



Boletín Farmacéutico

El Boletín Farmacéutico del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Química de la UADY es una publicación trimestral, está destinado para los profesionales de la salud, con el fin de informar, actualizar y contribuir en la promoción del uso racional de los medicamentos. Su distribución es gratuita y se permite su reproducción.

Consejo de Redacción.

*MenC Víctor Raziel Castro
Ramírez, Q.F.B.
Responsable/
MenC Diana Patricia Reyes
Manzanero, Q.F.B.
MenC Mario Alberto
Ramírez Camacho, Q.F.B.
ECBQ Nery J. Lara Aké,
Q.F.B.*

Colaboradores

*Br. José Adán Abdala Palma
Br. Lissette Ocaña Acosta*

Contacto correo electrónico:
raziel.castro@uady.mx

Página web:
www.quimica.uady.mx
en la sección de servicios

Fármacos Antidiabéticos Orales

Tiazolidinedionas y Meglitinidas

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por la hiperglucemia y la aparición de complicaciones crónicas a lo largo del tiempo. La diabetes mellitus constituye un problema sanitario de primer orden a nivel mundial y se ha estimado que el número de diabéticos a nivel mundial es del orden de 200 millones, estimándose que en el año 2025, el número de diabéticos será de 300 millones. Los pacientes diabéticos presentan anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas, como resultado de la acción deficiente de la insulina, generalmente debido a que el páncreas no la secreta en cantidad suficiente o porque la insulina no lleva a cabo su función de manera adecuada (introducir la glucosa en las células). Los síntomas de los pacientes con diabetes mellitus son: Poliuria (incremento de la frecuencia de orinar), Polidipsia (mucho sed, o boca seca), Pérdida de peso, Polifagia (mucho hambre) y visión borrosa. Con el paso de los años el arsenal terapéutico para los diabéticos tipo 2 se ha ido actualizando con aparición de nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción, esto hace necesario ordenar nuestros conocimientos con el fin de lograr tratamientos farmacológicos más seguros y eficaces.

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. La diabetes mellitus tipo 1 es ocasionada por la destrucción de las células β , lo que produce deficiencia absoluta de insulina. Ésta se produce por dos mecanismos: inmunológicos e idiopáticos.

II. La Diabetes mellitus tipo 2 representa el 90% de los casos de diabetes en el país. Es ocasionada por resistencia a la acción de la insulina y por falla de las células β . Estos dos trastornos suceden simultáneamente y se

manifiestan de manera variable en cada persona que la padece.

III. Diabetes mellitus gestacional la cual consiste en la intolerancia a la glucosa que se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo; ocasionada por la acción de las hormonas contrarreguladoras que produce la placenta, y por la resistencia a la insulina que ocurre en condiciones normales durante el embarazo.

IV. Otros tipos específicos de diabetes los cuales representan alrededor del 1% de los casos y son originados por otras causas incluyendo las siguientes: Defectos genéticos en la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías, inducida por medicamentos o químicos, inducida por infecciones, formas no comunes de diabetes mediada por inmunidad así como de otros síndromes genéticos asociados con diabetes.



Contenido:

Introducción

Clasificación etiológica

Farmacoterapia de los medicamentos antidiabéticos orales

- Efectos adversos

- Tratamiento farmacológico

Referencias bibliográficas

Farmacoterapia de los medicamentos antidiabéticos orales

TABLA 1. ¿Cómo funcionan los medicamentos antidiabéticos orales?

Biguanidas	Este grupo de medicamentos, funciona impidiendo que el hígado produzca glucosa y ayudando a que más glucosa entre en las células. Entre ellos, esta la metformina que se encuentra en su forma comercial de marca y que también se ofrece como metformina GI.
Sulfonilureas	Este grupo de medicamentos, funciona ayudando al páncreas a producir más insulina. Entre ellos, están la glipizida, gliempirida y la glibenclamida que se pueden conseguir en sus respectivas formas comerciales de marca, que también se ofrecen como genéricos intercambiables
Meglitinidas	Este grupo de medicamentos, funciona ayudando al páncreas a producir más insulina. Repaglinida y nateglinida están disponibles únicamente como medicamentos de marca.
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Este grupo de medicamentos, funciona disminuyendo la rapidez de absorción de la glucosa por los intestinos. La acarbosa y el miglitol están disponibles únicamente como medicamentos de marca.
Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4	Este medicamento, funciona ayudando al páncreas a liberar insulina. La vildagliptina está disponible únicamente como medicamento de marca.
Tiazolidinedionas	Este grupo de medicamentos, funciona ayudando a las células a utilizar la glucosa. Pioglitazona y rosiglitazona están disponibles únicamente como medicamentos de marca.



