

65
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A :

LETICIA ROMERO LORANCA

ASESOR: Q.F.B.MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

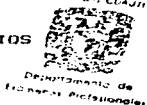
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Revisión bibliográfica de las Interacciones Farmacológicas
de los Hipoglucemiantes Orales".

que presenta la pasante: Leticia Romero Loranca
con número de cuenta: 8329801-9 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 8 de Noviembre de 1996

PRESIDENTE	M. en C. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Q.F.B.Na. Esther Revuelta Miranda	
SECRETARIO	Q.F.B.Na. Eugenia R. Posada Galarza	
PRIMER SUPLENTE	Q.F.B. Guadalupe Koizumi	
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Cecilia Hernández Barba	

A

L U I S F E L I P E

AGRADEZCO

A DIOS:

**POR DARME LA FUERZA NECESARIA
PARA SEGUIR ADELANTE.**

GRACIAS.....

A MIS PADRES: SARA Y VICENTE

**POR SU APOYO, SU CONFIANZA,
Y POR ALENTARME SIEMPRE A SEGUIR
ADELANTE Y NO CLAUDICAR**

GRACIAS.....

A MI ESPOSO Y MI HIJO: JESUS Y LUIS FELIPE

**POR SU AMOR,
POR SU PACIENCIA,
POR SU COMPRENSION,
Y POR EL APOYO QUE SIEMPRE
ME HAN DADO.**

GRACIAS.....

.....LOS AMO

**UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL
A MI PROFESORA Y ASESORA MARU,
POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME BRINDO
Y LA CONFIANZA QUE SIEMPRE TUVO EN MI.**

**GRACIAS
BETY, CECY, MEYOS Y MONY
POR LA AMISTAD QUE ME HAN BRINDADO.**

INDICE

	PAG.
INDICE DE FIGURAS	IV
INDICE DE TABLAS	V
1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVO	3
3.- HIPOTESIS	4
4.- GENERALIDADES	5
4.1.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	6
4.1.1.- DEFINICION	6
4.1.2.- CLASIFICACION	7
4.1.3.- VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	18
4.1.4.- POSIBILIDAD DE PREDICION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	20
4.2.- DIABETES	21
4.2.1.- DEFINICION	21
4.2.2.- GENERALIDADES	21
4.2.3.- FISIOPATOGENIA	23
4.2.4.- CLASIFICACION DE DIABETES	26
4.2.5.- TRATAMIENTO	29
4.3.- HIPOGLUCEMIANTES ORALES	31
4.3.1.- DEFINICION	31
4.3.2.- CLASIFICACION	32
4.3.2.1.- SULFONILUREAS	32
4.3.2.2.- BIGUANIDAS	43
5.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES	50
5.1.- SULFONILUREAS	51
5.1.1.- ACETAZOLAMIDA	51
5.1.2.- ACIDO ETACRINICO	52
5.1.3.- ADENINA Y GUANINA	52
5.1.4.- ALOPURINOL	54
5.1.5.- AMONIO CLORADO	55
5.1.6.- ANTICOAGULANTES ORALES	56

5.1.7.- ANTICONCEPTIVOS ORALES	58
5.1.8.- BLOQUEADORES β -ADRENERGICOS	59
5.1.9.- CLOFIBRATO	60
5.1.10.-CLONIDINA	61
5.1.11.-CLORANFENICOL	62
5.1.12.-COLCHICINA	63
5.1.13.-CLOROTALIDONA	64
5.1.14.-COLESTIROL	64
5.1.15.-CORTICOSTEROIDES	65
5.1.16.-CROMOLIN	66
5.1.17.-DEXTROTIROXINA	67
5.1.18.- DIAZOXIDO	67
5.1.19.-DISOPIRAMIDA	68
5.1.20.-DIURETICOS TIAZIDA	69
5.1.21.-EPINEFRINA (ADRENALINA)	70
5.1.22.-ESTEROIDES ANABOLICOS	70
5.1.23.-ETANOL	71
5.1.24.-FENFLURAMINA	76
5.1.25.-FENILBUTAZONA	77
5.1.26.-FENITOINA	78
5.1.27.-FENOBARBITAL	79
5.1.28.-GLUCAGON	80
5.1.29.-GUANETIDINA	80
5.1.30.-HEPARINA	81
5.1.31.-HORMONAS TIROIDEAS	82
5.1.32.-INHIBIDORES DE MAO	82
5.1.33.-INSULINA	83
5.1.34.-MARIHUANA	84
5.1.35.-MEFENITOINA	85
5.1.36.-NIFEDIPINA	86
5.1.37.-NITROPRUSIATO	86
5.1.38.-OXIFENILBUTAZONA	87
5.1.39.-PENTAMIDINA	88
5.1.40.-PROBENECID	88
5.1.41.-PROPRANOLOL	89
5.1.42.-RIFAMPICINA	89
5.1.43.-SALES DE POTASIO	90
5.1.44.-SALICILATOS	90
5.1.45.-SOMATOSTATINA	92
5.1.46.-SULFINPIRAZONA	92
5.1.47.-SULFONAMIDAS	93
5.1.48.-TETRACICLINAS	94
5.1.49.-TRIAMTERENO	95
5.1.50.-TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOL	95
5.1.51.-VERAPAMIL	96

5.1.52.-ZINC	97
6.- ANALISIS Y CONCLUSIONES	98
7.- APENDICE	102
7.1.- APENDICE 1. NOMBRE COMERCIAL,PRESENTACION Y DOSIFICACION DE LOS H O	103
7.2.- APENDICE 2. NOMBRE COMERCIAL, PRESENTACION Y POSOLOGIA DE FARMACOS QUE INTERACTUAN CON H O	108
8.- BIBLIOGRAFIA	127

INDICE DE FIGURAS

	PAG.
Fig. 1. Acción de la insulina en el metabolismo intermedio	22
Fig. 2. Alteración en el metabolismo intermedio por deficiencia de insulina	25
Fig. 3. Estructura química de los hipoglucemiantes orales sulfonilureas	34
Fig. 4. Sulfonilureas de primera y segunda generación	35
Fig. 5. Biotransformación de los fármacos hipoglucemiantes sintéticos	40
Fig. 6. Biguanidas	44
Fig. 7. Metabolismo de etanol	73
Fig. 8. Metabolismo de acetaldehído	73
Fig. 9. Influencia del metabolismo de alcohol sobre el equilibrio lactato-piruvato	75

INDICE DE TABLAS

	PAG.
Tabla I. Clasificación de las interacciones Farmacológicas	8
Tabla II. Porcentaje de enfermos de diabetes mellitus en algunos países de América	24
Tabla III. Clasificación de la diabetes según la O.M.S	28
Tabla IV. Comparación de algunas acciones de la insulina, sulfonilúreas y biguanidas	47
Tabla V. Tabla de fármacos que interactúan con sulfonilúreas	123

RESUMEN

Las interacciones medicamentosas de los hipoglucemiantes orales ha recibido mayor atención en los últimos tiempos, debido a la importancia que representa un aumento o una disminución en la acción farmacológica de estos medicamentos, como son las interacciones farmacológicas que se presentan con anticoagulantes orales, clofibrato, disopiramida, etanol, salicilatos, entre otros, los cuales al interactuar con los hipoglucemiantes orales causan un aumento del efecto hipoglucemiante, observándose en ocasiones una hipoglucemia marcada o incluso el coma franco que puede poner en riesgo la vida del paciente, o bien, las interacciones farmacológicas que se presentan con anticonceptivos orales, colchicina, nifedipina, triamtereno, etc. los cuales al interactuar con los hipoglucemiantes orales pueden provocar una disminución de su efecto hipoglucemiante provocando un cuadro hiperglucémico. También existen interacciones en las cuales el hipoglucemiante oral provoca una alteración del efecto farmacológico del segundo fármaco como es el caso del colestipol, fenitoína, etc. o bien, los hipoglucemiantes orales pueden aumentar el efecto del segundo fármaco como en el caso de los barbitúricos.

Es importante mencionar que existen interacciones medicamentosas que pueden ser benéficas para los pacientes, como es la que se presenta con la insulina, la cual, además de controlar la hiperglucemia también ayuda a controlar el peso. Algunas interacciones pueden ser peligrosas, como la que se presenta con la clonidina, la cual reduce los síntomas y signos de la hipoglucemia, provocando una confianza en el tratamiento, que sin embargo puede poner en riesgo la salud del paciente diabético.

Lo anterior pone de manifiesto la importancia de revisar las interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, con el objeto de minimizar el riesgo de una interacción o bien prever esta al iniciar una terapia con un segundo fármaco en los pacientes diabéticos.

I.- INTRODUCCION

En la actualidad existe el criterio de emplear un sólo fármaco para cada indicación terapéutica, evitando la polifarmacia, utilizando las asociaciones o combinaciones medicamentosas cuando sea estrictamente necesario.

Si se emplean dos o más medicamentos juntos, pueden producirse reacciones adversas, por lo que es necesario conocer las interacciones medicamentosas que se producen cuando la acción de un fármaco es modificada por otro.

Surge una interacción farmacológica cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco se modifica dentro o en la superficie del organismo por acción de una segunda sustancia, existe una tendencia a subestimar la incidencia y severidad de las interacciones de fármacos, esto es frecuente aún cuando se sabe que ocurre la interacción, debido a que la magnitud de dicha interacción no es lo suficientemente grande como para contraindicar el uso simultáneo de los fármacos.

Al presentarse una interacción farmacológica la acción de uno o de ambos interactuantes puede aumentar o disminuir, es decir, puede alterarse, y como consecuencia la terapia medicamentosa fracasa, o bien puede surgir una acción adversa o producirse un aumento del efecto terapéutico. En numerosas ocasiones la interacción es perjudicial y aun peligrosa, por lo que debe conocerse minuciosamente.

Las interacciones farmacológicas adversas pueden tener gran importancia clínica cuando el margen de seguridad de los fármacos es pequeño. Se conoce sólo una fracción de los casos más impresionantes, ya que con la mayor parte de los agentes terapéuticos no hay un punto final del efecto farmacológico que pueda medirse fácilmente y existe una gran variación entre los niveles sanguíneos y la respuesta terapéutica. Es difícil predecir la respuesta del paciente a la polifarmacia, ya que los fármacos pueden interactuar en más de un sitio, o por más de un mecanismo, además de que la mayoría de las interacciones adversas descritas en tablas se basan en experimentos con animales.

En el caso particular de las mezclas de fármacos in vitro, es decir, la asociación de medicamentos en el mismo preparado, la interacción puede dar lugar a la llamada incompatibilidad. Las interacciones clínicamente significativas pueden reducirse al mínimo evitando combinar medicamentos cuya incompatibilidad es conocida.

La automedicación con productos de venta libre puede contribuir a que estas interacciones se produzcan, además, los contaminantes ambientales, como los insecticidas clorados (DDT), pueden estimular el metabolismo de los fármacos por las enzimas hepáticas, y contribuir probablemente a la aparición de reacciones farmacológicas poco habituales. (9)

La finalidad de esta tesis es informar al equipo de salud, así como también al paciente diabético sobre las posibles interacciones farmacológicas que se pueden presentar al agregar un nuevo agente terapéutico al tratamiento medicamentoso del paciente diabético, cuando éste es controlado con hipoglucemiantes orales

Las interacciones medicamentosas de los hipoglucemiantes orales ha recibido mayor atención en los últimos tiempos, debido a la importancia que representa un aumento o una disminución en la acción farmacológica de estos medicamentos. La hipoglucemia marcada o incluso el coma franco puede ser el resultado de una interacción medicamentosa, muchas veces ni remotamente pensada que pudiera ocurrir.

Es importante tomar en cuenta que el paciente diabético puede requerir de la administración de otros medicamentos que pueden interactuar farmacológicamente con los hipoglucemiantes orales, ya que este padecimiento al ser de tipo crónico puede llevar a complicaciones a largo plazo si no se tiene un control estricto y adecuado. El uso o prescripción de un nuevo fármaco a la terapia medicamentosa, puede aumentar el riesgo de que se presente una interacción farmacológica con los hipoglucemiantes orales, también los hipoglucemiantes orales pueden presentar interacción con sustancias constitutivas de los alimentos, así como también con sustancias presentes en el medio ambiente, de manera que se afecte la acción terapéutica del fármaco presentándose en ocasiones un efecto hipoglucemiante o hiperglucemiante

De igual forma, los hipoglucemiantes orales al interactuar con el nuevo fármaco prescrito al paciente diabético, pueden ocasionar una interacción en la acción farmacológica de dicho fármaco, provocando que dicha terapia fracase.

Por todo esto se entiende la importancia de conocer las interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, para disminuir al máximo trastornos que pudieran poner en riesgo la vida del paciente, siendo aquí en donde la participación del Q.F.B. en la Farmacia clínica puede colaborar, favoreciendo que el paciente diabético tenga una mejor calidad de vida al prevenir y evitar la posibilidad de Interacciones Farmacológicas en la terapia de este grupo de pacientes

2.-OBJETIVO

Llevar a cabo la revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas que presentan los fármacos hipoglucemiantes orales y, de estar reportados, los mecanismos de interacción que las explica.

3.- HIPOTESIS

Los hipoglucemiantes orales son fármacos capaces de interactuar farmacológicamente con otras sustancias, obteniéndose una alteración en su efecto terapéutico, como resultado de dicha interacción farmacológica se observa una disminución o un aumento del efecto hipoglucemiante, provocando problemas indeseables, inclusive descompensando o desestabilizando a los pacientes que llevan dicho tratamiento.

4.-GENERALIDADES

4.1.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

4.1.1.- DEFINICION

Las interacciones farmacológicas son la modificación del efecto terapéutico de un fármaco por la presencia de otro, ya sea por medios directos o indirectos

Las interacciones pueden afectar la absorción, distribución, acción sobre receptores, metabolismo o excreción, dichas interacciones pueden ser beneficiosas o peligrosas, pueden variar de persona a persona y de especie a especie. Pueden ser de importancia clínica primordial o no tener significación clínica. (43)

Los fármacos se administran por lo regular para influir en un elemento o tejido "blanco" específico, el agente debe ser absorbido, transportado, metabolizado y excretado.

Existen múltiples sitios en los cuales los fármacos pueden interactuar, modificando el nivel de fármaco libre o del metabolito activo en el sitio receptor, o bien, modificar la respuesta terapéutica (9)

Los efectos de un fármaco pueden modificarse por la administración concomitante de otro fármaco buscando beneficios. En este sentido se utilizaron las asociaciones o combinaciones medicamentosas, con las cuales se mejoró el tratamiento, esto, haciendo uso prudente de la medición combinada. (44,77)

Los fármacos pueden interactuar antes de ser administrados, durante su absorción, en su unión con el receptor o el aceptor, en los procesos de la respuesta efectora, en los sitios de procesos metabólicos o la excreción (9) Dichas interacciones pueden llevar a una alteración de la absorción, distribución, biotransformación o excreción de los fármacos, o bien, puede provocar la combinación de sus acciones y/o efectos. (44)

Para un tratamiento terapéutico debe utilizarse el menor número de fármacos, todos ellos activos y útiles, y sólo la combinación de varios cuando esté demostrado y justificado perfectamente que dicha asociación es beneficiosa para el tratamiento en casos determinados; la asociación medicamentosa está justificada si brinda mayor eficacia que la dosis total de un sólo medicamento, si hay un mayor margen de seguridad, si hay un mejor comienzo o más satisfactoria duración del efecto. (44,77)

De la interacción de dos fármacos puede surgir una modificación cuantitativa del efecto de uno de ellos, en el sentido de un aumento de la respuesta farmacológica, lo que se conoce como sinergismo, o bien una disminución del efecto o antagonismo. (77)

Los mecanismos de interacción pueden ser muy variados y complejos, en algunos casos participan incluso varios de ellos.

El conocimiento de los mecanismos de las interacciones farmacológicas permite al médico y al farmacéutico reducir al mínimo las reacciones adversas y corregirlas del modo más adecuado, sin obstaculizar el tratamiento. (9)

4.1.2.- CLASIFICACION

La clasificación de las interacciones farmacológicas se muestran en la Tabla I. A continuación se da una breve explicación de cada una de ellas.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS ANTES DE LA ADMINISTRACION (IN VITRO)

Los fármacos son sustancias químicas antes que compuestos terapéuticos, pueden interactuar química y físicamente cuando se mezclan en recipientes para administración intravenosa, en jeringas, etc. (9,64)

Incompatibilidad

La incompatibilidad medicamentosa puede ser física, química o terapéutica.

La incompatibilidad física aparece cuando el estado físico de los fármacos individuales, en una mezcla, cambia al entrar en contacto con los demás productos

La incompatibilidad química surge cuando interactúan por mecanismos químicos los componentes de la mezcla.

La incompatibilidad física y química resultan de mezclar inadecuadamente fármacos para administración parenteral. En muchos casos se observan signos de incompatibilidad, como son cambios de color, formación de gas o formación de un precipitado, sin embargo, se puede presentar sin signos observables, como la disminución en la potencia terapéutica.

Los signos que se manifiestan de la incompatibilidad no muestran pérdida total de la potencia terapéutica, pero se recomienda no usar las mezclas que muestran signos de interacciones.

- A) Interacciones farmacológicas antes de la administración
 - 1.- Incompatibilidad

- B) Interacciones farmacológicas después de la administración
 - 1.- Interacciones farmacodinámicas
 - a) Sinergismo
 - b) Antagonismo

 - 2.- Interacciones farmacocinéticas
 - a) Absorción gastrointestinal
 - b) Distribución
 - c) Biotransformación o metabolismo
 - d) Excreción

Tabla I. Clasificación de las interacciones farmacológicas

La incompatibilidad terapéutica surge cuando los fármacos interactúan en el organismo de los pacientes. Actualmente se usan pocos productos que mezclan varios compuestos en proporción fija, sin embargo, muchos médicos recetan más de un fármaco. En muchos casos esta polifarmacia ha originado graves interacciones. El problema se complica cuando el paciente es atendido por varios especialistas y cada uno de ellos ignora lo que ha sido administrado por los demás médicos. (9)

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION (IN VIVO)

Las interacciones fármaco-sistema biológico se dividen en dos clases.

Interacciones Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas que se producen en el receptor.(45)

Los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos son el resultado de sus interacciones con las moléculas corporales.

Los fármacos ejercen su acción asociándose con macromoléculas, de manera que alteran la actividad bioquímica y biofísica de éstas. Este concepto se resume en sustancias receptoras y receptores.

Las interacciones a este nivel son muy complejas y se basan en el mecanismo de acción de los fármacos. Se han podido identificar los siguientes mecanismos:

- a) Alteración en la liberación de un compuesto endógeno
- b) Alteración en la concentración del compuesto endógeno en el receptor
- c) Alteración en la sensibilidad de un receptor a un fármaco
- d) Los fármacos pueden interactuar en los mismos receptores. (9,45,64)

Existen circunstancias en donde la interacción no tiene lugar exactamente en los **sitios receptores** sino en sus inmediaciones, como en el caso de las vesículas granulosas o **vesículas sinápticas** de las terminaciones nerviosas sinápticas.

Los fenómenos de sinergismo y antagonismo resultan de la interacción farmacológica en los sitios receptores (77)

Sinergismo

Si los fármacos actúan sobre el mismo órgano o tejido y el efecto producido es la suma algebraica de sus acciones independientes, se dice que hay un efecto aditivo. (26)

Se le denomina sinergismo al aumento de la acción farmacológica de un fármaco por el empleo de otro, o a la combinación de los efectos de dos medicamentos que se administran juntos, obteniéndose un efecto mayor al del componente activo administrado solo, esto sucede generalmente cuando se trata de fármacos de acción farmacológica similar (11,44,77) Existen tres casos de sinergismo:

1.- *Sinergismo de suma o aditivo*: Cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos fármacos es igual a la suma de sus efectos individuales (77)

Se produce cuando ambos fármacos agonistas se unen a los mismos receptores, siempre que la actividad intrínseca de ambos fármacos sea igual (26,77)

2.- *Sinergismo de potenciación*: Se presenta cuando dos fármacos son administrados simultáneamente y la respuesta obtenida es mayor que la correspondiente a la suma de sus acciones individuales. También este tipo de sinergismo se conoce como tal, o sinergismo propiamente dicho.

Se presenta cuando dos fármacos están actuando en el mismo o en diferentes órganos o sistemas, en donde uno de ellos se hace más efectivo por la presencia del otro (26,77)

La potenciación se produce cuando dos fármacos reaccionan con distintos receptores para producir el mismo efecto (77)

3.- *Supersensibilidad de facilitación*: Se presenta en los casos en los cuales un fármaco inactivo en un solo sentido, es capaz de aumentar la respuesta farmacológica de otro fármaco que es activo en dicho sentido

Las ventajas del sinergismo son

- 1.- Al administrarse cada uno de los fármacos en dosis menores, en el caso del sinergismo aditivo se emplea sólo la mitad de la dosis que se daría si se usara un solo medicamento, se evitan o disminuyen los efectos adversos de dichos fármacos
- 2.- Dos fármacos sinérgicos de acción farmacológica de la misma naturaleza pueden variar en cuanto a la rapidez y duración de sus efectos, si se asocia un fármaco de acción rápida y fugaz con otro de acción lenta y prolongada se obtiene un comienzo rápido y una duración prolongada (77)

Antagonismo

Se conoce como antagonismo cuando el efecto producido por un fármaco es disminuido o suprimido por el segundo fármaco, o bien, cuando el efecto de la asociación de los fármacos es menor que el del componente activo solo (26,44)

De acuerdo a la naturaleza y mecanismo, el antagonismo puede ser de cuatro clases

1.- *Antagonismo competitivo*: Este tipo de antagonismo se produce cuando una sustancia de estructura química semejante a otro fármaco (agonista) se fija en los receptores del primer fármaco, pero siendo inactiva por si sola, no produce respuesta e impide que se fije en dichos receptores el fármaco agonista, que de esta forma no puede producir sus efectos, por lo tanto, las dos sustancias compiten por el mismo sitio receptor

Las características de este tipo de antagonismo es que, siendo reversibles las interacciones entre los fármacos y el receptor, cualquiera de los dos puede ser desplazado de este último por altas dosis del otro, de manera que el antagonista es superable. (77)

2.- *Dualismo competitivo*: Se presenta cuando uno de los fármacos posee menor actividad intrínseca, tratándose así de un agonista parcial, si se aplicaran dosis pequeñas del agonista completo se obtiene un sinergismo de suma, mientras que a concentraciones altas del agonista parcial, el resultado será un antagonismo competitivo, ya que el agonista parcial irá desplazando al agonista completo de los sitios receptores y como su actividad intrínseca es menor, la respuesta también lo será. De esta forma el agonista parcial ejerce una acción dual, actuando como agonista o como antagonista competitivo según sea el caso.

3.- *Antagonismo no competitivo*: Ocurre cuando se utilizan dos fármacos de estructura química semejante, que ocupan distintos receptores, que originan efectos opuestos que se anulan mutuamente, alterándose así la respuesta del sistema efector

Este tipo de antagonismo es insuperable, contrariamente a lo que ocurre con el antagonismo competitivo. Esto se debe a que el antagonista, al ocupar el receptor correspondiente, si bien no impide que el agonista ocupe el suyo, interfiere en la producción de la respuesta, que es disminuida y aun anulada, es decir, el fármaco antagonista disminuye la actividad intrínseca del agonista

4.- *Antagonismo competitivo irreversible*: En este tipo de antagonismo el fármaco antagonista, de estructura química similar a la del agonista, se une a los receptores de este último; en este caso la combinación es irreversible, dando un complejo fármaco-receptor estable, esto debido a enlaces químicos covalentes, en donde el fármaco antagonista es inactivo por si solo, pero impide la acción del fármaco agonista por bloqueo de los receptores.

El antagonismo irreversible, al contrario de lo que sucede con el antagonismo competitivo reversible, es insuperable y las altas dosis del agonista no pueden desplazar al antagonista de los receptores (77)

Las ventajas del antagonismo son.

1.- Se emplean dos fármacos antagonistas para evitar los efectos adversos de uno de ellos (48)

Interacciones Farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son la forma o los mecanismos por los cuales el organismo maneja al fármaco, los aspectos cuantitativos de la farmacodinamia, el concepto de receptor farmacológico y las relaciones dosis respuesta. Estos procesos farmacocinéticos, determinan con que rapidez, a qué concentración y durante cuanto tiempo el fármaco permanecerá en el órgano blanco.

La biodisponibilidad, distribución y depuración son las principales variables farmacocinéticas.

La respuesta farmacológica de un fármaco esta en relación con su concentración a nivel de los receptores celulares (biofase). Dicha concentración puede modificarse por otro fármaco que sea capaz de influir en los siguientes rasgos (77):

Absorción Gastrointestinal

La absorción gastrointestinal de los fármacos se puede afectar por el uso concurrente de otros agentes terapéuticos que pueden tener alguna de las siguientes características:

- 1.- Unirse o formar quelatos.
- 2.- Alterar la movilidad gastrointestinal.

Es importante distinguir entre los efectos sobre la velocidad de absorción y las acciones sobre el grado de absorción. En la clínica rara vez resulta importante una reducción exclusiva en la velocidad de absorción de un fármaco, mientras que, una disminución en el grado de la absorción es clínicamente importante, esto si resulta una concentración sérica subterapéutica del fármaco. (64)

Dos fármacos se pueden asociar en el sistema gastrointestinal en tal forma que ambos se absorben muy poco. Las interacciones farmacológicas pueden producirse inmediatamente después de ser administrados los fármacos por cualquier vía, pero las más importantes son las que se relacionan con la administración oral, local (tópica) y parenteral (9,43)

Los fármacos que alteran la rapidez del vaciamiento gástrico o la motilidad del intestino (laxantes, purgantes), pueden producir importantes interacciones farmacológicas como son

Al acelerar el tránsito intestinal reducen la absorción de muchas sustancias, o bien, al aumentar el peristaltismo gastrointestinal, pueden aminorar el tiempo de disolución y absorción de pastillas con capa entérica o de liberación lenta (9)

Los fármacos que producen un retardo en la evacuación gástrica (agentes oleosos) pueden facilitar la alteración de los fármacos en el medio ácido del estómago, disminuyendo o aumentando su absorción, basándose en el hecho de que si el segundo fármaco se absorbe en el estómago o en el intestino se puede provocar un aumento o una disminución de su efecto. (9,77)

Los productos que estrñen (opiáceos, agentes bloqueadores ganglionales) lentifican la desintegración de la tableta y su disolución, impidiendo que el segundo fármaco se ponga en contacto óptimo con la mucosa. Al demorarse el paso del fármaco por las vías gastrointestinales, puede observarse una toxicidad excesiva (9)

También las interacciones farmacológicas producen alteraciones fisicoquímicas del contenido gastrointestinal. Existen fármacos que pueden formar complejos que no se pueden absorber en el intestino. Los diferentes pH's que existen en el intestino, permiten que las alteraciones inducidas por fármacos, en forma directa o indirecta modifiquen los gradientes acidobásicos, lo cual puede cambiar la ionización, la solubilidad o la estabilidad de un medicamento (9,45)

Algunos fármacos antiácidos pueden influir sobre la absorción de los fármacos ya que modifican el porcentaje de fracción no ionizada liposoluble de las bases y ácidos débiles en el tracto gastrointestinal, por lo tanto, y al recordar que la fracción liposoluble no ionizada se absorbe mucho mejor, se espera que estos fármacos disminuyan la absorción de los ácidos débiles, de esta manera al ser muchos fármacos electrolitos débiles, la disminución o aumento del pH influirá notablemente en la rapidez y magnitud de la absorción al influir en el grado de ionización. La absorción de ácidos débiles disminuye al elevarse el pH, la absorción de fármacos alcalinos disminuye al descender el pH (77), de igual manera la estabilidad o solubilidad de muchos fármacos depende del pH

Otras interacciones fisicoquímicas de importancia son aquellas en donde se pueden formar sales que son más o menos estables, solubles o adsorbibles que los agentes originales.

