

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Drogas hipoglicemiantes orales

Dr. Nicolás Velasco Fuentes
 Profesor Adjunto de Medicina
 Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Las drogas hipoglicemiantes orales están indicadas en el paciente diabético tipo II en el cual no se obtiene un adecuado control metabólico sólo con dieta. En nuestro medio se dispone de dos tipos de drogas: las sulfonilureas y las biguanidas.

SULFONILUREAS

Todas estas drogas son bien absorbidas en el tubo digestivo. Si bien es cierto que cada una de ellas tiene una duración de acción y una potencia propias, la respuesta en cada caso particular depende además de características idiosincráticas del paciente, del estado funcional del riñón e hígado y de los niveles plasmáticos de proteínas. Dado lo anterior, es difícil predecir la respuesta individual a una droga determinada, por lo que se recomienda siempre empezar con dosis pequeñas, las que se incrementan paulatinamente hasta lograr el objetivo terapéutico definido.

Mecanismos de acción

La acción fundamental se efectúa a nivel de la membrana de la célula beta, donde estas drogas modifican los flujos de calcio, potasio y sodio, induciendo secreción insulínica. Durante muchos años se

pensó que existía un segundo mecanismo importante, el cual era aumentar la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. En la actualidad, este efecto, que realmente se observa, se atribuye más bien al entorno metabólico generado por el mejor control de la enfermedad y no a una acción específica de las drogas hipoglicemiantes orales. En la Tabla 1 se presentan las drogas disponibles en nuestro medio y algunas de sus características farmacológicas.

Otros efectos farmacológicos de las sulfonilureas

La clorpropamida tiene efecto antidiurético, ya que aumenta los efectos periféricos de la hormona antidiurética y también posiblemente su secreción. Todas las sulfonilureas, y en especial la clorpropamida, pueden generar reacciones tipo Antabús (disulfirano) cuando el paciente ingiere alcohol. Además de lo anterior, la glibenclamida tiene acción diurética de potencia media.

Efectos secundarios

El más importante es la hipoglicemia. El uso de sulfonilureas constituye la primera causa de hipoglicemia en la práctica clínica, siendo además el que produce mayor letalidad. Las drogas que más frecuentemente producen hipoglicemias son la glibenclamida y la clorpropa-

TABLA 1

SULFONILUREAS DISPONIBLES EN CHILE

NOMBRE (NOMBRE COMERCIAL)	DOSIS HABITUAL (mg/día)	DOSIS MAXIMA (mg/día)	PRESENTACION COMERCIAL (mg)	DURACION EFECTO (horas)
Tolbutamida	500-2000	3000	500	6-18
Clorpropamida (Diabinese)	125-500	500	250	60
Glibenclamida (Englucid, Daonil, Clais 2,5)	5-20	20	5	12-24
Glipizida (Minidiab)	5-30	30	5	12-24
Glicazida (Arianor)	80-240	240	80	12

NOMBRE (NOMBRE COMERCIAL)	SITIO METABOLIZACION (Mecanismo)	ACTIVIDAD DE LOS METABOLITOS	EXCRECION URINARIA (%)
Tolbutamida	Hepática (Carboxilación)	Inactivos	100
Clorpropamida (Diabinese)	Hepática (Hidroxilación)	Activos	80-90
Glibenclamida (Englucid, Daonil, Clais 2,5)	Hepática	Activos	50
Glipizida (Minidiab)	Hepática	Inactivos	70
Glicazida (Arianor)	Hepática		60-70

mida. En el caso de esta última, la complicación suele prolongarse por varios días, por lo que se recomienda una vigilancia cercana de estos pacientes durante por lo menos los siete días que siguen al episodio hipoglicémico.

A fin de prevenir las hipoglicemias y disminuir su letalidad, deben tenerse especiales precauciones en pacientes ancianos, en aquellos con alteraciones vasculares encefálicas o cardíacas, en los desnutridos (sobre todo si existe hipoalbuminemia), en los nefróticos, en pacientes con insuficiencia hepática, en los que se alimentan mal, tienen diarrea o alta ingesta de alcohol.