Las Tiazolidinedionas; son una nueva familia de hipoglucemiantes orales no relacionada química ni farmacológicamente con las sulfonilureas

Las meglitinidas son una clase de agentes antidiabéticos orales que aumentan la secreción de insulina en el páncreas, como las sulfonilureas, pero de costo elevado

Los medicamentos antidiabéticos orales son tabletas que se recetan muy a menudo para tratar la diabetes tipo 2. Existen 6 grupos de fármacos orales (tabla 1 y figura 1).

CLASIFICACIÓN

Las Tiazolidinedionas; son una nueva familia de hipoglucemiantes orales no relacionada química ni farmacológicamente con las sulfonilureas (gliempirida, glibenclamida), biguanidas (metformina) ni inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosa). Actualmente se cuenta con dos presentaciones: AVANDIA®; rosiglitazona (tabletas de 2 y 4 mg para tomar una o dos veces al día sin importar los alimentos) y ZACTOS®; pioglitazona (tabletas de



15, 30 ó 45 mg). Los análogos de meglitinida o meglitinidas son una clase de agentes antidiabéticos orales que aumentan la secreción de insulina en el páncreas, como las sulfonilureas, pero de costo elevado, por lo que se prefieren las últimas. La repaglinida (NOVONORM®, PRANDIN®) nateglinida (STARLIX®) están disponibles en tabletas de 60 y 120 mg; tienen el inconveniente de aumentar el peso corporal, pero producen menos episodios hipoglucémicos que las sulfonilureas

PROPIEDADES QUÍMICAS

La estructura química de las tiazolidinedionas es: $(\pm)\text{-}5\text{-}[[4\text{-}2\text{-}(\text{metil-}2\text{-}$

