO.....	53
VII.8 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.....	54
VII.9 FASES DEL ESTUDIO.....	55
VIII. 1. RESULTADOS.....	56
VIII.2 DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	57
VIII.3 RESULTADOS EN TABLAS Y GRÁFICAS.....	58
VIII.4 RECOMENDACIONES.....	68
IX. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	70
X. ORGANIZACIÓN.....	71
XI. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	72
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	73
XIII. ANEXOS.....	76

I.1 RESUMEN.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la eficiencia del tratamiento combinado con metformina – glibenclamida, comparado con metformina – linagliptina, para alcanzar metas de control glucémico del paciente diabético tipo 2.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de cohorte, usando los expedientes clínicos de pacientes con diabetes tipo 2, del centro de salud de la comunidad de Guadalupe Yancuictlalpan.

Se seleccionaron expedientes que estuvieron en tratamiento durante al menos seis meses, con la combinación de hipoglucemiantes metformina-glibenclamida y la combinación metformina-linagliptina.

Todos los expedientes clínicos contaron con la información necesaria como, la identificación del paciente, así como de la dosis usada de cada medicamento, se utilizó la glucosa plasmática en ayuno junto con hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio.

RESULTADOS

En el primer grupo de estudio, (metformina – glibenclamida), el promedio de hemoglobina glucosilada al inicio fue de 8.26 % y el promedio de hemoglobina glucosilada al final 7.07 %. El promedio de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento fue de 201.33 mg/dl y el promedio de glucosa en ayuno al final del tratamiento fue 143.00 mg/dl.

En el segundo grupo de estudio, (metformina – linagliptina) el promedio de hemoglobina glucosilada al inicio del tratamiento fue de 8.20 % y el promedio de hemoglobina glucosilada al final del tratamiento 7.14 %. El promedio de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento fue de 202.28 mg/dl y el promedio de glucosa en ayuno al final del tratamiento fue 144.44 mg/dl.

Ambos tratamientos fueron eficaces; debido a que los dos grupos tuvieron una disminución estadísticamente significativa de hemoglobina glucosilada, así como en los niveles de glucosa, sin embargo no se encontraron diferencias entre las dos combinaciones de tratamientos.

I.2 SUMMARY.

GENERAL OBJECT

Recognize the efficiency of the combined treatment with metformin-glibenclamide compared with metformin – linagliptin to achieve the goals of glycemic control in type 2 diabetic patients.

METHOD

We conducted a retrospective study of longitudinal cohort, using the clinical expedients of patients with diagnosis of type 2 diabetes, in the health center of the community of Guadalupe Yancuictlalpan.

Those selected files of patients who were in treatment for at least six months, with the combination of oral hypoglycemic medication metformin-glibenclamide or the combination of metformin-linagliptin.

All the clinical expedients selected required to have the information necessary to identify the patients, the dose of each medication used and the time during which it was used, the fasting plasma glucose in conjunction with the glycosylated hemoglobin at the beginning and the end of the study.

RESULTS

In the first study group with metformin – glibenclamide, the average glycosylated hemoglobin at baseline was 8.26%, and the average glycosylated hemoglobin at end of treatment 7.07%, the mean fasting plasma glucose at baseline was 201.33 mg / dl, and the average fasting plasma glucose at the end of treatment was 143.00 mg.

In the second study group metformin – linagliptin, the average glycosylated hemoglobin at baseline was 8.20%, and the average glycosylated hemoglobin at end of treatment 7.14%, the mean fasting plasma glucose at baseline was 202.28 mg / dl, and the average fasting plasma glucose at the end of treatment was 144.44 mg / dl.

Both treatments were effective, because both groups have a statistically significant decrease in glycated hemoglobin and blood glucose levels, but no differences were found between the two treatments combination.

II. MARCO TEÓRICO.

II.1 ASPECTOS GENERALES DE GUADALUPE YANCUICTLALPAN.

Guadalupe Yancuictlalpan es una población que pertenece al Municipio de Santiago Tianguistenco, Estado de México. ⁽¹⁾

“El nombre de esta población es universal y autóctono, se compone de dos palabras: la primera se refiere al conocimiento de la Virgen María de Guadalupe al mundo cristiano; y que textualmente significa: ⁽¹⁾

“Guadalupe” es nombre de procedencia árabe, compuesto de dos raíces: Guadal = Río, Upen = luz; por lo tanto es Río de Luz. ⁽¹⁾

La segunda palabra “Yancuictlalpan” es de origen prehispánico, compuesta de tres raíces Náhuatl: Yancuic que significa Nueva, Tlalli que significa Tierra y Pan que significa En o Sobre; su traducción a la lengua española significa: “Sobre Tierra Nueva”. ⁽¹⁾

Es importante señalar que en la misma población así como fuera de ella (a nivel Nacional e Internacional), se le conoce de cariño como Gualupita “La Tierra del Sarape”. Celebra su fiesta patronal el día 12 de diciembre. ⁽¹⁾

La antigua ciudad de Tenochtitlán fue arrasada por los españoles conquistadores, su sitio duró dos meses y por fin el 13 de agosto de 1521, fue vencida a pesar de los esfuerzos inauditos que realizaron los nativos, encabezados primero por Cuitláhuac y después por Cuauhtémoc, el héroe inmortal y mártir de aquella jornada. De las muchas familias que emigraron por los distintos rumbos del Valle de México, llegó un grupo reducido a las abruptas montañas del hoy “Monte de las Cruces” que se eleva a más de dos mil quinientos metros sobre el nivel del mar. “Se detuvieron dichas familias un poco al Sur donde se levanta el pueblo de San Pedro Atlapulco, que en aquel entonces fue indomable la estancia en ese lugar durante dos años, de donde a la vez se desprendieron en número de siete familias”. ⁽¹⁾

La primera fundación del pueblo de Gualupita (Guadalupe Yancuictlalpan), se registró en el año de 1524, estableciéndose en la parte oriente de la población por 2 familias (aztecas) que provenían de Atlapulco. En la parte poniente se establecieron los tlaxcaltecas. Estos últimos poblaron este lugar debido a que “El Conquistador Cortés les había dado esas tierras por la ayuda prestada en la toma de la Gran Tenochtitlán”. ⁽¹⁾

“La segunda fundación del pueblo fue por los españoles, tuvo lugar en el año de 1535 y jurada Sta. María la Asunción”. ⁽¹⁾

Santa María de Guadalupe Yancuictlalpan perteneció a la República de Tianguistenco durante el siglo XVII y fue a partir del 27 de abril de 1767, en que previa licencia del virrey Carlos Francisco de Croix, Marqués de Croix, obtuvo su autonomía, tal como lo habían solicitado los habitantes de este pueblo y de acuerdo a los informes que otorgaron el alcalde mayor de Metepec y el Cura de Xalatlaco, solicitados por la propia autoridad virreinal el 3 de junio de 1766. Sin embargo, de la documentación existente se deduce que no se ejecutó tal ordenamiento, puesto que el 28 de octubre de 1778, el Virrey don Antonio María Bucareli retiró la orden dada por su antecesor al alcalde mayor y al párroco para que dictaminaran si era procedente tal separación. ⁽¹⁾

El nombre de esta comunidad recuerda "la tradición verdaderamente antigua, nacional y universalmente aceptada en México", en palabras del insigne Ignacio Manuel Altamirano: las apariciones de la Virgen María al beato Juan Diego y la milagrosa estampación de su imagen en la tilma del vidente, el 12 de diciembre de 1531, según la narración conocida como *Nican Mopohua*, atribuida a Don Antonio Valeriano, maestro del colegio de la Santa Cruz de Tlatelolco y cuya muerte ocurrió en 1605. ⁽¹⁾

Nuevamente los habitantes de Yancuictlalpan, en voz de su apoderado Domingo de Córdoba, en 1690 vuelven a solicitar amparo para que no continúen los abusos por parte de sus vecinos de Xalatlaco, con las tierras que estaban amparadas y reconocidas para Yancuictlalpan. Por fin el 16 de Marzo de 1705, don Pedro de

Áviles y Rebollo, teniente alcalde mayor de Tianguistenco y el alcalde Mayor de Metepec Simón Fernández de Ángulo, procedieron a ejecutar el acuerdo de la Real Audiencia expedido a petición de don Pascual Juan, gobernador Tianguistenco y Guadalupe Yancuictlalpan. Citaron a las autoridades de Capulhuac, Xalatlaco y Tianguistenco, para estar presentes en el deslinde. Así se dijo de los límites del pueblo: “Donde finaliza una barranca que se junta con el rio que baja de Xalatlaco y Tilapa, cuya juntura está arriba del puente (entre Capulhuac y Santiago).” ⁽¹⁾

El 10 de octubre de 1752, don Hipólito de los Santos, alcalde de Yancuictlalpan, solicitó al teniente del alcalde mayor de Metepec, don José de León Navarro, que interviniera ante la Real Audiencia, para que exigiera el cumplimiento de la sentencia del alto tribunal citado, fechado en la ciudad de México el 21 de octubre de 1668, donde ordenaba a Xalatlaco que no impidieran a los quejosos el corte de leña, madera y la fabricación de carbón. ⁽¹⁾

Otro acontecimiento importante es en la época de la Revolución (1914), cuando los grupos revolucionarios con ideales zapatistas a cargo de los Generales Genovevo de la O y Genaro Pacheco se establecieron en Gualupita. En el Pueblo de Santiago Tianguistenco se encontraban las tropas federales a cargo del Coronel Manuel Jasso. ⁽¹⁾

Estos dos grupos tuvieron enfrentamientos defendiendo cada uno sus ideales. Los Federales al saber que los revolucionarios habían permanecido en Guadalupe Yancuictlalpan, dieron motivo para que estos pensarán que la población estaba a favor de los zapatistas, por lo que los reprimieron, quemando y saqueando la población, por lo que la mayoría de los habitantes tuvieron que migrar a otras partes del Estado de México y Michoacán, mientras pasaba el movimiento revolucionario. El día 7 de septiembre de 1921 fue la reconcentración del pueblo e hicieron sonar las campanas de la Iglesia, donde familiares, amigos, vecinos, se volvieron a encontrar nuevamente. ⁽¹⁾

II.2 ASPECTOS GEOGRÁFICOS.

El Pueblo de “Gualupita” se encuentra ubicado en el Estado de México, Municipio de Santiago Tianguistenco. Formando parte del ciclo urbano Santiago Tianguistenco-Capulhuac. “Guadalupe Yancuictlalpan se localiza en la parte oriental del Valle de Toluca y al occidente del Distrito Federal; al norte limita con Santa María Coaxusco, del municipio de Capulhuac, al este con el poblado de Santiago Tilapa; a una altitud aproximada de 2.683 metros sobre el nivel del mar Con el crecimiento poblacional, se funde con Capulhuac, famosa por su Barbacoa (Carnero cocido al vapor en fosa de tierra y penca de maguey) y con la capital del Municipio, conocida como Santiago Tianguistenco y ahora oficialmente Ciudad de Tianguistenco de Galeana. Coordenadas geográficas ubicadas sobre la Ciudad de Tianguistenco, Estado de México, de 19° 10.8' latitud norte y 99° 28.1' longitud oeste del meridiano de Greenwich”. ⁽¹⁾

Densidad de población:

Total de habitantes / extensión territorial en Km2=

7676 / 119.12 km2 = 64.43 habitantes por kilómetro cuadrado. ⁽¹⁾

MORTALIDAD en los últimos 4 años en Guadalupe Yancuictlalpan. ⁽¹⁾

AÑO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
2009	5	4	9
2010	15	16	31
2011	18	12	30
2012	12	8	20

CENTRO DE SALUD COMUNITARIA: GUADALUPE YANCUICTLALPAN. ⁽¹⁾



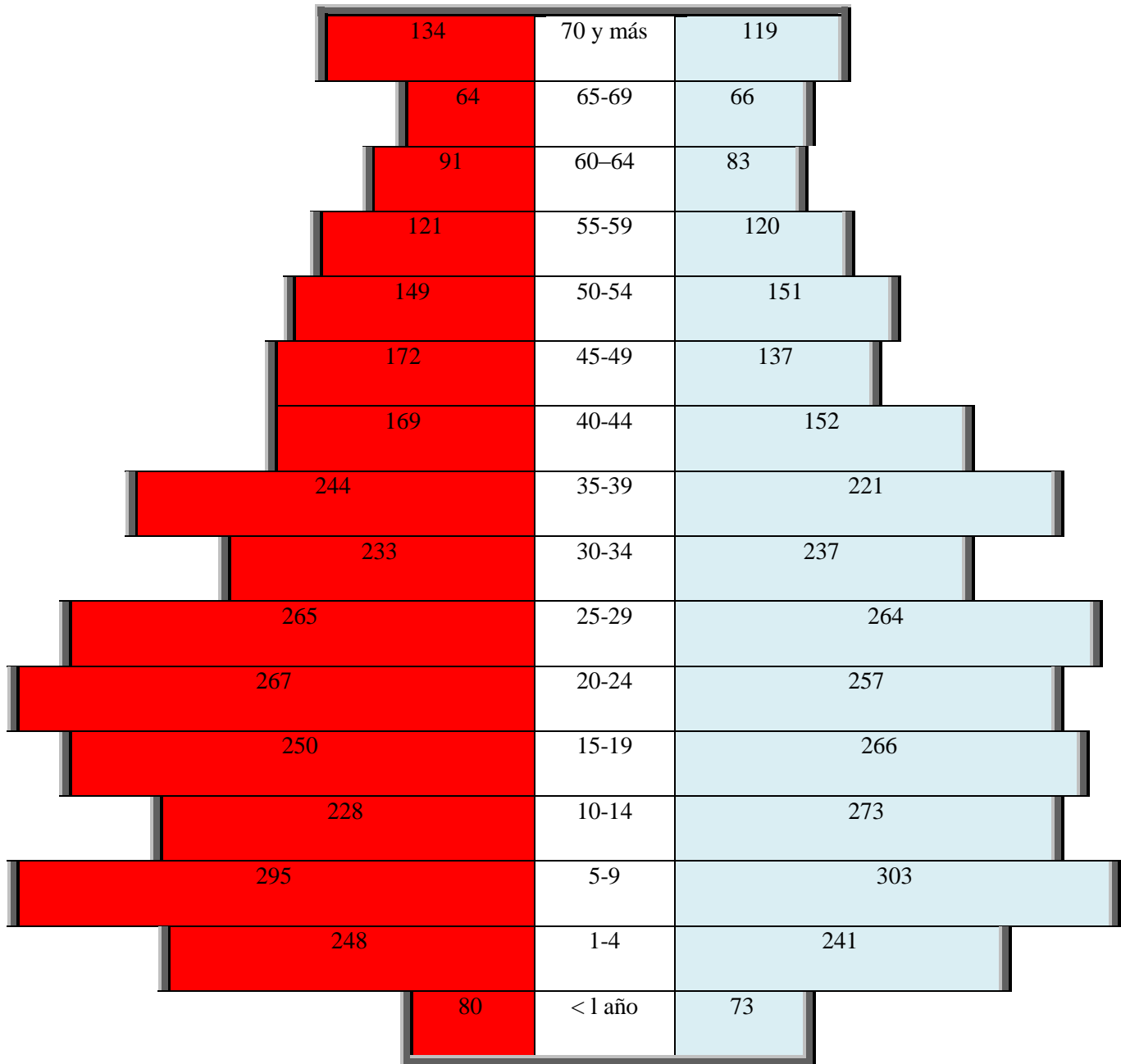
Clave Clues:	MCSSA009283
Nombre de la Unidad:	GUADALUPE YANCUICTLALPAN
Jurisdicción:	TENANGO DEL VALLE
Municipio:	TIANGUISTENCO
Localidad:	SANTIAGO TIANGUISTENCO DE GALEANA 5 DE MAYO S/N
Domicilio:	GUADALUPE YANCUICTLALPAN
CP:	52600
Teléfono:	N.D.
Correo Electrónico:	NO DISPONIBLE
Tipo de Unidad:	UNIDAD DE CONSULTA EXTERNA
Tipología:	RURAL DE 02 NÚCLEOS BÁSICOS
Días Laborables:	LUNES A SABADO
Horario:	24 HORAS
Responsable:	DRA. ELSA FABIAN SANCHEZ