También tienen importancia clínica las interacciones farmacológicas a nivel gastrointestinal capaces de alterar la flora intestinal (antibióticos). Como se sabe, la flora intestinal es capaz de alterar muchos fármacos por medio de una variedad de alteraciones bioquímicas como son hidroxilaciones, descarboxilaciones e hidrólisis de ésteres; al ser modificada dicha flora se pueden alterar dichos procesos bioquímicos. En teoría, la alteración microbiana en algunos casos podría aumentar y en otros disminuir la absorción de los fármacos (43,45). Para fármacos con índice terapéutico bajo, este tipo de interacciones podría ser la responsable de efectividad terapéutica pobre o de toxicidad aumentada.

Las sustancias alimenticias pueden verse afectadas en su absorción por algunos fármacos. Las enzimas encargadas del transporte de nutrientes esenciales a través de la pared intestinal pueden inhibirse por efecto de algunos fármacos y a su vez dar interacciones bastante complejas. (9)

Distribución

Las interacciones farmacológicas importantes pueden alterar la distribución de los fármacos por los siguientes mecanismos:

1.- *Competencia por el sitio de unión a las proteínas plasmáticas:* Las proteínas y los elementos celulares del plasma son portadores de diversas sustancias tanto endógenas como exógenas. El enlace depende del número de sitios de unión disponibles y de la afinidad del fármaco por tales sitios. (9)

Aunque la competencia por unirse a las proteínas plasmáticas puede aumentar la concentración libre del medicamento desplazado en el plasma, ese incremento tiende a ser temporal, debido a un aumento compensatorio en la disposición del agente. (64)

Esta competencia de distintos fármacos por los mismos sitios de unión en las proteínas plasmáticas tiene consecuencias importantes, especialmente cuando alguno de estos fármacos tiene una unión fraccional muy alta para los niveles plasmáticos terapéuticos. (43)

El fármaco unido suele ser inactivo, pero está en equilibrio reversible con la fracción activa libre. Existe sólo un número limitado de sitios de unión disponibles en las proteínas, por lo que un fármaco puede desplazar a otro fármaco si la afinidad de este agente que desplaza es mayor que la del agente que está unido, si un fármaco es desplazado, el aumento en la fracción activa libre del mismo, originará de inmediato un aumento en la respuesta terapéutica, y paradójicamente, aceleración de la vida media, ya que hay más fármaco libre capaz de metabolizarse y excretarse.

Por último aparece un nuevo equilibrio entre el fármaco libre y el unido, con lo que se restablece la respuesta al fármaco. El desplazamiento del 2% de un fármaco enlazado en 98% de su concentración es de mucha mayor importancia clínica, que el desplazamiento de un fármaco unido en el 20% de su concentración. (9)

Se conocen unos cuantos medicamentos con interacciones clínicas importantes, manifiestas por este mecanismo, como son: anticoagulantes orales, sulfonilureas, hipoglucemiantes (45,64). En el caso particular de los hipoglucemiantes orales sintéticos, como la tolbutamida, pueden ser desplazados por la fenilbutazona, la aspirina y el dicumarol, con producción de una intensa hipoglucemia (45,64,77)

La afinidad de las proteínas plasmáticas por un fármaco se puede modificar por la unión de otro. Una implicación general es que el efecto de una interacción se puede manifestar mucho después de que se haya eliminado el fármaco responsable.

El desplazamiento de un fármaco de sus sitios de unión en tejidos distintos a los del plasma podría tener también efectos importantes, por lo general, no se aprecia que la unión a sitios inespecíficos en los tejidos pueda tener mayor importancia que la unión en el plasma.(43)

2.- Alteración del flujo sanguíneo: La mayor parte de los fármacos son metabolizados en el hígado, por tanto, cualquier medicamento que se administra simultáneamente y que influya en el flujo sanguíneo hepático, puede alterar la respuesta farmacológica. Los agentes cardiovasculares al alterar la presión arterial y el volumen plasmático pueden tener efecto notable en la distribución de un segundo agente. (9)

Metabolismo

La intensidad y la duración del efecto farmacológico de muchos fármacos depende de la rapidez de su metabolismo. Este metabolismo puede ser estimulado o inhibido por la terapéutica concurrente. La inhibición del metabolismo de un fármaco por otro es un mecanismo bien comprobado, por medio del cual puede verse aumentado el efecto terapéutico de dicho fármaco. (45,64)

La estimulación (inducción) y la inhibición de las enzimas hepáticas de los microsomas hepáticos intervienen en la biotransformación de los medicamentos (77). Se sabe que un fármaco puede inhibir el metabolismo de otro fármaco, de un neurotransmisor u otro compuesto endógeno, de igual forma se puede acelerar el metabolismo, y por tanto, llevar a un nivel plasmático disminuido del segundo fármaco. Los estudios clínicos han llevado a una gran cantidad de evidencias que confirman que este mecanismo de interacción de los fármacos puede ser muy importante. (43,45)

A través de acciones en las enzimas microsómicas tisulares, particularmente las hepáticas, las renales y las de la mucosa gastrointestinal, los fármacos o sus metabolitos pueden acelerar (inducción enzimática) o aminorar (inhibición enzimática) la rapidez del metabolismo de ellos mismos o de otros fármacos afines o no afines. No existe una relación química entre los inductores y los inhibidores, y entre los fármacos que resultan afectados por dichas interacciones. Algunos fármacos pueden tener un efecto bifásico. El metabolito o metabolitos resultantes, farmacológicamente pueden ser menos o más activos o tóxicos que el fármaco original, por tanto, el resultado final y la respuesta clínica es compleja (9,45)

En terminos generales las enzimas microsómicas que participan en la inducción y la inhibición son aquellas que median la desalquilación, la hidroxilación aromática, la oxidación de cadenas laterales, la desaminación, la sulfoxidación, la reducción ligada al azo y la glucuronidación (9)

Muchos fármacos pueden inducir un aumento en la síntesis de las enzimas que metabolizan otros fármacos (77) La inducción enzimática no es inmediata, sus efectos máximos por lo general se producen después de 7 a 10 días y se requiere un tiempo igual o mayor para disiparse después de que el inductor enzimático es suspendido (64)

Es probable que un compuesto cause inducción enzimática si es liposoluble a pH fisiológico, si no es rápidamente metabolizado, y si se une en grado moderado a las proteínas plasmáticas. La inducción enzimática puede ser la causa de que surja tolerancia a los fármacos como los barbitúricos, ya que estos fármacos estimulan su propio metabolismo.

La inducción enzimática se puede usar en el tratamiento de algunas enfermedades, ya que algunos fármacos aumentan la actividad de la hidroxilación hepática y hacen que se acelere el metabolismo del cortisol hasta obtener un metabolito inactivo (6,β-hidroxicortisol) La inducción enzimática no es lo suficientemente rápida como para ser útil en el tratamiento de los efectos de dosis excesivas de algunos fármacos, ya que algunos medicamentos pueden alterar los resultados de los exámenes de laboratorio clínico, provocando ciertas enfermedades (9)

Existen fármacos que pueden deprimir las enzimas de la biotransformación y aumentar así la acción de otros fármacos. La inhibición del metabolismo generalmente se presenta con mayor rapidez que la inducción enzimática, y puede comenzar tan pronto como la concentración hepática del inhibidor alcance el nivel necesario. Si la vida media del medicamento afectado es prolongada, se puede llevar una semana o más en alcanzar un nuevo equilibrio sérico (64)

Los fármacos o sus metabolitos inhiben las enzimas microsómicas por inhibición competitiva o por inducción de daño funcional (toxicidad directa o agotamiento de las reservas de glucógeno) del órgano en cuestión. Los efectos producidos por una inhibición enzimática son opuestos a los que se observan en la inducción enzimática.

La inhibición enzimática puede originar "fracaso" terapéutico o una respuesta adversa al fármaco. Las interacciones que surgen con los inhibidores de la monoaminoxidasa son clásicas. Su uso concomitante con las aminas simpaticomiméticas administradas con fines terapéuticos o ingeridas con los alimentos, producirá los síntomas de exceso de catecolaminas. Esta inhibición también puede originar alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio clínico. (9)

Excreción

Hay diversas vías de excreción de los fármacos, pero las interacciones farmacológicas en donde participa el aparato urinario son las únicas de importancia clínica.

La excreción renal de medicamentos se puede ver afectada por la terapéutica medicamentosa concurrente (64). Un fármaco puede bloquear la excreción de otro al competir por el mismo sistema de transporte tubular, como cuando un anión bloquea la excreción de otro, prolongando así el nivel plasmático de dicho fármaco; este tipo de interacción es bastante compleja. (43)

También este tipo de interacción puede alterar la excreción de otros fármacos por la orina, al aumentar o disminuir la filtración, la secreción tubular activa o pasiva (9)

Existen dos mecanismos importantes de interacción a nivel del riñón (77)

1. *Interferencia con la difusión pasiva* A nivel de los túbulos renales la modificación del pH urinario altera la reabsorción e influye sobre la eliminación renal de los fármacos ácidos o bases débiles (64). Esto se debe a cambios en la ionización del medicamento, provocando que se altere su liposolubilidad y por tanto su capacidad para ser reabsorbido a la sangre desde el túbulo renal. Los cambios de la concentración de los iones inorgánicos en el plasma sanguíneo puede modificar la acción de ciertos fármacos y dar lugar a reacciones adversas.

La modificación del pH plasmático y la mayor o menor ionización de los fármacos, puede aumentar o disminuir la entrada del fármaco a la célula. (77)

Son de mayor importancia clínica dichos efectos si el pKa del fármaco "afectado" o del metabolito activo está en la escala de 3.0 a 7.5 para los ácidos y de 7.5 a 10 para las bases, y si una proporción importante del fármaco o del metabolito es normalmente excretada sin cambios por la orina (9)

Los acidificantes urinarios (cloruro de amonio) disminuyen la absorción del segundo fármaco (64). Para los ácidos débiles, el descenso del pH plasmático produce una disminución del nivel plasmático de dicho fármaco, ya que al disminuir su ionización, la

parte no ionizada difunde desde el plasma a las células tisulares, incluyendo al cerebro, de manera que se intensifica el efecto y toxicidad del fármaco (77)

Con la alcalinización se disminuye la acción del fármaco lo que es reforzado por su mayor excreción renal. Los alcalinizantes urinarios permiten la ionización de los fármacos ácidos, aumentando su eliminación, pero no facilitarán la ionización de fármacos alcalinos, con lo que aumentará su absorción. (9,45)

El control del pH de la orina es de gran importancia en el tratamiento de las dosis excesivas de fármacos. La solubilidad de muchos fármacos en la orina depende fundamentalmente del pH.

2.- *Interferencia con el transporte activo:* La secreción activa de los túbulos renales, es una vía importante de eliminación. Este proceso puede ser afectado por una terapia concurrente, alterando las concentraciones séricas de medicamentos y su respuesta farmacológica (6-4)

Los ácidos orgánicos se secretan por los túbulos renales por transporte activo, pudiendo haber competición entre ellos, esto puede ser un inconveniente, pero esta interacción puede ser benéfica, ya que al aumentar los niveles sanguíneos, puede haber una mayor acción de dicho fármaco (77)

Muchos fármacos ácidos son secretados activamente por los túbulos renales. Las interacciones de los fármacos pueden surgir al competir por los sitios de transporte. (9)

El bloqueo de la reabsorción tubular renal por un fármaco podría producir la eliminación más rápida de otro fármaco, que, por lo general se manejará por el mismo sistema de transporte.

4.1.3.- VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

1.- VENTAJAS

- 1.- El sinergismo y el antagonismo pueden ser de utilidad (ver ventajas correspondientes)
- 2.- Al administrar combinaciones medicamentosas en proporción fija se facilita el cumplimiento del paciente a tomar el preparado y seguir las indicaciones del médico, ya que es más fácil la administración de un sólo preparado que de varios.

3.- El médico prescribe un sólo preparado y no varios.

4.- En preparados comerciales se han tomado en cuenta las interacciones medicamentosas que pudieran ser inconvenientes y que el médico debe conocer muy bien si prescribe los fármacos por separado, lo que desafortunadamente no siempre sucede.

5.- El costo es menor que cuando se prescriben los medicamentos por separado.

II.- DESVENTAJAS

1.- Es difícil en muchas ocasiones identificar al fármaco causante de dicha interacción, haciéndose necesario suspender la terapia

2.- La asociación puede llevar a efectos adversos de uno de los fármacos a través de una acción indirecta del otro fármaco

3.- Se puede producir una confusión en la finalidad terapéutica

4.- Encarecimiento del tratamiento al paciente.

5.- Inflexibilidad de la dosis, lo que no permite ajustar la dosis de un fármaco, sin modificar simultáneamente las dosis de los otros medicamentos.

6.- Si se administran dos medicamentos en una mezcla y uno de ellos es útil, no se puede dosificar eficazmente la sustancia útil por la acción tóxica de la inútil.

7.- En el comercio existen combinaciones farmacológicas irracionales, sobre todo si la farmacocinética de los fármacos es diferente y no apta para la administración conjunta de ellos.

8.- Generalmente no conviene administrar los dos medicamentos simultáneamente, sino administrados con al menos una hora de diferencia.

Para administrar las combinaciones medicamentosas en proporción fija se necesitan ciertas características como son:

1.- Estado clínico del paciente, justificando el uso de más de un fármaco.

2.- El efecto de la combinación es mayor que la suma de los efectos de cada uno de sus componentes por separado (potenciación)

3.- El costo de la combinación es menor a la suma de los costos de los diversos fármacos por separado.

4.- Facilitación del cumplimiento de la prescripción por el paciente.

5.- Se preveen proporciones de los fármacos que permiten reajustarse a la dosificación aplicable a la mayoría de la población.

4.1.4.- POSIBILIDAD DE PREDICCIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si la interacción causa un efecto adverso o no depende de:

1.- La presencia o ausencia de factores que predisponen a los efectos adversos de las interacciones medicamentosas (procesos patológicos, funcionamiento del órgano blanco, dosificación de los agentes, etc.)

2.- Conocimiento por parte del que prescribe, de modo que pueda ordenarse una verificación periódica adecuada o tomarse medidas terapéuticas (64)

4.2.- DIABETES

4.2.1.- DEFINICION

La historia de la diabetes se remonta a muchos siglos, se describió en el papiro de Ebers y los escritos de Hipócrates, Galeno y Celso (118). La palabra diabetes se deriva de la palabra griega diabeincin que significa "paso por un sifón o atravesar", esto debido a la gran cantidad de orina que es producida en los individuos que la padecen (33,138), y de sacarina que proviene del vocablo latino saccharum que significa "azúcar". También se conoce como mellitus palabra que proviene del vocablo latino que significa "miel". Así, los síntomas que caracterizan este padecimiento son: volumen abundante de orina (poliuria) y glucosa en la orina (glucosuria), dando, lugar al nombre de esta enfermedad "diabetes". (2)

4.2.2.- GENERALIDADES

Esta enfermedad es considerada como un síndrome ya que presenta un conjunto de síntomas y signos, es de evolución crónica con fuerte predisposición hereditaria, en la cual el cuerpo no produce la insulina suficiente o no usa de manera adecuada la que produce, ocasionando una alteración en el metabolismo de la glucosa (29,101). Existe una falla en la reserva pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa, cualitativa o ambas, de la insulina circulante, ocasionando una alteración en el metabolismo intermedio, en sus diferentes etapas de su evolución, así como también daños micro y macrovasculares y trastornos neurológicos (30).

En condiciones normales en el metabolismo intermedio la insulina interviene en la formación de lípidos. Parte de la glucosa que llega al hígado es distribuida hacia el tejido adiposo, donde es convertida a glicerol por acción de la insulina (Fig 1), este glicerol es capaz de unirse por medio de esterificación, a ácidos grasos para formar triglicéridos.

La insulina participa también en el metabolismo intermedio de las proteínas (Fig 1). Los aminoácidos que son ingeridos y absorbidos en el intestino, al llegar al hígado son distribuidos al tejido muscular donde por acción insulínica son convertidos en proteínas (29,83).

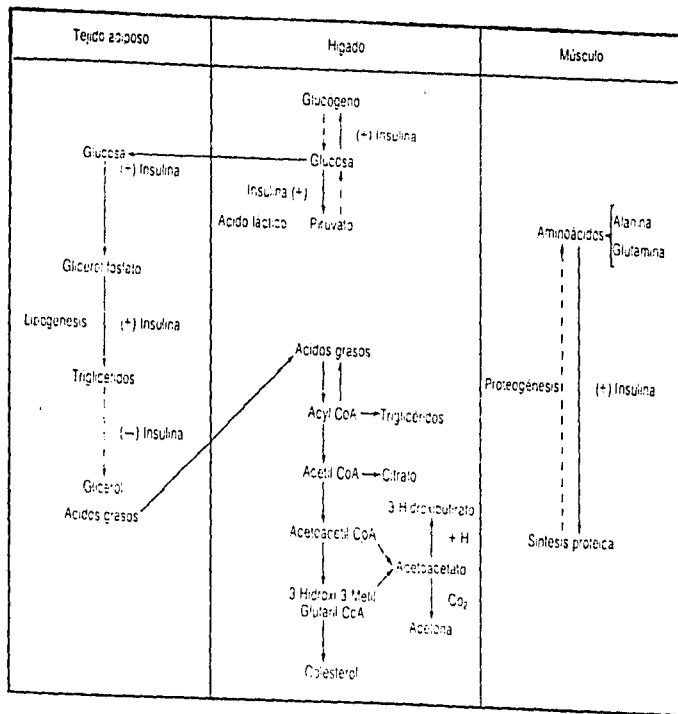


Fig.1. Acción de la insulina en el metabolismo intermedio. (31)

La diabetes es común en el hombre, aunque puede ocurrir también en otras especies. En México se ha calculado que un 2 a 4% de la población la padece (30,39). En la Tabla II se describe el porcentaje de enfermos con diabetes en algunos países de América

Esta enfermedad se diagnostica basándose en la presencia de azúcar en la orina, acompañada de cifras elevadas de glucosa en sangre, en condiciones normales la cantidad de glucosa en sangre es de 70-115 mg/100 ml de sangre (3.9-6.7 mmol/litro de sangre) (86,113), en personas diabéticas se pueden encontrar cifras superiores a los 300 mg/100ml de sangre; otro método de diagnóstico es utilizando el método de la curva de tolerancia a la glucosa. (86)

4.2.3.- FISIOPATOGENIA

Al no actuar adecuadamente la insulina en el metabolismo, ocasiona varios cambios dentro del metabolismo intermedio, los cuales se pueden observar en la Fig 2

La falta de acción de la insulina, provoca en el hepatocito degradación del glucógeno (glucogenólisis) por medio de hormonas antiinsulínicas como son las catecolaminas (adrenalina), glucagón y con menos importancia el cortisol, provocando aumento en los niveles plasmáticos de glucosa. Se detiene la lipogénesis, se inicia una mayor degradación de triglicéridos a expensas del cortisol, ACTH, glucagón, adrenalina, hormonas tiroideas y hormonas del crecimiento. Esta lipólisis provoca un aumento de glicerol y ácidos grasos. El glicerol tiene la capacidad de convertirse a ácido pirúvico y de éste a glucosa. (74)

Los ácidos grasos provenientes de triglicéridos pasan al hígado donde se forman cuerpos cetónicos a partir de la cetogénesis hepática, favoreciendo el descenso del pH de la sangre

En el músculo se lleva a cabo la proteólisis, que aumenta de manera importante los aminoácidos, particularmente los del grupo gluconeogénico, los cuales incrementan los niveles de glucosa plasmática. (31)

Los cambios en el metabolismo intermedio ocasionados por la alteración cuantitativa o cualitativa de la insulina, propician las manifestaciones tardías como son acidosis grave y coma, cambios vasculares a largo plazo como anomalías de los vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía), aterosclerosis acelerada, estos cambios producen a su vez aumento de la frecuencia de accidentes cerebrales o infarto al miocardio, insuficiencia renal, insuficiencia circulatoria en las piernas, produciendo

Venezuela	7.3 %
Uruguay	6.9 %
Colombia	6.8 %
Argentina	6.0 %
E.U.A.	5.0 %
México	2 a 4 %
Cuba	3.8 %
Brasil	2.7 %
Jamaica	1.2 %
Chile	1.1 %

* Datos obtenidos del XI Curso Panamericano para graduados "Diabetes en medicina general". - México, D.F. 1980.

Tabla II. Porcentaje de enfermos de diabetes mellitus en algunos países de América. (31)

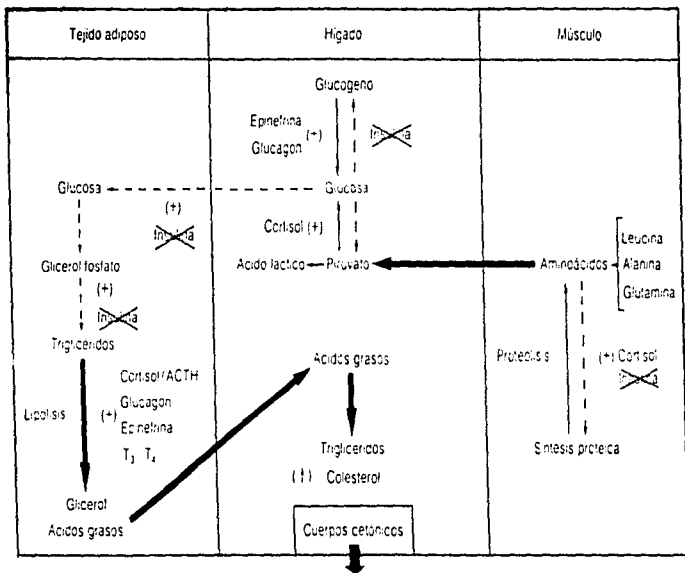


Fig.2. Alteración en el metabolismo intermedio por deficiencia de insulina. (31)

alteración crónica y gangrena de las mismas, así como también, retracción cicatrizal proliferativa de la retina con la pérdida de la agudeza visual y ceguera. (39)

ETIOPATOGENIA

El síndrome se presenta cuando.

- 1.- Existen fallas en los receptores insulínicos, como son la disminución del número de receptores de la insulina, cuando hay anomalías en los fenómenos intracelulares, que se producen después de activarse los receptores
- 2.- Existe alteración en los mecanismos fisiológicos responsables de la estimulación de las células beta (lesión hipotalámica)
- 3.- Hay una disminución de insulina debido a una pancreatemia, por enfermedad del páncreas o por incremento de la secreción de somatostatina en los islotes pancreáticos
- 4.- Hay una secreción excesiva de hormona del crecimiento o de glucocorticoides, con la consiguiente resistencia a la insulina.
- 5.- Existen fallas en los receptores insulares pancreáticos al estímulo fisiológico, o bien, en los mecanismos responsables de la síntesis, almacenamiento o liberación de la insulina.
- 6.- Existe alteración de la conversión de proinsulina a hormona activa.
- 7.- Falla el complejo insulina - transportador
- 8.- Hay alteración en los mecanismos normales, principalmente hepáticos y renales, en la degradación y eliminación de insulina. (31,39,117)

4.2.4.- CLASIFICACION DE DIABETES

Los tipos de diabetes según la O.M.S. son mostrados en la Tabla III.

La determinación de insulina plasmática ha reunido a los diabéticos en dos grupos principales:

1.- **DIABETES TIPO I:** Es conocida como diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), este tipo de diabetes la padecen aproximadamente el 10 % de los enfermos diabéticos. También se le conoce como diabetes juvenil, ya que se presenta en mayor proporción en personas jóvenes y niños. Se trata de individuos que producen poca insulina, por lo que la glucosa no se puede desplazar a los músculos y a las células adiposas ya convertida en energía (29,83,86)

No se conoce la causa exacta de este tipo de diabetes, se cree que los siguientes aspectos están relacionados con el desarrollo de esta enfermedad

- 1 - Herencia
- 2 - Stress
- 3 - Virus que pueden haber lesionado al páncreas
- 4.- Disfunción autoinmune (los anticuerpos pueden atacar por error las células beta productoras de insulina) (29,83)

Estos paciente presentan síntomas graves como son deshidratación y coma diabético, si no son tratados adecuadamente (86)

2.- **DIABETES TIPO II:** Se le conoce como diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID) Este tipo de diabetes la padece aproximadamente el 90 % de las personas afectadas. Se le conoce como la diabetes de la madurez, ya que generalmente aparece después de los 40 años (83,86)

Estos pacientes si producen insulina, presentan niveles plasmáticos de insulina normales e incluso elevados, pero no son capaces de usarla de manera adecuada, ya que no tienen suficientes receptores de insulina, reduciéndose así la cantidad de glucosa que puede entrar a las células, provocando que se acumule en la sangre

Esta enfermedad se presenta en forma insidiosa, raramente se acompaña de acetoacidosis y generalmente hay una morfología normal de las células beta, así como también un contenido normal de insulina, esto si las células beta no se han agotado (83)

Muchos de los aspectos responsables de la diabetes tipo I, también pueden ser factores de la diabetes tipo II, sin embargo, existen algunas diferencias

- 1 - Se manifiesta principalmente en personas de más de 40 años
- 2 - Frecuentemente se trata de sujetos obesos.
- 3 - Hábitos de alimentación deficiente
- 4 - Si se ha tenido diabetes durante el embarazo
- 5.- Antecedentes familiares diabéticos (86)

Su tolerancia a la glucosa puede restaurarse a la normalidad al reducir de peso, así como también el número de receptores de la insulina aumenta al reducir el peso. (83)

A) Clase Clínica

I.- Diabetes Mellitus

- 1.- Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)
- 2.- Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)
 - a) No obesos
 - b) Obesos
 - c) tipo MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young)
- 3.- Diabetes mellitus relacionada a mal nutrición
- 4.- Otros tipos de diabetes:
 - a) Pancreáticas
 - b) Contrainsulares
 - c) Inducida por fármacos
 - d) Anomalías insulina-receptor
 - e) Síndrome genético

II.- Alteraciones de tolerancia a la glucosa

- a) No obesos
- b) Obesos
- c) Asociados con ciertas condiciones y síndromes

III.- Diabetes mellitus gestacional

B) Clases de riesgo estadístico (sujetos con tolerancia a la glucosa normal pero substancialmente se incrementa el riesgo de desarrollar diabetes).

- a) Anormalidad previa de tolerancia a la glucosa
- b) Anormalidad potencial de tolerancia a la glucosa

Tabla III. Clasificación de diabetes según la O.M.S. (72)

4.2.5.- TRATAMIENTO

El conocimiento adecuado de la fisiopatología de la diabetes permite la determinación más temprana de esta alteración y la aplicación de esquemas terapéuticos más razonables y efectivos que permitan, no sólo prolongar la vida del enfermo, sino además incorporarlo a una vida prácticamente normal.

El objetivo del manejo de la diabetes es doble, primero, aliviar los síntomas debidos a la hiperglucemia, restaurando el bienestar y la capacidad de continuar la vida y trabajo habituales del enfermo, y en segundo lugar, reducir la frecuencia de los cambios degenerativos a largo plazo. Estos objetivos pueden alcanzarse, al menos en parte, con un control estricto de la enfermedad. (117)

El control de la diabetes es un esfuerzo de equipo, el cual esta integrado por:

- 1.- El paciente diabético
- 2.- El médico
- 3.- El instructor diabético
- 4.- El farmacéutico
- 5.- El dietista
- 6.- Especialistas . (29)

Existen instrumentos fundamentales que se emplean para controlar la diabetes, estos son:

1.- *Plan de alimentación:* Implica la selección adecuada de los alimentos, el consumo de la cantidad correcta de calorías diarias y la programación adecuada de las comidas, esto es importante para pacientes que necesitan perder peso.

2.- *Actividad física:* El ejercicio diario mejora la salud general y contribuye a que la insulina sea usada eficazmente. También es importante para alcanzar y mantener un peso conveniente.