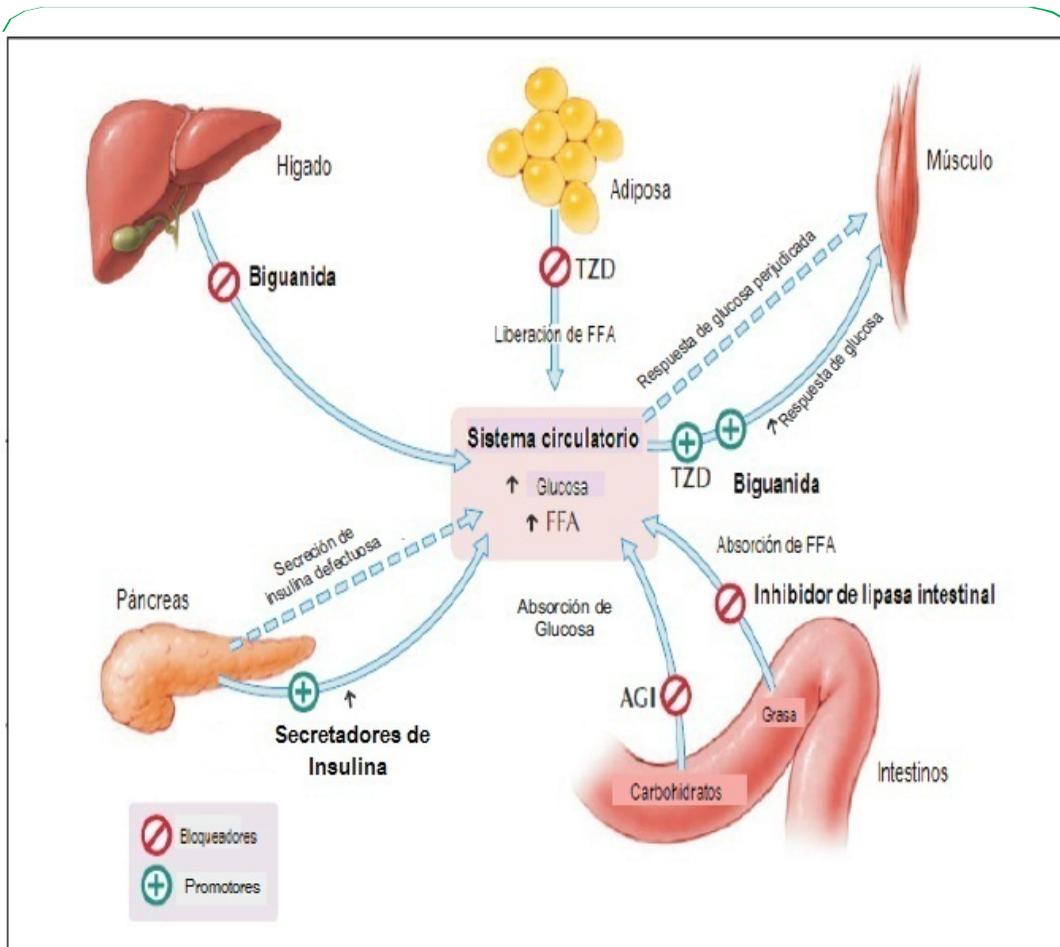


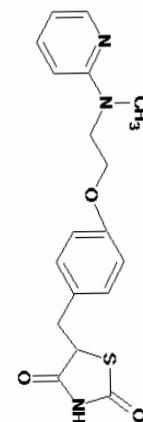
Fig. 1 Objetivos principales de los órganos y acciones de la administración oral de los agentes antihiperlipémicos en la diabetes mellitus tipo 2. TZD= Tiazolidinediona, FFA= ácido libre de grasas, AGI= Inhibidor de la α -glucosidasa. Fuente: Alice Y.Y.Cheng, I. George Fantus. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Scientific Review. Canadian Medical Association. January 18, 2005-vol 172, No.2 pág 215.

piridinilamino)etoxi]-fenil]]metil]-2,4-tiazolidinediona, (Z)-2-butenedioato (1:1), con un peso molecular de 473.52 (Figura 1). La molécula posee un centro quiral y se encuentra en forma racémica. Debido a la rápida interconversión de sus enantiómeros, estos son funcionalmente indistinguibles. Las meglitinidas son derivados del ácido benzoico (repaglinidas) y derivados del aminoácido D-fenilalanina (nateglinidas) y ambas están estructuralmente relacionadas con las meglitinidas, no perteneciente al grupo de las sulfonilureas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las meglitinidas actúan estimulando la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas. La acción se centra sobre un receptor diferente al de las sulfonilureas, produciendo también inhibición de las canales de potasio ATP dependientes, con la apertura de los canales de calcio y la liberación consiguiente de los gránulos de insulina.

Las tiazolidinedionas o glitazonas actúan favoreciendo la captación por tejidos periféricos (músculo y grasa) de la glucosa por medio de su agonismo sobre el receptor gamma que activa la



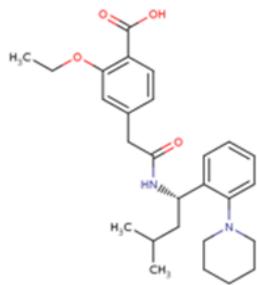
Rosiglitazona

LAS MEGLITINIDAS

Actúan estimulando la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas.

LAS TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Actúan favoreciendo la captación por tejidos periféricos (músculo y grasa) de la glucosa.



Repaglinida

TIAZOLIDINEDIONAS Y MEGLITINIDAS

Ambas cuentan con un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y son metabolizadas en el hígado

Efectos adversos:

Tiazolidinedionas

- Aumento de peso
- Efectos respiratorios
- Efectos neuromusculares
- Retención de líquidos

Meglitinidas

- Aumento de peso
- Hipoglucemia
- Efectos gastrointestinales
- Prurito

proliferación de peroxisomas (PPARG). Tienen además un efecto sobre el metabolismo lipídico aumentando la fracción HDL del colesterol y disminuyendo los triglicéridos.

FARMACOCINÉTICA

Tiazolidinedionas:

	Rosiglitazona	Pioglitazona
Inicio Acción	1h (Cmax después de dosis)	30min
Duración Acción	6 h	16-23h
Administración	Con o sin alimentos	Sin alimentos (de preferencia)
Vida Media	3-4h	5-6 h
% Unión Proteínas Plasmáticas	99%	99%
Metabolismo	Hepático	Hepático

Meglitinidas:

	Repaglinida	Nateglinida
Inicio Acción	30min	15min
Duración Acción	6 h	4h
Administración	15-30 antes alimentos	30min antes alimentos
Vida Media	1h	1-3 h
% Unión Proteínas Plasmáticas	98%	97-99%
Metabolismo	Hepático	Hepático

