



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

DROGAS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Dr. Nicolás Velasco  
Dra. Mónica Iglesias

Estas drogas son de dos tipos, las derivadas de las sulfonilureas y las biguanidas. Están especialmente indicadas en pacientes que sufren de diabetes del adulto, estable, de grado leve o moderado, que nunca han presentado cetoacidosis y habitualmente de menos de diez años de evolución.

SULFONILUREAS

Mecanismo de acción: aunque no está completamente aclarado, se sabe positivamente que no tiene acción hipoglicemiante en animal pancreatectomizado.

Farmacológicamente, las sulfonilureas actuarían aumentando la producción de insulina o bien favoreciendo la liberación de ella desde las células beta en actividad. Además de esta acción, se plantea un efecto bloqueador sobre sustancias antiinsulínicas o a nivel de la glucogenólisis.

En Chile contamos con seis drogas de este tipo:

1° Carbutamida. De acción rápida, a los 30 minutos de ingerida ya presenta acción, su máximo se alcanza entre tres y seis horas. Atraviesa la barrera placentaria. Se inactiva en porcentaje bajo por acetilación hepática. Tiene excreción lenta por la orina y reabsorción tubular alta por lo que puede presentar efectos acumulativos.

La dosis habitual es de 500 - 1.500 mg. al día, se presenta en tabletas de 500 mg. y su nombre comercial es INVENOL.

2° Tolbutamida. De absorción y eliminación rápida, se inactiva por oxidación y el producto urinario precipita con los ácidos sulfosalicílicos y pícrico, pudiendo dar falsas albuminurias. El efecto útil es de 6 - 12 hrs., la dosis habitual es de 1 a 2 grs. al día fraccionado en dos, se presenta en comprimidos de 500 y 1000 mg. y sus nombres comerciales son RASTINON Y ORINASE.

3° Clorpropamida. Absorción rápida, alcanza un nivel máximo entre 2 y 4 hrs. De eliminación muy lenta por la orina, a las 96 hrs. se ha excretado el 80 - 90% de una dosis única. Se acumula, por lo que puede provocar hipoglicemias prolongadas. La dosis habitual es de 250 - 500 mg. al día en dosis única. Se presenta en comprimidos de 250 mg. y su nombre comercial es DIABINESE.

4° Acetohexamida. Bastante activa, tiene un efecto útil de 18 hrs., de eliminación rápida, la duración total es de 24 hrs. Es bien tolerada y sus dosis habituales son de 500 a 1.500 mg. al día en dosis única. Viene en comprimidos de 500 mg y su nombre comercial es ORDINEL.

5° Glibenclamida. De absorción rápida, el efecto máximo es de 4 hrs. y la duración total de 8 hrs. Es la más rápida y potente de todas, no se acumula, y la dosis habitual es de 5 a 20 mg. repartidas con las comidas. Se presenta en tabletas de 5 mg. y los nombres comerciales son DAONIL Y EUGLUCID.

6° Tolazamida. De efecto útil de 12 hrs. de eliminación rápida. No se acumula. Las dosis habituales son de 250 a 750 mg. divididos en dos dosis diarias. Se presenta en tabletas de 250 mg. y sus nombres comerciales son ORABETA Y TOLINAZE.

### EFFECTOS SECUNDARIOS

Se presentan en general en uno a tres por ciento de los casos. Son mínimos para la Tolbutamida, Acetohexamida y Glibenclamida. A dosis altas se han descrito diarreas, náuseas, anorexia, vómitos y dolores abdominales que desaparecen al suspender la droga. Puede presentarse además rash urticarial y, especialmente con la Clorpropamida, intolerancia por el alcohol con efecto de tipo Antabuse.

### TOXICIDAD

Los efectos tóxicos de las Sulfonilureas pueden agruparse en :

- a) Hematológicos: púrpura trombopénico, anemia hemolítica y agranulocitosis.
- b) Hepáticas : se caracteriza por el desarrollo de una hepatitis de tipo colostásica intrahepática. Clínicamente presenta prurito importante y como hecho de laboratorio es característica la presencia precoz y persistente de fosfatasas alcalinas elevadas.
- c) Hipoglicemia: es el efecto tóxico más importante y frecuente, especialmente con el uso de la Clorpropamida (por su efecto prolongado) y con la Glibenclamida por ser ésta muy potente. En general las hipoglicemias son provocadas por uso inadecuado de estas drogas o por disminución de su excreción. (Debemos tenerlo presente en el insuficiente renal, donde con dosis habituales podemos provocar hipoglicemias graves y prolongadas).

Además, es conveniente tener presente la administración de otros medicamentos que potencian su acción ; estos

son :

<u>DROGA</u>	<u>MECANISMO</u>
1) Analgésicos y antiinflamatorios.	Salicilatos Fenilbutazona Fenitanidol Probenecid Pirazolonicos Independiente Potencia acetohexamida Potencia tolbutamida Desconocido Potencia sulfonilureas
2) Anticoagulantes	Dicumarinicos Potencia tolbutamida
3) Barbitúricos	Desconocido
4) Morfina	Desconocido
5) Antibiótico	Sulfas CAF HIN-PAS Potencian tolbutamida y acetohexamida Potencia tolbutamida Desconocido
6) Tranquilizantes	Transilpromina Haloperidol Fenotiazina Secreta insulina Desconocido Potencia sulfonilureas
7) Antihistamínicos	Desconocido
8) Estimuladores beta bloqueadores alfa	Secretan insulina

9) Inhibidores beta	Propanolol <sup>o</sup>	Potencia sulfonil <u>u</u> reas
10) Misceláneos	Oubaina	Secreta insulina
	Propiltiuracilo	Desconocido
	Clofibrato	Potencia sulfonil <u>u</u> reas
	Drogas acidifi <u>i</u> cantes	Potencia sulfonil <u>u</u> reas
	Inhibidores MAO	Potencia sulfonil <u>u</u> reas

### BIGUANIDAS

Son las drogas de elección en el paciente obeso. En clínica se cuenta con la Fenformina y Buformina.