PIRÁMIDE POBLACIONAL GUADALUPE YANCUICTLALPAN ⁽¹⁾

MUJERES

HOMBRES



II.3 GENERALIDADES DE DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de hiperglucemia, Existen varios tipos de diabetes mellitus, consecuencia de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, los cuales contribuyen a la deficiencia de insulina, decremento en el consumo de glucosa, o aumento en la producción de ésta. ⁽²⁾

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, en la que la hiperglucemia es el signo característicos, requiere cuidado médico continuo, su manejo es complejo siempre debe incluir la educación del paciente para su autocuidado, la prevención de complicaciones agudas y la disminución del riesgo de desarrollar complicaciones tardías. ⁽³⁾ El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la diabetes mellitus provoca alteraciones fisiológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad. ⁽²⁾

La incidencia y prevalencia de diabetes esta incrementando en todo el mundo, sobre todo en países desarrollados, supone una pesada carga para los sistemas sanitarios además de estar relacionada con el aumento de enfermedades cardiovasculares, falla renal crónica y amputaciones no traumáticas. ⁽⁴⁾

II.4 CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus se clasifica en base al proceso patogénico que culmina con la aparición de hiperglucemia, en contraste con criterios pasados que tomaban en cuenta edad, inicio y tipo de tratamiento. ⁽²⁾

La clasificación de diabetes incluye cuatro categorías clínicas:

Diabetes mellitus tipo 1: secundaria a destrucción de la célula beta usualmente se presenta con deficiencia absoluta de insulina. ⁽⁴⁾

Diabetes mellitus tipo 2: resultado de un defecto progresivo en la secreción de insulina, aunado a una resistencia periférica a la misma. ⁽⁴⁾

Otros tipos específicos de diabetes: como defectos genéticos en función de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del

páncreas exocrino, endocrinopatías, secundaria a la administración de fármacos entre otros. ⁽⁴⁾

Diabetes mellitus gestacional: aquella que se diagnostica en la mujer durante el embarazo, no necesariamente evolucionará a un trastorno crónico. ⁽⁴⁾

Defectos genéticos y metabólicos diversos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina originan el fenotipo común de hiperglucemia en la diabetes tipo 2 y tienen enormes posibilidades terapéuticas en la época actual, en la que se cuenta con una amplia variedad de agentes terapéuticos que corrigen o modifican defectos metabólicos específicos presentes en la diabetes tipo 2. ⁽⁵⁾

II.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, Aunque persisten las controversias en cuanto el defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina, precede a los defectos de su secreción y que la diabetes mellitus tipo 2, se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. ⁽⁴⁾

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa por el hígado y por metabolismo anormal de grasa. ⁽⁴⁾

La función anormal del islote de células beta es una de las claves en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, en estadios tempranos de la enfermedad la secreción de insulina esta incrementada en términos absolutos, sin embargo se encuentra desproporcionalmente baja en relación a sensibilidad a la insulina, la cual esta típicamente reducida, así el funcionamiento de la célula beta pancreática para responder de manera adecuada a los incrementos en la glucemia que está severamente comprometido. ⁽³⁾ La incompetencia del islote pancreático es el principal determinante cuantitativo de hiperglucemia y es progresivo con el tiempo y en adición la célula alfa pancreática incrementa la producción de glucagón, es importante recalcar que estos cambios en el funcionamiento del islote pancreático no son del todo irreversible al menos en estadios tempranos de la enfermedad. ⁽⁶⁾

La obesidad en particular la visceral o central (como se manifiesta en la disminución de la razón circunferencia de cadera/circunferencia abdominal) es muy frecuente en la diabetes mellitus tipo 2, al evolucionar la resistencia a la insulina los islotes pancreáticos tarde o temprano ya no pueden mantener el estado hiperinsulinémico y en ese momento aparece intolerancia a la glucosa, que se caracteriza por incrementos en el nivel de glucemia posprandial. ⁽⁷⁾ La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de glucosa por el hígado culminan con diabetes franca en ayuno. Por último surge insuficiencia de la célula beta irreversible. ⁽⁴⁾

En la diabetes tipo 2, las curvas de dosis respuesta a la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indican menor sensibilidad a la hormona y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa de 30 a 60% menos que en los sujetos normales. ⁽²⁾

La resistencia a la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles, especialmente el músculo estriado y el tejido adiposo. En el estado de ayuno la hiperglucemia es consecuencia del aumento de glucosa por el hígado, mientras que en el periodo posprandial la disminución en la utilización de glucosa en los tejidos periféricos ocasiona hiperglucemia. ⁽³⁾

La utilización de glucosa en los tejidos independientes de insulina no, está alterada en la diabetes mellitus tipo 2 y todavía no se han aclarado los mecanismos moleculares precisos de resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2; los niveles del receptor de insulina y de la actividad de tirosinasa están disminuidos pero, lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias al hiperinsulinismo y no un trastorno primario. Por lo tanto, se creó que en la resistencia a la insulina, el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor, como el caso del defecto en las señales de cinasa PI-3, que disminuye la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. Otras alteraciones comprenden la acumulación de líquido dentro de los miocitos del músculo estriado, que puede disminuir la fosforilación oxidativa mitocondrial y reducir la producción de ATP estimulada por insulina. ⁽²⁾

Cabe insistir que no todas las vías de transducción de las señales de insulina son resistentes a los efectos de esta hormona; por ejemplo las vías que controlan la

multiplicación y diferenciación celular no están afectadas como consecuencia de la hiperinsulinemia, lo cual puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes como la aterosclerosis. ⁽²⁾

La mayor masa de adipocitos, hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres y otros productos de los adipocitos, los ácidos grasos mencionados disminuyen la utilización de glucosa por parte de los músculos de fibras estriadas, estimulan la producción de glucosa por el hígado y aminoran la función de la célula beta; en la obesidad disminuye la producción de adiponectina, un péptido insulinosensibilizante a nivel hepático principalmente y regulador del apetito, con lo que también contribuye en la resistencia a la insulina. ⁽⁵⁾

Los productos de los adipocitos también generan un estado inflamatorio, y ello explica por qué aumentan los niveles de marcadores inflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva en la diabetes mellitus tipo 2. ⁽²⁾

Como resultado de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el flujo de ácidos grasos libres aumenta desde los adipocitos y eso hace que se incremente la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípidos o esteatosis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa y anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático. ⁽⁵⁾

La situación anterior, aunada a una menor actividad de la enzima lipoproteinlipasa con la consecuente disminución del metabolismo de quilomicrones, ocasiona la dislipidemia que aparece en la diabetes mellitus tipo 2, con incremento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad e incremento del número de partículas de lipoproteínas de baja densidad, por esto los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, suelen ser dislipidémicos a pesar de tener un control relativamente satisfactorio de la glucemia, sin embargo un control inadecuado de la hiperglucemia, agrava la dislipidemia debido principalmente a la inhibición de la actividad de la lipoproteinlipasa. ⁽²⁾

En la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuno y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa

ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes mellitus tipo 2, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. ⁽⁷⁾

La secreción de insulina y la sensibilidad a ella están relacionadas entre sí. En la diabetes mellitus tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinoresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio el defecto de secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa. La respuesta a otros secretagogos diferentes de la glucosa, como la arginina, está intacta. Finalmente el defecto en la secreción de insulina avanza a un estado de secreción de insulina francamente inadecuado. ⁽²⁾

Las razones del declive en la capacidad secretora de insulina en la diabetes mellitus tipo 2 aun no son claras; se supone que un segundo defecto genético superpuesto a la resistencia a la insulina lleva al fracaso de la célula beta. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es concentrado por la célula beta formando depósitos de fibrillas amiloides, que se encuentran en los islotes de pacientes diabéticos tipo 2 de larga evolución; sin embargo se ignora si estos depósitos son un defecto primario o secundario. ⁽²⁾

También el ambiente metabólico ejerce un efecto negativo sobre la función de la célula beta; la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función del islote pancreático, fenómeno conocido como toxicosis por glucosa y lleva a un empeoramiento de la hiperglucemia, la mejora en el control de la glicemia se acompaña con frecuencia de un mejor funcionamiento de la célula beta pancreática. La elevación de los ácidos grasos libres, lipotoxicosis, también empeora el funcionamiento del islote pancreático. Finalmente la masa absoluta de células beta, disminuye en personas con diabetes de larga evolución dando la característica de irreversibilidad en esta etapa de la enfermedad. ⁽⁵⁾

Más recientemente se han encontrado anomalías en el sistema de las incretinas, hormonas secretadas por el aparato gastrointestinal, representadas por el péptido parecido al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas alteraciones encontradas en los pacientes

con diabetes mellitus tipo 2, aun no se ha aclarado si constituyen un defecto primario o secundario. ⁽⁸⁾

El péptido parecido al glucagón tipo 1 (GLP-1), es producido por las células L en el íleon terminal y el colon en respuesta a la ingesta de glucosa principalmente, provoca la producción de insulina por estimulación directa de la célula beta, su vida media es de cinco minutos y se degrada rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 la producción de incretinas esta disminuida y la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-4 está aumentada, los estudios sugieren que las alteraciones en el sistema de las incretinas forman parte de las anomalías que contribuyen a la hiperglucemia postprandial y su acción durante el periodo de ayuno aun no se han dilucidado. ⁽⁸⁾

II.6 INSULINA HORMONA CLAVE EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La insulina es una hormona producida por la célula beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se secreta como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador aminoterminal, generando la proinsulina la cual esta emparentada con factores de crecimiento afines a la insulina I y II, que se unen débilmente al receptor de insulina. La escisión de un fragmento interno de 31 aminoácidos genera el péptido C y la insulina con sus dos cadenas, A de 21 aminoácidos y B de 30 aminoácidos unidas entre si por puentes de disulfuro. ⁽⁹⁾

El péptido C y la insulina son secretados de manera simultanea desde la célula beta pancreática, sin embargo el péptido C tiene una vida media más larga que la insulina y constituye un marcador útil en diferenciar la insulina exógena de la endógena en el estudio de la hipoglucemia. ⁽²⁾

La glucosa es el regulador esencial en la secreción de la insulina por la célula beta pancreática, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, neurotransmisores, péptidos gastrointestinales y diversos nutrientes. ⁽⁵⁾

Las concentraciones de glucosa que pasan de 70mg/dl estimulan la síntesis de insulina al intensificar la traducción y procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando ésta es introducida en la

célula beta por el transportador de glucosa GLUT-2. La fosforilación de glucosa por la glucosinasa, es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. ⁽⁶⁾

El metabolismo de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis, genera trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe la actividad de un canal de K⁺ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas, una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes como la sulfonilureas y el otro es una proteína de canal de K⁺ rectificadora hacia el interior conocida como Kir6.2. La inhibición del canal de K⁺ induce despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre canales de calcio, permitiendo la entrada de calcio en la célula y estimulando la secreción de insulina a través de la unión de los gránulos secretores a la membrana plasmática, en un fenómeno de exocitosis. ⁽⁵⁾

Se ha demostrado que la liberación de insulina requiere calcio, los gránulos maduros que contienen insulina se unen y se alinean a los microtúbulos que se contraen después de la exposición a concentraciones altas de calcio intracelular y por lo tanto arrojan los gránulos. ⁽¹⁰⁾

El AMP cíclico es otro modulador importante de la liberación de insulina, produciendo la salida de calcio mitocondrial. La glucosa induce directamente la formación de AMP cíclico, sin embargo muchos estímulos que no son glucosa se saben incrementan el AMP cíclico intracelular; pero las elevaciones de AMP cíclico no estimulan la liberación de insulina en ausencia de glucosa. ⁽¹⁰⁾

Las células neuroendocrinas de la vía gastrointestinal después de la ingestión de alimentos liberan incretinas y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagón. El péptido parecido al glucagón tipo 1 (GLP-1) que es la incretina más potente, estimula la secreción de insulina solamente cuando la glucemia rebasa el nivel de ayuno. Las incretinas actúan en la célula beta a través de un receptor de proteína G ubicado en la membrana plasmática, produciendo la formación de AMP cíclico. ⁽⁸⁾

La insulina endógena tiene una vida media de 3 a 5 minutos y se cataboliza por medio de insulinasas principalmente por hígado y riñón. El páncreas humano secreta alrededor de 40 a 50 UI de insulina por día, la concentración basal de insulina en humano tiene como promedio 10µU/ml. ⁽⁹⁾

La secreción de la insulina se lleva a cabo en dos fases después del estímulo de la glucosa. Cuando la concentración de glucosa en el sistema se incrementa súbitamente, tiene lugar una liberación de insulina inicial de breve acción, 10 minutos aproximadamente (fase temprana). Si las concentraciones de glucosa permanecen elevadas, la liberación de insulina gradualmente cae y después comienza a subir nuevamente hasta un valor estable en 80 a 150 minutos (fase tardía).⁽⁵⁾