EFFECTOS ADVERSOS

Entre los diversos efectos o reacciones adversas que se pueden encontrar en el uso terapéutico de estas 2 clases de fármacos antidiabéticos orales, se pueden observar: efectos endócrinos y metabólicos (>10%): aumento de peso, incremento del colesterol total, incremento de LDL-colesterol y HDL-colesterol. Efectos respiratorios: aumento de la incidencia de

infecciones respiratorias (9,9%), sinusitis (3,2%). Efectos centrales: cefaleas (5,9%), fatiga (3,6%). Efectos cardiovasculares: edema (4,8%). Efectos neuromusculares: dolor de espalda (4%). Efectos gastrointestinales: diarrea (2,3%). Efectos hematológicos: anemia, leve disminución de hemoglobina y del hematocrito (1,9%). Aumento de las transaminasas y bilirrubina (<1%). Expansión del volumen plasmático, retención de líquidos, daño hepático, lesión miocardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, falta de aire; hinchazón de manos, pies, tobillos o pantorrillas; periodos menstruales dolorosos o irregulares e hipoglucemia en lo que respecta a las Tiazolidinedionas. Por otra parte podemos encontrar reacciones adversas como: aumento de peso, hipoglucemia (sudoración, temblor, mareos, aumento de apetito, palpitaciones, náuseas, fatiga y debilidad); así como reacciones de hipersensibilidad y elevaciones de enzimas hepáticas, infecciones de las vías respiratorias superiores, efectos gastrointestinales, infección de las vías urinarias, cefaleas y prurito en lo que se refiere al uso de las meglitinidas.

DOSIS

Tiazolidinedionas

Están indicadas como monoterapia junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La dosis normal de inicio de la rosiglitazona es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día.

De igual forma para los pacientes que responden inadecuadamente después de 12 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 8 mg, administrada como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día.

Para el caso de la pioglitazona se puede iniciar la monoterapia con 15 ó 30 mg una vez al día. Pudiéndose incrementar la dosis hasta 45 mg por día para pacientes que responden de manera inadecuada a la dosis inicial de la monoterapia, todo esto con o sin la ingesta de los alimentos.

La rosiglitazona y la pioglitazona también están indicados para poder administrarse en forma de terapia combinada con metformina, una sulfonilurea o también con la insulina cuando la dieta y el ejercicio por si solos no dan por resultado un control glucémico adecuado. Donde las dosificaciones de rosiglitazona y pioglitazona para este tipo de terapia son las mismas a seguir a las ya citadas anteriormente para su administración en forma de monoterapia.

Meglitinidas

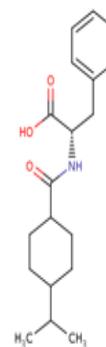
Las dosis iniciales recomendadas para estos medicamentos son de 0,5-1 mg, generalmente se debe ajustar las dosis transcurridas 1 ó 2 semanas, de igual forma las dosis de mantenimiento

individuales recomendadas son de una tableta de 4mg de repaglinida administrada antes de las comidas principales. La dosis total máxima diaria no debe exceder los 16 mg por día. Cabe mencionar que la repaglinida está indicada también en combinación con metformina, cuando un solo medicamento no es suficiente y deben complementarse con dieta y el ejercicio.

Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con nateglinida como monoterapia debe de administrarse una cantidad de 120 mg antes de las comidas. Normalmente se administra inmediatamente (1 minuto) antes de cada comida, pudiéndose administrar hasta 30 minutos antes. Se puede administrar en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales con un mecanismo de acción complementario con la metformina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. F.J. Arrieta M. Villamor, M.J. Calvo, M.P. Saavedra, E. Rodríguez, F.J. Cordobés, J.J. Arrieta, A. Rovira. Evolución del consumo de antidiabéticos orales e insulinas en la comunidad de Madrid y el Área 4 de Madrid. Rev. (en línea) págs. 1-6.
2. Serrano J., Climent E., Valencia P., Moreno O., Antidiabéticos Orales en Diabetes Mellitus tipo 2.Revisión de Clase Farmacológica: Hipoglucemiantes – Dic 2008. Págs. 4-9
3. Tratamiento de la diabetes tipo 2: Medicamentos antidiabéticos orales. Informe de Consumer Reports Best Buy Drugs.2007. págs. 1-16



Nateglinida

La dosis normal de inicio de la **rosiglitazona** es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día.

La repaglinida

Esta indicada en combinación con metformina, cuando un solo medicamento no es suficiente y debe complementarse con dieta y el ejercicio donde Las dosis iniciales recomendadas para estos medicamentos son de 0,5-1 mg.