3.- *Medicamentos:* Los pacientes con diabetes del tipo II requieren de fármacos hipoglucemiantes orales. Cuando no baste el hipoglucemiante oral, quizá sea necesario tomar insulina.

4.- *Automedición:* La automedición de la glucosa sanguínea implica realizar pruebas de sangre para determinar los niveles de glucosa.

5.- Educación: El aprendizaje sobre la diabetes y el control de la diabetes constituye una importante herramienta del tratamiento. (29)

Es importante el control de la diabetes, debido a las complicaciones degenerativas que se pueden presentar, y que son las causantes de la mayoría de las muertes de pacientes diabéticos, ya que se ha observado que del 7 al 10 % de las muertes son resultado directo de las complicaciones provocadas por la diabetes

Se ha reportado que las principales causas del incremento en la morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos, son las complicaciones crónicas siguientes:

I.- Específicas de diabetes, causadas por hiperglucemia:

- 1.- Retinopatía
- 2.- Nefropatía
- 3.- Neuropatía

II.- No específicas de diabetes (Su incidencia y severidad es incrementada por la diabetes)

- 1.- Arteriosclerosis
Enfermedad coronaria arterial
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad periferical vascular

2.- Infecciones. (27)

4.3.- HIPOGLUCEMIANTES ORALES

4.3.1.- DEFINICION

Los hipoglucemiantes orales son medicamentos antidiabéticos que estimulan la producción de insulina endógena en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Se administran por vía oral. Estimulan la secreción de insulina en pacientes que presentan cierta actividad en sus células beta; estos medicamentos no tienen valor terapéutico en pacientes cuyo tejido de células beta no funciona adecuadamente.

En 1918, aunque se habían investigado muchos agentes orales para el tratamiento de la diabetes, el primer fármaco clínicamente importante fue una guanida, el sintalín, descubierto por Watanabe, este fármaco era un derivado de la guanidina, el cual provocaba hipoglucemia en animales, pero también presentaba una gran toxicidad.

En 1926 se introdujeron el sintalín A y B, pero se abandonaron pocos años después por sospecha de hepatotoxicidad.

En 1930 se originó la serie de fármacos de las sulfonilureas, en un intento por mejorar la acción del sintalín, mediante la introducción de azufre a su estructura, esto debido a que se había demostrado que éste formaba parte de la molécula de insulina (26,44)

Jabon y Loubatieres en 1942 en estudios clínicos sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea, descubrieron que una sulfonamida provocaba hipoglucemia, tanto en animales como en el hombre, esta observación no tuvo aplicación inmediata en la clínica debido en parte a la elevada toxicidad de los compuestos. (11,26,45)

En 1955, Franke y Fuchs descubrieron que el agente antibacteriano carbutamida, era útil en la clínica para el control de algunos diabéticos, ya que disminuía el azúcar de la sangre en pacientes tratados por enfermedad infecciosa, demostrándose su utilidad, sin embargo, la carbutamida nunca se usó oficialmente debido a reacciones tóxicas ocasionales. (117)

La carbutamida fue desplazada en la clínica ya que se obtuvo la tolbutamida, la cual no actuaba como antibiótico, por lo que era menos tóxica, por lo que pronto fue aceptada en el tratamiento de la diabetes. Posteriormente se introdujeron la clorpropamida, la metahexamida y la acetohexamida.

En 1957, Loubaticres descubrió que la sulfonamida descubierta por Jabon, no presentaba efectos hipoglucemiantes en animales privados de páncreas, por lo que sugirió que la acción que presentaba era el resultado de la estimulación del páncreas para secretar insulina.

También en 1957, Ungar y col., descubrieron que la fenformina, tenía una toxicidad tolerable, actualmente se acepta como un compuesto terapéutico útil en el tratamiento de la diabetes. (11,44)

4.3.2.- CLASIFICACION

En la actualidad se cuentan con dos grupos de hipoglucemiantes orales:

- A) Sulfonilureas
- B) Biguanidas

A continuación se dará una breve explicación de las características generales de cada uno de los grupos de hipoglucemiantes orales. Su presentación comercial y su dosificación se muestran en el Apéndice No 1.

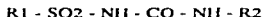
4.3.2.1.- SULFONILUREAS

Son de origen sintético, son las más empleadas y son en realidad sulfonamidas modificadas. El grupo de sustancias que forman esta clase de hipoglucemiantes orales tienen el mismo mecanismo básico de acción, difieren entre sí, en su metabolismo, potencia y toxicidad (26,77). Son útiles para tratar diabetes mellitus de instalación en la madurez, que no puede controlarse en forma adecuada con sólo la dieta.

Química y Preparados

Son varios los compuestos que forman este grupo de hipoglucemiantes orales, todos presentan en su composición química un anillo bencénico, un grupo sulfonil y uno de urea. Los derivados de este grupo varían por sustituciones en los grupos benceno y urea, modificando fundamentalmente su potencia. (31,44,117)

La fórmula estructural básica de las sulfonilureas es la siguiente (26):



Para que un fármaco tenga acción hipoglucemiante R1 y R2 deben tener más de un carbono. La actividad también depende de otras características, como son, cambios en el grupo alquilo R2 o en el grupo arilo R1, o en un ion del grupo fenilo, también se asocian con diferencias en la disposición metabólica, nivel sanguíneo, potencia terapéutica, efecto bacteriostático y toxicidad.

La estructura química básica de las sulfonilureas es esencial para la acción hipoglucemiante de dichos fármacos, el agregar un radical al anillo benzénico unido al radical sulfona aumenta la potencia de dichos compuestos

Los miembros de este grupo de hipoglucemiantes orales son: tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, clorpropamida, carbutamida, glibenclamida, glibizida, gliquidona, glibornurida, y glicazida, cuya estructura química se muestran en la Fig 3

El cuadro básico de medicamentos de las instituciones del Sector Salud en México, incluye sólo tres sulfonilureas las cuales son: tolbutamida, glibenclamida y clorpropamida. Aunque hay que mencionar que se encuentran en desarrollo otros hipoglucemiantes orales llamados de segunda generación (139), los cuales son más potentes que los de primera generación, disminuyendo así la dosis que se debe de prescribir (34). En la Fig 4 se muestran las sulfonilureas de primera y segunda generación

Todos los compuestos de este grupo de hipoglucemiantes orales son polvos blancos, sin olor, con pH ácido, solubles en alcohol e insolubles en agua. Son solubles en el contenido intestinal alcalino (26)

Farmacodinamia

Se cree que el mecanismo de acción de todas estas sustancias es el mismo, sin embargo, existen diferencias entre ellas en cuanto a su metabolismo, lo que lleva a diferencias importantes y útiles en la potencia y duración del efecto (86)

En el mecanismo de acción de estas sustancias el páncreas juega un papel vital, ya que las sulfonilureas estimulan directamente a las células B de los islotes de Langerhans para secretar insulina. El grado de granulación de las células de los islotes está relacionado









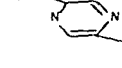


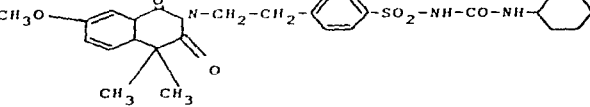


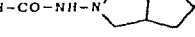


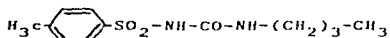
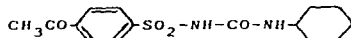
Sulfonilureas	Estructura química
Carbutamida	H_2N -  - $SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_3-CH_3$
Tolbutamida	H_3C -  - $SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_3-CH_3$
Cloropropamida	Cl -  - $SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_2-CH_3$
Acetoheaxamida	H_3C-CO -  - $SO_2-NH-CO-NH$ - 
Glibenclamida	Cl -  - $CO-NH-(CH_2)_2$ -  - $SO_2-NH-CO-NH$ - 
Glipizida	H_3C -  - $CO-NH-(CH_2)_2$ -  - $SO_2-NH-CO-NH$ - 
Gliquidona	
Glibornurida	CH_3 -  - $SO_2-NH-CO-NH$ -Hidroxi borrilo
Glicazida	CH_3 -  - $SO_2-NH-CO-NH-N$ - 
Tolazamida	CH_3 -  - $SO_2-NH-CO-NH-N$ - 

Fig.3. Estructura química de los hipoglucemiantes orales sulfonilureas. (64,77)

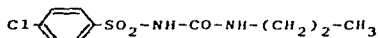
Primera generación:



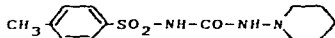
Tolbutamida



Acetohexamida

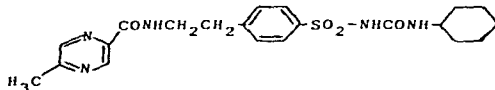


Cloropropamida

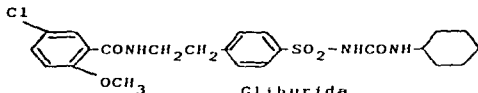


Tolazamida

Segunda generación



Glipizida



Gliburida

Fig.4. Sulfonilureas de primera y segunda generación. (19)

con el contenido insulínico del plasma (11,77), es decir, la administración de uno de estos compuestos, se acompaña de un incremento en el nivel plasmático de insulina y de una disminución en el contenido insulínico del páncreas. A dosis usualmente empleadas estos medicamentos producen hipoglucemia, dosis más grandes tienen un efecto directo sobre la producción hepática de glucosa (44,86). Con la administración continua de estos fármacos la degranulación de las células B se alcanza en 3 a 5 días (26).

En la actualidad se han propuesto cuando menos tres mecanismos de acción de las sulfonilureas.

1 - *Liberación de insulina a partir de las células B pancreáticas:* Las sulfonilureas se fijan a un receptor específico que se relaciona con un conducto de potasio dependiente de ATP en la membrana de la célula B, estos canales son grandes y juegan un papel importante en la actividad eléctrica de la liberación de insulina. La fijación de una sulfonilurea inhibe el flujo de iones potasio a través del conducto, despolarizándose. Esta depolarización, a su vez, abre un conducto de calcio, provocando que se inicie el flujo hacia adentro de calcio lo que lleva a un aumento del nivel intracelular de este ion y la consiguiente liberación de insulina preformada, dándose el proceso de acoplamiento excitación-secreción normal (18,22,51).

2 - *Reducción de las concentraciones séricas de glucagón:* Se ha establecido que la administración crónica de sulfonilureas a diabéticos no dependientes de insulina reduce la concentración sérica de glucagón. Esto podría contribuir al efecto hipoglucémico de estos medicamentos. El mecanismo de este efecto supresivo de las sulfonilureas sobre las concentraciones de glucagón es incierto, pero puede implicar una inhibición indirecta debido a la potenciación en la liberación tanto de insulina como de somatostatina, que inhibe la secreción de las células A.

3 - *Potenciación de la acción de la insulina en los tejidos blanco:* Existen evidencias de que se presenta un aumento en la fijación de la insulina a los receptores tisulares durante la administración in vivo de sulfonilureas a pacientes con diabetes tipo II. Un aumento en el número de receptores puede aumentar el efecto logrado con una administración dada de agonista, esta acción de las sulfonilureas podría potenciar el efecto de las concentraciones bajas de insulina del paciente, así como la insulina exógena (64).

En algunos estudios se ha observado que la biosíntesis de insulina es dañada por la deficiencia de tiamina, por lo que la tolbutamida por sí sola no puede aumentar la biosíntesis de hormona en estas condiciones (106).

Kobayashi Masato y col. estudiaron un nuevo fármaco sulfonilurea potente el HOE490, el cual mostró el mecanismo de acción siguiente: este fármaco provoca una supresión significativa de la gluconeogénesis hepática de alanina, lactato, piruvato, glicerol y fructuosa. En presencia de palmitato y alanina disminuye la producción hepática de cetona corporal significativamente. En dosis relativamente pequeñas tiene efectos

antigluconeogénicos similares a los que produce una cantidad mucho mayor de tobutamida y buformín. (68)

En cuanto a su efecto las sulfonilureas:

- 1.- No actúan en animales y personas pancreatectomizadas
- 2.- No actúan en la diabetes juvenil o del tipo I, o la diabetes que se presenta en pacientes con destrucción de los islotes de Langerhans debida a pancreatitis crónica
- 3.- Por su acción aumentan el nivel de insulina en el plasma.
- 4.- No sólo estimulan la función de las células β , sino que favorecen la neoformación de las mismas.
- 5.- Pueden tener acción propia en lo que se refiere al metabolismo de las grasas, sobre todo la inhibición de la lipólisis.
- 6.- Ejercen un efecto marcado para inhibir la liberación de glucosa por el hígado y aumentan los sitios receptores de insulina en la superficie de las células mononucleares de la sangre y de los adipositos, así como la sensibilidad de los tejidos a la insulina (9,77)

Como ya se indicó, las sulfonilureas son inactivas después de la extirpación del páncreas, sin embargo se ha observado que con una mínima cantidad de tejido de células beta funcionales (30%) pueden llevar a cabo su efecto. (45)

Farmacocinética

ABSORCIÓN: Los hipoglucemiantes sintéticos se absorben bien por todas las vías, incluido el tracto gastrointestinal, por lo que, actúan de manera adecuada cuando se administran por vía oral. La absorción es rápida, una vez absorbida existe una concentración demostrable en el plasma sanguíneo a los 30 o 60 minutos, para llegar al máximo a las 3 o 5 horas, para descender luego lentamente. (26,31,44)

DISTRIBUCIÓN: Con la administración aguda se distribuyen principalmente en el compartimiento extracelular. En el suero se encuentran tanto en forma libre como combinadas con las proteínas en un 95%

El volumen de distribución es de aproximadamente de 0.15 l/kg de peso, esto quiere decir que estos fármacos se distribuyen esencialmente en el líquido extracelular de los órganos. (26,44,77)

METABOLISMO Y EXCRECIÓN: La degradación metabólica ocurre principalmente en el hígado y varía según el compuesto. Los metabolitos resultantes de su degradación se muestran en la Fig. 5.

A continuación se describen los cambios que sufren cada uno de los compuestos al ser metabolizados:

1.- **Tolbutamida:** Es de acción más corta, se oxida rápidamente, su vida media es de 4 a 6 horas. Sus productos metabólicos son inertes. Se excreta en la orina en su mayor parte (97%) en forma de metabolito inactivo.

2.- **Acetohexamida:** Se metaboliza en el hígado por hidrólisis con desacetilación. Su metabolito es un hipoglucemiante muy activo. La vida media combinada de la acetohexamida y su compuesto reducido es de 5 a 7 horas. Cerca del 10 % del metabolito es excretado en la bilis y aparece en las heces, el 90 % restante es excretado en la orina.

3.- **Carbutamida:** Se acetila en 30 a 50 % y se excreta en orina en su forma activa y su metabolito inactivo. El efecto hipoglucemiante máximo sucede en cerca de 5 horas. La eliminación es lenta de manera que puede dar lugar a acumulación.

4.- **Clorpropanamida:** Sufre hidrólisis en el organismo con formación en pequeña proporción de dos metabolitos inactivos, es excretada en orina, en mayor parte en forma activa, siendo muy lenta su excreción. Esta unida a la albúmina del plasma y no se alcanza un nivel máximo sanguíneo hasta después de 4 días de tratamiento.

5.- **Tolazamida:** Se absorbe lentamente. Produce varios metabolitos hipoglucemiantes que son excretados por riñón. Sus efectos sobre la glucemia no son aparentes durante varias horas, su vida media es aproximadamente de 7 horas.

6.- **Glibenclamida:** Se oxida en el organismo con formación de metabolitos inactivos que son excretados en la orina. Su acción es prolongada.

7.- **Glipizida:** Es rápidamente absorbida en el sistema digestivo. Se une a una o más proteínas plasmáticas. Sus metabolitos son rápidamente excretados por el riñón.

8.- **Gliquidona:** Se transforma en el organismo por demetilación e hidroxilación casi totalmente (99%), los metabolitos se excretan en su mayor parte (95%) en las heces y el resto por la orina.

9.- *Glicazida*: Es metabolizada por oxidación, dando lugar a tres metabolitos inactivos, los cuales son eliminados por la orina.

Aunque la tasa del metabolismo de estos fármacos tiende a crecer a medida que progresa el tratamiento, en presencia de disfunción hepática y particularmente con funcionamiento renal defectuoso, se ha observado una marcada reducción en la eliminación de estos compuestos, lo que conduce a serias reacciones. (26,86)

Reacciones Adversas

Todas las sulfonilureas presentan reacciones adversas, el tipo y la frecuencia varían con la estructura química del fármaco y con la dosificación. Las reacciones cruzadas entre ellas son poco frecuentes, y la sensibilidad a un fármaco no impide el uso de las otras (26). Cuando se presentan reacciones adversas es posible reducir la dosis o recurrir a otro medicamento. (86)

La hipoglucemia producida por las sulfonilureas no presenta tanto peligro como la inducida por la insulina, pero puede ser grave y de larga duración (45)

Las principales reacciones adversas de las sulfonilureas son :

- 1.-Trastornos gastrointestinales: Anorexia, molestias epigástricas, náuseas, vómito, diarrea
- 2.-Trastornos hepáticos: Ictericia hepatocelular, aumento de la fosfatasa alcalina.
- 3.-Trastornos cutáneos: Alergias del tipo II y IV, erupciones urticarias morbiliformes o maculopapulares, fotosensibilidad, eritema.
- 4.-Trastornos hemáticos: Leucopenia, trombocitopenia pudiendo llegar a la agranulocitosis y a la anemia aplásica.
- 5.-Manifestaciones hipoglucemiantes: No son muy frecuentes dado que la potencia de estos agentes no es muy grande, pero puede observarse con todas las sulfonilureas, en algunas ocasiones ha sido intensa sobre todo en ancianos y con fármacos de acción prolongada.
- 6.-Reacción disulfirámica. Se presenta al ingerir alcohol, se observa rubicundez y calor en la cara, cefalea, taquicardia y opresión en el pecho, el nivel sanguíneo de acetaldehído no está elevado
- 7.-No se recomiendan durante el embarazo.

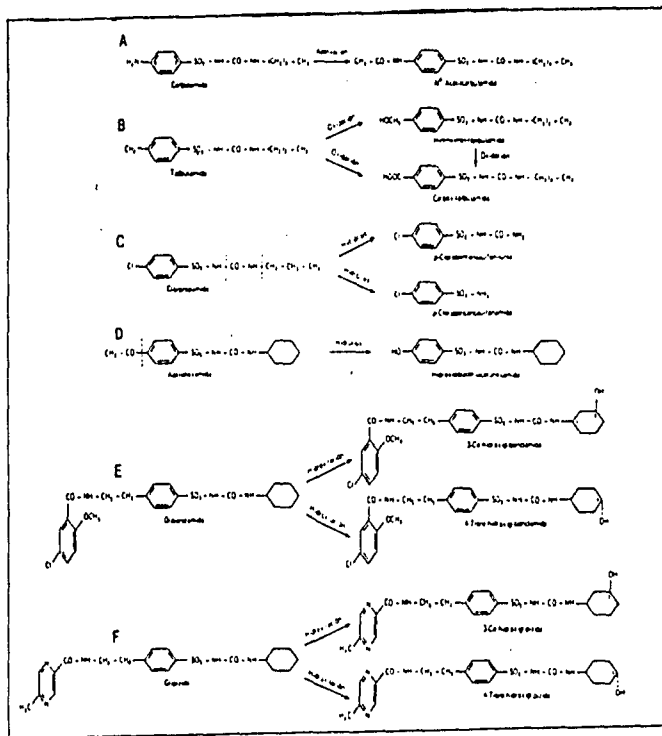


Fig.5. Biotransformación de los fármacos hipoglucemiantes sintéticos.

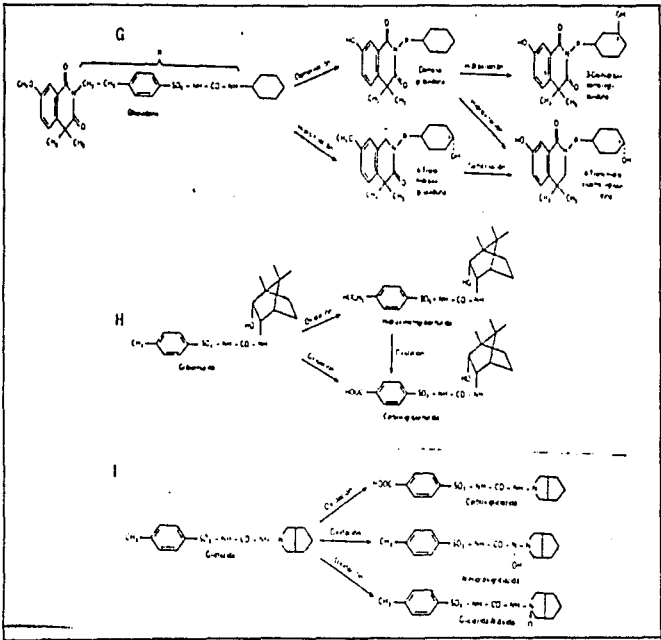
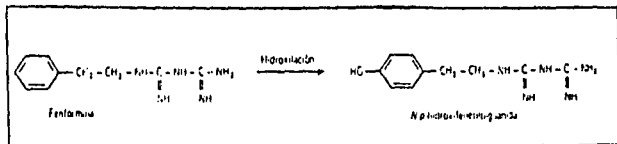


Fig.5. Continuación.



2
 N

Fig.5. Continuación.

8.-No se deben administrar en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

4.3.2.2.- BIGUANIDAS

El efecto hipoglucemiante de las biguanidas fué descubierto fortuitamente por Ungar en 1957. Este grupo de hipoglucemiantes se desarrollaron a través de las monoguanidas y diguanidas, en las cuáles los dos radicales guanidina fueron separados por un puente metilo, sintetizando finalmente las biguanidas (31,117)

No se conoce con certeza la forma en que estos fármacos disminuyen la glucemia, pero su acción no depende de la presencia de tejido insular funcionante (94)

Química y Preparados

De una serie de fármacos sintéticos básicos derivados de la biguanida resultaron los más convenientes, cuya estructura química básica se muestra en la Fig 6, al igual que los compuestos que forman este grupo.

Las diferencias químicas y la relación entre la estructura química y la acción hipoglucemiante que existen entre los diferentes compuestos son las siguientes.

1.- *Fenformin*: Presenta un grupo fenilo unido a uno de los átomos de nitrógeno. Es el fármaco más potente, esto debido a la presencia del anillo bencénico.

2.- *Buformin*: Presenta un grupo metilo unido a un átomo de nitrógeno. Su acción hipoglucemiante es aumentada por la sustitución de un hidrógeno de uno de los grupos amino terminales, por el grupo alquilo.

3.- *Metformin*: Presenta dos grupos metilo unidos a un átomo de nitrógeno. Su actividad disminuye al intervenir dos grupos alquilo cortos.


$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} \quad \text{N} \quad \text{C}-\text{R} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{NH} \quad \quad \text{NH} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Biguanida</p>	
Fenformin (DBI, Meltrol50)	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 
Buformin	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$
Metformin	$-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$

Fig.6. Biguanidas. (64)

La sustitución de un grupo butilo o un grupo dimetilo aumenta la dosis efectiva necesaria, pero tales cambios estructurales no modifican significativamente la potencia real. (26)

Farmacodinamia

Este grupo de fármacos no actúan por estímulo del páncreas para secretar insulina, no inducen hipoglucemia en personas normales, no aumentan la concentración de insulina en el plasma y no influyen en la morfología de las células beta. Son diferentes a las sulfonilureas porque pueden actuar en ausencia de insulina y de páncreas (44,77)

Todavía no se obtiene una explicación del mecanismo de acción de las biguanidas. Como se mencionó, su acción reductora de la glucosa sanguínea no depende de la presencia de células B pancreáticas funcionales. La glucosa no disminuye en personas normales después de un ayuno de toda la noche, pero las concentraciones sanguíneas de glucosa posprandial se reducen considerablemente durante la administración de fenformin. Los pacientes diabéticos presentan menos hiperglucemia en ayuno, así como hiperglucemia posprandial después de la administración de alguna biguanida, sin embargo, la hipoglucemia durante el tratamiento con biguanidas es esencialmente desconocida.

Por lo anterior, estos agentes podrían llamarse más adecuadamente "euglucémicos" que agentes hipoglucémicos (64)

Los mecanismos de acción de las biguanidas propuestos actualmente son:

- 1.- Inhiben la absorción intestinal de glucosa, lo que explica el descenso de peso.
- 2.- Aumentan la captación de glucosa por el músculo. Producen aumento del consumo y oxidación de la glucosa por el tejido graso, pero requiere de una cantidad mínima de insulina.
- 3.- Inhiben la gluconeogénesis hepática aumentada en la diabetes.
- 4.- En dosis relativamente grandes aumentan la utilización de glucosa, estimulando la glucólisis anaerobia, con formación excesiva de ácido láctico, lo que puede provocar acidosis láctica, el cual es un fenómeno tóxico importante. (77)
- 5.- El fenformin puede ejercer su efecto en el metabolismo de la glucosa al bloquear la transferencia de energía en algún sitio del citocromo B de la cadena respiratoria. (9)

6.- Pueden interferir en la unión de la insulina a las proteínas plasmáticas, lo que lleva a una mayor cantidad de hormona libre o activa.

7.- Se ha observado que estos fármacos amplían la vida media biológica de la insulina. (9)

En cuanto a su efecto las biguanidas:

1.- Se usan en el tratamiento de la diabetes del adulto

2.- Inhiben el transporte activo de glucosa.

3.- Aumentan la captación de glucosa, pero no la transforman en glucógeno sino en ácido láctico por el mecanismo de glucólisis. Este fenómeno puede deberse a la inhibición de las enzimas que producen la oxidación final de la glucosa en el ciclo de Krebs

4.- Al disminuir la absorción de glucosa provocan pérdida de peso, además pueden inhibir la lipogénesis. (77)

Una comparación de algunas de las acciones de la insulina, sulfonilureas y biguanidas se muestran en la Tabla IV.

El fenformin se usa a menudo en combinación con las sulfonilureas o con la insulina, debido al hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con sulfonilureas solas se vuelven insensibles a la terapia en cuatro años, y la mayoría de ellos pueden ser controlados por un período variable de tiempo agregando fenformin a dicho tratamiento.

Se recomienda que el uso de estos fármacos se limite a un grupo pequeño de pacientes con diabetes no cetónica, de aparición en la edad madura, en los cuales el uso de insulina plantea problemas especiales. (86)

Farmacocinética

ABSORCION Y DISTRIBUCION: Las biguanidas se absorben como las sulfonilureas. Después de su administración se absorben en el conducto gastrointestinal; en el plasma sanguíneo no se combinan con las proteínas. Su volumen de distribución es de alrededor de 0.1 l/kg. El fenformin se absorbe aproximadamente en un 50% (77,117)

Acción principal	Insulina	Sulfonilureas	Biguanidas
	Incremento en el transporte de glucosa a las células	Incremento en la secreción de insulina	Incremento en la anaerobiosis
Algunos efectos subsidiarios			
Secreción de insulina	Disminuida	Aumentada	Disminuida
Captación de glucosa por tejidos periféricos	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Glucoogénesis hepática	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Gluconeogénesis	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Glucógeno hepático	Aumentado	Aumentado	Disminuido
Fosforilación oxidativa	Aumentada	Aumentada	Disminuida
Efecto hipoglucemiante			
Sujetos normales	Marcado	Moderado	Ninguno
sujetos depancreatizados	Marcado	Ninguno	Ligero
Hipoglucemia marcada	Común	Rara	Ninguna
Utilización del lactato	Aumentada	Aumentada	Disminuida
Efectos colaterales irreversibles	Presentes	Raros	Ninguno

Tabla IV. Comparación de algunas acciones de la insulina, sulfonilureas y biguanidas. (86)

METABOLISMO Y EXCRECION: Su biotransformación y excreción son diferentes a las sulfonilureas. Los metabolitos resultantes de su biotransformación se muestran en la Fig.5.