### MECANISMO DE ACCION

Los principales mecanismos de acción son mediante el aumento de la utilización de la glucosa en la periferia ,

---

° El Propanolol puede enmascarar los síntomas y signos premonitorios de una hipoglicemia. Existen además otras enfermedades asociadas que pueden facilitar la hipoglicemia:

- Insuficiencia suprarrenal
- Enfermedad hepática severa
- Panhipopituitarismo
- Tumores extrapancreáticos
- Insulinomas
- Hemorragia subaracnoidea

especialmente a nivel de tejidos muscular (aumenta la permeabilidad a la glucosa) y también a través de su acción en el metabolismo de los hidratos de carbono a nivel hepático. Por el retardo que provoca en el ciclo de Krebs, hay un aumento discreto de lactatos y piruvatos, con tendencia a provocar ligera acidosis. Esto explica que pueda provocarse Quetonurias con glicemias normales. Se concluye que las Biguanidas, por el aumento de la utilización de la glucosa, potencian la acción de la insulina ya sea endógena o inyectada.

Las drogas con que contamos son :

a) Fenformina. De absorción rápida a las 3 -4 hrs. se alcanza el efecto máximo. Después de 6 hrs. prácticamente no hay acción. Su dosis habitual es de 50 a 200 mg. fraccionado en dos dosis. Su nombre comercial es DBI. Viene en comprimidos de 50 mg. El DBI - AP, es este mismo producto modificado, con lo que se logra prolongar su acción hasta 12 hrs. Viene también en comprimidos de 50 mg. y se puede dar en dosis única o fraccionado en dos.

b) Buformina. De absorción similar, su efecto máximo se alcanza a las 4 a 6 hrs. Se elimina rápidamente por el riñón. La dosis habitual es de 100 a 400 mg. al día fraccionado en dos. Se presenta en cápsulas entéricas de 100 mg. y su nombre comercial es GLIPORAL.

### EFFECTOS SECUNDARIOS

Se ven en el 25% de los casos y consisten en molestias digestivas, especialmente sabor metálico en la boca, náuseas, vómitos y diarreas. No se ha descrito alteraciones hematológicas, hepáticas, renales ni hipoglicemias.

Por el peligro de provocar acidosis láctica, no debe darse en pacientes con insuficiencia renal, cuando existe otra patología severa ni tampoco con alcohol.

### CONTRAINDICACIONES DE LOS HIPOGLICEMIANTES ORALES

1. Absolutas. Acidosis y coma diabético. Diabetes juvenil, diabético inestable, gran cirugía e infección grave.

2. Relativas. Daño hepático severo, embarazo e insuficiencia renal severa.

### U S O

A continuación sugerimos una pauta de trabajo frente al diabético adulto estable y al uso de hipoglicemiantes orales.

#### Etapas:

1) Dieta adecuada. Si esta fracasa pasamos a la etapa 2.

2) a: Diabético delgado: se intenta sulfonilureas por 15 días, si fracasan debe usarse insulina.

b: Diabético de peso normal u obeso: se inicia en general la terapia con tolbutamida. Si esta fracasa se pueden intentar dos caminos; el primero es agregar una biguanida o bien usar otras sulfonilurea más potente y si ésta

llegase a fracasar agregar otra biguanida. Si todo esto falla, debe usarse insulina.

En el obeso están especialmente indicadas las biguanidas, pues deprimen el apetito y favorecen la lipólisis, con lo que contribuyen a normalizar el peso.

### APENDICE

Como un apéndice a esta revisión queremos citar algunas drogas con las cuales los hipoglicemiantes orales interactúan no potenciando la acción hipoglicémica de éstos, pero si provocando situaciones farmacológicas que es bueno tener presente. Estos son :

Sulfonilureas más :

1. Cumarínicos	Potenciación del efecto anticoagulantes.
2. Barbitúricos	Se inhibe acción somnífica.
3. Corticoides	Antagonizan efecto hipoglicemiante de sulfonilureas.
4. Diuréticos	" " "
5. Estrogénos	" " "
6. Guanetidina	" " "
7. Gestágenos	" " "
8. Pirazinamida	" " "
9. Preparados de tiroides	" " "
10. Metildopa	Potencia discrasias sanguíneas en unión a sulfonilureas.

## BIGUANIDAS ( Fenformina ) más :

1. Clofibrato                      Potencia la acción del clofibrato. La mezcla puede provocar alteraciones de la coagulación y hemorragias.
2. Vasopresina                    Potencia la acción de la vasopresina.
3. Alcohol                        Tendencia a provocar acidosis láctica.