TABLA 2

DROGAS QUE INTERACTUAN CON LAS SULFONILUREAS

ANTAGONISTAS

Diuréticos
Fenitoína
Propranolol*
Diazoxide

Corticoides
Indometacina
Isoniacida
Ac. nicotínico

Rifampicina
Fenotiacinas
Acetazolamida

POTENCIAN ACCION

Sulfamidas
Salicilatos
Pirazolónicos
Clorfibrato

Dicumarínicos
Cloramfenicol
Inhibidores MAO
Probenecid

Guanetidina
Alcohol
Fenilbutazona

* A dosis altas, la asociación de propranolol y sulfonilureas puede también inducir hipoglicemia (bloqueo de secreción de glucagón). Dicha hipoglicemia puede ser silenciosa, por inhibición de síntomas y signos neurovegetativos.

BIGUANIDAS

Estas drogas son de especial utilidad en pacientes obesos, por lo que su uso en clínica debiera ser más frecuente.

Mecanismo de acción

No está bien aclarado; se postulan tres posibles acciones:

- Inhibición de absorción intestinal de glucosa.
- Aumento de la captación de glucosa por tejidos periféricos.
- Disminución de gluconeogénesis hepática y, como consecuencia, inhibición parcial de la producción de glucosa por este órgano.

DROGAS DISPONIBLES

En nuestro medio contamos con la buformina (Gliporal®) y la metformina (Glucophage retard®). La primera se presenta en cápsulas de 100 mg, siendo su dosis habitual 100 a 200 mg/día (dosis máxima 200 mg). La segunda está disponible en comprimidos de 850 mg, siendo la dosis habitual 850-1.700 mg (dosis máxima 1.700 mg/día).

Efectos secundarios

Un 20% de los pacientes presentan molestias digestivas, como sabor metálico, flatulencia, diarrea moderada y anorexia. Estos efectos tienden a minimizarse ingiriendo el medicamento con las comidas y en dosis crecientes. Dado que no interfieren en la secreción de insulina, no se describe hipoglicemia asociada al uso de biguanidas. La anore-

Otros efectos secundarios son raros. Un 5% de los pacientes que usan clorpropamida tienen hiponatremia grave, un 3% de los que usan sulfonilureas pueden presentar reacciones cutáneas alérgicas y en 0,1% de los casos se observan discrasias sanguíneas. La colestasia es frecuente si se superan 500 mg diarios de clorpropamida; sin embargo, con dosis menores esta complicación es poco frecuente.

Interacción con otras drogas

En la Tabla 2 se detallan las drogas con las cuales existe una interacción capaz de generar problemas clínicos de relevancia. Si el uso de una droga interactuante es inevitable, debe observarse el caso en forma cercana, ya que la respuesta a la asociación es eminentemente idiosincrática.

xia que pueden producir se considera un efecto deseable en pacientes obesos, por lo que estas drogas son las de elección en esos casos.

El efecto secundario más temible es la acidosis láctica asociada a biguanidas. Esta se favorece dado el bloqueo que se produce en la reutilización del lactato en el ciclo de Cori. Por lo anterior, debe evitarse el uso de biguanidas en aquellos casos en que existen otras condiciones que favorecen lactacidemia (Tabla 3). El riesgo de esta complicación es mayor con la buformina y muy poco frecuente con metformina.

TABLA 3

CONTRAINDICACIONES AL USO DE BIGUANIDAS POR MAYOR RIESGO DE ACIDOSIS LACTICA

- Alcoholismo (o bebedores excesivos)
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Isquemia miocárdica
- Isquemia muscular periférica
- Septicemia
- Insuficiencia respiratoria con hipoxia destacada
- Shock o hipotensión marcada

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Pickup J, Williams G, edit. Textbook of diabetes. Blackwell Scientific Publications, London, 1991; 462-476.
2. Editorial: Hipoglicemiantes orales para la diabetes: cuáles administrar y cuándo. Carta Médica, 1991; 10(3):1-6.

3. Arteaga A, Maiz G, Velasco N, edit. Manual de diabetes mellitus y enfermedades metabólicas. Publicación Docente Escuela de Medicina Universidad Católica, 1985.
4. Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin? Br Med J, 1984; 280:1956-1959.