4. Gavin JR, Alberti KG, Davidson MB y cols. Reporte del comité de expertos en diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003.
5. Zárate A., Hernández V.M., Basurto L., Saucedo R., Tratamiento de la diabetes en mujeres embarazadas. *Rev. (en línea)* págs. 1-6.
6. Lacy C., Armstrong L., Goldman M., Lance L. *Drug Information Handbook*, 8th Edition (2000-2001). American Pharmaceutical Association
7. Cárdenas E., Muñoz M.J, Honorato J. Rosiglitazona. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. *Rev. (en línea)* págs. 1-8
8. American Diabetes Association: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 29 (Suppl 1): S43-S48, Jan 2006.
9. Silvio E. Inzucchi, MD. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. *Scientific Review*. January 16, 2002—Vol. 287, No. 3
10. Socorro García A., Sepúlveda Moya D., Llorente Domingo P. Antidiabéticos orales en el anciano. *Revisión Terapéutica* 2002.
11. Arrieta F. Mecanismo de acción de la insulina: Estudios “in vivo” e “in vitro” en pacientes insulino dependientes y no insulino dependientes. Tesis doctoral 1991.
12. Zimmet P, McCarty D. The NIDDM epidemic global estimates and projection: a look into the crystal ball. *IDF Bull* 1995; 40:8-16.
13. Franse L, DiBari M, Shorr R, Resnick H, van Eijk J, Bauer D, Newman A, Pahov M. Type 2 Diabetes in older well-functioning people: who is undiagnosed? *Diabetes Care* 2002;24: 2065-2070.
14. American Diabetes Association: *Standards of Medical Care in Diabetes-* 2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl 1): S4-S42, Jan 2006.
15. Gavin JR, Alberti KG, Davidson MB y cols. Reporte del comité de expertos en diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(1) S5 – S20.
16. Sainz J, Arrieta FJ, Saavedra P, Rodríguez E, Garrido J. Evaluación de la calidad asistencial de la diabetes mellitus en Atención Primaria. *red Calidad Asistencial* 2001;16(supl 1)551A.
17. Escalante Pulido J., Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Investigación en Salud*, marzo, año/vol. III. Universidad de Guadalajara, México págs. 57-61
18. Calvo Romero J.M., Lima Rodríguez M. Repaglinida, un nuevo antidiabético oral. *Servicio de Medicina Interna. Unidad Docente de medicina familiar y comunitaria*. Vol. 11 Núm. 6, Junio 2001.
19. Carretero Colomer M. Pioglitazona: monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Vocal del COF de Barcelona*. Vol.24 Núm. 2 Febrero 2005.
20. Alice Y.Y.Cheng, I. George Fantus. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Scientific Review*. Canadian Medical Association. January 18, 2005-vol 172, No.2 pág 215
21. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/33726.htm (consultado 24/mar/10).
22. <http://www.medicamentos.com.mx/Default.asp> (consultado 24/mar/10).
23. <http://www.libreriamedica8a.com/productos/2769.htm> (consultado 24/mar/10).

Estamos en:
www.quimica.uady.mx
sección servicios

Universidad Autónoma de
Yucatán
Facultad de Química

Tel. 922 57 11, 16 y 63 ext.
129

Fax. 922 57 08 ext 112

Calle 41 No. 421
Col. Industrial Ex Terrenos
del Fénix
Mérida Yucatán, México
C.P. 97150

OBJETIVO

Fomentar el uso racional de medicamentos a través de la provisión de información técnica y científica, objetiva y oportuna, debidamente procesada y evaluada.

MISIÓN

Somos un grupo de Químicos Farmacéuticos Biólogos que como profesionales de la salud estamos comprometidos con la provisión de información sobre medicamentos que de manera objetiva y oportuna fomenta su uso racional en los pacientes, estudiantes y profesionales de la salud.

VALORES

Respeto al consultante ya que tienen una experiencia única e irreplicable con sus medicamentos, considerando sus preocupaciones, expectativas y temores.

Honestidad con los solicitantes de la información de ello depende el éxito en el objetivo que se plantean. Lo que conlleva la voluntad de actualizarse en los conocimientos científicos y ser mejores personas.

Cooperación entre los integrantes del equipo del CIM, el consultante espera una respuesta oportuna y objetiva.

Cortesía a los consultantes, como seres humanos merecen trato digno sin discriminación alguna. Estamos convencidos de cumplir con los principios Deontológicos y Bioéticos.

DIRECTORIO
FACULTAD DE QUÍMICA

Dr. José Manzanilla Cano
Director

QFB. Carmen Josefa Quintero Carrillo
Secretaría Académica

QFB EHDL Jorge Alberto Castro Mañé
Secretario Administrativo