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi el 50% se degrada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se fija en sus receptores de sus sitios diana. La insulina que se fija a su receptor, estimula la actividad intrínseca de la tirosinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares. Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina.⁽⁹⁾

La homeostasia de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periférica de este sustrato. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos de otras vías como la nerviosa, señales metabólicas y hormonas generan un control integrado del aporte y utilización de glucosa.⁽⁷⁾

Se han descrito al menos cinco transportadores facilitadores de glucosa, los cuales tienen diferente afinidad por ella.⁽⁶⁾

II.7 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

El diagnóstico de diabetes mellitus es relativamente fácil, sobre todo cuando se acompaña de los signos y síntomas característicos como son: poliuria, polidipsia, polifagia, visión borrosa, pérdida de peso, acantosis nigricans, sin embargo hay que sospecharlo en todo paciente obeso, y aun más si tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus.⁽¹¹⁾

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentará al momento del diagnóstico uno o varios síntomas y signos relacionados con las complicaciones tardías propias de la diabetes, entre ellos están dolor quemante, disestesias, ardor persistente de predominio nocturno, hipoalgesia, disminución de la sensibilidad a vibración, disminución de los reflejos, diarrea que alterna con estreñimiento, vejiga neurogénica, disminución de la agudeza visual, espuma en la orina, es importante identificarlos y realizar también diagnóstico oportuno de complicaciones. ⁽⁴⁾

Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial de diabetes mellitus tipo 2, sobre todo en aquellos sujetos en los que la enfermedad se detecta antes de los 30 años, que padecen otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, o pacientes con antecedentes que no pudieran orientar hacia causas secundarias de diabetes como la pancreatitis. ⁽³⁾

Los criterios para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus ya están bien establecidos, están basados en la concentración de glucosa en ayuno, en la que se presenta daño micro vascular y macro vascular, aunque está demostrado que incluso niveles superiores a 116mg/dl ya causan lesión endotelial, el punto de corte se estableció al demostrar que con niveles igual o superior a 126mg/dl el paciente presentará invariablemente complicaciones específicas de la diabetes mellitus. ⁽⁴⁾

Los criterios reconocidos actualmente para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus son una determinación de glucosa en ayuno superior a 126mg/dl, el ayuno se considera como aquel en el que el paciente no ha ingerido ningún alimento al menos durante 8 horas. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, la determinación de glucosa en ayuno para confirmar el diagnóstico o bien solicitar una prueba de tolerancia a la glucosa. Si el paciente obtuviera una cifra entre 100 y 125 mg/dl en alguna determinación de glucosa en ayuno se recomienda solicitar una prueba de tolerancia a la glucosa ya que hasta en el 39% de los pacientes se le diagnosticará diabetes después de la prueba. ⁽⁴⁾

Si el paciente presenta una cifra de 200mg/dl después de la ingesta de 75g de glucosa disueltos en agua, previo ayuno mínimo de 8 horas, también se realiza el diagnóstico de diabetes mellitus, esta prueba es conocida como prueba de

tolerancia a la glucosa, si el paciente presenta una cifra entre 140 y 199 mg/dl se dice que el paciente presenta intolerancia a la glucosa y deberá repetirse la prueba antes de descartar el diagnóstico de diabetes mellitus. ⁽⁴⁾

También se puede realizar el diagnóstico de diabetes mellitus con una determinación de glucosa en cualquier momento superior a 200mg/dl acompañado de síntomas característicos de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, pérdida de peso. ⁽³⁾

Actualmente la hemoglobina glucosilada Ac1 también es considerada como criterio para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus, una cifra de hemoglobina glucosilada igual o mayor 6.5% se considera diagnóstica. El punto de corte para realizar el diagnóstico se estableció al comprobar la correlación entre una hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6.5% y una glucemia superior a 200mg/dl en la prueba de tolerancia a la glucosa. ⁽⁴⁾

Para poder realizar el diagnóstico utilizando la hemoglobina glucosilada, esta prueba debe de estar certificada según la normatividad vigente del programa internacional de estandarización para hemoglobina glucosilada. La prueba de hemoglobina glucosilada no es válida en presencia de hemoglobinopatías, ciertos tipos de anemia, embarazo reciente, pérdida o transfusión sanguínea, neoplasias de la línea eritrocitaria. ⁽⁴⁾

Si un paciente presentara un determinación de glucosa en ayuno con hiperglucemia inequívoca pero en el test de hemoglobina glucosilada el resultado menor a 6.5%, aun así se establece el diagnóstico, en la situación contraria en la que el test de hemoglobina glucosilada es diagnóstico pero la determinación de glucosa en ayuno no, es valido hacer el diagnóstico de diabetes, sin embargo si se compara el resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa con el test de hemoglobina glucosilada siempre debe haber una correlación entre ambos, en caso contrario siempre debe pensarse en un error de laboratorio y repetir las pruebas. ⁽⁴⁾

II.8 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS.

Actualmente las metas del tratamiento que se deben alcanzar en todos los pacientes con diabetes mellitus son: concentración de glucosa en ayuno inferior a 130mg/dl, concentración de glucosa posprandial, que se define como aquella determinación de glucosa que se realiza a las 2 horas de comenzado a ingerir alimento inferior a 180mg/dl, y hemoglobina glucosilada inferior a 7% y lo más cercano a 6.5% como se pueda lograr sin que aparezca hipoglucemia. ⁽³⁾

La más estudiada de estas metas de tratamiento es la hemoglobina glucosilada sin embargo no se puede dejar de lado las otras metas pues, afectan directamente el porcentaje de hemoglobina glucosilada. ⁽⁴⁾

Está bien establecido que el riesgo de desarrollar complicaciones micro vasculares y macro vasculares esta relacionado con los niveles de la hemoglobina glucosilada y terapéutica enfocada a alcanzar las metas de control. Se ha comprobado que una disminución de 7.9% a 7.0% en la hemoglobina glucosilada reduce el riesgo de complicaciones micro vasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía), y un riesgo de tan solo el 0.6% en los niveles de hemoglobina glucosilada reducen el riesgo de enfermedad vascular en el seguimiento de los pacientes a 10 años. ⁽³⁾

En un principio estos beneficios fueron atribuidos a la combinación de metformina con sulfonilureas e insulina, sin embargo ya esta demostrando que alcanzar las metas de control con cualquier terapéutica acarrea los mismos beneficios. ⁽¹²⁾

En un análisis prospectivo observacional (UKPDS35) en el que se dio seguimiento a diez años a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se demostró que la reducción del 1% de la hemoglobina glucosilada disminuía en un 37% el riesgo de complicaciones microvasculares, en un 43% el riesgo de enfermedad vascular, 14% el riesgo de infarto agudo al miocardio y 12% el riesgo de evento vascular cerebral, además de disminuir en 21% la mortalidad relacionada con diabetes. ⁽³⁾

La individualización de la meta de hemoglobina glucosilada es importante, en pacientes jóvenes sin complicaciones, lo ideal seria una hemoglobina glucosilada inferior a 6.5% y tan cercana a 6% como sea posible, en pacientes ancianos, con comorbilidades o con tendencia a la hipoglucemia, el objetivo ideal seria una

hemoglobina glucosilada entre 7% y 7.5% y tan cercana a 6.5% como sea posible sin que aparezcan síntomas de hipoglucemia. ⁽⁴⁾

Otras metas que se deben alcanzar en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 son: niveles de colesterol LDL en ayuno menor a 100mg/dl y menor a 70mg/dl en pacientes con enfermedad vascular, colesterol HDL mayor de 40mg/dl en pacientes masculinos y mayor de 50mg/dl en paciente femenino, concentración de triglicéridos en ayuno inferior a 150mg/dl y un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9. ⁽¹²⁾

Aquellos pacientes con mal control lipídico, se ha demostrado tienen un riesgo similar de enfermedad cardiovascular similar a aquellos pacientes con mal control glucémico, a pesar de que el pacientes con dislipidemia alcance las metas de control glucémico. ⁽³⁾

Es importante recalcar que el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debe ser multidisciplinario; es esencial para alcanzar las metas de control, el paciente diabético debe ser capacitado constantemente en el manejo de su enfermedad, aquellos pacientes que reciben educación continua, logran un mejor control glucémico a corto plazo que aquellos que no la tienen, sin embargo este beneficio desaparece entre uno a tres meses de que el paciente dejó de recibir capacitación sobre el control de su enfermedad. ⁽¹²⁾

II.9 TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La elección del fármaco hipoglucemiante que se utilizará en el paciente, se individualizará en cada caso, tomando en cuenta el estado metabólico del paciente, la presencia de comorbilidades, la edad del paciente, la tendencia a la hipoglucemia, la tolerancia del paciente a efectos adversos, la accesibilidad al medicamento. ⁽⁵⁾

Actualmente existe un consenso internacional, que establece la terapéutica a seguir en relación en a los niveles de hemoglobina glucosilada, estos estándares son propuestos por la Asociación Americana de Diabetes mellitus y el Consejo Europeo de Diabetes mellitus, y en nuestro medios han sido aceptados por la

Sociedad de Diabetes y endocrinología de América Latina y el Colegio Mexicano de Nutrición y Endocrinología. ⁽⁴⁾

Se recomienda que niveles de hemoglobina glucosilada menores a 6.5%, las modificaciones en el estilo de vida, son una buena terapéutica inicial, para niveles entre 6.5% y 7.5 % la monoterapia con metformina es la terapéutica seguir, niveles de hemoglobina glucosilada entre 7.6% y 9% esta indicada la asociación de metformina y algún otro agente hipoglucemiante, niveles de hemoglobina glucosilada superiores a 9%, el uso de insulina debe ser el tratamiento de primera elección. ⁽³⁾

En años anteriores se consideraba que la monoterapia con hipoglucemiantes orales, debería basarse en el índice de masa corporal, con índice de masa corporal inferior a 23 kg/m² la primera elección era las sulfonilureas y con índice de masa corporal superior a 23 kg/m² se debía utilizar metformina. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen cierto grado de resistencia a la insulina, ya sea de origen genético (por ejemplo defectos en el receptor de insulina) o de origen ambiental (por ejemplo obesidad), por lo que el tratamiento con monoterapia deberá ser la metformina como primera elección, siempre que esto sea posible. ⁽⁴⁾

La combinación de metformina con otro agente hipoglucemiante debe ser la primera elección para el tratamiento de pacientes diabéticos que requieran el uso de dos fármacos hipoglucemiantes. El uso de metformina con sulfonilureas, tiazolidinedionas, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4, son terapias recomendadas para el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. La combinación de metformina con sulfonilureas es la terapéutica que cuenta con la mayor cantidad de evidencia, en el beneficio que aporta en la reducción de la hemoglobina glucosilada, y por lo tanto la más validada, aun así el uso de metformina con cualquiera de las otros fármacos hipoglucemiantes son terapias también validas y recomendadas. ⁽³⁾

La monoterapia con sulfonilureas ha demostrado una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada entre 1 y 2%, frente a la terapia con agonistas del receptor del GLP-1 o los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4, con una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada entre 0.5 y 0.8%, sin

embargo podría tener mayor beneficio al usarlos conjuntamente con metformina sobre todo en pacientes obesos. ⁽⁴⁾

II.10 TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DPP4.

En los últimos años se ha implementado un nuevo tratamiento involucrado en el mecanismo de fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, el cual es enfocado en el déficit de producción y/o acción de las incretinas. Las incretinas son un grupo de entero hormonas involucradas en la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes, el GLP1 (Glucagón-like-peptid-1) y GIP (poli péptido insulino trópico glucosa dependiente), son unas de las principales incretinas descubiertas hasta hoy, ambas también ejercen efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos, ambas incretinas son degradadas por la dipeptidil peptidasa- 4 (DPP-4), hoy en día nuevas drogas como los incretinomiméticos y los inhibidores DPP-4 presentan una terapéutica prometedora para la Diabetes Mellitus Tipo 2. ⁽¹³⁾

Antecedentes históricos.

Varias publicaciones entre 1906 y 1935 comunicaron el efecto del extracto de un producto duodenal, que ingerido o inyectado disminuía los niveles de glucosa en animales como en humanos, en 1932 se introduce el término incretina para una sustancia segregada por la mucosa intestinal para disminuir la glucemia. ⁽¹³⁾

En 1964, con el desarrollo de nuevos métodos de purificación y de inmunoensayo, se recobró el interés por las enterohormonas capaces de incrementar la secreción de insulina. Y se comprobó que una sobrecarga oral de glucosa producía una secreción de insulina significativamente mayor que la producida por una sobrecarga endovenosa de glucosa, esta hipótesis fue publicada por varios autores simultáneamente que aproximadamente el 50% de la insulina secretada luego de la sobrecarga oral de glucosa, es liberada por factores gastrointestinales independientes de la glucosa. ⁽¹³⁾

Farmacodinamia

La enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), es una Serino proteasa cuyo inhibición da por resultado incremento considerable de GLP1 y GIP, la DPP-4 pertenece a una amplia familia de peptidasas, con diversas funciones biológicas, entre las que figuran: DPP-8, DPP-9, la proteína de activación de fibroblastos (FAP), QPP (Quiescent proline peptidase), la aminopeptidasa P, prolidasa, la inhibición farmacológica de algunas de estas enzimas (en especial DPP-8 y DPP-9), ha demostrado toxicidad en estudios experimentales, pero estos efectos no se encontraban cuando se inhibía selectivamente la DPP-4, entre los efectos preclínicos relacionados con inhibidores DPP8/9, figuran; alteraciones en la función de los linfocitos T, reticulocitopenia, trombocitopenia, esplenomegalia y alopecia en ratas y diarrea sanguinolenta en perros, por ello la selectividad de los inhibidores DPP-4 es un aspecto farmacodinámico de enorme importancia para elegir su indicación terapéutica. ⁽¹⁴⁾

De los agentes actualmente en el mercado, la linagliptina muestra la mayor selectividad farmacodinamia por la DPP-4, con una concentración inhibitoria de 50 (CI50), para la DPP4 de 18Nm, versus una CI50 cercana a los 48,000 Nm para la DPP-8 y una CI50 de 100,000 nm para la DPP-9, es decir es 32 a 250 veces más selectiva para DPP-4 que para DPP-8/9. De acuerdo con lo demostrado hasta el momento, los inhibidores DPP-4 no afectan la célula T, ni inducen modificaciones inmunológicas de relevancia. ⁽¹⁵⁾

Inhibición enzimática, dosis, duración y dependencia.