Los cambios que sufren las biguanidas al ser metabolizadas son los siguientes:

- 1.- *Ferformin*: Se oxida en el organismo parcialmente, sufre una hidroxilación en el anillo benzénico. El fármaco y el metabolito se excretan en la orina en forma rápida. Su vida media es de 7 horas aproximadamente.
- 2.- *Buformin*: No es metabolizada en el organismo, se excreta en la orina como tal, su vida media es de 5 horas.
- 3.- *Metformin*: No es metabolizada en el organismo, es excretada en orina. Su vida media es de 17 minutos en su distribución y 1.5 horas para su eliminación.

Como se observa son fármacos de acción fugaz, por lo que se recomienda administrar preparados de acción prolongada para poder realizar una toma diaria (31,117)

Reacciones Adversas

No se han registrado reacciones adversas con consecuencias graves. Son capaces de producir los siguientes trastornos:

- 1.- **Gastrointestinales:** Anorexia, náusea, vómito, cólico, diarrea, sabor metálico.
- 2.- **Acidosis láctica:** Exceso de ácido láctico en el plasma sanguíneo, es raro pero puede ser mortal. Este trastorno se ha observado principalmente en pacientes con enfermedad grave hepática, renal o cardíaca.
- 3.- **Hipoglucemia:** Es poco frecuente y nunca es grave, cediendo rápidamente al ingerir azúcar.
- 4.- **Pérdida de peso y debilidad.**
- 5.- **No se recomienda administrar durante el embarazo.** (44,86)

Los síntomas gastrointestinales que se presentan con las dosis más altas limitan la completa acción terapéutica, pero también reducen al mínimo la presentación de

hipogluceia. En presencia de insulina en el tratamiento de rutina, en algunos pacientes no se presentan anomalías muy notorias del ácido láctico sanguíneo. Todos estos síntomas son reversibles con sólo reducir la dosis. (86)

**5.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS
DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

A continuación se da una lista de fármacos y sustancias que pueden interactuar farmacológicamente con los hipoglucemiantes orales, dando, en caso de estar reportados, el probable mecanismo de acción por el cual interactúan; se dan además, los usos farmacológicos de estos fármacos, el efecto que pueden provocar dichas interacciones y algunas indicaciones que se pueden seguir para minimizar el efecto de estas.

5.1.- SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son los hipoglucemiantes orales de primera elección para el control de la diabetes, siendo la tolbutamida el fármaco más frecuentemente usado, lo que las hace ser utilizadas en la gran mayoría de los estudios realizados en el campo de las interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, por lo que esta revisión bibliográfica está basada en los estudios realizados con estos fármacos, sin embargo, se incluyen en ésta los reportes encontrados referentes al otro grupo de hipoglucemiantes orales, las biguanidas.

5.1.1.- ACETAZOLAMIDA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Glaucoma de ángulo cerrado.
- 2.- Edema en insuficiencia cardíaca congestiva.
- 3.- Epilepsia
- 4.- Glaucoma de ángulo abierto. (64)

INTERACCION: En diversos estudios se ha informado que la acetazolamida puede producir aumentos considerables de la glucemia (hiperglucemia) en prediabéticos y diabéticos sometidos a tratamiento con hipoglucemiantes orales sulfonilureas, mientras que tiene escaso efecto en sujetos normales. Aunque falta confirmar estas observaciones. (61,79)

MECANISMO: No establecido.

INDICACIONES: Aun cuando las pruebas de interacción son muy escasas, deberá vigilarse a los pacientes que reciben algún hipoglucemiante oral sulfonilurea en lo que se refiere a los efectos hiperglucemiantes que se pudieran presentar cuando se agrega acetazolamida a su tratamiento farmacológico.

5.1.2.-ACIDO ETACRINICO

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Edema pulmonar agudo
- 2.- Edema refractario.
- 3.- Hipercalcemia
- 4.- Sobredosis de aniones y cationes.
- 5.- Insuficiencia renal aguda.
- 6.- Hiperuricemia. (44,64)

INTERACCION: Se ha observado que este diurético tiende a elevar los niveles de glucosa sanguínea en diabéticos y prediabéticos tratados con algún fármaco sulfonilurea. (45)

MECANISMO: No establecido.

INDICACIONES: Aunque el mecanismo por el cual el ác. etacrínico produce un cuadro hiperglucémico no ha sido establecido, se recomienda vigilar al paciente que recibe este fármaco, para evitar problemas importantes que pudieran poner en riesgo la vida del paciente.

5.1.3.- ADENINA Y GUANINA

USOS FARMACOLOGICOS: Sin usos farmacológicos

INTERACCION: En estudios se ha demostrado el efecto de la adenina y la guanina sobre la unión de la Glibenclamida a los receptores sulfonilurea. Observándose que el complejo Mg^{2+} -ATP, que participa en la vía de la biosíntesis de novo de las purinas

a partir de la ribosa-5-fosfato y de ATP, disminuye la unión de glibenclamida al receptor, provocando un cuadro hiperglucémico. (83,119)

MECANISMO: Aunque no se ha establecido el mecanismo por el cual la adenina y la guanina pueden inhibir la unión de la glibenclamida al receptor sulfonilurea, en diversos estudios se ha demostrado que dichas purinas en cantidades elevadas pueden inhibir esta unión.

Como ya se mencionó, la glibenclamida interactúa con el receptor sulfonilurea y al activarse los canales de K^+ sensibles a ATP en la membrana plasmática de la célula B pancreática, en una terapia inicial, provocan la liberación de insulina. En estudios recientes se ha demostrado que el complejo Mg^{2+} -ATP disminuye la unión de glibenclamida al receptor sulfonilurea con la subsecuente disminución de la liberación de insulina.

Lo anterior fue demostrado al trabajar con cortes de cerebro de cerdo tratados con cantidades importantes de adenina y guanina. Se midió la cantidad de receptores de sulfonilureas solubles recuperados, obteniéndose los siguientes resultados

La máxima recuperación de receptores en extractos limpios aumento a 40-50%. La unión específica de 3H-glibenclamida a los receptores solubles corresponde a la unión específica a microsomas. En microsomas de extractos limpios, al adicionar complejos de Mg^{2+} de ATP, ADP, GTP y GDP, se inhibe la unión de glibenclamida

Estos efectos no fueron observados en ausencia de Mg^{2+} . En extractos limpios, 300 μ M de Mg^{2+} -ATP redujeron el número de sitios de alta afinidad para 3H-glibenclamida a 52% y aumentó la disociación ocho veces más, el complejo Mg^{2+} -ATP, tuvo una efectividad máxima de 41mM. También se observó que la fosfatasa alcalina acelera el complejo Mg^{2+} -ATP a inhibir la unión de 3H-glibenclamida

Estos datos sugieren un control del receptor sulfonilurea del cerebro de cerdo e islotes pancreáticos por fosforilación de proteínas (119)

INDICACIONES: Por lo anteriormente descrito es necesario llevar o tener un plan de alimentación adecuado, ya que una dieta rica en proteínas derivaría un cuadro hiperglucémico(119), dificultando el control del paciente diabético tratado con hipoglucemiantes orales

La planeación alimentaria es una de las herramientas más poderosas que se tiene para controlar la diabetes, ésta ayuda a

- 1.- Controlar la cantidad de glucosa en la sangre
- 2.- Mejorar la forma en la que el cuerpo usa la insulina.
- 3.- Controlar el peso.

4.- Sentirse mejor y mejorar la salud en general.

Existen varias formas para planear comidas para ayudar a alimentarse bien, sentirse bien y controlar la diabetes:

1.- Ingerir alimentos balanceados: Es importante ingerir diariamente una variedad de alimentos que incluyan la cantidad adecuada de:

a) Carbohidratos (pan, fruta, vegetales), que proporcionan la mayor parte de energía.

b) Proteínas (carne, pescado, leche), que fortalecen los músculos y proporcionan algo de energía.

c) Grasas (carne, productos lácteos, aceites comestibles), que se almacenan y se usan posteriormente como fuente de energía

2.- Ingerir los alimentos y refrigerios según el horario establecido

3.- Consumir más fibra.

4.- Ingerir menos azúcar.

5.- Ingerir menos grasa de origen animal.

6.- Comer menos sal. (29)

5.1.4.- ALOPURINOL

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Gota primaria o secundaria a hiperuricemia.
- 2.- Secundaria o trastornos como leucemia aguda o crónica.
- 3.- Policitemia vera.
- 4.- Mieloma múltiple.
- 5.- Psoriasis.
- 6.- Hiperuricemia secundaria a procesos malignos.
- 7.- Función renal alterada. (67)

INTERACCION: Se ha postulado que el alopurinol o sus metabolitos podrían competir con la clorpropamida por los sitios receptores, incrementando la acción hipoglucémica. (61,121)

MECANISMO: No establecido. Petitpierre y col., trabajaron con siete pacientes tratados simultáneamente con alopurinol y clorpropamida. En dos pacientes se observó que la vida media de la clorpropamida aumento notablemente (más de 200 horas). En dos pacientes la vida media de la clorpropamida pareció estar ligeramente prolongada. En los tres últimos pacientes que tomaron alopurinol sólo, aumento por uno o dos días la vida media de la clorpropamida, manteniéndose dentro de los límites normales. Estos datos sugieren una interacción farmacológica entre alopurinol y clorpropamida provocando un aumento del efecto hipoglucemiante de esta última. (48)

INDICACIONES: Aunque la evidencia de una interacción farmacológica no esta bien demostrada, debe vigilarse a los pacientes diabéticos controlados con cualquier hipoglucemiante oral, que requieran un tratamiento conjunto con alopurinol, ya que puede presentarse un aumento del efecto hipoglucemiante con las alteraciones resultantes de este cuadro como son desmayo, debilidad, sudoración, cefaleas, palpitaciones, confusión, taquicardia, ataxia, trastornos visuales, etc

Se debe vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis del hipoglucemiante, además de que es necesario llevar un plan de alimentación adecuado (ver indicaciones 5.1.3)

5.1.5.- AMONIO CLORADO (Cloruro de Amonio)

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Como diurético en la insuficiencia cardiaca congestiva
- 2.- Cirrosis con escitis y edema (26,44)

INTERACCION: Se ha demostrado que el uso concomitante de clorpropamida y cloruro de amonio provoca un aumento en el efecto hipoglucemiante. (92)

MECANISMO: El amonio clorado administrado en períodos y dosis prolongadas acidifica la orina, provocando una disminución en la ionización de la clorpropamida, disminuyendo su excreción urinaria.

Nouvonen y col., trabajaron con seis sujetos recuperados tratados con clorpropamida y pretratados con cloruro de amonio, obteniéndose un pH urinario de 4.7 a 5.5. Se determinó un aumento en la vida media de la clorpropamida de 50 a 69 horas. El alcance del cloruro de amonio para inducir la acidificación de la orina provoca un aumento del efecto hipoglucemiante de la clorpropamida, cuyo mecanismo no está establecido, sólo se ha podido observar su importancia clínica en algunos pacientes. En pacientes cuya orina fué alcalina previa a la administración de cloruro de amonio pueden presentar un grado de reducción en el pH urinario y de este modo aumenta un grado los niveles de clorpropamida en suero. (48)

INDICACIONES: Cualquier sintoma de alerta de un posible cuadro hipoglucémico (ver indicaciones 5.1.4) debe ser considerado de importancia, por lo que se debe tener una vigilancia estrecha del paciente que lleva una terapia combinada de hipoglucemiantes orales y cloruro de amonio

5.1.6.- ANTICOAGULANTES ORALES

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Tratamiento de embolias pulmonares
- 2.- Trombosis venosas profundas
- 3.- Reducción de la formación del trombo después de infarto al miocardio
- 4.- Cardiopatías reumáticas con lesión vascular.
- 5.- Arritmias auriculares con obstrucción hemodinámica. (67)

INTERACCION: Se ha visto que al adicionar dicumarol al tratamiento del paciente diabético controlado con tolbutamida o clorpropamida, el efecto hipoglucémico de éstos se ve aumentado.

También se ha observado que en una terapia concomitante con dicumarol y alguna de estas sulfonilureas el efecto del dicumarol es alterado. (79)

MECANISMO: Se puede hablar de dos posibles mecanismos:

A) Efecto del anticoagulante oral sobre los fármacos antidiabéticos:

- 1 - El dicumarol inhibe el metabolismo hepático de tolbutamida.
- 2 - El dicumarol aumenta los niveles de clorpropamida en suero, debido a daños en el metabolismo hepático y/o evidenciando una reducción renal de clorpropamida.

B) Efecto del fármaco antidiabético sobre los anticoagulantes orales:

1.-La tolbutamida puede inicialmente mejorar el efecto anticoagulante del dicumarol, debido al desplazamiento de la unión del dicumarol a las proteínas plasmáticas.

Si se continúa la terapia con ambos fármacos, puede resultar una disminución en los niveles plasmáticos y efecto anticoagulante del dicumarol. Esto puede deberse a un metabolismo acelerado del dicumarol debido al desplazamiento en la unión a la proteína y/o por la inducción enzimática inducida por tolbutamida.

Estos posibles mecanismos fueron observados estudiando el efecto anticoagulante sobre los fármacos antidiabéticos, obteniéndose los siguientes resultados:

El dicumarol produce un aumento apreciable en la vida media de la tolbutamida, además el nivel inicial de tolbutamida puede ser aumentado por el dicumarol, estos aumentos son acompañados por la supuesta mejoría del efecto hipoglucemiante. Se han reportado casos severos de reacciones hipoglucemiantes, debido al uso concomitante de estos dos fármacos, sin embargo, no se encuentra bien documentada la interacción farmacológica entre el dicumarol y la tolbutamida. También se observó que el metabolismo de la tolbutamida, es afectado por la administración de warfarina, fenindiona y fenprocumon. (48)

Para explicar el posible mecanismo de interacción de los fármacos antidiabéticos sobre los anticoagulantes orales, se trabajó de la siguiente manera:

En 1958, Chaplin y Cascell trabajaron con pacientes estabilizados, tratados con dicumarol, estos pacientes manifestaron hipoprotrombinemia como consecuencia de una terapia concomitante con tolbutamida, además se observó una alteración de la farmacocinética del dicumarol, así como una alteración de la respuesta anticoagulante.

También se observó que la vida media del fenprocumon no se alteró por la administración de tolbutamida, insulina, glibenclamida o glibornurida. (48)

INDICACIONES: La hiperglucemia puede promover el desarrollo de aterosclerosis (9). La arteriosclerosis de las arterias coronarias, arterias cerebrales y de las arterias de las extremidades inferiores, representan la mayor causa de morbilidad del paciente diabético. De aquí la importancia de prevenir dichas complicaciones, esto para disminuir el riesgo de un infarto al miocardio, lo cual derivaría el uso de fármacos anticoagulantes orales, con la subsecuente interacción farmacológica ya descrita..

La arteriosclerosis es debida a varios factores:

- 1.- Hiperglucemia.
- 2.- Hiperlipemia.
- 3.- Hipertensión.

- 4.- Obesidad.
- 5.- Hipercoagulabilidad de la sangre.
- 6.- Tabaquismo.
- 7.- Sedentarismo (122)

Estos son factores de riesgo de la enfermedad vascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Estas complicaciones se pueden controlar o disminuir con actividad física. Esta actividad física es especialmente importante para un paciente diabético, ya que con ella se puede.

- 1.- Controlar la cantidad de glucosa en sangre
- 2.- Controlar el peso quemando calorías La actividad y el plan de alimentación ayudan a alcanzar y mantener el peso adecuado.
- 3.- Mejorar la salud general La actividad física diaria estimula la circulación, mejora la presión sanguínea, fortalece el corazón y los pulmones
- 4.- Sentir mejor tanto física como emocionalmente. Ayuda a aumentar el nivel de energía, también ayuda a reducir la tensión y el estrés (29)

Si se dá el caso de la necesidad de utilizar un fármaco anticoagulante oral, es conveniente vigilar al paciente diabético, ya que un cuadro hipoglucémico es posible, se debe estar especialmente alerta a cualquier sintoma hipoglucémico que pudiera presentarse, como son desmayo, debilidad, sudoración, cefalea, palpitaciones, confusión, taquicardia, ataxia, trastornos visuales.

5.1.7.- ANTICONCEPTIVOS ORALES

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Prevenir el embarazo.
- 2.-La combinación de estrógeno-progestógeno en dosis altas se utilizan para tratar alteraciones del ciclo menstrual como son endometriosis e hipermenorrea.
- 3.- El estrógeno con progestógeno también se emplea para tratar el acné inducido por hormonas, pero en muchos casos es ineficaz. (64,67)

INTERACCION: Los anticonceptivos orales al ser administrados a pacientes tratados con acetohexamida producen hiperglucemia (61)

MECANISMO: Se ha observado que los anticonceptivos orales disminuyen la tolerancia a la glucosa. Esta tendencia depende de muchos factores como el tipo de esteroide, el tipo de paciente y la duración de la administración.

Se ha postulado que los anticonceptivos orales podrían aumentar los requerimientos de insulina, sin embargo, Reder y Tulgan describieron el caso de un paciente que recibió acetohexamida en quien el uso de un anticonceptivo oral produjo la falta de control de la diabetes, aunque no se ha establecido concluyentemente que el anticonceptivo oral haya sido el causante. Esto también se observó en algunos pacientes con cáncer prostático tratados con dietilestilbestrol, los cuales tenían una tolerancia a la glucosa normal antes de la administración del anticonceptivo y que después presentaron un cuadro prediabético.

De tal modo, los efectos de los anticonceptivos orales o los estrógenos sobre la tolerancia a la glucosa son complejos y el resultado depende del tipo de paciente y de la dosis empleada. (48)

INDICACIONES: Se sugiere que las pacientes diabéticas traten de utilizar otros métodos anticonceptivos en lugar de los agentes por vía oral (107). Si esto no resulta práctico, se deberá vigilar estrechamente a la paciente, ya que un cuadro hiperglucémico es posible.

5.1.8- BLOQUEADORES β -ADRENERGICOS

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Impiden la respuesta a la actividad nerviosa adrenérgica estorbando la liberación normal de adrenalina en las terminaciones nerviosas.
- 2.- Las respuestas beta incluyen vasodilatación, relajación bronquial, así como también, cardioaceleración y aumento de la contractilidad miocárdica. (26,44,64)

INTERACCION: Los fármacos bloqueadores β -adrenérgicos al ser administrados a pacientes diabéticos controlados con alguna sulfonilurea pueden provocar un aumento del efecto hipoglucemiante, esto como resultado de una interacción farmacológica entre estos dos fármacos.

MECANISMO: Se mencionan cinco posibles mecanismos de interacción:

- 1.- Los bloqueadores β -adrenérgicos inducen la disminución de la glucosa después de la recuperación de la hipoglucemia inducida por la insulina, este mecanismo esta probablemente relacionado a la inhibición del efecto hiperglucemiante de la adrenalina, la cual es liberada en respuesta a la hipoglucemia.

2.- Inducen hipertensión durante la hipoglucemia, esto esta relacionado al bloqueo del efecto vasodilatador de la adrenalina liberada en respuesta de la hipoglucemia, permitiendo que se presenten efectos de vasoconstricción con aumento de la presión sanguínea.

3.- Inducen la inhibición de la taquicardia producida durante la hipoglucemia, esto esta relacionado a la inhibición del efecto estimulatorio cardiaco de la adrenalina liberada en respuesta a la hipoglucemia.

4.- Pueden inhibir la secreción de insulina, llevando a efectos hiperglucémicos

5.- Pueden dañar la circulación periférica, y en pacientes diabéticos puede tener igual daño. (48)

INDICACIONES: Los β -bloqueadores cardioselectivos como son metoprolol y atenolol son probablemente los fármacos que producen menos efectos no deseados. Es preferible utilizar estos agentes cardioselectivos en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos pacientes que presentan episodios hipoglucémicos. Sin embargo, la seguridad de estos agentes cardioselectivos es sólo relativa, ya que pueden presentar un bloqueo no selectivo, esto especialmente a altas dosis

Los pacientes diabéticos que reciben β -bloqueadores tienen que informar de episodios hipoglucémicos (ver indicaciones 5.1.4) que pudieran presentarse durante el tratamiento, así como la presencia de taquicardia

Los factores que predisponen la hipoglucemia son ayuno, ejercicio prolongado, dosis altas de medicamentos, y posiblemente la edad. Por lo que se recomienda que no se ingiera el medicamento en ayunas, realizar ejercicio moderado, y tomar la dosis indicada.

5.1.9.- CLOFIBRATO

USOS FARMACOLOGICOS: Su uso terapéutico esta indicado para contrarrestar las concentraciones altas de lípidos en la sangre. (64,67)

INTERACCION: El clofibrato es un fármaco hipolipidémico que es capaz de aumentar la acción de la clorpropamida (77)

También se ha observado un efecto inhibitorio de la glibenclamida sobre la antidiuresis inducida por clofibrato. (103)

MECANISMO: El mecanismo del probable aumento del efecto hipoglucémico de las sulfonilureas causado por el clofibrato no ha sido establecido, sin embargo, se han propuesto algunos mecanismos, estos son

1.- Desplazamiento de la sulfonilurea de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

2.- Disminución de la resistencia a la insulina (35)

3.- Competición entre el clofibrato y la clorpropamida por la secreción tubular renal. (98)

No se ha establecido el mecanismo del efecto inhibitorio de la glibenclámina sobre la antiidiuresis, inducida por el clofibrato en pacientes con diabetes insípida. (103)

Aun cuando algunos autores no han podido detectar efecto alguno del clofibrato sobre el efecto de los hipoglucemiantes orales, otros autores han observado el aumento de la hipoglucemia en pacientes diabéticos. Esto lleva a pensar que algunos pacientes diabéticos parecen desarrollar un aumento de la hipoglucemia, cuando se les administra clofibrato simultáneamente con alguna sulfonilurea, mientras que otros no resultan afectados. Los bajos niveles de albúmina en el suero pueden predisponer al paciente a un aumento de la hipoglucemia. (23)

INDICACIONES: No parece ser necesario evitar el empleo simultáneo de clofibrato y sulfonilureas, sin embargo, se debe controlar a los pacientes tratados de esta manera en lo referente a la hipoglucemia que pudiera presentarse. Esta medida de precaución debe aplicarse especialmente a aquellos pacientes estabilizados con alguna sulfonilurea y a los cuales se les inicia o suspende una terapia con clofibrato.

5.1.10.- CLONIDINA

USOS FARMACOLOGICOS: Se emplea para disminuir la presión sanguínea en pacientes cuyo promedio de presión sanguínea diastólica es de 90-95 mmHg o más.

INTERACCION: La clonidina al ser administrada a pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea provoca una reducción aparente de los signos y síntomas de hipoglucemia, así como una inhibición de la producción de catecolaminas. (50)

MECANISMO: No establecido. El aumento en la producción de catecolaminas como respuesta a la hipoglucemia inducida por hipoglucemiantes orales sulfonilureas, es inhibida aparentemente por el pretratamiento con clonidina.

Esto se observó al administrar a sujetos hipertensos y normales una dosis única de insulina antes y durante el tratamiento con clonidina. Este fármaco suprimió el pronunciado aumento en la producción de catecolaminas que normalmente sucede cuando se produce una hipoglucemia insulínica, reduciendo también los síntomas y signos de dicha hipoglucemia (desmayo, debilidad, cefalea, etc.)

INDICACIONES: Los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales sulfonilureas deben tener en cuenta que la clonidina puede suprimir los signos y síntomas de hipoglucemia, lo que puede llevar a una confianza en el tratamiento, poniendo en riesgo la vida del paciente. Se recomienda realizar pruebas de glucemia para determinar si se existe algún episodio hipoglucémico y tomar las medidas terapéuticas convenientes.

5.1.11.-CLORANFENICOL (Cloromicetina)

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Infección sintomática por *Salmonella*, por ejemplo, fiebre tifoidea
- 2.- Infecciones graves por *H influenzae* (meningitis, epiglotitis, neumonía)
- 3.- Infecciones meningocócicas o neumocócicas del sistema nervioso central en pacientes hipersensibles a los medicamentos de β -lactama
- 4.- Infecciones por anaerobios o mixtas en el sistema nervioso central (absceso cerebral)
- 5.- En raras ocasiones, se usa como alternativa a la tetraciclina en las infecciones graves por rickettsias.
- 6.- En ocasiones se utiliza en administración tópica en el tratamiento de infecciones oculares, esto debido a su amplio espectro antibacteriano y su penetración en los tejidos oculares y el humor acuoso.

INTERACCION: El cloranfenicol incrementa el efecto de los hipoglucemiantes orales tolbutamida y clorpropamida (79)

MECANISMO: Se ha postulado que el cloranfenicol inhibe la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas, provocando alteración en el metabolismo de la tolbutamida. (79)

En pruebas preliminares se ha visto que la vida media de la clorpropamida también se prolonga al administrar cloranfenicol (98)

Se ha observado que la administración de cloranfenicol produce un aumento casi al triple de la vida media de la tolbutamida, también se reporta un caso en el cual esta interacción fué la responsable de un episodio de hipoglucemia severo. En otro estudio se reporta que el cloranfenicol produjo un aumento casi al doble en los niveles matutinos de tolbutamida (98)

INDICACIONES: Las pruebas actuales indican que los pacientes tratados con tolbutamida y que reciban cloranfenicol, tendrán un aumento de la respuesta hipoglucémica. Es probable que sea necesario reducir la dosis de tolbutamida en algunos pacientes

Si bien la interacción de la clorpropamida y el cloranfenicol no esta bien documentada, deberan tomarse las mismas precauciones

5.1.12.- COLCHICINA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Para prevenir ataques agudos de gota como profilaxis o como terapéutica de mantenimiento
- 2.- Para prevenir ataques de gota en personas que van a ser sometidas a una intervención quirúrgica
- 3.- Para tratar casos de gota aguda y artritis gotosa aguda (67)

INTERACCION: Al administrar colchicina a pacientes tratados con glibenclámda se observa una disminución del efecto hipoglucemiante. (91)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en pacientes diabéticos controlados con glibenclámda a los cuales se les administró colchicina intradermicamente, se observó que estos presentaban un cuadro hiperglucémico. Esto debido probablemente a una disminución de los receptores de glibenclámda, provocando la disminución de su efecto. (91)

INDICACIONES: Aunque el mecanismo por el cual la colchicina puede interferir la unión del hipoglucemiante oral a su receptor no esta establecido, debe vigilarse a

aquellos pacientes que requieran un control con este fármaco ya que un cuadro hiperglucémico es posible.

5.1.13.- CLOROTALIDONA

USOS FARMACOLOGICOS:

1.- Control de edema e hipertensión.

INTERACCION: Este fármaco aumenta los niveles de glucosa sanguínea en pacientes tratados con alguna sulfonilurea. (45)

MECANISMO: Los pacientes diabéticos o que presentan pruebas anormales de tolerancia a la glucosa han presentado hiperglucemia al ser tratados con clorotalidona. El efecto está relacionado con la dosis y parece ser el resultado de la liberación pancreática alterada de insulina, o bien, un bloqueo de la utilización de glucosa periférica. (64)

INDICACIONES: Los pacientes tratados con este diurético deberán ser vigilados e informar al médico de cualquier síntoma hiperglucémico que pudiera presentarse durante el tratamiento.

5.1.14.- COLESTIPOL

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- 2.- En combinación con otros medicamentos logra un mayor efecto hipocolesterolémico.
- 3.- Puede ser útil en el alivio de la comezón en pacientes que padecen colestasis y acumulación de sales biliares.
- 4.- Se puede utilizar para aumentar la velocidad de eliminación de la digital, en casos de toxicidad grave con digital.