En estudios, los ratones obesos, una inhibición DPP-4 mayor del 80%, de su actividad normal eleva dos a tres veces los niveles postprandiales de GLP-1. Los datos de ensayos clínicos confirman esta relación en humanos, los inhibidores DPP-4 actualmente disponibles (linagliptina y vildagliptina), reducen la actividad enzimática de manera dosis dependiente. ⁽¹⁶⁾

La duración de la acción inhibitoria (que guarda correlación con la duración del efecto clínico de los agentes disponibles), parece deberse a dos factores

importantes; 1) la vida media del fármaco; 2) la naturaleza de la interacción del fármaco con la enzima, la vida media de la linagliptina es mayor que la vildagliptina (vida media terminal de 20-24 horas para linagliptina versus 2-3 horas para vildagliptina).⁽¹⁶⁾

Propiedades farmacológicas

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4, una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GIP (poli péptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas, en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática.⁽¹⁷⁾

La linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretinas activas. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad in vitro de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.⁽¹⁷⁾

Eficacia y seguridad clínica.

Para evaluar la eficacia y la seguridad, se realizaron 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados en los que tomaron parte 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, de los que 3.319 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios incluyeron 929 pacientes de 65 años y mayores que tomaban linagliptina. También

hubo 1.238 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaban linagliptina. La linagliptina una vez al día, produjo mejoras clínicamente significativas en el control glucémico, sin cambios clínicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones en la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal e índice de masa corporal (IMC). Se asoció un nivel basal más alto de la HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA1c entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los de raza blanca (0,5 %) en el conjunto de los ensayos. ⁽¹⁸⁾

Tipos de Inhibidores DPP-IV. ⁽¹⁶⁾

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)
Sitagliptina	Januvia Tesavel Xelevia	100 mg (28 y 56 comp)	100	100	24
Vildagliptina	Galvus Xiliarx	50 mg (28 56 comp.)	50	100	12
Saxagliptina	Onglyza	5 mg (30 comp.)	5	5	24
Linagliptina	Trajenta	5 mg (28 comp.)	5	5	24

Linagliptina en monoterapia para pacientes que no cumplen los requisitos para metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg de linagliptina una vez al día produjo una mejora significativa en la HbA1c (cambio de -0,69 % en comparación con placebo).⁽¹⁹⁾

En pacientes con un nivel basal de HbA1c de aproximadamente un 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas, en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.⁽¹⁹⁾

También se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal, en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA1c de 8,09 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar al placebo.⁽²⁰⁾

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas, en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.⁽²⁰⁾

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina y sulfonilureas

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c (un cambio de -0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8,14 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa postprandial (GPP) de los pacientes a las 2 horas, en comparación con placebo. ⁽²¹⁾

Datos de 24 meses de linagliptina, añadida a metformina en comparación con glimepirida

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) con una diferencia media de tratamiento del 0,20 % (97,5 % IC: 0,09, 0,299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1 %). ⁽²¹⁾

Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes tratados con glimepirida (-1,39 frente a + 1,29 kg). ⁽²¹⁾

La eficacia y seguridad de la linagliptina también se evaluaron en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal grave en un estudio doble ciego frente a placebo de 12 semanas de duración, durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables. La mayoría de los pacientes (80,5 %) recibieron insulina como terapia de base, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como sulfonilurea, glinida y pioglitazona. Hubo un

período adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de dosis en los tratamientos antidiabéticos de base. ⁽²⁰⁾

La linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA1c (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA1c sobre el placebo fue de -0,72 % tras 52 semanas. ⁽¹⁸⁾

El peso corporal no fue significativamente diferente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina, fue mayor que la observada en el placebo, debido a un aumento de episodios hipoglucémicos asintomáticos. No hubo ninguna diferencia entre grupos en acontecimientos hipoglucémicos graves. ⁽¹⁷⁾

Riesgo cardiovascular.

En un meta análisis prospectivo y pre-especificado de episodios cardiovasculares adjudicados de manera independiente en 8 estudios clínicos de fase III (variando de 18 semanas a 12 meses de duración), con 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio principal de valoración: la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados y al placebo. En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los comparadores. Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo cardiovascular, pero el número de acontecimientos en los ensayos clínicos fue bajo, lo que imposibilita conclusiones en firme. ⁽¹⁷⁾

Datos preclínicos sobre seguridad

A dosis repetidas de linagliptina de más de 300 veces la exposición humana, los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, tiroides y órganos linfoides a más de 1.500 veces la exposición

humana. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. ⁽¹⁵⁾

En monos, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición humana. A más de 100 veces la exposición humana, el resultado más frecuente en estos monos fue irritación del estómago. La linagliptina y su principal metabolito no mostraron potencial genotóxico. Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. ⁽¹⁵⁾

No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfoma maligno solo en ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento pero causada por una incidencia previa altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y la teratogénesis en ratas se estableció en > 900 veces la exposición humana. El NOAEL para la toxicidad materna, embriofetal y sobre la descendencia en ratas fue de 49 veces la exposición humana. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a > 1000 veces la exposición humana. Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la exposición humana para la toxicidad embriofetal en conejos y para la toxicidad materna el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por tanto, se considera poco probable que la linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas. ⁽²⁰⁾

II.11 METFORMINA.

Historia

La historia de la biguanidas data de los tiempos medievales, cuando la leguminosa “galega officinalis”, fue usada como un hipoglucemiante en Europa, el ingrediente activo de este antecesor de la metformina fue la galegina o guanidina isoamilina,

sin embargo, no fue hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa. Subsecuentemente tres derivados de la guanidina fueron identificados, monoguanidina, diguanidinas, y biguanidas. En la siguiente década se demostró la toxicidad de las monoguanidina y el uso clínico para las diguanidas. Entre 1950 y 1960 se comenzaron a utilizar tres agentes para el uso clínico la fenformina, buformina y metformina. Si bien su mecanismo de acción no fue bien entendido, la fenformina se volvió muy popular en 1970, hasta que se encontraron reportes de ácidos láctica y se retiró del mercado, en Estados Unidos, Canadá y Alemania, entre 1976 y 1978. La metformina probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años, sin embargo no fue hasta 1995, que se introdujo en EUA y fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration).⁽²²⁾

Durante todo este tiempo se realizaron, avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus y la descripción del síndrome de resistencia a la insulina, así como una relación de este con la mortalidad cardiovascular, que hoy es reconocida como la causa más importante en el paciente diabético, lo que produjo la necesidad de contar con medicamentos que actuaran directamente contra esta resistencia.⁽²⁾

La metformina es uno de los tratamientos que se prescriben para controlar la resistencia a la insulina. Este fármaco es una biguanida que se administra desde hace 42 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y desde hace 11 años para el síndrome de ovario poliquístico. Su actividad hipoglucémica se debe principalmente al mecanismo de acción en los sitios extra pancreáticos; potencializa los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa al interior de la célula (aumenta la oxidación e incorporación de glucógeno). En el hígado, también actúa por incremento de la sensibilidad a la insulina, la metformina inhibe la gluconeogénesis y reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción de la glucosa en el sistema gastrointestinal. Estas propiedades significan que la acción del fármaco depende

de la coexistencia de insulina plasmática. La metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos por sus efectos en el descenso de la glucosa. Los triglicéridos y el colesterol también se reducen, disminuye el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina de los pacientes. Su vida media es de 1.5 a 3 horas. En 20% de las pacientes se manifiestan efectos adversos, principalmente gastrointestinales, como: anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea. ⁽²³⁾

La metformina produce acidosis láctica en menor proporción que fenformina. Estos medicamentos se contraindican en pacientes con insuficiencia renal, hepática, cardio- respiratoria, alcoholismo y edad avanzada. ⁽⁹⁾

La administración de metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y menor secreción de la misma. En mujeres obesas con hiperinsulinemia y ovarios poliquísticos se ha comprobado la disminución de la actividad androgénica. Cuando desciende la concentración de testosterona sérica, por disminución de su síntesis, aumentan las globulinas transportadoras de hormonas sexuales. La prescripción de metformina, como tratamiento único durante tres a seis meses, disminuye el hirsutismo, resistencia a la insulina y regula los ciclos menstruales en 60 a 70% de los casos (independientemente del índice de masa corporal). Otros estudios reportan, después de seis meses de tratamiento, disminución en la concentración de hormona luteinizante y en el índice de masa corporal e índice cintura-cadera. ⁽⁹⁾

Mecanismo de acción:

Aunque el mecanismo de acción de la metformina no está completamente determinado, se cree que su principal efecto en la diabetes de tipo 2 es la disminución de la gluconeogénesis hepática. Además, la metformina mejora la utilización de la glucosa en músculo esquelético y en tejido adiposo aumentando el transporte de la glucosa en la membrana celular. Esto puede ser debido a una mejor fijación de la insulina a sus receptores ya que la metformina no es eficaz en los diabéticos en lo que no existe una cierta secreción residual de insulina. La

disminución de la absorción intestinal de la glucosa sólo ha sido observada en animales. ⁽⁹⁾

A diferencia de las sulfonilureas, la metformina prácticamente no ocasiona hipoglucemia ya que no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina. Esta propiedad de no aumentar los niveles de insulina es importante en el tratamiento de los diabéticos obesos con diabetes no insulino-dependiente. ⁽¹⁰⁾

La metformina origina una disminución del 10-20% en la oxidación de los ácidos grasos y un ligero aumento en la oxidación de la glucosa. A diferencia de la fenformina (la primera biguanina introducida en la clínica) la metformina no inhibe la oxidación mitocondrial de lactato a menos que las concentraciones plasmáticas sean excesivas (por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal o situaciones de hipoxia). ⁽⁹⁾

Desde el punto de vista clínico, la metformina reduce la hiperglucemia en ayunas y post-prandial. La disminución de la glucosa en ayunas es del 25-30%. Tampoco ocasiona un aumento de peso y, de hecho, puede causar una modesta pérdida de peso debido a un efecto anoréxico inducido por el fármaco. La metformina también reduce las LDLs plasmáticas reduciendo ligeramente los triglicéridos y el colesterol. ⁽⁹⁾

Farmacocinética

La absorción intestinal de metformina puede extenderse alrededor de 6 horas, la concentración máxima en plasma en condiciones estables después de una dosis oral se alcanza entre los 27 a 48 minutos con un promedio de 40 ± 5.3 minutos y va de 2 a 4 ml. La vida media plasmática es de 25 a 26 horas con un promedio de 18 ± 0.6 horas. La unión a proteínas plasmáticas es prácticamente nula. Su biodisponibilidad a dosis terapéuticas alcanza de 50 a 60%. Se biotransforma muy poco, su metabolito principal es la hidroximetilbiguanida (hidroxilación) y esto sucede en el hígado a nivel microsomal. Se excreta principalmente por los riñones (90%), la eliminación de este fármaco en sujetos sanos y en pacientes diabéticos

con función renal normal es alrededor de 4 veces la eliminación de la creatinina, lo cual sugiere que la activa secreción tubular es un mecanismo importante de eliminación. Este fármaco también se elimina por las glándulas salivales. ⁽⁹⁾

II.12 GLIBENCLAMIDA.

Historia

El descubrimiento de las sulfonilureas fue, como el de otros tantos fármacos, accidental. En 1942, Janbon, de la Clínica de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de Montpellier, estudiando una sulfamida, la RP 2254, en el tratamiento de la fiebre tifoidea observó crisis convulsivas en algunos de sus pacientes, en particular en aquellos que se encontraban más desnutridos. ⁽¹⁰⁾

Estas convulsiones fueron consideradas por un colega de Janbon, Auguste Loubatières, similares a las que el obtenía al inducir severas hipoglucemias con altas concentraciones de insulina. Esta hipótesis de unos efectos hipoglucemiantes de la RP-2254 fue rápidamente comprobada en perros y ratas con diabetes inducida por aloxano, en los que administración del producto reducían los niveles plasmáticos de glucosa. Estos efectos hipoglucemiantes no eran observados en perros diabéticos por pancreatectomía. ⁽¹⁰⁾

Las primeras pruebas en humanos mostraron que la RP 2254 reducía los niveles de glucosa en diabéticas de la tercera edad, mientras que era inefectiva en diabéticos más jóvenes. ⁽¹⁰⁾

Estos y otros estudios condujeron a Loubatières a proponer que el mecanismo de acción de esta sulfonilurea era a través de una estimulación de la secreción de insulina por la célula pancreática y a sugerir que este tipo de fármacos podía ser útil en el tratamiento de diabetes debida a una insuficiencia en la secreción de insulina. ⁽¹⁰⁾

Desde estas primeras observaciones un buen número de sulfonilureas de primera y segunda generación han sido sintetizadas y hoy día, una media docena tienen una amplia utilización clínica en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. ⁽²⁴⁾

A principios de los 80s se descubrió que la acción de las sulfonilureas se debe a la ocupación de un receptor de la membrana de la célula beta, el SUR1. La tolbutamida, perteneciente a la primera generación de las sulfonilureas muestra una baja afinidad hacia este receptor, mientras que la glibenclamida, glipizida y otras sulfonilureas de la segunda generación tienen una elevada afinidad. ⁽²⁴⁾

La Glibenclamida es un derivado de las sulfonilureas, la cual se utiliza como agente hipoglucemiante o antidiabético, acompañado de una dieta adecuada. Se puede asociar a otros hipoglucemiantes como la metformina, especialmente en aquellos pacientes diabéticos tipo II que no logran controlar su glucemia a pesar de la dieta, el ejercicio y la toma de un hipoglucemiante oral, situación frecuente en pacientes con una larga historia de esta enfermedad. ⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción

La unión de las sulfonilureas al receptor SUR1 reduce la actividad de un tipo de canales de potasio existentes en la membrana de la célula beta, ATP dependientes. Estos canales de K^+ -ATP-dependientes (K_{ATP}), inicialmente descubiertos en el corazón han sido posteriormente identificados en otros tejidos como las células beta pancreáticas. Cuando la proporción ATP/ADP aumenta, este canal se cierra y, contrariamente, la disminución de la proporción ATP/ADP ocasiona la apertura del canal, de forma que se regulan una serie de funciones fisiológicas como son la excitabilidad de las neuronas, la secreción de hormonas y la cito protección. ⁽²⁴⁾