INTERACCION: Los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales sulfonilureas combinadas con fenformin no responden al tratamiento con colestipol (6)

MECANISMO: No establecido. En ensayos sobre el uso del colestipol en el tratamiento de la hipercolesterolemia, se observó que los pacientes que reciben alguna sulfonilurea combinada con ferformin no responden al tratamiento con colestipol. De igual manera, el colestipol pareció efectivo en dos pacientes que recibían insulina. (6)

INDICACIONES: No se dispone de mucha información como para evitar el uso concomitante de agentes hipoglucemiantes orales y colestipol, sin embargo, en los pacientes que reciban hipoglucemiantes orales y no respondan al tratamiento con colestipol, se debe considerar que la causa son los fármacos antidiabéticos.

5.1.15.- CORTICOSTEROIDES

USOS FARMACOLOGICOS

- 1.- Tratamiento de insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Adison)
- 2.- Tratamiento de hipercalcemia producida por cáncer mamario, mieloma múltiple, sarcoidosis o intoxicación con vitamina D
- 3.- Tratamiento tópico de inflamaciones dermatológicas y oculares, como dermatitis oxfoliativa, eccema, sarcoidosis cutánea y síndrome de Stevens- Jhonson.
- 4.- Alivio de inflamación de fiebre reumática, artritis reumatoide, enfermedades de colágena (lupus eritematoso diseminado, dermatomiositis y periarteritis) y síndrome nefrótico
- 5.- Suprimen la reacción inflamatoria en dermatosis alérgica, alergias por alimentos y medicamentos, colitis ulcerativa y vasculitis
- 6.- Diagnóstico de trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing y ciertos tumores de la corteza suprarrenal.
- 7.- Tratamiento de urgencias del choque y reacciones anafilácticas
- 8.- Inmunosupresión y alivio de inflamación en trasplantes de órganos y tejidos para prevenir el rechazo.
- 9.- Tratamiento auxiliar de leucemia, linfomas y mielomas
- 10.- Alivio de edema cerebral resultante de procedimientos neuroquirúrgicos o de tumores cerebrales.
- 11.- Tratamiento de asma.

INTERACCION: Al administrar corticosteroides a pacientes diabéticos tratados con algún hipoglucemiante oral sulfonilurea se observa un efecto hiperglucémico.

* **MECANISMO:** Los corticosteroides tienen una actividad hiperglucémica intrínseca. Al tratar a pacientes diabéticos con corticosteroides puede ser necesario

umentar los requerimientos de los fármacos hipoglucemiantes orales, debido a este efecto.

INDICACIONES: Durante el tratamiento con corticosteroides, los pacientes a los que se les administran fármacos hipoglucemiantes orales, deben ser vigilados para ver si se produce una reducción del control de la diabetes, y tomar las medidas adecuadas, como son aumentar la dosis del fármaco hipoglucemiante (8,5^o)

5.1.16.- CROMOLIN

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.-Cuando es administrado antes de la exposición, este fármaco inhibe las reacciones inmediatas y retardadas, posteriores a la inhalación del antígeno
- 2.-El pretratamiento con cromolin bloquea la broncoconstricción inducida por el ejercicio o la aspirina
- 3 -Protege contra el broncospasmo causado por una diversidad de agentes industriales
- 4 -Es eficaz para reducir la gravedad sintomática y la necesidad de medicaciones broncodilatadoras en pacientes con asma perenial
- 5.-Es útil para reducir los síntomas de la rinitis alérgica (64,67)

INTERACCION: Los hipoglucemiantes orales tolbutamida, glibenclamida y glipzida antagonizan el efecto broncodilatador del cromolin (28,104,110,143)

También se ha observado que el cromolin disminuye el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida

MECANISMO: El cromolin es un fármaco que activa los canales de potasio dependientes de ATP (110)

En diversos estudios se ha observado que tolbutamida, glibenclamida, y glipzida, las cuales son fármacos hipoglucemiantes orales que causan bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP (143), antagonizan competitivamente al cromolin

INDICACIONES: Los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales y que tengan la necesidad de ser tratados con cromolin, deben ser vigilados, ya que el efecto de este último fármaco puede verse afectado por los hipoglucemiantes orales, llevando al fracaso terapéutico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente

En estudios se ha observado que el cromolin desplaza a la glibenclamida de sus sitios de unión (143), disminuyendo su efecto, pero este tipo de interacción debe ser investigada más a fondo, ya que no se cuenta con información suficiente que abale este hecho, por lo que se debe observar a los pacientes con este tratamiento pues un cuadro hiperglucémico puede ser posible.

5.1.17.- DEXTROTIROXINA

USOS FARMACOLOGICOS: Este fármaco está indicado para tratar la hiperlipidemia en pacientes eutiroides, especialmente cuando las concentraciones de colesterol y triglicéridos están elevadas

INTERACCION: La interacción farmacológica de la dextrotiroxina y los hipoglucemiantes orales sulfonilureas, puede provocar hiperglucemia. (3,17)

MECANISMO: El mecanismo es probablemente un efecto metabólico intrínseco de la dextrotiroxina, aunque por el momento no se puede descartar un efecto sobre la acción de los fármacos hipoglucemiantes. Esto se basa en estudios realizados en algunos pacientes diabéticos, los cuales manifestaron aparentemente un aumento de la glucemia y a su vez un aumento de los requerimientos de hipoglucemiantes orales después de la administración de dextrotiroxina. (61)

INDICACIONES: Los pacientes diabéticos que reciben concomitantemente dextrotiroxina e hipoglucemiantes orales sulfonilureas deben ser vigilados ya que existe la posibilidad de una reducción en el control de la diabetes, lo que provocaría ajustar la dosis del hipoglucemiante. También es recomendable tener una dieta adecuada y realizar actividad física moderada.

5.1.18.- DIAZOXIDO

USOS FARMACOLOGICOS: Su uso está indicado en casos de crisis hipertensivas. (64,67)

INTERACCION: El diazóxido al ser administrado conjuntamente con tolbutamida provoca un cuadro hiperglucémico. (144)

MECANISMO: Como se mencionó anteriormente, los fármacos sulfonilureas estimulan la secreción de insulina in vivo e in vitro, este efecto está acompañado por una depolarización y oscilación del potencial de membrana de las células B-pancreáticas, la alteración en la actividad eléctrica es causada por una disminución en la permeabilidad de K^+ en la membrana. Esta depolarización abre los canales de Ca^{2+} , realizándose así la concentración citosólica de Ca^{2+} y la liberación de insulina (1,47)

La apertura de los canales, inducido por diazóxido, puede ser inhibido por tobutamida o viceversa (42,129,132). Esto indica que los canales median la estimulación o inhibición de la liberación de insulina por sulfonilureas o diazóxido.

Las interacciones in vitro de diazóxido con bloqueadores de receptores adrenérgicos llevaron a concluir que el diazóxido, puede además, afectar el mecanismo de los receptores α y β adrenérgicos en las células beta.

Meisser et al., proponen que la inhibición de la liberación de insulina por diazóxido se debió a un aumento de la permeabilidad del K^+ a las membranas de la célula B.

INDICACIONES: Los pacientes diabéticos que requieran de la administración de diazóxido deben ser vigilados, ya que la administración conjunta de hipoglucemiantes orales y diazóxido puede derivar a un cuadro hiperglucémico.

También es conveniente realizar ejercicio, y llevar una dieta balanceada, para mantener un peso adecuado y disminuir el riesgo de una hipertensión, lo que llevaría al uso de un agente como el diazóxido, provocando que se presente una interacción farmacológica, con el consiguiente fracaso de la terapia.

5.1.19.- DISOPIRAMIDA

USOS FARMACOLOGICOS: Su uso está indicado en contracciones ventriculares prematuras (unifocal, multifocal o acopladas); taquicardia ventricular no tan intensa como para requerir electrocardioversión.

INTERACCION: Al administrar conjuntamente disopiramida y algún hipoglucemiante oral sulfonilurea en el tratamiento del paciente diabético puede surgir un cuadro hipoglucémico debido a la interacción farmacológica entre estos dos fármacos.

MECANISMO: No establecido. Se han observado casos aislados de hipoglucemia, asociados con la terapia conjunta de disopiramida e hipoglucemiantes orales sulfonilureas.

Se ha sugerido que existen factores que predisponen la hipoglucemia por disopiramida como son la edad y alteraciones importantes del funcionamiento del riñón y del hígado. (48)

INDICACIONES: Cualquier señal de alerta que ponga en evidencia una posible respuesta hipoglucemiante debe ser informada al médico

5.1.20.-DIURETICOS TIAZIDA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.
- 2 - Hipercalciuria idiopática
- 3.- Diabetes insípida nefrogénica. (64)

INTERACCION: Los diuréticos tiazida pueden provocar un aumento en la glucemia en pacientes diabéticos tratados con clorpropamida. (23)

MECANISMO: El efecto hiperglucémico de los diuréticos tiazida puede deberse a una depleción en el potasio. Se ha postulado que las tiazidas pueden inhibir la secreción de insulina (75), pero no todas las investigaciones realizadas en este tema apoyan este criterio. (108)

También se ha observado que los diuréticos tiazida y la clorpropamida pueden producir hiponatremia, probablemente por diferentes mecanismos (37)

Se ha observado que estos diuréticos tienden a elevar la glucemia en pacientes diabéticos y prediabéticos, pueden antagonizar el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes orales. También se ha observado que un tratamiento combinado con clorpropamida y un diurético tiazida puede provocar hiponatremia.

INDICACIONES: Se deberá vigilar si hay alguna disminución del control de la diabetes, en aquellos pacientes que reciban cualquier fármaco hipoglucémico y que inicien una terapia con diuréticos tiazida. En el caso de usar clorpropamida conjuntamente con una tiazida, se debe estar prevenido de la hiponatremia o resistencia a la tiazida que pudiera presentarse, además de la disminución del control de la diabetes.

5.1.21.- EPINEFRINA (Adrenalina)

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Aliviar el transtorno respiratorio causado por broncoespasmo
- 2.- Terminar rapidamente las reacciones de hipersensibilidad causadas por fármacos y otros alérgenos.
- 3.- Prolongar la acción de anestésicos por infiltración.
- 4.- Sus efectos en el corazón se utilizan para restablecer el ritmo cardiaco en el paro del corazón
- 5.- Se utiliza como hemostático tópico en superficies sangrantes. (44)

INTERACCION: La adrenalina al ser administrada en pacientes diabéticos tratados con algún hipoglucemiante oral sulfonilurea produce hiperglucemia (61)

MECANISMO: Se ha observado que la adrenalina puede aumentar la glucemia por inhibición de la captación de glucosa por los tejidos periféricos y porque favorece la glucogenólisis (87)

INDICACIONES: Como ya se mencionó el uso de la adrenalina en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales puede disminuir el efecto hipoglucemiante lo que obliga a aumentar la dosis de éstos para tener un control adecuado de la glucemia.

Por lo anterior, la adrenalina, y tal vez, otros agentes adrenérgicos, deben ser usados con prudencia en pacientes diabéticos.

5.1.22.- ESTEROIDES ANABOLICOS

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- En el tratamiento del restablecimiento de andrógenos en el varón.
- 2.- En transtornos ginecológicos
- 3.- En el uso como agentes anabólicos de proteínas
- 4.- En el tratamiento de la anemia
- 5.- En el tratamiento de la osteoporosis
- 6.- Se usa como estimulante del crecimiento

INTERACCION: Estos fármacos aumentan la respuesta hipoglucemiante de la tolbutamida cuando son administrados concomitantemente (77)

MECANISMO: En primer lugar, los esteroides anabólicos por si solos pueden disminuir la glucemia en algunos pacientes diabéticos, pero este efecto no parece afectar a los individuos normales

En estudios realizados se ha observado que estos fármacos pueden inhibir el metabolismo de los agentes hipoglucemiantes orales (69,77,126)

La metandrostenolona aumenta la respuesta hipoglucémica de la tolbutamida. En la clínica se ha visto que los esteroides anabólicos pueden disminuir los requerimientos de insulina en diabéticos y de igual manera pueden restablecer la sensibilidad en pacientes resistentes a la insulina

Al administrar estos fármacos al paciente diabético se puede esperar un aumento de la respuesta hipoglucémica de los fármacos hipoglucemiantes orales.

INDICACIONES: Si se agregan esteroides anabólicos al tratamiento del paciente diabético, debe controlarse estrechamente el progreso del paciente para ver si aparecen signos de hipoglucemia. Se tendrá especial atención a los posibles cambios en los requerimientos de las dosis de los hipoglucemiantes orales

5.1.23.- ETANOL

USOS FARMACOLOGICOS: Sin usos farmacológicos. El consumo de alcohol juega un papel importante en la vida social del hombre. Desafortunadamente el consumo crónico excesivo causa problemas individuales

Es una de las sustancias menos potentes consumidas por los seres humanos, aunque es la causa de morbilidad y mortalidad más prevenible. El consumo moderado de etanol esta relacionado a efectos hipnóticos-sedantes, a la reducción de síntomas y cambios hormonales relacionados con el estrés, e incluso, en algunos estudios, con una reducción en el riesgo de ataques cardíacos

Las interacciones entre etanol y otros medicamentos pueden tener efectos clínicamente importantes, ya que se puede alterar la farmacocinética o farmacodinamia del segundo fármaco, el potencial de dichas interacciones es grande

Primero: El alcohol puede favorecer mucho el efecto del fármaco y, viceversa, el fármaco favorece el efecto del alcohol

Segundo: Estas interacciones pueden ser farmacodinámicas o farmacocinéticas

Tercero: Los efectos del alcohol pueden ser el resultado de una dosis aguda excesiva, un consumo crónico, o bien, el retiro drástico del consumo de alcohol, con las consecuencias de daño al tejido (cerebral, hígado, corazón, etc.)

Los pacientes con problema de alcoholismo pueden tomar fármacos inconscientemente, pueden fumar, tienen otras condiciones medicamentosas y pueden ingerir alimentos erráticos y probablemente en cantidad insuficiente, lo que favorecería una interacción.

Por lo anterior se considera que el alcoholismo crónico es muy dañino en pacientes con desórdenes relativamente comunes y que requieran una terapia farmacológica por tiempo prolongado, involuntariamente estos pacientes pueden ser los responsables de sufrir interacciones fármaco-alcohol. Un segundo grupo de pacientes que pueden favorecer las interacciones fármaco-alcohol son la población de diabéticos (64,76)

INTERACCION: El alcohol puede provocar una hipoglucemia aditiva en pacientes diabéticos tratados con las sulfonilureas tolbutamida, clorpropamida o acetohexamida.

El alcohol etílico puede contribuir a la acidosis láctica en pacientes diabéticos que reciben la baguanida fenformin (79)

MECANISMO: La hipoglucemia producida por el alcohol se explica de la siguiente manera:

Aproximadamente el 10% del alcohol ingerido es excretado sin cambio en la orina y el aliento. El resto es metabolizado, casi exclusivamente en el hígado, por tres sistemas enzimáticos diferentes, los cuales son:

- 1.- Alcohol deshidrogenasa (ADH)
- 2.- Sistema de oxidación microsomal del etanol (MEOS)
- 3.- Sistema catalasa

En todos estos sistemas el alcohol es inicialmente metabolizado a acetaldehído, la diferencia entre los sistemas se encuentra en el cofactor involucrado (Fig 7) El acetaldehído formado en estas reacciones es metabolizado posteriormente a acetato por acción de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) (Fig 8).

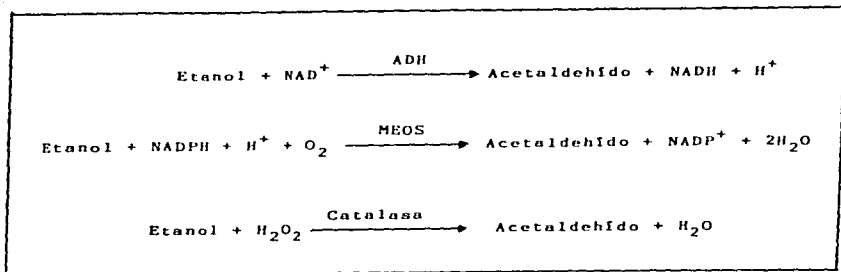


Fig. 7. Metabolismo de etanol. (76)

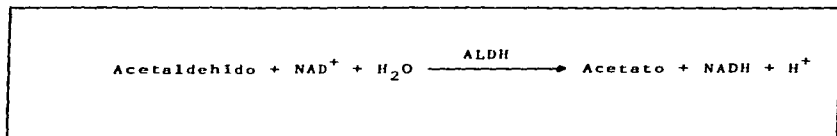


Fig. 8. Metabolismo de acetaldehido. (76)

El aumento de NADH/NAD, lleva a un aumento de la porción lactato:piruvato, debido principalmente a una caída en la concentración de piruvato (Fig 9), disminuyendo así la acción de piruvato carboxilasa, la cual es una enzima importante en la gluconeogénesis. (76)

En cuanto a la interacción farmacológica entre el etanol y los hipoglucemiantes orales se ha visto que:

1.- El alcohol etílico puede mostrar una actividad hipoglucémica intrínseca, aunque también se ha observado hiperglucemia

2.- Se ha demostrado que la ingesta repetida de alcohol lleva a la inducción de microsomas hepáticos, los cuales metabolizan a los fármacos por medio de enzimas. Corulli y col. mostraron que en estas condiciones la vida media de la tolbutamida disminuye notablemente, esto se observó en pacientes sin evidencia de cirrosis

También se observó que el alcohol dado en forma aguda tiene un efecto opuesto, esto es, que en sujetos recuperados la eliminación de tolbutamida es significativamente prolongada (15)

3.- La ingestión de alcohol etílico puede contribuir a la acidosis láctica en pacientes que reciben fenformin (120)

Se ha observado que a dosis relativamente altas de alcohol, se altera la concentración plasmática de lactato en pacientes que toman ferformin Jhonson y Waterhose encontraron que el fenformin aumenta y prolonga los niveles de lactato en pacientes diabéticos que ingieren alcohol

Se piensa que el fenformin facilita el transporte de glucosa dentro de la célula, donde es metabolizada anaeróticamente vía glicólisis a lactato, este lactato formado es removido principalmente por el hígado, es metabolizado a CO₂ vía ciclo de Krebs o es reformado a glucosa vía ciclo de Cori. Como primer paso en la producción de glucosa, el lactato es transformado a piruvato por una reacción que involucra la reducción de NAD a NADH que requiere la presencia de lactato deshidrogenasa. (Fig 9)

Como se mencionó, el metabolismo del alcohol aumenta la porción de NADH y reduce la disponibilidad de NAD, lo cual perjudica la formación de piruvato, explicando así las concentraciones elevadas de lactato.

En pacientes diabéticos tratados con biguanidas que continúen bebiendo tienen la posibilidad de presentar una acidosis láctica, se puede presentar un sabor metálico y un incremento de la intolerancia a la glucosa. (76)

4.- La clorpropamida, y en menos grado, otras sulfonilureas, pueden provocar una reacción antabuse, al alcohol etílico con rubor, cefaleas, etc. (5,136)

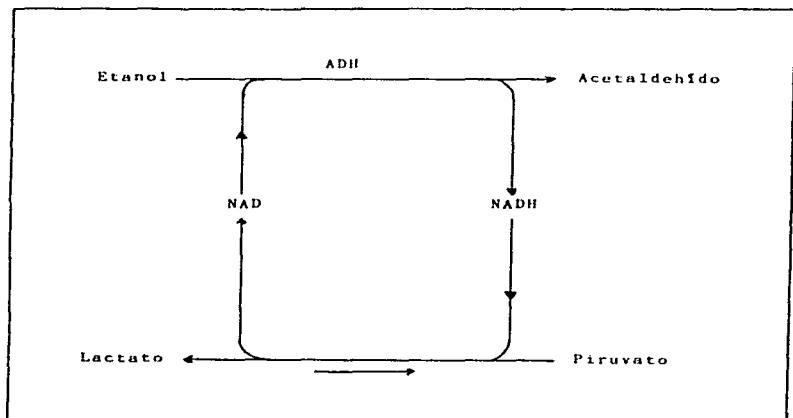


Fig.9. Influencia del metabolismo de alcohol sobre el equilibrio lactato:piruvato. (76)

El rubor facial que se presenta después de la ingestión de alcohol es conocido y reconocido como una complicación del tratamiento con clorpropamida, este tipo de interacción ocurre en aproximadamente el 30 % de los pacientes diabéticos que reciben clorpropamida. La reacción puede ser fugaz o bien se puede presentar en cinco minutos, usualmente se presenta a los veinte minutos de ingerir el alcohol y continúa por aproximadamente 30 o 60 minutos. Los efectos siempre se presentan en la cara, en la parte anterior del cuello, se encuentra asociado a un calentamiento, a un hormigueo o una sensación de pesadez en la cara y un delirio ocasional

Medbak y col. observaron un incremento en la circulación plasmática, en respuesta al alcohol y clorpropamida, esto sugiere que el enrojecimiento puede ser causado por una vasodilatación cutánea o por una inhibición de la vasoconstricción tónica, aumentando el flujo de sangre facial.

5.- La acetohehexamida es metabolizada a un producto con importante actividad hipoglucemiante. El efecto de la inducción de enzimas sobre la acetohehexamida no está aclarado.

INDICACIONES: De acuerdo a lo anterior, los efectos del alcohol sobre la acción de los hipoglucemiantes orales puede provocar hipoglucemia, hiperglucemia, cetosis y acidosis láctica, además del rubor que provoca la clorpropamida.

Debido a los efectos producidos después de la ingestión de alcohol en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, estos deben ser informados cuando se inicia la terapia del posible cuadro que se puede presentar al ingerir alcohol.

Los pacientes que son tratados con estos fármacos deben evitar la ingesta de alcohol, por los posibles efectos adversos sobre el control diabético, sin embargo, es posible ingerir alcohol ocasionalmente en pequeñas cantidades, especialmente si se toma con las comidas, ya que parece no presentar dificultades.

5.1.24.- FENFLURAMINA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Acción excitatoria periférica.
- 2.- Acción inhibitoria periférica.
- 3.- Acción excitatoria cardíaca.
- 4.- Acciones metabólicas.
- 5.- Acciones excitatorias del SNC.
- 6.- Este fármaco intensifica el estado de vigilia y disminuye el apetito. (44)

INTERACCION: La fenfluramina presenta una actividad hipoglucemiante cuando es administrada junto con tolbutamida. (66)

MECANISMO: Se ha visto que la fenfluramina parece aumentar la captación de glucosa por el músculo esquelético. Los experimentos realizados con la fenfluramina, al ser administrada a pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, indican que este fármaco tiene una actividad hipoglucemiante intrínseca. Este efecto puede ser efectivo si se administra antes de los alimentos (133), ya que se ha observado, que disminuye los niveles posprandiales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con tolbutamida.

Este fármaco también puede ser útil al usarlo como anti-diabético (66), se debe de considerar su potencial de actividad hipoglucemiante cuando es administrado como agente anoréxico.

INDICACIONES: Debe vigilarse a aquellos pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales al adicionar fenfluramina a su tratamiento, ya que se pueden presentar episodios hipoglucémicos

5.1.25.- FENILBUTAZONA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Inflamación en artritis
- 2.- Bursitis
- 3.- Tromboflebitis superficial aguda
- 4.- Artritis gotosa aguda. (67)

INTERACCION: La fenilbutazona aumenta el efecto de los hipoglucemiantes orales acetohexamida y tolbutamida (102)

MECANISMO Se ha visto que la fenilbutazona al ser administrada en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales provoca un aumento del efecto hipoglucémico de estos fármacos, esto debido probablemente a una disminución en la degradación hepática y a una disminución en la unión a proteínas plasmáticas. (102)

En diversos estudios se ha demostrado que la administración de fenilbutazona prolonga la vida media del metabolito activo de la acetohexamida, la hidroxihexamida, se

ha postulado que esto se debe a una inhibición de la excreción de hidroxihexamida en la orina, observándose que la vida media de la acetohexamida en sí, no es afectada.

También se ha observado que el aumento de los niveles séricos de tolbutamida, después de la administración de fenilbutazona, son debidos a una inhibición de la carboxilación de este fármaco (102)

El aumento del efecto hipoglucemiante de la tolbutamida, puede estar relacionado con el desplazamiento de este fármaco de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas provocado por la fenilbutazona

Otra posibilidad de interacción de la fenilbutazona con la tolbutamida, es que puede promover la síntesis de una forma de citocromo P-450, que puede bajar la capacidad metabólica para la tolbutamida. (102)

INDICACIONES: Al administrar conjuntamente un hipoglucemiante oral y la fenilbutazona a pacientes diabéticos, se debe prever un posible aumento de la respuesta hipoglucémica; se ha reportado el caso de un paciente diabético tratado con sulfonilureas, que cayó en un coma hipoglucémico fatal después de la administración de fenilbutazona

Sólo se ha reportado un caso en el cual la fenilbutazona actuó como un antagonista del efecto hipoglucemiante de la tolbutamida. (96)

Los pacientes diabéticos que son controlados con hipoglucemiantes orales y que tengan la necesidad de utilizar la fenilbutazona, deben ser vigilados con atención en lo que se refiere a signos de hipoglucemia que se pudieran presentar (ver indicaciones 5.1.4.), ya que puede ser necesario alterar la dosis del hipoglucemiante oral.

5.1.26.- FENITOINA

USOS FARMACOLOGICOS: El uso principal de la fenitoina es en el tratamiento de las convulsiones parciales y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En estas últimas es eficaz contra los ataques primarios o secundarios u otro tipo de convulsión.

INTERACCION: La tolbutamida inhibe el efecto de la fenitoina y el metabolismo de la tolbutamida es inhibido por la fenitoina (25)

MECANISMO: En estudios realizados para examinar la interacción metabólica entre fenitoina y tolbutamida se obtuvieron los siguientes resultados:

1.- Se observó que la hidroxilación de fenitoína era inhibida competitivamente por tolbutamida, de igual manera se observó, que la hidroxilación de tolbutamida era inhibida competitivamente por fenitoína.

2.- Se obtuvo una correlación significativa entre la hidroxilación de fenitoína y tolbutamida en los microsomas del hígado.

3.- Se demostró que el sulfafenazol es un potente inhibidor tanto de la fenitoína como de la tolbutamida.

4.- La mefenitoína es un pobre inhibidor de las hidroxilaciones de fenitoína y tolbutamida.

5.- La IgG anticonejo inhibe la hidroxilación de fenitoína y tolbutamida en microsomas hepáticos humanos.

Con estos estudios realizados in vitro se determinó que la 4-hidroxifenitoína y la metil-hidroxitolbutamida catalizan la isoenzima del mismo citocromo P-450 del microsoma hepático humano. Lo que provoca un bloqueo mutuo de sus efectos (25)

INDICACIONES: Al administrar fenitoína al paciente diabético controlado con hipoglucemiantes orales se puede presentar un cuadro hiperglucémico, así como también un fracaso del tratamiento con la fenitoína, por lo que no se recomienda utilizar estos dos fármacos juntos.

5.1.27.- FENOBARBITAL

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Sedación
- 2.- Insomnio
- 3.- Sedación preoperatoria
- 4.- Hiperbilirrubinemia
- 5.- Colestasis crónica. (67)

INTERACCION: La tolbutamida incrementa el efecto de los barbitúricos. (79)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en ratas y conejos tratados con tolbutamida y fenobarbital se observó que el efecto sedante de este fármaco aumenta. (134)

INDICACIONES: Al administrar el fenobarbital a pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, se corre el riesgo de que se presente una sedación profunda que puede poner en riesgo la vida del paciente, por lo que es necesario vigilarlos, o bien disminuir la dosis del barbitúrico.

5.1.28.- GLUCAGON

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Hipoglucemia grave
- 2.- Diagnóstico endocrino.
- 3.- Intoxicación con β -bloqueadores
- 4.- Radiología del intestino.

INTERACCION: El glucagón antagoniza los efectos de los hipoglucemiantes orales sulfonilúreas. (93)

MECANISMO: El glucagón tiene una acción hiperglucemiante que puede antagonizar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilúreas.

Se ha reportado un escaso efecto sobre la glucemia en pacientes que recibieron el glucagón por insuficiencia cardíaca, aunque algunos autores reportan un efecto hiperglucemiante.