En las células beta pancreáticas, los canales K_{ATP} juegan un papel muy importante en la regulación de la secreción de insulina inducida por las concentraciones de glucosa. La glucosa es transportada a las células beta mediante una proteína transportadora de glucosa, la GLUT2 y el subsecuente metabolismo de la glucosa

produce ATP. El aumento de la razón ATP/ADP cierra el canal potásico, impidiendo la salida del K^+ de la célula y, por consiguiente, induciendo la despolarización de la membrana celular. ⁽²⁴⁾

Esta despolarización, a su vez, induce la apertura de los canales de calcio operados por voltaje, entrando el Ca^{++} en la célula y aumentando la concentración de calcio intracelular. El aumento de $[Ca^{++}]$ pone en marcha el mecanismo de exocitosis de los gránulos de insulina. ⁽¹⁰⁾

La unión de las sulfonilureas al receptor SUR1 cierra el canal de potasio K_{ATP} estimulando la secreción de insulina. ⁽¹⁰⁾

La glibenclamida produce una disminución de la glucemia sólo en aquellos pacientes capaces de sintetizar insulina y es inefectiva en ausencia de funcionamiento de las células beta; no influye en la producción de insulina por las células beta, pero parece potenciar su liberación desde estas células pancreáticas. En pacientes diabéticos e individuos sanos las concentraciones plasmáticas de insulina se incrementan a los 15-60 minutos y alcanzan un máximo entre la 1-2 horas, el incremento en la concentración de la insulina en plasma puede persistir hasta por 24 horas. ⁽¹⁰⁾

Produce efecto diurético al incrementar el aclaramiento renal del agua libre, pero el mecanismo es desconocido, se ha sugerido que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo renal proximal o la reabsorción de agua en el túbulo renal distal (no vasopresina dependiente). ⁽⁹⁾

Farmacocinética

Tras la administración de una dosis de 5 mg, la glibenclamida se absorbe rápidamente, alcanzándose la concentración máxima de 140-350 ng/ml a las 2-4 horas. Los efectos aparecen a los 15-60 minutos, siendo máximos al cabo de 1-2 horas y se pueden prolongar hasta 16-24 horas. La glibenclamida se une fuertemente a proteínas plasmáticas (99%) y se distribuye ampliamente por todos los tejidos. La glibenclamida es la sulfonilurea con mayor afinidad por las proteínas, y su unión parece ser por enlaces no iónicos,

por lo que es menos probable que sea desplazada de las proteínas por otros fármacos. La glibenclamida atraviesa la placenta. ⁽⁹⁾

Se metaboliza casi por completo en el hígado, dando lugar a metabolitos prácticamente inactivos como la 4-trans-hidroxi-glibenclamida. ⁽⁹⁾

Los metabolitos se eliminan por orina (50%) y por bilis a las heces (50%). La semivida de eliminación de la glibenclamida es de 1.4-1.8 horas, y la de sus metabolitos de hasta 10 horas. ⁽⁹⁾

Se ha comprobado que al administrar glibenclamida a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 5 ml/minuto), la semivida de eliminación de la glibenclamida era de 11 horas, frente a las 2-5 horas de los pacientes con depuración de creatinina entre 29-131 ml/minuto. ⁽²⁴⁾

En la insuficiencia hepática: Se produce un aumento de la semivida plasmática de la glibenclamida. ⁽²⁴⁾

Se iniciará el tratamiento con una dosis de 2.5 mg/24 horas. Tras 7 días de tratamiento, se ajustará la dosis en función de la glucemia, a razón de 2.5 mg a intervalos semanales, hasta alcanzar los niveles de glucemia normales. La dosis de mantenimiento oscila entre 2.5-10 mg/24 horas. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/24 horas. ⁽⁵⁾

Se puede presentar reacciones semejantes a las del disulfiram cuando se ingiere alcohol. Se puede presentar fotosensibilidad. En caso de embarazo y lactancia, el médico debe evaluar la relación riesgo/beneficio de su prescripción durante estos períodos pero se recomienda la sustitución por insulina. Puede alcanzar la leche materna. ⁽²⁴⁾

Los pacientes geriátricos son más sensibles a los efectos de la glibenclamida, dado que se reduce el metabolismo y la excreción, por lo cual es preferible evitar los hipoglucemiantes orales de acción prolongada. Se debe tener un control en forma periódica de la glicemia preprandial y posprandial. Se puede presentar hipoglucemia por lo cual debe instruirse al paciente y su familia. Se debe realizar un balance riesgo beneficio y control estricto en pacientes con insuficiencia renal, hepática o suprarrenal, debilidad general, malnutrición, náuseas, vómitos, insuficiencia hipofisaria y disfunción tiroidea. ⁽²⁴⁾

Se puede presentar hipoglucemia la cual ocasionalmente puede ser fatal, acompañada de signos y síntomas como son: ansiedad, escalofríos, confusión, piel pálida y fría, somnolencia, taquicardia, cefaleas, náuseas, agitación, nerviosismo, cansancio o debilidad no habituales. Esta puede ocurrir por dosis excesivas u otros factores entre los cuales se incluyen el ejercicio sin adecuada ingesta calórica, asociada a otros hipoglucemiantes, insuficiencia renal y hepática, pacientes debilitados, mal nutridos o ancianos, pacientes que reciben otros productos como los agentes beta bloqueadores adrenérgicos; esta situación requiere de un tratamiento rápido, la glibenclamida debido a su prolongado efecto parece que causa severas hipoglucemias más a menudo que otras sulfonilureas de corta duración. Se puede presentar incremento en el peso. ⁽²⁴⁾

Entre el 1 y 2% de los pacientes, se presenta náuseas, dispepsia y pirosis, los cuales parecen dosis relacionados. La ictericia colestásica acompañada de elevación de las aminotransferasas séricas, se puede presentar raramente y es indicativo de discontinuar el producto. Se puede presentar alrededor del 1,5% de los pacientes, urticaria, prurito, eritema, rash cutáneo y erupciones maculopapulares o morbiliformes; se debe suspender el producto si estos síntomas persisten con el uso del fármaco. ⁽⁹⁾

Se puede presentar muy raramente leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica, igualmente se han presentado casos de púrpura trombocitopénica. La glibenclamida ha sido asociada con ataques agudos de porfiria por lo cual es considerada no segura en pacientes con esta patología. ⁽⁹⁾

II.13 EFICIENCIA.

La palabra eficiencia proviene del latín *efficientia* que en español quiere decir: acción, fuerza, producción. Se define como la capacidad de disponer de alguien o de algo para conseguir un objetivo determinado con uso racional de los medios para alcanzar el objetivo predeterminado (es decir, cumplir un objetivo con el mínimo de recursos disponibles y tiempo).

No debe confundirse con eficacia que es la capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea tras la realización de una acción. ⁽²⁵⁾

En general, la combinación de eficacia y eficiencia supone la forma ideal de cumplir con un objetivo, meta, o una acción. ⁽²⁵⁾

Comparando la eficiencia de dos tipos fármacos para alcanzar cierto efecto, se diría que el fármaco más eficiente es aquel que consigue el objetivo utilizando la menor cantidad de recursos por ejemplo: cantidad de medicamento y tiempo utilizando el medicamento.

En el caso de la combinación de metformina-glibenclamida comparada con metformina-linagliptina para alcanzar las metas de control glucémico (hemoglobina glucosilada Ac1, concentración de glucosa en ayuno, concentración de glucosa posprandial) la combinación más eficiente sería aquella que logrará las metas de control glucémico utilizando la menor dosis de medicamento. De lo anterior podemos deducir que al comparar durante un determinado periodo de tiempo ambas combinaciones de hipoglucemiantes se podrían alcanzar tres resultados posibles. El primero podría resultar que con ninguna de las combinaciones de fármacos se alcancen las metas de control glucémico, entonces ninguna combinación resultaría eficaz y por lo tanto tampoco eficiente, el segundo resultado esperado sería que con ambas combinaciones de fármacos se alcancen las metas de control glucémico resultando ambas eficaces por lo tanto la más eficiente sería aquella que logró el resultado utilizando la menor cantidad de medicamento, el ultimo resultado que se podría obtener sería en el que solo una de las combinaciones de fármacos logró las metas de control glucémico y por lo tanto esta sería la más eficaz y también más eficiente.

En el caso del estudio a realizar solo mediremos la hemoglobina glucosilada Ac1 y la concentración de glucosa en ayuno como variables para determinar la eficiencia de ambas combinaciones de fármacos.

III. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.

¿Es más eficiente la terapia combinada de metformina-glibenclamida que la terapia con metformina-linagliptina para alcanzar las metas de control glucémico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2?

En México se estima que el 85 % de los pacientes diabéticos son tratados con la terapia con algún hipoglucemiante o la combinación de 2 o más. Sin embargo se calcula que el 95% de los pacientes no alcanzan las metas de control glucémico. (12)

Se define como metas de control glucémico, aquellos parámetros que modificándolos influyen directamente en la disminución de la incidencia de complicaciones micro vasculares y macro vasculares, disminución del riesgo cardiovascular y aumento de la esperanza de vida. (4)

La asociación Americana de Diabetes y el Consejo Europeo para el Manejo de la Diabetes mellitus en su actualización 2012, establece como metas de control glucémico, una hemoglobina glucosilada Ac1 menor a 7% y lo más cercano a 6% como se pueda lograr, una concentración de glucosa preprandial, definida esta como aquella obtenida con mínimo 8 horas de ayuno, inferior a 130mg/dl, y finalmente glucosa posprandial, definida como aquella que se obtiene dos horas después de haber ingerido alimentos, inferior a 180mg/dl. (4)

Actualmente existe toda una gama de distintos tratamientos para el control de la diabetes mellitus, sin embargo para la elección del tratamiento que se utilizará con cada paciente, el médico debe usar lineamientos sencillos pero bien validados para hacer su elección, el más efectivo y que cumple con estas características es el nivel de hemoglobina glucosilada Ac1, se recomienda que en niveles inferiores o iguales a 7.5 % se debería usar monoterapia con algún hipoglucemiante, de 7.6 % a 9%, terapia combinada con dos hipoglucemiantes, y superiores a 9%, la insulinización del paciente debería ser prioridad. Actualmente las terapias mejor estudiadas son el uso de biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas, agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la enzima DPP-4, así como también el uso de las diferentes variedades insulina. (3)

Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes se encuentran en parámetros de hemoglobina glucosilada Ac1 entre 7.6% y 9%, nos enfrentamos al problema de que combinación de hipoglucemiantes elegir, en algunos casos la elección es sencilla tomando en cuenta efectos adversos, costos, o comorbilidades del paciente, en otros casos la elección no es tan simple. ⁽¹²⁾

Actualmente las terapia con metformina-glibenclamida es tan válida como la terapia de metformina-linagliptina, no hay pruebas concluyentes de la superioridad de alguna sobre la otra, y sin embargo la monoterapia con glibenclamida por si sola se ha comprobado disminuye en promedio la hemoglobina glucosilada Ac1 en 1-2% mientras que la monoterapia con linagliptina solo ha demostrado reducciones de 0.8 a 1.5% de la hemoglobina glucosilada Ac1 , por lo que en teoría la combinación de metformina-glibenclamida debería ser superior a la combinación metformina-linagliptina. ⁽³⁾

Con lo anterior podemos concluir que lo más sencillo sería manejar a todos los pacientes con combinación metformina.-glibenclamida pues con esta se lograría reducciones mas significativas en los niveles de hemoglobina glucosilada, que con la asociación metformina-linagliptina, sin embargo esto no está comprobado y ambas terapias pueden ser manejadas como elecciones eficaces en el tratamiento de la diabetes, por lo que nuestra elección debería basarse entonces en aquella terapia a la cual el paciente tenga mejor apego, mayor accesibilidad en cuanto a costo, sin dejar a un lado por supuesto el alcance de las metas de control glucémico.

Por lo tanto si demostramos que, ambas combinaciones de hipoglucemiantes orales son iguales de eficaces para lograr las metas de control glucémico del paciente diabético, entonces dado la menor cantidad de efectos adversos la terapia metformina-linagliptina debería ser de primera elección sobre la combinación glibenclamida-metformina, ya que resulta la más eficiente.

IV. JUSTIFICACIÓN.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa, que produce en el paciente que la padece una serie de complicaciones tanto, micro vasculares como macro vasculares que derivan en disminución de la calidad de vida del paciente y aumento en el costo de su atención. Además la diabetes por si misma representa un factor de riesgo para la disminución de la esperanza de vida, resultando incluso superior al tabaquismo y a la hipertensión, en promedio un paciente diabético mal controlado tendrá una esperanza de vida de 6 años menor comparado con un paciente en adecuado control metabólico. ⁽²⁶⁾

Incluso la diabetes mellitus aumenta por si misma el riesgo de morir por otras causas, todos los pacientes diabéticos tienen 2.32 veces más riesgo de morir por cáncer, 1.73 veces más riesgo de morir de causas cardiovasculares, y de 1.62 a 1.85 veces más riesgo de morir comparados con pacientes sanos, y aun no hay estudios que hayan estimado el riesgo para pacientes diabéticos mal controlados.

Cabe resaltar que las metas de control glucémico se han modificado poco en varios años, sin embargo ya está bien comprobado su impacto en la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con diabetes mellitus. ⁽²⁶⁾ Una reducción de 1% de los niveles de hemoglobina glucosilada representa una disminución del 21% de la mortalidad relacionada con diabetes, disminución del 14% de la incidencia de infarto agudo al miocardio y 12% en la disminución de evento vascular cerebral en el paciente diabético. ⁽³⁾

Queda claro la importancia de lograr un adecuado control glucémico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, no obstante es importante mencionar que el control de paciente diabético idealmente debería ser con un enfoque multidisciplinario, que incluya asesoramiento sobre actividad física, nutriología, y manejo temprano de complicaciones por el especialista en el 2° y 3° nivel de atención de salud, sin embargo esto no siempre es posible, ya sea por la falta de acceso de las personas a los servicios de salud, por la falta de compromiso del paciente con su enfermedad y su tratamiento o simplemente por un sistema de salud bastante saturado.

Según datos del sistema nacional de información en salud, la tasa de morbilidad hospitalaria para diabetes mellitus tipo 2 es de 396.8 por 100 mil habitantes, y

actualmente es la primera causa de mortalidad en México con 75,572 muertes al año y una tasa de mortalidad por 100 mil habitantes de 70.8. ⁽¹²⁾

En el año 2007 se detectaron, 1, 290,586 casos confirmados de diabetes mellitus, y se estima este número se incrementa año con año, con una tasa estimada de incidencia anual de 127.3 casos nuevos de diabetes por mil habitantes. En el estado de México en el 2007 se detectaron 115,644 caso nuevos de diabetes mellitus, de los cuales 988,264 son controlados en unidades de primer nivel. ⁽¹²⁾

Considerando todo lo anterior mencionado, se hace obvia la necesidad de que los médicos en primer nivel estén capacitados ampliamente sobre esta enfermedad, teniendo alternativas de tratamiento pero sobre todo, los conocimientos en los que se pueda sustentar dicha elección.