Se ha observado que la respuesta hiperglucémica del glucagón puede depender de la dosis, del método de administración, etc. (93)

INDICACIONES: Al administrar glucagón a pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, se debe tener en cuenta el efecto hiperglucemiante de este fármaco.

Debe vigilarse estrechamente a estos pacientes, ya que una posible aparición de signos de disminución del control de la diabetes es posible.

5.1.29.- GUANETIDINA

USOS FARMACOLOGICOS: Este fármaco es utilizado como hipotensor.

INTERACCION: Se ha observado que la guanetidina presenta una actividad antidiabética cuando es administrada conjuntamente con alguna sulfonilurea (61)

MECANISMO: No establecido. Se ha demostrado que la guanetidina posee actividad antidiabética cuando es administrada junto con alguna sulfonilurea, se cree que para que se produzca este efecto, es posible que intervenga una depleción de las catecolaminas en los tejidos.

Se informó de un paciente que presentó un considerable aumento de los requerimientos del hipoglucemiante después de la suspensión de guanetidina. También se ha observado que este fármaco causa una mejoría considerable en las pruebas de tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos.

INDICACIONES: Se debe vigilar con atención a aquellos pacientes diabéticos que sean controlados con fármacos hipoglucemiantes orales, debido a las posibles alteraciones del efecto hipoglucemiante que se pueden presentar, cuando se inicia o se suspende la terapia con guanetidina.

5.1.30.- HEPARINA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Tratamiento de trombosis venosa profunda
- 2.- Infarto al miocardio
- 3.- Tratamiento de embolia pulmonar.
- 4.- Profilaxis de embolia
- 5.- Cirugía a corazón abierto. (67)

INTERACCION: La heparina disminuye el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con glipizida. (45)

MECANISMO: No establecido. Se ha observado que al usar la heparina en pacientes diabéticos tratados con glipizida, provoca una disminución en el riesgo de una hipoglucemia, pero no se cuenta de mayor información que avale este hecho. (45)

INDICACIONES: Aunque no se encuentra bien documentada la interacción farmacológica de la heparina con los hipoglucemiantes orales, se hace necesario vigilar al paciente diabético que reciba este fármaco

Aunque el cuadro que puede presentarse como resultado de esta interacción no pone en riesgo la vida del paciente, se recomienda realizar pruebas de glucemia, ya que incluso esta interacción puede ser benéfica para el tratamiento del paciente diabético.

5.1.31.- HORMONAS TIROIDEAS

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Prevenir el bocio y el hipertiroidismo.
- 2.- Tratar el hipotiroidismo confirmado.
- 3.- Suministrar terapia de restitución en mixedema primario y secundario
- 4.- Tratamiento del cretinismo
- 5.- Tratamiento del bocio simple no tóxico. (64,67)

INTERACCION: Al administrar hormonas tiroideas a pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea se observa un cuadro hiperglucémico. (109)

MECANISMO: No establecido. Se ha observado que en la terapia de reposición de hormonas tiroideas, se puede producir un aumento en los requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales.

No se han comprendido del todo, hasta ahora, las respuestas observadas al administrar hormonas tiroideas a pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, sin embargo, estos efectos pueden depender de varios factores como son la dosis y el tipo de preparado administrado, el estado endocrino del paciente, etc. (109)

INDICACIONES: Se deberá controlar con atención a los pacientes que reciben hipoglucemiantes orales durante la iniciación de la terapia de reposición tiroidea.

5.1.32.- INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAOI)

USOS FARMACOLOGICOS: Los inhibidores de la MAO se utilizan principalmente en el tratamiento de la depresión mental y en algunos estados de ansiedad fóbica. También son empleados en el tratamiento de la hipertensión.

INTERACCION: Los fármacos inhibidores de la MAO intensifican la respuesta hipoglucémica en pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea. (9)

MECANISMO: Se ha postulado que los inhibidores de la MAO pueden interferir en la respuesta adrenérgica compensadora de la hipoglucemia, pero este mecanismo no ha sido confirmado.

Se ha reportado que la tranilcipromina estimula la secreción de insulina en animales, probablemente debido a una estimulación beta adrenérgica.

En la clínica se ha visto que estos fármacos aumentan y/o inhiben la respuesta hipoglucémica de los hipoglucemiantes orales, esto puede ser de importancia ya que se pueden provocar episodios inesperados hipoglucémicos si no es previsto este efecto, sin embargo, algunos pacientes se pueden beneficiar con el aumento de la respuesta hipoglucémica. (61)

INDICACIONES: Estos fármacos deben ser administrados con cautela en aquellos pacientes diabéticos que reciben hipoglucemiantes orales, ya que puede producirse una hipoglucemia excesiva.

5.1.33.- INSULINA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Cetoacidosis diabética
- 2.- Programa de dosificación alternativa.
- 3.- Diabetes mellitus predispuesta a cetosis y comienzo juvenil.
- 4.- Diabetes mellitus mal controlada por alimentación e hipoglucemiantes orales.

INTERACCION: Al administrar insulina a pacientes que son tratados con algún hipoglucemiante oral sulfonilurea se observa una disminución significativa de glucosa en sangre, una disminución de glucosa en orina, una baja densidad lipoproteínica y un aumento en los niveles de insulina. (124)

MECANISMO: Como ya se mencionó, la insulina se usa en el tratamiento inicial de nuevos ataques hiperglucémicos en DMNID en presencia de cetosis, como consecuencia al fracaso dietético y al tratamiento de los hipoglucemiantes orales, lo cual induce a una diabetes significativa con pérdida de peso y síntomas de hiperglucemia severa. Al administrar conjuntamente estos dos fármacos se han reportado los siguientes resultados:

1.- Se observa una reducción variable y parcial en la producción excesiva de la glucosa hepática, por acción de la insulina y por un aumento de la función de las células B. Estas acciones pueden ser benéficas, debido a que se disminuye la toxicidad secundaria de la glucosa.

2.- En pacientes obesos se puede requerir de la administración de 100U de insulina, además de la administración del hipoglucemiante oral, para reducir la hiperglucemia.

3.- Los efectos adversos demostrados de la terapia conjunta de la insulina y el hipoglucemiante oral es principalmente la hipoglucemia, que se presenta particularmente en pacientes de mayor edad y de mejor peso.

4.- Se ha observado que la pérdida de peso excesivo es causada por la sutil hipoglucemia.

5.- La insulina causa una mejoría del peso por presentar efectos directos sobre el apetito o por la utilización de la energía, este mecanismo queda aún a discusión.

6.- Un efecto adverso en la utilización de la insulina es la hiperinsulinemia y un aumento en el riesgo para la enfermedad de la arteria coronaria e hipertensión (41)

INDICACIONES: La interacción farmacológica entre la insulina y los hipoglucemiantes orales puede ser benéfica, sin embargo, se debe vigilar al paciente, ya que se pueden presentar efectos adversos a la insulina que pudieran poner en riesgo la vida del paciente.

5.1.34.- MARIHUANA

USOS FARMACOLOGICOS: El uso clínico de la marihuana ha revivido en los últimos tiempos, se ha reportado que puede ser útil en el tratamiento del glaucoma, ya que produce una presión intraocular. También se ha observado que aminora la náusea y el vómito relacionados con la quimioterapia del cáncer.

También se ha utilizado como analgésico, como agente para el alivio del espasmo muscular o incluso como anticonvulsivos.

INTERACCION: Se han presentado pruebas sobre la alteración de la tolerancia a la glucosa que puede producir la marihuana al ser administrada a pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea . (101)

MECANISMO: No establecido. Se ha reportado un caso en el cual un joven diabético presento un aumento al triple de los requerimientos del hipoglucemiante oral, luego del uso de anfetaminas y marihuana (78), aunque no se determinó si este efecto era causado por alguna de las dos drogas.

INDICACIONES: No parece ser necesario tomar precauciones especiales, pero el médico debe tener presente que la marihuana puede afectar la tolerancia a la glucosa.

5.1.35.- MEFENITOINA

USOS FARMACOLOGICOS: Este es un fármaco relativamente peligroso, pero puede ser útil como coadyuvante de los anticonvulsivos para el tratamiento de las formas de epilepsia .

INTERACCION: La mefenitoina inhibe la hidroxilación de tolbutamida, provocando un aumento en su acción hipoglucemiante. (25)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en microsomas hepáticos humanos se observó que la mefenitoina es un pobre inhibidor de la oxidación de tolbutamida, sin embargo, el mecanismo por el cual se lleva a cabo esta inhibición no fué determinado. (25)

INDICACIONES: Aunque la inhibición del metabolismo de tolbutamida que muestra la fenitoina es muy pobre, es necesario mantener vigilado a aquellos pacientes diabéticos controlados con hipoglucemiantes orales, ya que un aumento del efecto hipoglucemiante de éstos es posible.

5.1.36.- NIFEDIPINA

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- En el control de angina de pecho estable clásica crónica.
- 2.- En el control de angina vasospástica, llamada también angina de Prinzmetal o angina variable.
- 3.- En el control de la hipertensión
- 4.- En taquiasmias supraventriculares
- 5.- Puede ser útil en cardiomiopatía hipertrófica, migraña, fenómeno de Raynaud, preservación tisular posinfartica y aterosclerosis.

INTERACCION: Se ha reportado que la inducción de tolbutamida en los canales de potasio dependientes de ATP es inhibida por la nifedipina. (97)

MECANISMO: Aunque el mecanismo de interacción farmacológico de la tolbutamina con la nifedipina no se ha establecido, se ha observado que al administrar este fármaco a pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales se puede producir la inhibición del efecto de apertura de los canales de potasio dependientes de ATP producida por tolbutamida, lo que lleva a una inhibición en la liberación de la insulina, pudiéndose presentar un cuadro hiperglucémico. (97)

INDICACIONES: Se debe vigilar a los pacientes diabéticos que reciben nifedipina, ya que se puede presentar un cuadro hiperglucémico que puede poner en riesgo la vida del paciente.

5.1.37.- NITROPRUSIATO

USOS FARMACOLOGICOS: Este fármaco se utiliza para bajar rápidamente la presión sanguínea en urgencias por hipertensión, también se utiliza para controlar la hipotensión durante anestesia, reducir la precarga y la postcarga en insuficiencia cardiaca grave o choque cardiogénico.

INTERACCION: Las sulfonilureas tolbutamida y glibenclamida antagonizan la acción vasodilatante del nitroprusiato. (73)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en aortas de rata se observó que la glibenclamida y la tolbutamida antagonizan el efecto vasodilatante del nitroprusiato. Se cree que este efecto depende de la concentración de los hipoglucemiantes, también se ha propuesto que estos fármacos hipoglucemiantes pueden interferir en un tipo de ATP vascular sensible a los canales de potasio, provocando un antagonismo al efecto del nitroprusiato. (73)

INDICACIONES: Por lo descrito arriba no se recomienda utilizar el nitroprusiato en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, ya que estos fármacos pueden antagonizar el efecto vasodilatador del nitroprusiato llevando a un fracaso terapéutico.

5.1.38.- OXIFENILBUTAZONA

USOS FARMACOLOGICOS: Es utilizado como antiinflamatorio, antipirético y analgésico, disminuye la hinchazón y la rigidez de las articulaciones en varias enfermedades reumáticas, además de que puede usarse en el tratamiento de la gota, la artritis reumatoide activa y enfermedades relacionadas.

INTERACCION: La oxifenilbutazona prolonga la vida media de la tolbutamida(102), pudiendo presentarse un cuadro hipoglucémico.

MECANISMO: En estudios realizados, en donde la oxifenilbutazona fué administrada en dosis única y en una dosificación crónica, se observó que este fármaco prolonga la vida media de la tolbutamida

La dosificación crónica produjo una inhibición de la eliminación de tolbutamida, sus metabolitos no son detectados en el plasma

Este fármaco al igual que la fenilbutazona puede promover la síntesis de una forma de citocromo P-450 que es capaz de bajar la capacidad metabólica para tolbutamida. (102)

INDICACIONES: Las indicaciones para el tratamiento con oxifenilbutazona en **pacientes diabéticos** tratados con hipoglucemiantes orales son las mismas que se dieron para fenilbutazona. (5.1.25)

5.1.39.- PENTAMIDINA

USOS FARMACOLOGICOS: Este fármaco es usado como un antiparasitario en la tripanosomiasis africana.

INTERACCION: Este fármaco puede causar una hipoglucemia significativa al ser administrada en pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea. (53)

MECANISMO: No establecido. Se ha observado que la pentamidina al ser administrada en pacientes diabéticos tratados con algun fármaco sulfonilurea, produce un cuadro hipoglucémico, esto probablemente debido a la acción que presenta el fármaco para liberar la insulina en forma inadecuada, que aunado al cuadro hipoglucémico que se presenta en el paciente diabético tratado con algún hipoglucemiente lleva a esta complicación.

INDICACIONES: Debido a su toxicidad la pentamina no se recomienda en el tratamiento del paciente diabético controlado con hipoglucemiantes orales

5.1.40.- PROBENECID

USOS FARMACOLOGICOS: El probenecid es un agente uricosúrico, que se emplea para disminuir los depósitos corporales de uratos en pacientes con gota tofácea o en aquellos con ataques crecientes y frecuentes de gota, también se emplea como auxiliar en la terapéutica con penicilina, para aumentar las concentraciones del antibiótico en la sangre.

INTERACCION: El probenecid aumenta el efecto del hipoglucemiente oral clorpropamida. (98)

MECANISMO: Se ha postulados que el probenecid puede inhibir la secreción tubular renal de la clorpropamida. (98)

Este efecto se observó en seis pacientes diabéticos que recibieron probenecid, en los cuales, la vida media promedio de la clorpropamida aumentó, llegando a la conclusión de que este fármaco pudo tener la propiedad de aumentar el efecto del fármaco hipoglucemiente.

INDICACIONES: Es probable que tenga que vigilarse más atentamente a los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, en previsión de que aparezcan signos de una respuesta hipoglucémica excesiva cuando es agregado al régimen terapéutico el probenecid.

5.1.41.- PROPRANOLOL

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Arritmias supraventricular, ventricular y auricular.
- 2.- Taquiarritmias causadas por actividad excesiva de catecolaminas durante anestesia.
- 3.- Hipertiroidismo y feocromocitoma
- 4.- Angina.

INTERACCION: El propranolol potencializa la acción hipoglucémica de las sulfonilureas. (21)

MECANISMO: No establecido. Se ha reportado que tal vez el propranolol aumenta la acción de los hipoglucemiantes orales debido al bloqueo de los adrenoreceptores β , ya que se observó un aumento en la liberación de insulina, provocando la variación del efecto de estos fármacos. (40)

INDICACIONES: No se recomienda administrar propranolol a aquellos pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, ya que se puede poner en peligro la vida del paciente, debido al aumento del efecto hipoglucemiante.

5.1.42.- RIFAMPICINA

USOS FARMACOLOGICOS: Es usado ampliamente en el tratamiento primario en la tuberculosis pulmonar.

INTERACCION: Este fármaco provoca una disminución de la actividad hipoglucemiante de la tolbutamida. (77)

MECANISMO: La rifampicina es capaz de estimular el metabolismo de los hipoglucemiantes por las enzimas de los microsomas hepáticos.

Este fármaco muestra una considerable disposición metabólica de toltubamida en pacientes con tuberculosis (130), pacientes con cirrosis o colestasis (142) y en individuos normales (141). Debido a la magnitud en la disminución en la vida media de la toltubamida, se puede suponer que el rifampicin dificulta la respuesta hipoglucémica.

INDICACIONES: Cuando el rifampicin y los hipoglucemiantes orales son usados concomitantemente en el tratamiento del paciente diabético, es importante vigilar la respuesta hipoglucémica ya que esta puede verse disminuida considerablemente, e incluso se puede poner en riesgo la vida del paciente.

5.1.43.- SALES DE POTASIO

USOS FARMACOLOGICOS: Son útiles para prevenir o tratar la hipocalcemia causada por el uso prolongado y excesivo de diuréticos sintéticos (26)

INTERACCION: Al administrar sales de potasio al paciente diabético tratado con acetohexamida se observa una potenciación del efecto hipoglucémico (61)

MECANISMO: No establecido. Sin embargo, como es sabido la pérdida de potasio altera la tolerancia a la glucosa, y una reposición de este ion en pacientes urémicos con hipocalcemia mejora la tolerancia a la glucosa

En estudios realizados en ocho pacientes que recibieron cloruro de potasio se observó la potenciación del efecto hipoglucémico de la acetohexamida, sin embargo, no se hizo mención del nivel de potasio en estos pacientes antes de la administración de cloruro de potasio. (61)

INDICACIONES: No es probable que el efecto del potasio sea lo suficientemente importante como para justificar que se tomen medidas de precaución.

5.1.44.- SALICILATOS

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Artritis
- 2.- Dolor leve o fiebre
- 3.- Transtornos tromboembólicos
- 4.- Ataques isquémicos transitorios.

INTERACCION: Los salicilatos incrementan el efecto de la tolbutamida. (16)

MECANISMO: En estudios realizados en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, a los cuales se les administró aspirina a dosis terapéutica durante tres días, se obtuvieron los siguientes resultados:

- 1.- Un aumento en el nivel basal de la insulina.
- 2.- Una estimulación en la secreción de arginina
- 3.- Una estimulación de tolbutamida a secretar insulina

Se observó una disminución marcada de la glucemia (16), esto indica que los salicilatos pueden tener un efecto intrínseco sobre el metabolismo de los carbohidratos, llevando a una disminución de la hiperglucemia.

Se ha demostrado que la unión de tolbutamida a las proteínas plasmáticas es significativamente menor después del tratamiento con aspirina, aumentándose así el efecto hipoglucémico de este fármaco.

Se cree que este fármaco también puede actuar inhibiendo la eliminación tubular de los hipoglucemiantes (98). También se puede dar la posibilidad de que los hipoglucemiantes aumenten la actividad hipoglucémica intrínseca del salicilato, debido al aumento en el nivel sanguíneo de éste provocado por los hipoglucemiantes. (61)

En conclusión podemos decir que la interacción farmacológica entre tolbutamida y aspirina lleva a un aumento en la secreción de insulina, además se presenta un aumento del nivel plasmático de tolbutamida libre, y se observa una acción sinérgica del salicilato sobre las células B pancreáticas, lo que provoca un aumento de la hipoglucemia resultante.(16)

INDICACIONES: La administración de salicilatos al paciente diabético tratado con hipoglucemiantes orales debe ser prudente, ya que la interacción farmacológica de estos dos fármacos puede incluso provocar el coma hipoglucémico, poniéndose así en riesgo la vida del paciente, esto debido a que se ha observado que tanto a dosis moderadas como a dosis altas se observa este aumento en la respuesta hipoglucémica.

5.1.45.- SOMATOSTATINA

USOS FARMACOLOGICOS: Es utilizada en pacientes con acromegalia.

INTERACCION: Se ha observado que los fármacos hipoglucemiantes sulfonilureas antagonizan el efecto de inhibición de la secreción de prolactina inducido por somatostatina. (38)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en cultivos de células adenohipofisarias se observó que los fármacos hipoglucemiantes orales inhiben el efecto de la somatostatina para inducir la inhibición de la secreción de prolactina. (38)

INDICACIONES: Al administrar somatostatina al tratamiento del paciente diabético tratado con hipoglucemiantes orales, se debe de considerar el efecto de estos fármacos sobre el efecto terapéutico de la somatostatina.

5.1.46.- SULFINPIRAZONA

USOS FARMACOLOGICOS: Es un medicamento uricosúrico empleado para disminuir los depósitos corporales de uratos en pacientes con gota.

INTERACCION: La sulfipirazona puede aumentar el efecto hipoglucémico de los hipoglucemiantes orales sulfonilureas. (63)

MECANISMO: Este fármaco tiene una estructura química parecida a la fenilbutazona, por lo que se piensa que puede potenciar el efecto de los hipoglucemiantes orales de igual forma que la fenilbutazona.

Sin embargo hacen falta estudios que comprueben esta acción. En la clínica sólo se ha reportado el caso de un paciente tratado con insulina que presentó hipoglucemia al administrarsele sulfipirazona (63)

INDICACIONES: Al no disponerse de datos contundentes acerca de esta interacción, es necesario tener cuidado al elegir este fármaco para el tratamiento del paciente diabético que es controlado con fármacos hipoglucemiantes orales.

5.1.47.- SULFONAMIDAS

USOS FARMACOLOGICOS:

- 1.- Infecciones primarias de las vias urinarias (sin tratamiento previo)
- 2.- Infecciones por clamidia
- 3.- Infecciones bacterianas
- 4.- Dermatitis herpetiforme.

INTERACCION: Las sulfonamidas provocan un aumento de la hipoglucemia producida por tolbutamida (79)

MECANISMO: En la interacción farmacológica entre los hipoglucemiantes orales y las sulfonamidas puede intervenir más de un mecanismo

Se ha postulado que el sulfafenazol y el sulfametizol inhiben la carboxilación de la tolbutamida. (134)

Se cree que la potenciación del sulfafenazol puede estar relacionado con el desplazamiento de la tolbutamida de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas (102), lo que provoca a su vez un aumento del efecto hipoglucémico.

Se cree que estos efectos están en función de los niveles sanguíneos de las sulfonamidas, y de otros factores que pueden precipitarlos como son la edad, la uremia, etc.

Se ha reportado un solo caso en el cual la interacción entre estos dos fármacos produjo coma hipoglucémico.

INDICACIONES: La administración concomitante de hipoglucemiantes orales y sulfonamidas se debe realizar tomando en cuenta que se puede presentar un cuadro hipoglucémico que incluso puede llegar al coma hipoglucémico. A continuación se da una guía del grado de prudencia que debe ser observada en las diferentes combinaciones:

a) Interacciones conocidas:

1.- Tolbutamida más sulfafenazol

b) Posibles interacciones

- 1.- Clorpropamida más sulfisoxazol
- 2.- Clorpropamida más sulfametazina

3 - Tolbutamida más sulfisoxazol

4 - Tolbutamida más sulfametizol

c) Probablemente no existe interacción

1. - Tolbutamida más sulfadiazina

2. - Tolbutamida más sulfadimetoxina

d) No existen datos suficientes (puede producirse o no la interacción)

1. - Cualquier combinación de una sulfonilurea y una sulfonamida. (61)

5.1.48.- TETRACICLINAS

USOS FARMACOLOGICOS: Estos fármacos se han utilizado en la profilaxis y tratamiento de numerosas enfermedades bacterianas especialmente las de tipo mezclado, como bronquitis crónica y peritonitis. Son medicamentos de primera elección en el tratamiento de peste bubónica, brucelosis, cólera, micoplasmosis, tracoma, linfogranuloma venéreo y fiebre manchada de las Rocallosas.

Son medicamentos alternativos en el tratamiento de sífilis, gonorrea, antrax, nocardiosis y Haemophilus influenzae.

Son eficaces contra infecciones no complicadas de vías urinarias de cepas susceptibles de E.coli, Klebsiella, Enterobacter y Citrobacter, y en exacerbaciones de bronquitis crónica.

También son útiles en shigelosis, acné vulgar, infecciones meningocócicas, y síndrome de la hormona antidiurética inadecuada.

INTERACCION: Las tetraciclinas aumentan el efecto hipoglucemiante de tolbutamida (54)

Las tetraciclinas pueden contribuir a la acidosis láctica cuando son administradas a pacientes diabéticos tratados con fenformin. (99)

MECANISMO: No establecido. Estudios realizados en animales indican que las tetraciclinas aumentan el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos orales sulfonilureas.

En la clínica se han reportado dos casos en los cuales el uso de las tetraciclinas pareció reducir los requerimientos de insulina, en otro paciente se observó un aumento del efecto hipoglucemiante de la tolbutamida.

También se ha reportado que el uso de las tetraciclinas puede contribuir a la acidosis láctica en pacientes que reciben fenformin. (99)

INDICACIONES: Cuando se utilizan tetraciclinas en pacientes diabéticos tratados con fármacos antidiabéticos, tanto el médico como el paciente deben tener en cuenta la posibilidad de aparición de signos de hipoglucemia, ya que esto puede llevar al reajuste de la dosis de los hipoglucemiantes orales.

5.1.49.- TRIAMTERENO

USOS FARMACOLOGICOS: El triamtereno se utiliza durante estados de exceso de mineralocorticoides o al hiperaldosteronismo, esto debido a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y otros padecimientos relacionados con la retención renal de sal y la disminución del volumen extracelular

INTERACCION: Este fármaco diurético aumenta los niveles de glucosa sanguínea en pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea.

MECANISMO: No establecido. Aunque no se tienen pruebas que comprueben la interacción farmacológica del triamtereno y las sulfonilureas se ha visto que este fármaco produce un efecto hiperglucémico en los pacientes diabéticos tratados con alguno de estos hipoglucemiantes orales.

INDICACIONES: Aunque la información de la posible interacción farmacológica de los hipoglucemiantes orales y el triamtereno es escasa, se debe tener precaución al administrar este fármaco al paciente diabético, ya que es posible que se presente un cuadro hiperglucémico.

5.1.50.- TRIMETOPRIN-SULFAMETOXAZOL

USOS FARMACOLOGICOS: El uso clínico del trimetoprin-sulfametoxazol via oral es en la neumonía por *Pneumocystis carinii*, enteritis sintomática por *Shigella*, infecciones sistémicas por *Salmonella*, infecciones de las vías urinarias complicadas, prostatitis.

El uso de este fármaco por vía intravenosa está indicado en neumonía por *Pneumocystis carinii*, especialmente en pacientes con SIDA, en sepsis bacteriana por gramnegativos, shigelosis, y en infecciones de las vías urinarias cuando los pacientes son incapaces de tomar el medicamento por vía oral

INTERACCION: La administración de trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes diabéticos tratados con alguna sulfonilurea provoca un aumento de la respuesta hipoglucémica. (89)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en pacientes diabético tratados con hipoglucemiantes orales a los cuales se les administró trimetoprim-sulfametoxazol se observó un aumento de la glucemia y de los niveles de insulina, estos medidos antes, durante y después de la administración del fármaco, esto indica un posible aumento de la respuesta hipoglucémica. (89)

Se cree que el responsable de esta interacción es el sulfametoxazol más que la trimetoprina.

INDICACIONES: Si bien existen escasas pruebas de la interacción de estos dos fármacos, se deberá controlar atentamente a los pacientes que reciben sulfonilureas cuando se administre simultáneamente trimetoprim-sulfametoxazol.

5.1.51.- VERAPAMIL

USOS FARMACOLOGICOS: Es utilizado como agente hipotensor. (45)

INTERACCION: El verapamil produce un incremento de los niveles plasmáticos de glibenclámda. (45)

MECANISMO: No establecido. Al administrar el verapamil a pacientes diabéticos tratados con glibenclámda se observó un aumento en los niveles plasmáticos de este hipoglucemiante.

INDICACIONES: No se cuenta con la información suficiente para el conocimiento de esta interacción, sin embargo, debe vigilarse a aquellos pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, a los que se les administra verapamil ya

que es posible la presencia de un aumento del efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes.

5.1.52.- ZINC

USOS FARMACOLOGICOS: El sulfato de zinc es un vasoconstrictor oftálmico que alivia la comezón y el enrojecimiento de irritaciones e inflamaciones oculares, este fármaco produce acción astringente sobre la conjuntiva.

Esta indicado para proporcionar alivio de los síntomas de congestión, irritación y prurito ocular, por condiciones alérgicas

INTERACCION: El zinc administrado en forma aguda o crónica causa hiperglucemia en pacientes diabéticos tratados con tolbutamida. (12)

MECANISMO: No establecido. En estudios realizados en animales tratados con dosis crónicas de zinc, a los cuales se les administró tolbutamida, se observó una disminución del nivel plasmático de insulina, el mecanismo por el cual este fármaco provoca la disminución de la insulina no ha sido establecido.

INDICACIONES: Aunque no se encuentra claramente establecido el efecto del zinc sobre la acción de los hipoglucemiantes, se sugiere vigilar al paciente diabético que tenga la necesidad de utilizar el zinc por tiempos prolongados, ya que es posible que la acción de los hipoglucemiantes orales aumente, provocando la aparición de un cuadro hipoglucémico.

7.- ANALISIS Y CONCLUSIONES

Como se observa en la presente revisión bibliográfica de las posibles interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, algunas de estas interacciones pueden suponer un peligro para la vida del paciente como en el caso reportado de la interacción de los hipoglucemiantes orales con la acetohexamida, en donde es posible que se presente una hiperglucemia considerable, o bien, en el caso de la interacción con la pentamida, en la cuál se observa una hipoglucemia severa que podría llevar al coma hipoglucémico e incluso puede llevar a la muerte al paciente.

Existen otras interacciones farmacológicas con los hipoglucemiantes orales, las cuales también son de importancia clínica, como son aquellas en donde los hipoglucemiantes orales alteran el efecto del segundo fármaco, provocando que dicha terapia fracase, como es el caso de la interacción farmacológica de los hipoglucemiantes orales con el colestipol, el cromolin, el nitroprusiato y la somatostatina.

Una interacción farmacológica con los hipoglucemiantes orales de interés clínico es aquella que se presenta con los barbitúricos, ya que se ha observado que esta administración concurrente puede provocar un aumento del efecto de los barbitúricos, o bien, la interacción que se presenta con la aspirina, la cuál es un fármaco de uso común y que puede adquirirse sin receta en la farmacia, y que al interactuar con los hipoglucemiantes orales se puede presentar una hipoglucemia considerable que incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. Aquí se puede observar claramente la importancia de informar al paciente diabético de las posibles interacciones farmacológicas que se pueden presentar si se ingiere un medicamento tan común y fácil de conseguir, como es la aspirina, en su tratamiento medicamentoso sin indicaciones médicas, ya que la misma ignorancia puede colocarlos en complicaciones ni siquiera sospechadas por ellos mismos que pudieran ocurrir, que incluso podría poner en riesgo su vida.

En el caso de la interacción farmacológica de los hipoglucemiantes orales con la clonidina, es muy importante vigilar al paciente diabético que ingiere este fármaco, ya que al reducirse los signos y síntomas hipoglucémicos, podría llevar a una confianza en el tratamiento, lo que podría originar un cuadro grave de hipoglucemia.

Así como existen interacciones farmacológicas que pueden poner en riesgo la vida del paciente, también existen interacciones que pueden ser beneficiosas, como la que se presenta con la insulina, en la cual, además de ayudar a controlar la hiperglucemia, también ayuda a mantener un peso adecuado, o bien, la interacción que se presenta con la heparina, en la cual se disminuye el riesgo de una hipoglucemia.

Además de estas interacciones de riesgo o beneficio para el paciente diabético, también están las interacciones con los hipoglucemiantes orales que carecen de importancia clínica y que sólo requieren de un ajuste de la dosis.

Por lo anteriormente descrito los pacientes diabéticos son una población en la cual se debe tener un cuidado especial al tratarlos. En el caso particular de los pacientes que usan barbitúricos frecuentemente, como son los hipnóticos, están expuestos, como ya se

mencionó, a una variación del efecto de estos fármacos, lo que lleva a tomar en cuenta las precauciones adecuadas para suspender o estabilizar la ingestión de barbitúricos; de igual forma los pacientes con enfermedades cardiovasculares que requieren de niveles cuidadosamente controlados de glucósidos cardiacos o anticoagulantes, deben ser cuidadosamente controlados cuando otro fármaco se comienza a administrar o se suspende. También se debe tener un cuidado especial en aquellas pacientes diabéticas que toman fármacos regularmente como son los anticonceptivos orales.

Es importante mencionar que la mayoría de las interacciones revisadas se presentan con fármacos diuréticos, llevando a concluir que tal vez existe una relación entre el diurético y la eliminación del fármaco hipoglucemiante oral, provocando que este se reabsorva por los tubulos renales, o bien se elimine con mayor rapidez, provocando una alteración del efecto hipoglucemiante, es por esto que se debe tener en cuenta que al adicionar cualquier fármaco diurético al tratamiento del paciente diabético se puede presentar este tipo de interacción.

También las interacciones de importancia que se presentan con los hipoglucemiantes orales son aquellas que se observan con los hipotensores los cuales pueden provocar una alteración del metabolismo de los fármacos hipoglucemiantes que pueden alterar la acción farmacológica de éstos provocando un aumento o una disminución del efecto hipoglucémico.

Estos datos son de mucha importancia ya que unas de las complicaciones que se derivan de la hiperglucemia son alteraciones renales e hipertensión, lo que lleva a utilizar fármacos para controlar estos padecimientos, esta terapia concurrente puede provocar que se presenten las interacciones farmacológicas ya mencionadas, pero, si son conocidas dichas interacciones se puede minimizar el efecto de éstas, ya sea modificando la dosis del nuevo fármaco o bien ajustando la dosis del hipoglucemiante oral.

Si un fármaco es suficiente dos son demasiados, esto no sólo por la posibilidad de una interacción. El conocer la frecuencia de ciertas interacciones, debe hacernos más cuidadosos para titular la dosis necesaria para un paciente en particular.

Con o sin interacción de importancia clínica de los fármacos, la dosificación se tiene que individualizar.

Desafortunadamente la mayoría de los estudios realizados en el área de las interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, están basadas en experimentos realizados en animales, o bien, los casos clínicos de importancia que se presentan en el hospital no son reportados.

Es importante mencionar la falta de información sobre este tema, lo que sugiere fomentar la investigación de este tipo de interacciones, para tener un conocimiento más actualizado de las interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales, que puedan ayudar a mejorar la vida del paciente diabético e incluso no poner en riesgo su

integridad personal al administrar concurrentemente otro fármaco a su terapia medicamentosa.

También es importante mencionar que el seguir las indicaciones tanto de la administración del medicamento, llevar una alimentación adecuada y realizar un ejercicio moderado puede evitar las complicaciones a largo plazo de este síndrome y como consecuencia se evitaría el uso concurrente de un segundo fármaco en la terapia del paciente diabético, lo que llevaría a evitar la presencia de alguna interacción farmacológica con los hipoglucemiantes orales ya descritas, desafortunadamente, la misma ignorancia de los pacientes hacia la enfermedad hace que estos mismos no tomen las indicaciones con la debida importancia, complicando de esta manera su tratamiento.

8.- APENDICE

APENDICE No. 1

Nombre comercial, presentación y dosificación de los hipoglucemiantes orales (64,67,114):

ACETOHEXAMIDA.

Nombre comercial: DIMELOR
Presentación: Frasco con 20 tabletas de 500 mg
Posología: 250 - 1500mg / día. Según gravedad del caso.

CLORHIDRATO DE FENIL-ETIL-BIGUANIDA

Nombre comercial: GLUCOPOSTIN
Presentación: Caja con 30 grageas de 50 mg. de liberación controlada
Posología: Dosis individualizada. Inicio 1 gragea / día.

CLORHIDRATO DE FENFORMIN

Nombre comercial: DEBEONE - DT
Presentación: Frasco con 20 cápsulas de 50 mg.
Posología: Inicio 1 cápsula con el desayuno
Se puede dar una cápsula en la cena.
No exceder el límite de 100 mg. / día.

Nombre comercial: GUANIDOL
Presentación: Frasco con 25 y 50 tabletas de 25mg.
Posología: Individualizar dosis.
Generalmente bastan 3 tabletas / día.
No exceder el límite de 100mg / día.

Nombre comercial: GUANIDOL. A.P.
Presentación: Frasco con 20 y 50 tabletas de 50mg.
Posología: Individualizar dosis.
Generalmente basta 1 tableta por la mañana.
No exceder el límite de 100mg / día

CLORPROPAMIDA

Nombre comercial: DEAVYNFAR

Presentación: Frasco con 30 y 60 tabletas de 250mg.
Posología: Inicio 1 tableta / día.
Dosis de mantenimiento 500mg. / día

Nombre comercial: DIABINESE
Presentación: Caja con 30 tabletas de 250mg
Frasco con 100 tabletas de 250mg
Posología: 250mg. / día
Pacientes en edad avanzada 100 y 125 mg/día.

GLIBENCLAMIDA

Nombre comercial: DAONIL
Presentación: Caja con 15, 30 y 60 tabletas de 5mg.
Posología: Inicio 1/2 tableta / día.
Aumentar a 1 tableta / día.
Dosis de mantenimiento 2 tabletas en una sola toma.

Nombre comercial: EUGLUCON
Presentación: Caja con 15, 30 y 60 tabletas de 5mg.
Posología: Inicio 1/2 tableta / día.
Dosis de mantenimiento 1 a 3 tabletas / día.

Nombre comercial: GLIBENIL
Presentación: Frasco con 15, 30 y 60 tabletas de 5mg.
Posología: Inicio 1 tableta / día.
Dosis máxima 15mg / día

Nombre comercial: GLUCOVEN
Presentación: Frasco con 30 tabletas de 5mg.
Posología: 1 tableta con el desayuno o cena

GLICODIAZINA

Nombre comercial: GONDAFON
Presentación: Envase con 20 tabletas de 0.5g y 1g.
Envase calendario con 14 tabletas de 0.5g y 1g
Posología: 2 o 3 tabletas / día

GLIFZIDA

Nombre comercial: MINODIAB

Presentación: caja con 30 comprimidos de 5mg.
Posología: Inicio 1/2 a 1 comprimido/día

TOLAZAMIDA

Nombre comercial: TOLINASE
Presentación: Frasco con 15, 30 y 100 tabletas de 250 mg.
Posología: 125 mg o 250 mg / día.

TOLBUTAMIDA

Nombre comercial: NOGLUCOR
Presentación: Caja con 40 comprimidos de 0.5 gr.
Posología: 0.50 gr. a 1.50 gr. / día.
Dosis máxima 3 gr. / día

Nombre comercial: TOLBUMID
Presentación: Caja con 20 y 40 tabletas de 0.5 gr.
Posología: Inicio 6 tabletas / día
Dosis de mantenimiento 2 tabletas / día.

Nombre comercial: TOLBUTAMIDA BRITER
Presentación: Caja con 40 tabletas de 0.500 gr.
Posología: Dosis usual 0.50gr. a 1.50 gr / día.
Dosis máxima 3 gr. en 24 hrs.
Dosis de mantenimiento 1 a 3 tabletas / día.

Nombre comercial: TOLBUTAMIDA VALDECASA
Presentación: Caja con 20 comprimidos de 0.50 gr
Caja con 50 comprimidos de 0.50 gr.
Posología: Inicio 3 gr. el primer día, 2 gr segundo día, después disminuir hasta llegar al mínimo necesario.

Nombre comercial: TOLIMINA
Presentación: caja con 40 tabletas de 500 mg.
Posología: 0.500 gr a 1 gr como dosis media habitual.

MEDICAMENTOS COMBINADOS DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES

CLOPROPAMIDA Y FENFORMIN

Nombre comercial: IN SONGEN PLUS
Formulación: Clorpropamida 200 mg.
Fenformina 25 mg.
Presentación: Caja con 50 tabletas
Posología: 1 a 2 tabletas / día repartidas en dos tomas.

CLOPROPAMIDA Y BIGUANIDA

Nombre comercial: MELLITRON
Formulación: Clorhidrato de dimetil-biguanida 400 mg.
Clorpropamida 125 mg.
Presentación: Caja con 40 y 80 tabletas
Posología: 1 a 3 tabletas / día.

CLOPROPAMIDA Y METFORMIN

Nombre comercial: OBINESE
Formulación: Clorpropamida 125 mg.
Metformin 500 mg.
Presentación: Caja con 30 tabletas
Posología: Dosis individualizada. Inicio 1 tableta / día.

GLIBENCLAMIDA Y BIGUANIDA

Nombre comercial: BI - EUGLUCON
Formulación: Glibenclamida 2.5 mg.
Clorhidrato de fenetil-biguanida 25 mg.
Presentación: Caja con 20, 40 y 60 tabletas
Posología: Inicio 1/2 tableta / día
Dosis de control 1/2 tableta cada 8 hrs.

Nombre comercial: DAOPAR
Formulación: Glibenclamica 2.5 mg.
Clorhidrato de fenetil-biguanida 25 mg.
Presentación: Caja con 20, 40 y 60 tabletas.
Posología: Inicio 1 a 3 tabletas / día

Nombre comercial: GLI - NORBORAL
Formulación: Glibenclamida 5 mg.
Clorhidrato de fenetil biguanida 50 mg
Presentación: Caja con 30 tabletas
Posología: Dosis absolutamente individualizable
Inicio 1 a 2 tabletas / día , según reacción del paciente.

TOLBUTAMIDA Y FENFORMIN

Nombre comercial: MELUS
Formulación: Tolbutamida 0.500 gr.
Fenformin 0.025 gr.
Presentación: Frasco con 20 comprimidos
Posología: Dosis individualizada Inicio 1 comprimido / día.

Nombre comercial: TOLBUSAN
Formulación: Tolbutamida 500 mg.
Clorhidrato de fenformin 25 mg
Presentación: Caja con 32 tabletas
Posología: 1/2 a 1 tableta / 3 veces al día

TOLBUTAMIDA Y BIGUANIDA

Nombre comercial: ULTRA - NORBORAL 500
Formulación: Tolbutamida 500 mg.
Clorhidrato de fenil-etil biguanida 25 mg.
Presentación: Caja con 40 tabletas.
Posología: Individualizar el caso.
Inicio 1 tableta después de cada comida.

APENDICE No.2

Nombre comercial, presentación y posología de los fármacos que interactúan farmacológicamente con los hipoglucemiantes orales (Sólo se describen aquellos medicamentos cuyas fórmulaciones no presentan combinación) (64,67,114.)

ACETAZOLAMIDA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ACETO CRYL

Frasco con 20 comprimidos de 0.250 gr.

Fraciones de 250mg via oral

250 mg - 1 gr / día por via oral

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

Presentación

Posología:

DIAMOX

Caja con 25 tabletas de 250 mg.

1 a 1 1/2 tabletas / día / via oral

Frasco ampula de 500mg

5 mg / Kg. de peso / día por via I.V.

ACIDO ETACRINICO

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

EDECRIN

Frasco con 30 tabletas de 50 mg.

Adultos: 50 mg / día por via oral

Niños: 25 mg / día por via oral

ADENINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ADENA A UNGENA

Ungüento al 3% con 3.5 gr.

Aplicar de 2 a 3 veces / día por via local conjuntiva

ALOPURINOL

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ATISURIL

Caja con 50 tabletas de 250 mg

2 a 3 tabletas en 24 hrs por via oral

Nombre comercial:

UNIZURIC - 300

Presentación: Caja con 15, 30 y 90 tabletas de 300 mg.
Posología: 1 tableta / día por vía oral

Nombre comercial: ZYLOPRIM
Presentación: Frasco con 25 y 50 tabletas de 100 mg.
Posología: 100 - 200 mg / día por vía oral

Nombre comercial: ZYLOPRIM - 300
Presentación: Caja con 20 tabletas de 300 mg.
Posología: 300 mg / día por vía oral

AMONIO CLORADO

No existen medicamentos sin combinación

ANTICOAGULANTES ORALES

Nombre comercial: SINTROM
Presentación: Caja con 20 comprimidos con 4 mg.
Posología: Quick: Dosis / día
> 50 % 2 tabl. por vía oral
30 - 50% 1 tabl. por vía oral
15 - 29% 1/4 tabl. por vía oral

Nombre comercial: TRASYLOR
Presentación: Caja con 5 ampolletas de 10 ml.
Posología: Consultar literatura especial.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Nombre comercial: ANOVLAR, EUGYNON, EUGYNON CD, GYNOVLAR, MICROGYNON, MICROGYNON CD, MICROLUT, NEUGYNON, NEUGYNON CD, NORDÉT, NORDIOL, OVRAL.
Presentación: Envase-calendario con 21, 28 y 35 grageas.
Posología: Tomar una gragea al 5º día de menstruación vía oral

Nombre comercial: EXLUTON, LINDIOL, NORACE, NORACE-I, ORTHO-NOVUM, OVANON, OVULEN, OVULEN 28
Presentación: Envase-calendario con 21, 22, 28 y 35 tabletas.
Posología: Tomar una tableta al 5º día de menstruación, vía oral

BLOQUEADORES B-ADRENERGICOS

<i>Nombre comercial:</i>	SECTRAL (Acebutolol)
<i>Presentación:</i>	Cápsulas de 200, 400 mg, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	TENORMIN (Atenolol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 50, 100 mg, vía oral Solución inyectable de 0.5 mg / ml, vía parenteral.
<i>Nombre comercial:</i>	KERI,ONE (Betaxolol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 10, 20 mg., vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	CARTROL (Carteolol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 2.5, 5 mg., vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	NORMODYNE, TRANDATE (Labetalol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 100, 200, 300 mg., vía oral Soln. inyectable de 5 mg / ml., vía parenteral
<i>Nombre comercial:</i>	LOPRESSOR (Metoprolol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 50 100 mg., vía oral Soln. inyectable de 1 mg / ml, vía parenteral
<i>Nombre comercial:</i>	CORGARD (Nadolol)
<i>Presentación:</i>	Tabletas de 20, 40, 80, 120, 160 mg., vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	LEVATOL (Penbutolol)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 20 mg, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	VISKEN (Pindolol)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 5, 10 mg, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	BLOCADREN (Timolol)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 5, 10, 20 mg, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	ACIFOL (Propranolol)
<i>Presentación:</i>	caja con 30 y 20 tabletas de 10 mg y 40 mg.
<i>Posología:</i>	120 mg / día en dosis repartidas, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	BEADEN (Propranolol)
<i>Presentación:</i>	caja con 30 y 20 comprimidos de 10mg y 40 mg
<i>Posología:</i>	120 mg / día en dosis repartidas, vía oral
<i>Nombre comercial:</i>	INTERALICI (Propranolol)
<i>Presentación:</i>	Envase con 30 y 42 tabletas de 40mg y 10 mg.

Posología: 120 - 240 mg / día, vía oral

CLOFIBRATO

Nombre comercial:

ATROMID - S , NOSTEROLIN

Presentación:

Frasco con 30 cápsulas de 500 mg

Posología:

20 - 30 mg / Kg de peso / día, vía oral

CLONIDINA

Nombre comercial:

CATAPRESAN

Presentación:

caja con 30 comprimidos de 0.150 mg

Posología:

1/2 - 1 comp. / mañana y 1/2 - 1 comp. / noche, oral

CLORANFENICOL

Nombre comercial:

AMSAMICETIN

Presentación:

caja con 12 cápsulas de 250 mg

Frasco con 60 ml de suspensión

Frasco ampula de 1 gr

Posología:

1 - 2 cápsulas cada 6 hrs. , vía oral

1 - 2 cucharadas cada 3 hrs. , vía oral

1 frasco ampula cada 12 o 24 hrs. , vía I.M

Nombre comercial:

CETINA

Presentación:

caja con 12 cápsulas de 0.25 gr.

Frasco jarabe de 60 ml con 150 mg / 5 ml

Frasco ampula de 5 ml con 1 gr.

Posología:

50- 100mg / Kg de peso / día, vía oral

0.5 - 1 gr cada 12 hrs. , vía I.M o I.V

Nombre comercial:

CLORAMFENI

Presentación:

Frasco gotero de 10ml con 0.50 gr.

Pomada en tubo de 4 gr con 0.50 gr

Posología:

1 o 2 gotas cada 3 o 4 hrs. , vía oftálmica

Aplicar 3 o 4 veces al día, vía oftálmica

Nombre comercial:

CLORANFENICOL MERCK

Presentación:

Frasco con 12 cápsulas de 250 mg

Frasco con 60 ml de suspensión con 275 mg / ml

Posología:

50 mg / Kg de peso cada 6 hrs. , vía oral

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

COFARMICYN

caja con 12 cápsulas de 250 mg

50 mg / Kg de peso / día, vía oral

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

COFARMICYN PALMITATO

Frasco con 60 ml de suspensión de 2.5 gr / 10 ml

50 mg / Kg de peso / día, vía oral

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

CHLOROMYCETIN

caja con 16 cápsulas de 0.250 gr

Frasco con 80 ml con 5.435 gr

Frasco ampula con 1 gr

50 mg / Kg de peso / 6 hrs. , vía oral

1 gr cada 6 hrs - 8 hrs. , vía I.M. O I.V.

COLCHICINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

COLCHI - QUIM

Frasco de 20 y 40 gránulos de 0.001 gr.

1 gránulo cada 2 hrs. , vía oral

COLESTIPOL

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

COLESTID

Paquetes de 5 gr de gránulos

Paquetes de 500 gr de gránulos

15 - 30 gr. por vía oral / día, dividido en 2 - 4 dosis

CORTICOSTEROIDES

Nombre comercial:

Presentación:

Nombre comercial:

Presentación:

Nombre comercial:

Presentación:

Nombre comercial:

Presentación:

BECLOVENT , VANCERIL (Beclometasona)

Aerosol: 42 mcg / aspiración en contenedor de 200 dosis

DECADRON PHOSPHATE RESPIRATORIAL

(Dexametasona)

Aerosol 84 mcg/ aspiración en contenedor de 170 dosis

AEROBID (Flunisolida)

Aerosol: 250mcg/ aspiración en contenedor de 50 dosis

AZMACORT (Triamcilona)

Aerosol: 100mcg/ aspiración en contenedor de 240 dosis

CROMOLIN

Nombre comercial:

Presentación:

INTAL

Aerosol pulmonar: 800mcg/aspiración en contenedor de 200 dosis
cápsulas de 20mg para inhalación.
20mg/2ml para nebulización

Nombre comercial:

Presentación:

NASALCROM

5.2 mg / aspiración

Nombre comercial:

Presentación:

GASTROCOM

100 mg en cápsula.

DEXTROTIROXINA

Nombre comercial:

Posología:

CHOLOXIN

Adultos: Inicio: 1-2 mg / día; de sosten 4 -8 mg / día
Niños: Inicio: 0.05 mg/ Kg de peso/ día; sosten 4mg/día

DIAZOXIDO

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

HYPERSTAT I.V

Ampollita de 20 ml con 300 mg

1-3 mg / Kg de peso cada 5 o 15 min., por vía I.V

DISOPIRAMIDA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

DIMODAN

caja con 20 cápsulas de 100 mg

4 cápsulas en 24 hrs por vía oral

DIURETICOS TIAZIDA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

NATURETIN (Bendroflumetiácida)

tabletas de 5 y 10 mg

2.5 -10 mg como dosis única

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

EXNA (Benztiácida)

tabletas de 50 mg

25-100 mg en dosis divididas, vía oral

Nombre comercial:	DIURIL (Clorotiacida)
Presentación:	tabletas de 250, 500 mg; suspensión de 250mg/5 ml frasco ampula con 500mg / 2 ml
Posología:	0.5 - 1 gr en dos dosis divididas, vía oral o I.V o I.M
Nombre comercial:	HIGROTON - 50 (Clorotalidona)
Presentación:	caja con 30 comprimidos de 50 mg
Posología:	inicio 1/2, 1 o 2 comprimidos / día, vía oral sosten 1 o 2 comprimidos tres veces a la semana, oral
Nombre comercial:	ANHYDRON (Ciclotiacida)
Presentación:	tabletas de 2 mg
Posología:	0.5 - 1 gr en dos dosis divididas, vía oral
Nombre comercial:	ESIDRIX, HIDRODIURIL. (Hidroclorotiacida)
Presentación:	tabletas de 25, 50 100 mg; Solución de 10mg/ml, Solución intensol 100mg/ml
Posología:	25 - 100 mg como dosis única
Nombre comercial:	DIUCARDIN, SALURON (Hidroflumetiaccina)
Presentación:	tabletas de 50 mg
Posología:	25 - 100 mg en dos dosis divididas
Nombre comercial:	LOZOL (Indapamida)
Presentación:	tableta de 2.5 mg
Posología:	2.5 - 10 mg como dosis única
Nombre comercial:	ENDURON (Meticlotiacida)
Presentación:	tabletas de 2.5, 5 mg
Posología:	2.5 - 10 mg como dosis única
Nombre comercial:	DIULO, ZAROXOLYN, MICROX (Metolazona)
Presentación:	tabletas de 0.5 (microx), 2.5, 5, 10 mg
Posología:	2.5 - 10 mg como dosis única
Nombre comercial:	RESENE (Politiacida)
Presentación:	tabletas de 1, 2, 4 mg
Posología:	1 - 4 mg como dosis única
Nombre comercial:	HIDROMOX (Quinetazona)
Presentación:	tabletas de 50 mg
Posología:	500 - 100 mg como dosis única
Nombre comercial:	DYRENIUM (Triamtereno)

Presentación: tabletas de 50, 100 mg.
Posología: 100mg/ 2 veces por día. No exceder de 300mg/día

Nombre comercial: NAQUA (Triclorometiácida)
Presentación: tabletas de 2, 4 mg
Posología: 1 - 4 mg divididos en dos dosis

ESTEROIDES ANABOLICOS

Nombre comercial: TESLAC (Testolactona)
Presentación: Tabletas de 2.5 mg vía oral

Nombre comercial: TESTOSTERONA ACUOSA
Presentación: suspensión de 25, 50 100 mg/ ml, vía I.M

Nombre comercial: TESTOSTERONA,CIPIONATO, EN ACEITE
Presentación: 50, 100, 200 mg/ml vía I.M

Nombre comercial: TESTOSTERONA,ENANTATO,EN,ACEITE
Presentación: 100,200 mg / ml vía I.M

Nombre comercial: TESTEX (Testosterona, propionato)
Presentación: 25, 50, 100 mg / ml para vía I.M

FENFLURAMINA

Nombre comercial: PONDEREX, PONDEREX- 40
Presentación: caja con 30 tabletas de 20 y 40 mg
Posología: 1 tableta antes del alimento, vía oral

FENILBUTAZONA

Nombre comercial: FENILIDINA
Presentación: caja con 20 grageas de 50mg
caja con 20 grageas de 200 mg
Posología: 200 mg tres veces al día por vía oral

FENITOINA

Nombre comercial: DILANTIN
Presentación: cápsulas de 30 y 100 mg

tabletas masticables de 50 mg
suspensión de 30, 125 mg / 5 ml
cápsulas de acción prolongada de 30 y 100 mg
solución con 50 mg / ml para inyección I.V

FENOBARBITAL.

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ESKABARB SPANSULE

frasco con 100 cápsulas de 6-4 8 y 97.2 mg

1 cap por la mañana o 1 caps por la noche via oral

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

SEDILIN

frasco con 30 cápsulas de 0 01 gr

la que el médico señale

GUANETIDINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ISMELIN

caja con 40 comprimidos de 10 mg

caja con 30 comprimidos de 25 mg

10 - 20 mg / día

HORMONAS TIROIDEAS

Nombre comercial:

(Levotiroxina)

Presentación:

SYNTHROID,

LEVOTHROID,

LEVOXINE

tabletas de 0.025, 0.05, 0.075, 0.088, 0.1, 0.112, 0.125, 0.15,
0.175, 0.2, 0.3 mg por via oral

Solución de 200 500 mcg por vial (100 mcg/ml cuando se
reconstituye para inyección)

Nombre comercial:

Presentación:

CYTOMEL (Liotironina)

tabletas de 5, 25, 50 mcg por via oral

Nombre comercial:

Presentación:

EUTHROID, THYROLAR (Liotrix)

tabletas con 12.5, 25, 30, 50 60, 100, 120, 150, 180 mcg de
T4 y una cuarta parte de T3

Nombre comercial:

Presentación:

PROLOID (Tiroglobulina)

tabletas de 32, 65, 100, 130, 200 mg

Nombre comercial:

ARMOUR, THYROID, THYRO-TERIC

Presentación: (Tiroides desecada)
tabletas de 16, 32, 65, 98, 130, 195, 260, 325 mg;
tabletas de cubierta entérica de 65 y 130mg

HEPARINA

Nombre comercial: HEPARINA ABBOTT
Presentación: frasco ampula de 5 ml con 5 000 U / ml
Posología: Subc profunda 10 000-20 000 U cada 8 hrs - 12 hrs
Endov.intermitente 5 000- 10 000 U cada 4-6 hrs
infusión endovenosa 20 000-40 000 U / día

Nombre comercial: LIPO - HEPIN
Presentación: frasco ampula de 10 ml con 1 000 U / ml
frasco ampula de 5 ml con 5 000 U / ml
Posología: 20 000 - 40 000 U / 60-70 Kg de peso / día en Soln., IV
10 000 U cada 4 - 6 hrs., vía IV
10 000 u / 8 hrs o 15 000- 20 000 / 12 hrs vía subc.