V. HIPÓTESIS.

La combinación de hipoglucemiantes orales metformina – glibenclamida es más eficiente para lograr las metas de control glucémico (concentración glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada Ac1), que la combinación metformina-linagliptina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que fueron tratados en el centro de salud de la comunidad de Guadalupe Yancuictlalpan en el periodo enero-junio 2012.

VI. OBJETIVOS.

VI.1 OBJETIVO GENERAL.

- Conocer la eficiencia del tratamiento combinado con metformina – glibenclamida, comparado con metformina – linagliptina para alcanzar las metas de control glucémico del paciente diabético tipo 2: concentración glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada Ac1, a través de los registros encontrados en el expediente clínico.

VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el número de pacientes con diabetes mellitus
- Clasificarlos por grupo de edad y género
- Conocer la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en la comunidad
- Identificar el apego al tratamiento

VII. MÉTODO.

VII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de cohorte, usando los registros de los expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2, del centro de salud de la comunidad de Guadalupe Yancuictlalpan Municipio de Tianguistenco.

Se seleccionaron aquellos expedientes de pacientes que estuvieron en tratamiento durante al menos seis meses, con la combinación de hipoglucemiantes metformina-glibenclamida o la combinación de metformina-linagliptina, que contenían un registro de hemoglobina glucosilada al iniciar el tratamiento y otro a los seis meses de iniciado el tratamiento. Los expedientes debieron contar también con un registro de la concentración plasmática de glucosa en ayuno al inicio y al final del periodo de seis meses.

Todos los expedientes clínicos seleccionados debieron contar con la información necesaria para la identificación del paciente así como de la dosis usada de cada medicamento y el tiempo durante el que fue usado.

VII.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Género	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino	Femenino y masculino	Nominal	N/A
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Expresado en número de años que tiene el paciente	Cuantitativa	Años
Concentración De Glucosa en ayuno	Se define como como la concentración de glucosa plasmática medida después de mínimo 8 horas de ayuno.	Controlado : concentración de glucosa plasmática en ayuno menor de 130mg/dl Descontrolado : concentración de glucosa plasmática en ayuno mayor a 130 mg/dl	Cuantitativa continua	mg/dl
Hemoglobina Glucosilada Ac1	Se define como el porcentaje de hemoglobina Ac1 unida a glucosa, su vida media es de 90 días, el porcentaje de hemoglobina glucosilada Ac1 depende de las variaciones en la concentración de glucosa plasmática a lo largo de 3 meses.	Controlado: hemoglobina glucosilada inferior a 7% Descontrolado: Hemoglobina glucosilada mayor a 7%	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
Eficiencia	Capacidad de disponer de alguien o de algo para conseguir un objetivo determinado con uso racional de los medios	Controlado: Aquel paciente que alcanzó metas de control glucémico al finalizar el periodo de 6 meses Descontrolado: Aquel paciente que no alcanzó metas de control glucémico al finalizar el periodo de 6 meses	Cualitativa Dicotómica	SI NO

VII.3 UNIVERSO DE TRABAJO.

Se trabajó con los expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que estuvieron en tratamiento en la Centro de Salud Rural Núcleo Básico-2 de la Comunidad de Guadalupe Yancuictlalpan, en el municipio de Tianguistenco, Estado de México. Se revisaron y seleccionaron aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

VII.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Expedientes clínicos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con la combinación de hipoglucemiantes linagliptina-metformina o glibenclamida metformina que hayan acudido durante al menos 6 meses a control. Los expedientes clínicos debieron contar con el registro de la concentración de glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada al inicio del tratamiento y al final de periodo establecido.

VII.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Expedientes clínicos con control menor a 6 meses.

VII.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expedientes clínicos incompletos.

VII.7 DESARROLLO DEL PROYECTO.

El estudio contó con tres fases, en la primera fase del estudio se revisaron todos los expedientes de pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2 del centro de salud de Guadalupe Yancuictlalpan, y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

En la segunda fase del estudio se recabó la información obtenida de los expedientes y registró en el formato destinado para el estudio, para su posterior análisis estadístico.

La tercera fase del estudio fue la destinada al procesamiento de la información, análisis estadístico elaboración de conclusiones y reporte de resultados obtenidos.

VII.8 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.

El estudio se realizó en el centro de salud núcleo básico 02, de la comunidad de Guadalupe Yancuictlalpan Municipio de Tianguistenco del Estado de México.

Se utilizaron los expedientes clínicos de pacientes con diabetes tipo 2 que fueron tratados con metformina-glibenclamida y metformina-linagliptina, durante al menos un periodo de tiempo de seis meses, este periodo de tiempo fue el comprendido entre el primero de enero del 2012 al 30 de junio del 2012.

VII.9 FASES DEL ESTUDIO.

Fase	Tiempo
Primera fase:	Revisión y sección de expedientes.
Segunda fase:	Recolección de información y registro.
Tercera fase:	Procesamiento de información, análisis estadístico, elaboración de conclusiones y entrega de resultados.

VIII. 1. RESULTADOS.

Se revisaron un total de 62 expedientes clínicos del Centro de salud de Guadalupe Yancuitalpan que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Se integraron dos grupos de estudio cada uno conformado por 31 pacientes.

La muestra total fue de 62 pacientes, cada grupo con 31 pacientes, el 48% de los pacientes fue del sexo masculino y 52% de sexo femenino con un rango de edad de 41 años a 79 años. Tabla 1. Grafica 1. La edad mínima de los pacientes fue de 41 años y la máxima de 79 años con una media de 62.8 (+/- 9.9), 30 pacientes fueron hombres y 32 fueron mujeres. Tabla 2. Grafica 2.

La dosis promedio de metformina fue de 2.66 tabletas de 850 mg en 24 horas (+/- 0.47), la dosis promedio de glibenclamida fue de 2.58 tabletas de 5 mg en 24 horas (+/- 0.50), la dosis promedio de linagliptina fue de una tableta de 15 mg al día (+/- 0.00). Tabla 7.1

Al realizar la estadística descriptiva de la muestra, la media de hemoglobina glucosilada al inicio fue de 8.23 % (+/- 0.49), la media de la hemoglobina glucosilada al final del tratamiento fue de 7.11 % (+/- 0.35), con una disminución en promedio de 1.09 % (+/- 0.31). El promedio de glucosa en ayuno al inicio fue de 201.82 mg/dl (+/- 27.80), el promedio de glucosa al final de tratamiento fue de 143.74 (+/- 20.59). Tabla 7.1, Grafica 7.

En el grupo de estudio metformina – glibenclamida el promedio de hemoglobina glucosilada al inicio del tratamiento fue de 8.26 % (+/- 0.50), el promedio de hemoglobina glucosilada al final del tratamiento fue 7.07 % (+/- 0.36), la media de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento fue de 201.33 mg/dl (+/- 26.92), el promedio de glucosa en ayuno al final del tratamiento fue 143.00 mg/dl (+/- 19.64). Tabla 8.1, Grafica 8.1

En el grupo de estudio metformina – linagliptina el promedio de hemoglobina glucosilada al inicio del tratamiento fue de 8.20 % (+/- 0.48), el promedio de hemoglobina glucosilada al final del tratamiento fue de 7.14 % (+/- 0.35), la media de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento fue de 202.28 mg/dl (+/- 29.02), el promedio de glucosa en ayuno al final del tratamiento fue 144.44 mg/dl (+/- 21.74). Tabla 8.1, Grafica 8.2.

VIII.2 DISCUSION Y CONCLUSIONES.

En el grupo de metformina-glibenclamida solo el 25.8 % de los pacientes alcanzaron la meta de control glucémico de hemoglobina glucosilada y 41.9% alcanzaron la meta de glucosa en ayuno. Tabla 3 y 4, Grafica 3 y 4. Mientras que en el grupo de metformina-linagliptina 22.5 % de los pacientes alcanzaron la meta de glucosa en ayuno y 29.03 % alcanzaron la meta de hemoglobina glucosilada. Tabla 5 y 6, Grafica 5, 6. Por lo que ninguna de las dos terapias logro que el 100 % de los pacientes alcanzara metas de control glucémico, lo que concuerda con los autores consultados.

Para el total de la muestra hubo una diferencia promedio de la hemoglobina glucosilada al inicio con la hemoglobina glucosilada al final del tratamiento de 1.09 % y de la glucosa en ayuno al inicio y al final del tratamiento de 58.08 mg/dl. Al comparar las medias de los tratamientos hubo una diferencia significativamente estadística (0.000) independientemente del tratamiento instituido. Tabla 7.1, Grafica 7.

En el grupo de metformina-glibenclamida la diferencia promedio de la hemoglobina glucosilada al inicio con la hemoglobina glucosilada al final de tratamiento fue de 1.18 % I, y de la glucosa en ayuno al inicio y al final de tratamiento fue de 58.33 mg/dl. Tabla 8.1, Grafica 8.1

Para el grupo metformina-linagliptina se obtuvo una diferencia promedio de la hemoglobina glucosilada al inicio con la hemoglobina glucosilada al final de tratamiento f de 1.05 %, y de la glucosa en ayuno al inicio y al final de tratamiento de 57.88 mg/ dl. Tabla 8.1, Grafica 8.2

Por lo tanto la hipótesis planteada es rechazada, pues no hubo diferencias estadísticamente significativas al final del tratamiento comparando ambos grupos de pacientes.

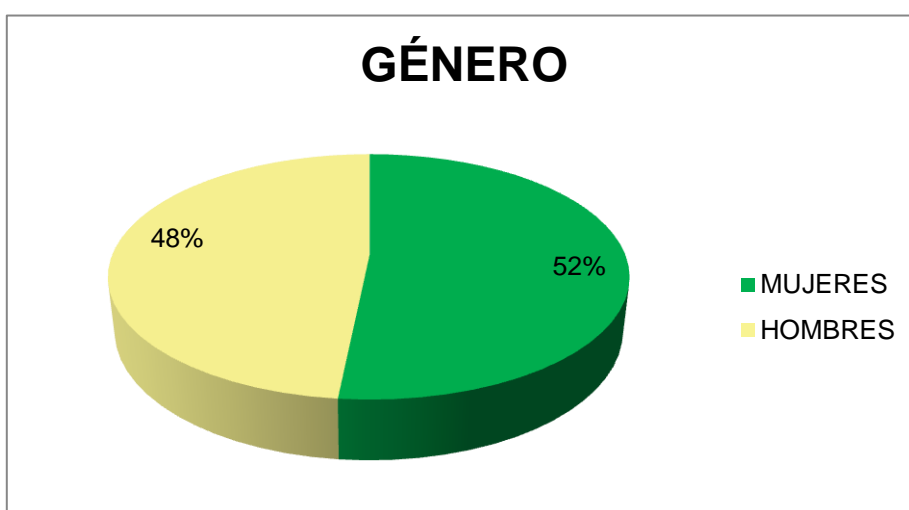
VIII.3 RESULTADOS EN TABLAS Y GRÁFICAS.

Tabla 1. Número de pacientes por género masculino y femenino.

Género	Pacientes
Masculino	30
Femenino	32
Total	62

Fuente: Base de datos.

Grafica 1. Porcentaje de pacientes por género masculino y femenino



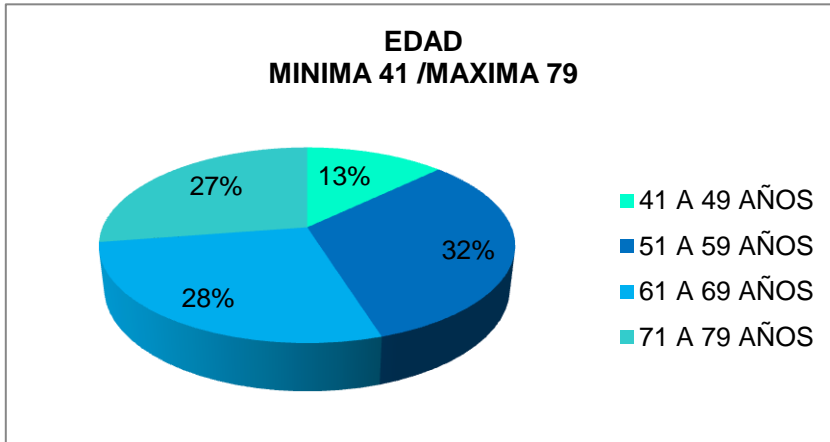
Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Número de pacientes por rangos de edad con edad mínima de 41 años y máxima de 79.

EDAD	PACIENTES
40 A 49	8
51-59	20
61-69	17
71-79	17
Total	62

Fuente: Base de datos

Grafica 2. Número de pacientes por rangos de edad, con edad mínima de 41 años y máxima de 79.



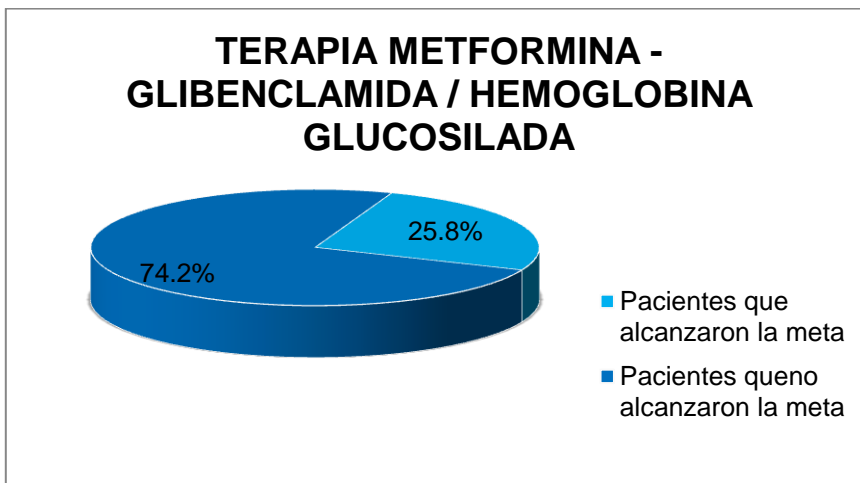
Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de hemoglobina glucosilada con el tratamiento de con metformina-glibenclamida.

Terapia metformina - glibenclamida Hemoglobina Glucosilada		%
Pacientes que alcanzaron la meta	8	25.80%
Pacientes que no alcanzaron la meta	23	74.20%
Total de pacientes	31	100%

Fuente: Base de datos.

Grafica 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de hemoglobina glucosilada con el tratamiento de con metformina-glibenclamida.



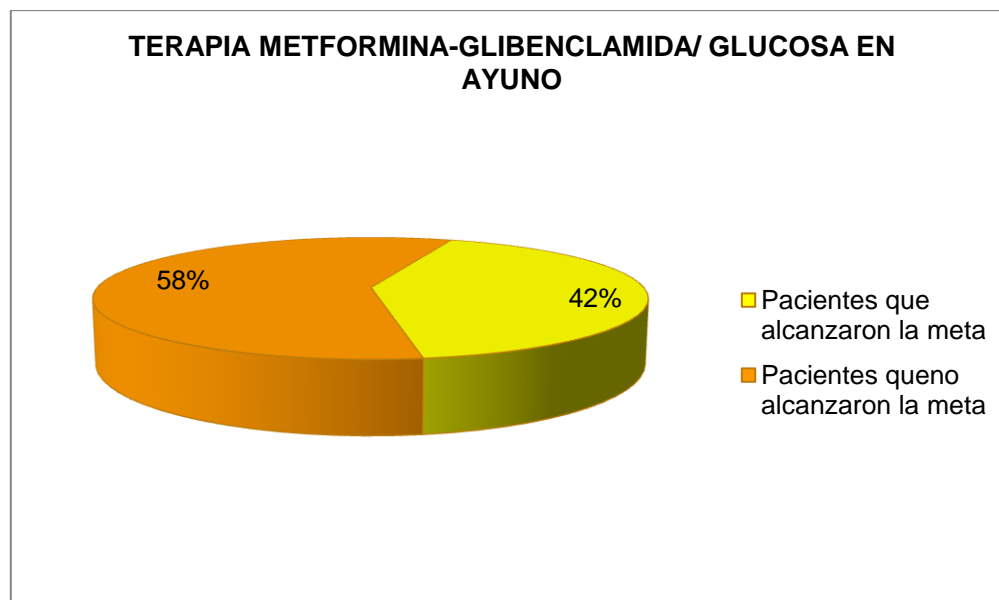
Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Número y porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de glucosa en ayuno con el tratamiento de con metformina-glibenclamida.

Terapia metformina- glibenclamida Glucosa en ayuno		%
Pacientes que alcanzaron la meta	13	41.90%
Pacientes que no alcanzaron la meta	18	58.10%
Total de pacientes	31	100%

Fuente: Base de datos.

Grafica 4. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de glucosa en ayuno con el tratamiento de con metformina-glibenclamida.



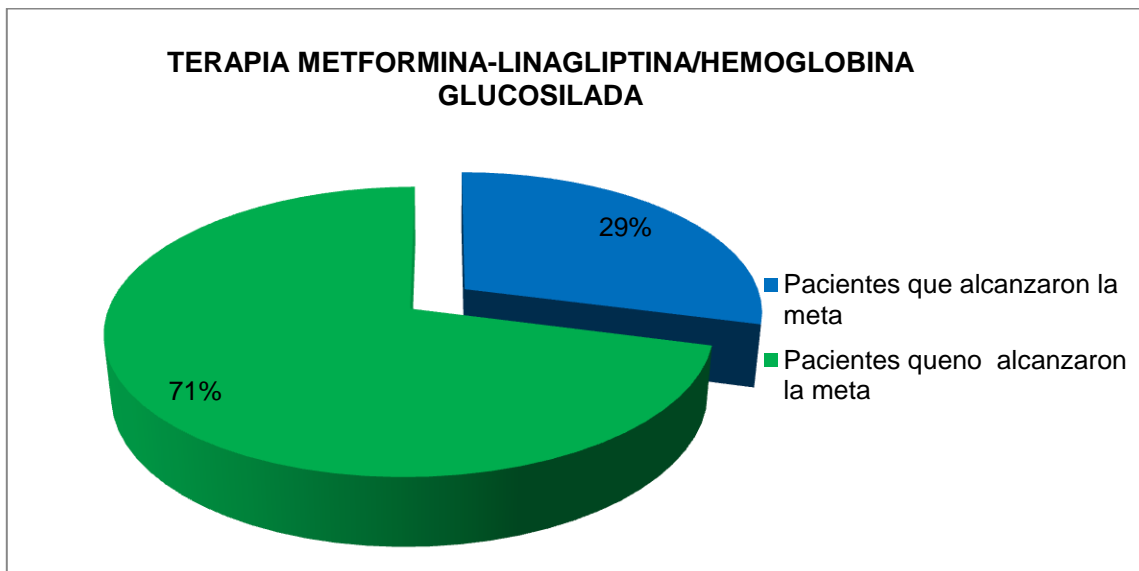
Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Número y porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de hemoglobina glucosilada con el tratamiento de con metformina-linagliptina.

Terapia metformina - linagliptina Hemoglobina Glucosilada		%
Pacientes que alcanzaron la meta	9	29.03%
Pacientes que no alcanzaron la meta	22	70.97%
Total de pacientes	31	100%

Fuente: Base de datos.

Grafica 5. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de hemoglobina glucosilada con el tratamiento de con metformina-linagliptina.



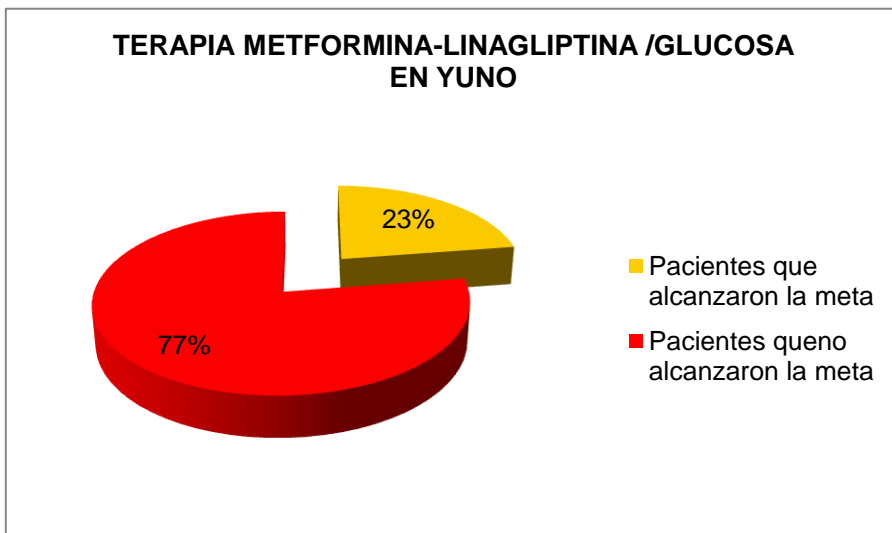
Fuente: Tabla 5

Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de glucosa en ayuno con el tratamiento de con metformina-linagliptina.

Terapia metformina - linagliptina	Glucosa en ayuno	%
Pacientes que alcanzaron la meta	7	22.58%
Pacientes que no alcanzaron la meta	24	77.42%
Total de pacientes	31	100%

Fuente: Base de datos.

Grafica 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de glucosa en ayuno con el tratamiento de con metformina-glibenclamida.



Fuente: Tabla 6

Tabla 7.1. Estadística descriptiva para el total de la muestra de 62 pacientes para las variables estudiadas.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	62	41	79	62.08	9.953
Hemoglobina Glucosilada al inicio	62	7.1	8.9	8.231	.4918
Hemoglobina Glucosilada al final	62	6.2	7.9	7.111	.3549
Glucosa en ayuno al inicio	62	149	280	201.82	27.800
Glucosa en ayuno al final	62	113	198	143.74	20.596
Dosis metformina	62	2	3	2.66	.477
Dosis glibenclamida	31	2	3	2.58	.502
Dosis linagliptina	31	1	1	1.00	.000

Fuente: Base de datos.

Tabla 7.2

Relación entre ambos grupos al final del periodo				
		N	Correlación	Significancia
Variable 1	Hemoglobina Glucosilada al inicio y Hemoglobina Glucosilada al final	62	.830	.000
Variable 2	Glucosa en ayuno al inicio y Glucosa en ayuno al final	62	.712	.000

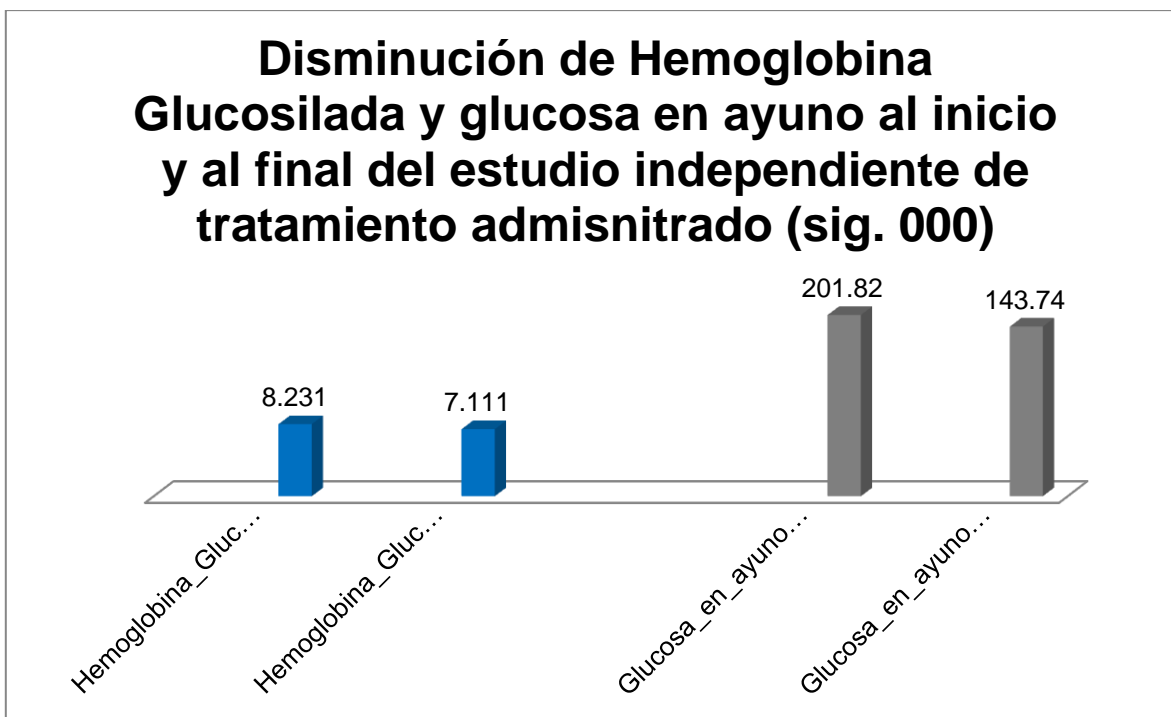
Fuente: Bases de datos.

Tabla 7.3

Prueba de muestras pareadas									
		Diferencia pareada					t	df	Significancia (2 – colas)
		Media	Desviación Estándar	Error Estándar Medio	Intervalo de Confianza de la diferencia 95%				
					Inferior	Superior			
Variable 1	Hemoglobina Glucosilada al inicio Hemoglobina Glucosilada al final	1.096	.2792	.0355	1.0484	1.1903	31.563	61	.000
Variable 2	Glucosa en ayuno al inicio Glucosa en ayuno al final	58.081	19.532	2.481	53.121	63.041	23.415	61	.000

Fuente: Base de datos.

Grafica 7



Fuente: Tabla 7.1

Tabla 8.1

Estadística por cada variable independiente. Grupo estadístico 1: Metformina-glibenclamida, Grupo estadístico 2: metformina-linagliptina.

	Grupo Estadístico	N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar Medio
Hemoglobina Glucosilada al inicio	1	30	8.260	.5014	.0916
	2	32	8.203	.4889	.0864
Hemoglobina Glucosilada al final	1	30	7.077	.3617	.0660
	2	32	7.144	.3510	.0620
Glucosa en ayuno al inicio	1	30	201.33	26.924	4.916
	2	32	202.28	29.020	5.130
Glucosa en ayuno al final	1	30	143.00	19.645	3.587

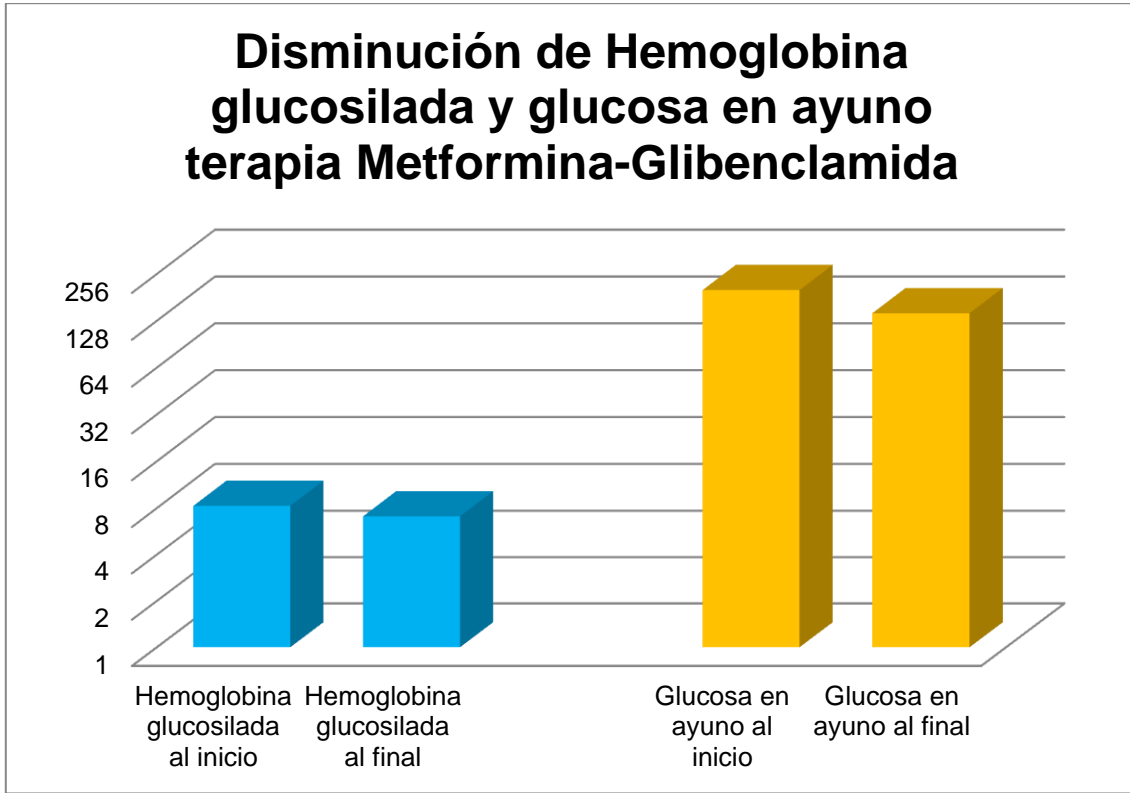
Fuente: Base de datos.

Tabla 8.2

Prueba de Muestras por variable Independiente										
		Prueba de Levene's para igualdad de varianzas		Prueba de t- para Igualdad de Medias						
		F	significancia	T	diferencia	Sig.(2-colas)	Diferencia de media	Diferencia de error estándar	Intervalo de Confianza de la Diferencia 95%	
									inferior	Superior
Hemoglobina Glucosilada al inicio	Asumiendo que las varianzas son iguales	.075	.785	.452	60	.653	.0569	.1258	-.1948	.3085
	Asumiendo que las varianzas no son iguales			.452	59.508	.653	.0569	.1259	-.1950	.3088
Hemoglobina Glucosilada al final	Asumiendo que las varianzas son iguales	.002	.969	-.741	60	.462	-.0671	.0905	-.2482	.1140
	Asumiendo que las varianzas no son iguales			-.740	59.456	.462	-.0671	.0906	-.2484	.1142
Glucosa en ayuno al inicio	Asumiendo que las varianzas son iguales	.153	.697	-.133	60	.895	-.948	7.122	-15.195	13.299
	Asumiendo que las varianzas no son iguales			-.133	59.995	.894	-.948	7.105	-15.160	13.264
Glucosa en ayuno al final	Asumiendo que las varianzas son iguales	.260	.612	-.273	60	.786	-1.438	5.274	-11.988	9.113
	Asumiendo que las varianzas no son iguales			-.273	59.924	.785	-1.438	5.257	-11.953	9.078

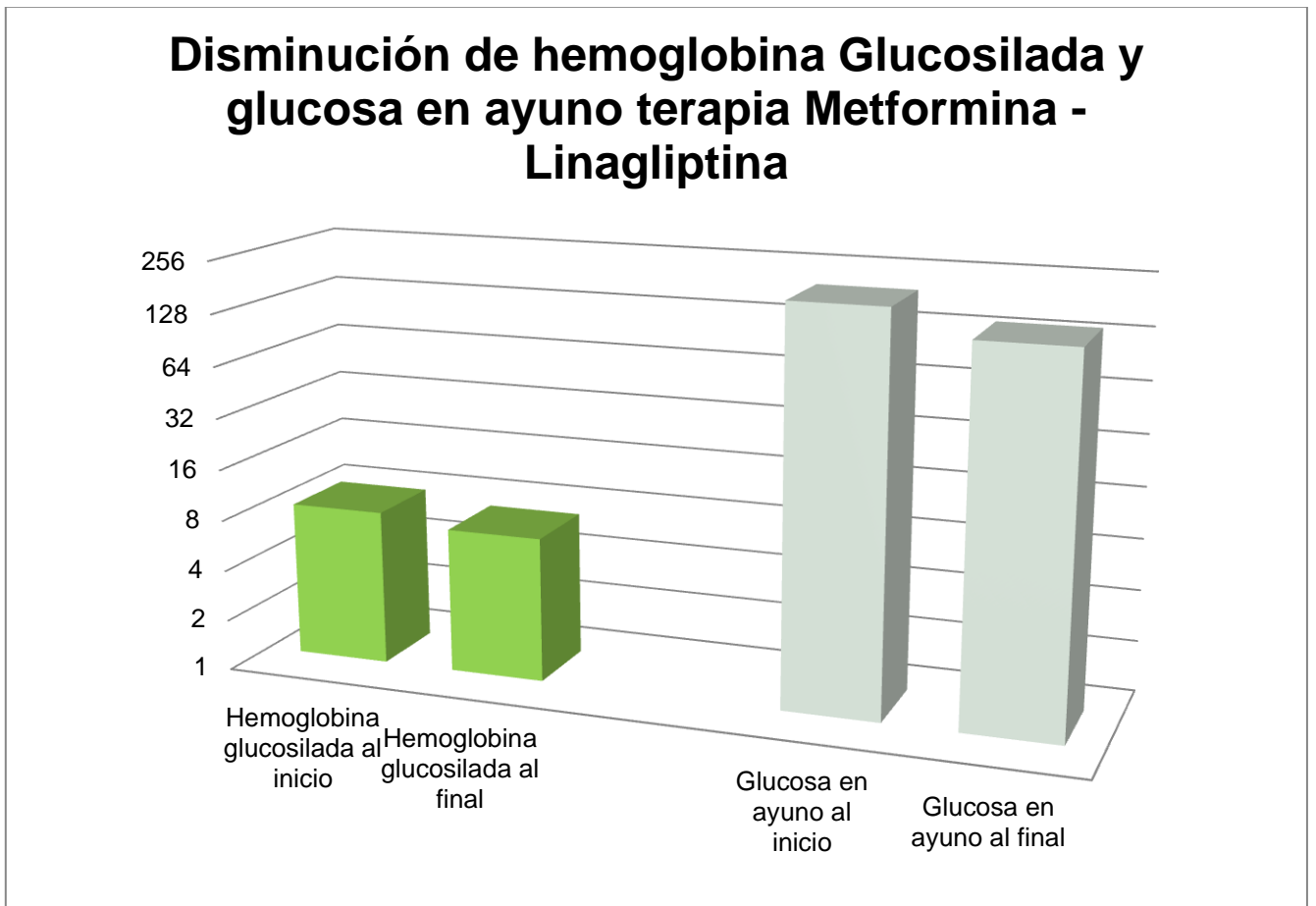
Fuente: Base de datos.

Grafica 8



Fuente: Tabla 8.1

Grafica 8.2



Fuente: Tabla 8.1

VIII.4 RECOMENDACIONES.

En el estudio realizado no se pudo comprobar una diferencia real estadísticamente demostrable entre la terapia con metformina-glibenclamida y la terapia metformina-linagliptina para alcanzar las metas de control glucémico: hemoglobina glucosilada y glucosa plasmática en ayuno.

Ambas terapias son eficaces para lograr una reducción de la hemoglobina glucosilada y de las glucosas plasmáticas en ayuno, sin embargo las terapias por si solas no son eficientes para lograr que el cien por ciento de los pacientes alcance metas de control glucémico.

Consideramos que los resultados son influidos en parte por el tamaño de la muestra, creemos que se podría obtener una diferencia estadísticamente significativa al aumentar el tamaño del grupo de estudio.

En el tratamiento del paciente diabético influyen otros factores como la realización de actividad física, el llevar un plan alimentario adecuado, la presencia de comorbilidades, entre otros además de la terapia farmacología para alcanzar las metas de control glucémico.

El tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 debe ser multidisciplinario, iniciando con una terapia farmacológica individualizada para cada paciente y debe incluir además aspectos nutricionales, terapia de activación física, apoyo psicosocial, manejo de comorbilidades y complicaciones para alcanzar las metas de control metabólico.

Es adecuado manejar a los pacientes diabéticos con la combinación de hipoglucemiantes como las descritas en el estudio ya que se logra una disminución real de la hemoglobina glucosilada y la glucosa en ayuno.

La hemoglobina glucosilada debe ser el parámetro de elección para el seguimiento y control de los pacientes diabéticos.

La metformina debe de ser el estándar para el manejo farmacológico del paciente con diabetes mellitus tipo 2, ya sea como monoterapia, en combinación con otros hipoglucemiantes o insulina, ya que no existe otro medicamento que actúe sobre la resistencia a la insulina.

La terapia con linagliptina ofrece la ventaja de que su régimen posológico es solo de una dosis al día, lo que ofrece un mayor apego del paciente a su tratamiento además de que puede ser manejado de forma segura en el paciente geriátrico o con función renal disminuida, sin embargo tiene la desventaja de un costo mayor y no es accesible para todos los pacientes.

La glibenclamida sigue siendo de los hipoglucemiantes más usados ya que proporciona una reducción eficaz, de los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa plasmática, teniendo un bajo costo y siendo accesible a la mayoría de los pacientes, sin embargo debe ser usada con cautela debido a la posibilidad de producir hipoglucemia.

Recomendamos la realización de nuevos estudios en las que se compara la eficiencia y eficacia de los hipoglucemiantes orales para el adecuado control de los pacientes diabéticos tipo 2 y lograr una mejor individualización del tratamiento.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS.

En base a las recomendaciones de la ADA (asociación americana de diabetes), y de consejo Europeo para el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2, así como de las normas y guías Mexicanas vigentes en nuestro país, el tratamiento metformina-glibenclamida y metformina-linagliptina son terapias bien validadas y los resultados obtenidos en este estudio, tienen como objetivo encontrar aquella terapia con la que se obtengan mejores resultados, para el control de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Las conclusiones obtenidas en el estudio son en base al registro encontrado en los expedientes clínicos y se utilizaron únicamente con fines estadísticos, previo consentimiento de las autoridades de salud correspondientes.

X. ORGANIZACIÓN.

TESISTAS:

Médico Pasante en Servicio Social Francisco Javier Antiga López

Médico Pasante en Servicio Social Juan Antonio Gómez Ojeda.

DIRECTORA DE TESIS:

M.S.P Martha Elva Campuzano González

XI. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.

<u>MATERIAL IMPRESO</u>	\$500.00
<u>VIÁTICOS</u>	\$3500.00
<u>MATERIAL DE PAPELERÍA</u>	\$200.00
<u>TOTAL</u>	\$4200.00

Los gastos fueron cubiertos por los tesistas.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Mendizábal YV. Diagnóstico Integral de Salud de Guadalupe Yancuitlalpan. México: ISEM; 2012
2. Fauci A, Braunwald E. Harrison Principios de Medicina Interna. 17a. ed. México: McGraw-Hill; 2009.
3. Asociación Europea para el estudio de la diabetes. Manejo de la Hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Madrid; 2012
4. Asociación Americana de Diabetes: Estándares de cuidado médico en diabetes. Diabetes Care 2012; 35: 531-563
5. Greenspan FS, Strewler GJ. Endocrinología Básica y Clínica. 7a. ed. México: Manual Moderno; 2008 .
6. Tierney LM, McPhee SJ. Papadaski MA. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 39a. ed. México: Manual Moderno; 2010.
7. Ferri A, Fred F Consultor Clínico de Medicina Interna, Claves diagnosticas y tratamiento. 2a. ed. España: Océano/Mosby; 2008.
8. Laurie LB: Biología de las incretinas GLP-1 y GIP. Gastroenterology 2007; 132: 2131–2157.
9. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Volumen II. 12a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
10. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 11a. ed. México: Manual Moderno; 2007.
11. Asociación Latinoamericana de Diabetes: Documento de posición de Sociedades de Diabetes y Endocrinología de América Latina sobre el tratamiento

de la diabetes tipo 2. Revista de la Sociedad Latinoamericana de Diabetes Mellitus 2009; 17(2):69-78.

12. González CA. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la diabetes mellitus en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2008

13. Litwak L. Incretinas: Incretinomiméticos, inhibidores DDP4 primera parte. Revista argentina de Endocrinología Metabolismo 2010; 47:36-59.

14. Guirolamo DG: Inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. Revista de Medicina Interna de México 2008; 24(2):142-147.

15. Toth PPPP. Linagliptina: un Nuevo inhibidor DPP-4 para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Postgrad Medicine 2011; 1 23(4):46-53..

16. Deacon CFCF, Carr RDRD, Holst JJJJ: Terapia con inhibidores DPP-4 nuevas direcciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo2. Journal and virtual library of medicine 2008; 13:1780-1794.

17. Scheen AJ: Inhibidores DPP-4 una revisión crítica. Diabetes Metabolism 2012; 38(2):89-101.

18. Forst TT, Uhlig-Laske B, Ring AA, Ritzhaupt AA, Graefe-Mody U, Dugi KAK.: Linagliptina un inhibidor DPP-4 con disminución significativa de los niveles de HbAc1 después de 4 semanas de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Diabetes Obesity and Metabolism 2011;13(6):542-550.

19. Freyse E, Berg S, Kohnert K, Heinke P, Salzsieder E: Inhibidores DPP-4 efectos durante el test oral de tolerancia a la glucosa. Biology and Chemical Journal 2011: 01; 392(3):209-215.

20. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K: Linagliptina un potente inhibidor seguro y eficaz en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con inadecuado control. Diabetic Medicine 2010; 27(12):1409-1419.

21. Song JS, Lee K, Kwon HJ, Rhee SD, Kim MS, Choi SH: Farmacocinética y Farmacodinamia de los inhibidores DPP-4. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2012; 27(2):216-222.
22. Eschwège CM: Prevención de la diabetes mellitus tipo 2: rol de la metformina. *Drugs* 2009; 58:71-73.
23. Bell SL. Metformina: Endocrinología y metabolismo. *Clinic North America* 2008; 26:526-537.
24. Galindo CG: Mecanismos de acción de los agentes sensibilizantes de insulina, artículo de revisión. *Revista de Ginecología de México* 2007; 75:148-54.
25. Word Press Copiright, Definición de eficiencia [en línea]. México: Definición de; 2012. [Fecha de acceso 20 de enero del 2013]; URL disponible en: <http://definicion.de/eficacia/>
26. Stephen K: Diabetes mellitus y riesgo como causa específica de muerte. *New England Journal of Medicine* 2012; 364 (9): 829-842.

XIII. ANEXOS

Formato para registro de paciente con tratamiento metformina-glibenclamida.

Nombre del paciente	Edad	Género	Dosis de metformina	Dosis de glibenclamida	Hemogloboina glucosilada al inicio	Hemoglobina glucosilada al final	Glucosa en ayuno al inicio	Glucosa en ayuno al final

Formato para registro de paciente con tratamiento metformina-linagliptina.

Nombre del paciente	Edad	Género	Dosis de metformina	Dosis de linagliptina	Hemogloboina glucosilada al inicio	Hemoglobina glucosilada al final	Glucosa en ayuno al inicio	Glucosa en ayuno al final