INHIBIDORES DE MAO

Nombre comercial: MARPLAN (Isocarboxácida)
Presentación: tabletas de 10 mg

Nombre comercial: NARDIL (Fenelcina)
Presentación: tabletas de 15 mg

Nombre comercial: PARNATE (Tranilcipromina)
Presentación: tabletas de 10 mg

INSULINA

Nombre comercial: INSULINA LILLY S. P, INSULINA NPH,
INSULINA LENTA
Presentación: frasco de 10 ml con 40 y 80 U / ml
Posología: variable según el enfermo, vía subcutánea

Nombre comercial: INSULINA PORCINA S.P
Presentación: Frasco ampula de 10 ml con 100 U / ml
Posología: variable según el enfermo, vía subcutánea

MEFENTOINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

MESANTOIN

tabletas de 100 mg

50 - 100 mg / día vía oral

NIFEDIPINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

ADALAT

frasco con 20 cápsulas de 10 mg

1 cápsula tres veces al día vía oral

NITROPRUSIATO

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

NIPRIDE

frasco ampula de 50 mg

1 frasco ampula diluido en 250,500 o 1000ml de soln.

OXIFENILBUTAZONA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

EDEFEN

caja con 30 grageas de 100 mg

caja con 5 supositorios de 300 mg

6 - 8 grageas / día

1 supositorio cada 6 - 8 hrs

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

MADERIL

frasco con 30 grageas de 100 mg

3 - 4 grageas / día

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

REMAZIN

caja con 20 grageas de 0.100 gr

Adultos 2 grag / 2 - 3 veces al día

Niños 10 mg / Kg de peso. mantenimiento 5 mg / kg

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

TRIFAZIN

caja con 20 grageas de 100 mg

caja con 5 supositorios de 100 mg

2 grageas tres veces al día

1 supositorio inf cada 8 - 12 hrs.

PENTAMIDINA

Nombre comercial:

Presentación:

PENTAM 300

frasco ampula con 300 mg

PROBENECID

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

PROBENECID VALDECASAS

caja con 2, 4 y 10 comprimidos de 0.5 gr

1 - 3 comprimidos / día via oral

RIFAMPICINA

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

R - IMA

caja con 12 cápsulas de 300 mg

10 - 20 mg / Kg de peso / día

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

RIFADIN

caja con 8 cápsulas de 300 mg

caja con 16 cápsulas de 150 mg y 300mg

frasco de suspensión de 90 ml al 2%

frasco con 7 ml de solución

10 - 20 mg / Kg de peso / día

1 - 2 cucharadas de 5 ml cada 12 hrs

3 gotas / Kg de peso / día

SALES DE POTASIO

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

CLORURO DE POTASIO MERCK

caja con 1 ampolleta con 1.49 gr

1 ampolleta / infusión gota a gota

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

KALIOLITE

frasco con 50 grageas de 2mg

2 - 3 grageas en 24 hrs

Nombre comercial:

Presentación:

Posología:

POTASORAL

frasco con 180 ml de 5.2 gr

caja con 10 sobres de polvo con 5.2 gr

15 ml con 78 gr dos veces al día

2 sobres dos veces al día

SALICILATOS

Nombre comercial:
Presentación:
Posología:

AC - SAL A. P (Aspirina)
frasco con 20 tabletas de 500 mg
1 - 2 cada 6 hrs

Nombre comercial:
Presentación:
Posología:

COMPRIM 500 mg (Aspirina)
caja con 50 comprimidos de 500 mg
2 comprimidos / 6 - 8 hrs / día

Nombre comercial:
Presentación:
Posología:

TABLOT (Aspirina)
caja con 82 tabl. solubles de 500 mg
caja con 82 tabl. pediat. solubles de 300 mg
1 - 2 tabletas / 3 - 4 hrs

Nombre comercial:
Presentación:
Posología:

RHONAL (Aspirina)
caja con 30 cápsulas de 500 mg
2 - 6 capsulas en 24 hrs

Nombre comercial:
Presentación:

ARTHIROPAN (Salicilato de colina)
liquido de 870 mg / ml

Nombre comercial:
Presentación:

DOLOBID (Diflunisal)
tabletas de 250, 500 mg

Nombre comercial:
Presentación:

MAGAN, MOBIDIN (Salicilato de magnesio)
tabletas 325, 545 y 600 mg

SULFINPIRAZONA

Nombre comercial:
Presentación:
Posología:

ANTURANE
tabletas de 100 mg, cápsulas de 200 mg
100 - 200 mg via oral dos veces al día de inicio
dosis máxima al día 800 mg

SULFONAMIDAS

Nombre comercial:
Presentación:

RENOQUID (Sulfacitina)
tabletas de 250 mg

<i>Nombre comercial:</i>	MICROSULFON (Sulfadiacina)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 500mg
<i>Nombre comercial:</i>	THIOSULFIL, PROKLAR
<i>Presentación:</i>	tabletas de 500 mg
<i>Nombre comercial:</i>	GANTANOL (Sulfametoazol)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 0.5 gr. suspensión de 500 mg / 5 ml
<i>Nombre comercial:</i>	GANTRISIN, SK - SOXAZOL.E (Sulfisoxazol)
<i>Presentación:</i>	tabletas de 500 mg, jarabe de 500 mg/5 ml emulsión de acción prolongada de 1 gr / 5 ml

TETRACICLINAS

<i>Nombre comercial:</i>	ERIBER
<i>Presentación:</i>	caja con 12 cápsulas de 250 mg
<i>Posología:</i>	1 capsula cada 12 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	GOÑIACLINA, TE - BR - 250
<i>Presentación:</i>	caja con 8 , 12 Y 16 cápsulas de 250 mg
<i>Posología:</i>	1 - 3 cap en 24 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	TERAXIN
<i>Presentación:</i>	frasco gotero con polvo de 5 ml con 500mg
<i>Posología:</i>	aplicar cada 2 - 3 hrs via oftálmica
<i>Nombre comercial:</i>	TETRACICLINA AMSA
<i>Presentación:</i>	caja con 12 cápsulas de 250 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 cápsulas cada 6 - 8 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	TETRACICLINA ATLANTIS
<i>Presentación:</i>	caja con 12 y 16 capsulas de 250 mg
<i>Posología:</i>	100 - 200 mg / Kg de peso / dia
<i>Nombre comercial:</i>	TETRACICLINA DIBA
<i>Presentación:</i>	caja con 12 capsulas de 250 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 cápsulas cada 6 - 8 hrs.

TRIMETROPIN - SULFAMETOXAZOL

<i>Nombre comercial:</i>	ANDOPRI*, BACTESUL, BATRIZOL
<i>Presentación:</i>	caja con 20 comprimidos de 80, 400 mg

<i>Posología:</i>	caja con 100 ml de suspensión con 800 y 4000 mg 2 tabletas cada 12 hrs 1 - 2 cucharadas cada 12 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	ANITRIM, BACTIFOR, BRITAPRIM, DUCFLOR
<i>Presentación:</i>	caja con 20 tabletas de 80, -400 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 cápsulas cada 12 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	BACTRIM
<i>Presentación:</i>	frasco con 20 comprimidos de 80 y 400 mg frasco con 100 ml de suspensión con 40 y 200 mg
<i>Posología:</i>	1 comprimido cada 12 hrs 1 cucharada cada 12 hrs
<i>Nombre comercial:</i>	BACTRIM - F
<i>Presentación:</i>	frasco con 10 comprimidos de 160 y 800 mg
<i>Posología:</i>	1 comprimido cada 12 hrs

VERAPAMIL

<i>Nombre comercial:</i>	DILACORAN
<i>Presentación:</i>	frasco ampula de 5 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 ampolletas cada 12 hrs via IV
<i>Nombre comercial:</i>	DILACORAN 40 MG Y 80 MG
<i>Presentación:</i>	frasco con 30 y 20 grageas de 40 y 80 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 grageas cada 12 hrs.
<i>Nombre comercial:</i>	DILACORAN RETARD
<i>Presentación:</i>	frasco con 20 grageas de 120 mg
<i>Posología:</i>	1 - 2 grageas cada 12 hrs.

TABLA V. FARMACOS QUE INTERACTUAN CON SULFONILUREAS

FARMACO	EFECTO OBSERVADO	PAGINA
Acetazolamida	Hiper glucemia considerable	51
Acido Etacrinico	Hiper glucemia	52
Adenina y Guanina	Hiper glucemia	52
Alopurinol	Hipoglucemia	54
Amonio clorado	Hipoglucemia	55
Anticoagulantes orales	Hipoglucemia	56
Anticonceptivos orales	Hiper glucemia	58
Bloqueadores β -adrenérgicos	Hipoglucemia	59
Clofibrato	Hipoglucemia	60
Clonidina	Reduce los signos y sintomas de hipoglucemia	61
Cloranfenicol	Hipoglucemia	62

Colchicina	Hiper glucemia	63
Clorotalidona	Hiper glucemia	64
Colestipol*	No hay respuesta al colestipol	64
Corticosteroides	Hiper glucemia	65
Cromolin	Antagonismo del efecto broncodilatador	66
Dextrotiroxina	Hiper glucemia	67
Diazoxido	Hiper glucemia	67
Disopiramida	Hipoglucemia	68
Diuréticos tiazida	Hiper glucemia	69
Epinefrina	Hiper glucemia	70
Esteroides anabólicos	Hipoglucemia	70
Etanol**	Hipoglucemia	71
Fenfluramina	Hipoglucemia	76
Fenilbutazona	Hipoglucemia	77

Fenitoina	Inhibición del efecto de la fenitoina Hiperglucemia	78
Fenobarbital	Aumento del efecto del barbiturico	79
Glucagón	Hiperglucemia	80
Guanetidina	Hiperglucemia	80
Heparina	Disminuye el riesgo de hipoglucemia	81
Hormonas tiroideas	Hiperglucemia	82
Inhibidores de MAO	Hipoglucemia	82
Insulina	Hipoglucemia	83
Marihuana	Hiperglucemia	84
Mefenitoina	Hipoglucemia	85
Nifedipina	Hiperglucemia	86
Nitroprusiato	Antagonismo del efecto del nitroprusiato	86
Oxifenilbutazona	Hipoglucemia	87
Pentamidina	Hipoglucemia significativa	88

Probenecid	Hipoglucemia	88
Propranolol	Hipoglucemia	89
Rifampicina	Hiperoglucemia	89
Sales de potasio	Hipoglucemia	90
Salicatos	Hipoglucemia	90
Somatostatina	Inhibición del efecto de la somatostatina	92
Sulfipirazona	Hipoglucemia	92
Sulfonamidas	Hipoglucemia	93
Tetraciclinas	Hipoglucemia	94
Triamtereno	Hiperoglucemia	95
Trimetoprin-sulfametoxazol	Hipoglucemia	95
Verapamil	Hipoglucemia	96
Zinc	Hiperoglucemia	97

- También interactúa con biguanidas produciendo el mismo efecto observado.
- También interactúa con biguanidas contribuyendo a la acidosis láctica.

9.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Abrahamsson, H ; Berggren, P.D.; Rorsman, P.; "Direct measurement of increased free cytoplasmic Ca²⁺ in mouse pancreatic B-cells following stimulation by hypoglycemic sulfonylureas". *FEBS Lett.* 190: 21-24. 1985.
- 2.-Anderson, I. V. ; Dibble, M.R.; Turkkip, S. ; Mitchell, H. ; *Nutrición y dieta de Cooper.* 17ava Edición. Nevera Editorial Interamericana Mex 1988
- 3.-Anon. "Sodium dextrothyroxine (Choloxin)" *The Medical Letter.* 9 103, 1967
- 4.-Anturane "Product information". *Geigy Pharmaceuticals* 1978
- 5.-Asaad, M.M. ; Clarke, D.F. ; "Studies on the biochemical aspects of the disulfiram like reaction induced by oral hypoglucemics" *Europ.J. Pharmacol.* 35: 301. 1976.
- 6.-Bandsiodc, M S ; Boshell, B R. ; "Hypocholesterolemic activity of colestipol in diabetes". *Curr. Ther. Res.* 18:176. 1975.
- 7.-Baruh, S. ; et al. ; "Fasting hypoglycemia" *Med. Clin.North.Am.* 57:1441. 1973.
- 8.-Beaudry, C. ; Laplante, L. ; "Treatment of renal failure from diabetic nephropathy with cadaveric homograft". *Can.Med.Assoc.J.* 108: 887. 1973.
- 9.-Bevan, Jhon A ; *Fundamentos de Farmacología*, 2a Edición Editorial Harla. Mex 1982
- 10.-Bondy, P.K. ; Felig, P. ; "Disorders of carbohydrate metabolism Disease of metabolism". *Burdy, P.K. y Rosenberg, I.E., Saunders Company.* 1974.
- 11.-Bowman, W C. Rand, *Farmacología*, 1a Edición Ed Jimo, Barcelona 1970
- 12.-Brandao, Neto, J.G.H.Vieira, T Shuhama, E.M.K.Russo ; "Interaction among zinc glucose and insulin in normal individuals during glucose and tolbutamide perfusion". *Biol.Trace.Elem.Res.* 28(2): 123-134. 1991.
- 13.-Cambon, J.P. and J. Bastide. "Chemical or microbial degradation of sulfonylureas in soil: III. Thifensulfuron - methyl". *Weed.Res.* 32(5):357-362.1992.
- 14.-Carrancio de la Plaza, A Maria R., Beato Garcia and R Cadorniga Carro ; "Study of the kinetics linking three oral hypoglucemics to human seroalbumina: Application of Edsall's equation". *Farm.Clin.* 6(9): 704-706. 1989.
- 15.-Carulli, N. et al. ; "Alcohol-drugs interactions in man alcohol and tolbutamide". *Eur.J.Clin.Invest.* 1:421. 1971.

- 16.-Cattaneo, A.G.; Caviezel, F and G. Pozza, "Pharmacological interaction between tolbutamide and acetylsalicylic acid. Study on insulin secretion in man". *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 28(6):229-234. 1990.
- 17.-Council on drugs. "Evaluation of a hypocholesterolemic agent Dextrothyroxina sodium (Choloxin)" *JAMA.* 208:1014. 1969.
- 18.-Chay, Teresa Ree, Jong Ryul Kim and Daniel L. Cook : "The effect of ATP-sensitive potassium for channels on the electrical burst activity and insulin secretion in pancreatic B-cells". *Cell.Biophys.* 17(1):11:36. 1990.
- 19.-Clark, Wesley G and Craig Brater. *Farmacologia Clínica.*
- 20.-Claude, A.Ville *Biología* 7a Edición Ed Interamericana 1983.
- 21.-Craig, Charles R ; *Farmacologia Médica*, Ed Interamericana Méx. 1985
- 22.-Cook, Daniel L. and C. Nicholas Hales. "Intracellular ATP directly blocks K+ channels in pancreatic B-cells" *Depart.Physiol.Biophys.Med.* 1984.
- 23.-Daubrésse, J.C et al "Potentiation of hypoglycemic effect of sulfonylureas by clofibrate (Letter)" *N.Engl.J.Med.* 294.613.1976.
- 24.-Deleers, M.; Malaisse, W.J. "Binding of hypoglycaemic sulphonylureas to an artificial phospholipid bilayer". *Diabetologia.* 26:55-59. 1984.
- 25.-Doecke, C.J.; M.E. Veronese "Relationship between phenytoin and tolbutamide hydroxylations in human liver microsomes". *Br.J.Clin.Pharmacol.* 3(2):125-130. 1991.
- 26.-Drill, Victor A.; *Farmacologia Médica*. Ed La Prensa Médica Mexicana Méx. 1978
- 27.-Duckwort, H. William C. "Intensive management of type II Diabetes". *Hospital Practice.* 65.85. 1991.
- 28.-Dunne, M.J.; D.I. Yule; D.V. Gallacher and Petersen "Comparative study of the effects of cromakalim (BRL-34915) and diazoxide on membrane potential, intracellular calcium and ATP-sensitive potassium currents in insulin secreting cells". *J.Membr.Biol.* 114(1):53-60. 1990.
- 29.-Eli Lilly and Company. "Como controlar se diabetes", Preparado como un servicio de.
- 30.-Fanghanel, S.G.; Trejos, A.J y Blitz, B "Determinación de insulina. Métodos Biológicos y Radioinmunoanálisis". *Rev. Acad. Hosp. Graf.* 39:101. 1976.

- 31.-Fanghanel, Guillermo Salmón; Sánchez de, Leticia Fanghanel "Diabetes mellitus". *Rev.Fac.Med. Vol.LXXI:26.No.6. 1983.*
- 32.-Farese, Robert V.; T. Ishizuka, M.L. Standaert: "Sulfonylureas activate glucose transport and protein kinase C in rat adipocytes". *Metab.Clin:Exp. 40(2):196-200. 1991.*
- 33.-Farias, M Guillermo *Química Clínica* 1a Edición Ed El Manual Moderno Méx.1988. 315-341.
- 34.-Farrar, G.E.; Shuman Charles and Kiosnick A Milestone "Clinical Pharmacology (oral hypoglycemic agents sulfonilureas)" *Clin.Ther. 13:2:319-323. 1991.*
- 35.-Ferrari, C. et al "Potentiation of hypoglycemic response to intravenous tolbutamide by clofibrate" *Engl.J.Med. 294:613. 1976.*
- 36.-Ferreira, Kenneth L.; Thomas K Bakec and Thomas F.Peeper "Factors influencing winter wheat (Triticum aestivum) injury from sulfonylurea herbicides". *Weed.Technol.4(4):724-730. 1990.*
- 37.-Fichman, M P. et al "Diuretic-induced hyponatremia". *Ann Intern Med. 75:853. 1971.*
- 38.-Fosset, Michel, Jaques Spelbaum and Michel Lazdunski "Antidiabetic sulfonylureas antagonize somatostatin inhibition of prolactin secretion in vitro". *Eur.J.Pharmacol. 220(23):273-274. 1992.*
- 39.-Ganong, Williams F.: *Fisiología Médica*. 11a Edición Ed El Manual Moderno. Méx.D.F. 1988.
- 40.-Garrino, M.G. and J.C. Henquin. "Beta cell adrenoceptors and sulfonylurea-induced insulin release in mouse islets" *Diabetologia. 33(3):145-147. 1990.*
- 41.-Genuth, Saúl: "Insulin use in NIDDM" *Diabetes Care. 13(12):1240-1264. 1990.*
- 42.-Gillis, K.; Gee, W.; Falke, L.; Misler, S.: "Opposite actions of two structurally similar sulfonamides on an ATP sensitive K⁺ channel in adult pancreatic B-cell and RINm5F insulinoma cells". *Biophys.J. 51:53a. 1987.*
- 43.-Goldstein, Auram ; Lewis, Aronowi; *Farmacología*. 2a Edición. Ed Limusa. 1979.
- 44.-Goodman, Louis S. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 4a. Edición. Ed. Interamericana Méx. 1974
- 45.-Goth, Andres; *Farmacología Clínica*. Ed Médica Panamericana. 12a. Edición Méx. 1990.

- 46.- Grapengiesser, Eva, Erick Gylfe and Bo Hellman. "Sulfonylurea mimics the effect of glucose in inducing large amplitude oscillations of cytoplasmic calcium ion in pancreatic B-cells". *Mol.Pharmacol.* 37(3):461-467. 1990.
- 47.-Gylfe, E.Hellman, Sentin J. "Interaction of sulfonylurea with the pancreatic B-cell". *Experientia.* 40:1126-1134. 1984.
- 48.-Hansten, Philip D *Drug Interactions* Fifth Edition Philadelphia USA 1985
- 49.-Harris, E.L. : "Adverse reactions to oral antidiabetic agents" *Br.Med.J.* 3:39. 1971.
- 50.-Hadeland, H. et al "The effect of insulin induced hypoglycaemia on plasma renin activity and urinary catecholamine before and following clonidine (catapresan) in man". *Acta.Endocrinol.* 71:321. 1972.
- 51.-Hellman, Bo ; Janove, Sehlin and Inge-Bert, "The pancreatic B-cell recognition of insulin secretagogues II. Site of action of tolbutamide" *Bioch. Biophys. Research Comm.* Vol.45.No.6. 1384-1388. 1971.
- 52.-Hellman, *Pharmacology* 1974
- 53.-Herfndal, T. and I.Hirschman Joseph *Chemical Pharmacology and Therapeutics.* The Williams and Winkins.USA 1975
- 54.-Hiatt, N ; Bonorris, G "Insulin response pancreatectomized dogs trated with oxytetracycline". *Diabetes.* 19:307. 1970.
- 55.-Hirohashi,M ; K. Takasuma ; N Yamashita and K:Tamura. "Pharmacological studies with the alfa 2-adrenoceptor antagonist midaglizole Part I Respiratory and cardiovascular systems". *Arzneim-Forsch* 41:1:9-18. 1991.
- 56.-Hirohashi, M ; K.Takasuma , Y.Kasai : "Pharmacological studies with the alfa 2 adrenoceptor antagonist midaglizol Part II. Control and peripheral nervous systema". *Arzneim-Forsch.* 41:1:19-24. 1991.
- 57.-Hirohashi, M ; K.Takasuma ; Y.Kasai "Pharmacological studies with the alfa2-adrenoceptor antagonist midaglizol Part.III Smooth muscle,gastrointestinal and miscellaneous systems" 41(1):25-31. 1991.
- 58.-Hong, Suh J. and Chuan C.Chang. "Hyperpolarization of denervated skeletal muscle by lemakalim and its antagonism by glibenclarnide and tolbutamide". *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 259(2):932-938. 1991.
- 59.-Hunder, G.G. et.al "Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatmen og giant cell arteritis. Comparison in a prospective study" *Ann.Intern.Med.* 82:613. 1975.

60.-Imamura, Yorishige Ifiroko abe, Yuichiro Kojima and Majaki Otagiri "In vivo and in vitro binding of levo-hidroxyhexamide a major metabolite of acetohexamide to rabbit serum". *J.Pharmacobio-DYN.* 12(8):503-507. 1989

61.-*Interacciones de las drogas. Importancia clinica de las interacciones de las drogas y efectos de las drogas sobre los resultados del laboratorio clinico.* 4a Edición. Ed.Médica Panamericana Buenos Aires, Arg. 1981

62.-Jhonson, H K. and Waterhouse, C "Relationship of alcohol and hyperlactaemia in diabetic subjects treated with phenformin" *American Journal of Medicine.* 45:98-104. 1968.

63.-Kaeg, A et al "Arteriovenous-shunt thrombosis. Prevention by sultinpyrazone" *New Engl.J.Med.* 290:304. 1974.

64.-Katzung, Bertram G *Farmacologia Básica y Clínica* 5a Edición El Manual Moderno Méx. 1996

65.-Kedzierewicz, F.,M Hoffman and P Mainet "Comparison of tolbitamide B-cyclodextrina inclusion compounds and solid dispersions Physicochemical characteristics and dissolution studies" *Int.J.Pharm. (AMIS1).* 58(3):221-228. 1990.

66.-Kesson, C M ; Ireland, J T "Pherformin compared with fenfluramine in the treatment of obese diabetic patients". *Practitioner.* 216:577. 1976.

67.-Klusek, Helen Hamilton *Guia Profesional de Medicamentos.* El Manual Moderno, 1982.

68.-Kobayashi, Masato, Nigishi, Hotta, Taku, Komeri "Antigluconeogenic effect of a new potent sulfonylurea drug, HOE490, in isolated hepatocytes" *J.JIN.diabetes.Soc.* 34(9):767.774. 1991.

69.-Kontturi, M ; Sotaniemi E. "Estrogen induced metabolic changes during treatment of prostatic cancer" *Scand.J.Lab.Clin Invest.* 25:45(Suppl. 113). 1970.

70.-Kreisberg, R. A. et al "Hyperlacticacidemia in man ethanol-phenformin synergism". *J.Clin.Endocr.* 34:29. 1971.

71.-Kurz, M "Diamox und manifestierung von Diabetes Mellitus". *Wien. Med. Wschr.* 118:239. 1968.

72.-Larun, Z. "Definition and classification of Diabetes" *Indian.J.Pediatr.(suppl)* 56:53-55. 1989.

- 73.-Lebrun, P.; Z.Y.Fang, M.H. Antoine: "Hipoglucémico sulfonilurea antagonize the effects of cromakalim and pinacidil on rubidium-86 floxes and contractile activity in the cat aorta". *Pharmacology (Basel)* 41(1):36-118. 1990.
- 74 -Lehninger, A.L.: *Bioquímica* Ed Lehninger, A.L. Ediciones Omega 1978
- 75 -Levine, R. "Mechanism of insulin secretion" *New.Engl.J.Med.* 283:522. 1970.
- 76 -Lewis, H. and M.J.Kendall "Alcohol and treatment of Diabetes" *J.Clin.Pharm.Ther.* 13:321-328. 1988.
- 77.-Litter, Manuel. *Farmacología Experimental y Clínica*. 7a Edición Ed El Ateneo, Arg. 1986.
- 78.-Lockhart, J.G.: "Effects of "speed" and "pit" on the juvenile diabetic (Questions and Answers)" *JAMA*. 214:2065. 1970.
- 79.-Loebel, S., Spratto, George y Hecheimer Estella *Manual de Farmacología*. 1a Edición Ed Limusa, Méx. 1986
- 80.-McDonald, R.L., Meldrum, B.S. "Principles of antiepileptic drug action in antiepileptic drugs" 3a Edición Ed.Levy RH et al (editors) *Raven.Press.* 1989.
- 81 -Mallory, Smith, Carol A., Donald C. "Inheritance of sulfonilureas herbocida resintence in lactosa spp" *J.Dial.Weed Technol.* 4(4):787-790. 1990.
- 82.-Marchione, Carol S. and Robert W.Tuman "Linogiride fumarate an oral hipoglucémico Agent Improves oral glucose tolerance in a rat model of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)". *Drug.Development.Research.* 17:161-8. 1989.
- 83.-Martin, David W.; Meyers, Peter A. *Bioquímica de Harper*. 10a Edición Ed El Manual Moderno Mex. 1986
- 84 -Medbak, S., Wass, J.A.H.; Clement-Jones: "Chlorpropamide alcohol flush and circulating metenkephalin a positive link" *British.Medical.J.* 283:937-939. 1981.
- 85 -Meldrum, B.S.; Porter, R.J. *New anticonvulsant drugs* Jhon Tibbey. 1986
- 86 -Meyers, Frederik, Ernest Jawetz, Alan Goldfien: *Farmacología Clínica*. 4a edición Ed.El Manual Moderno 1980.
- 87.-Middleton, E.; Finke, S.R. "Metabolic response to epinephrine in bronchial asthma". *J.Allerg.* 42:228. 1968.

- 88.-Migdalis, I.N.; V Liropolow; K.Kalogerepouleu "Correlation between high density lipoprotein cholesterol and C-peptide in sulfonylurea treated diabetic patients". *J.Med.*20(5/6):349-356. 1989.
- 89.-Mihic, M. et al.: "Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on blood insulin and glucose concentrations of diabetos". *Can.Med.Assoc.J.* 112:805. 1975.
- 90.-Morble, A ; White, P. *Diabetes Mellitus* Ed Marble
- 91.-Mourre, Christianne, Catherine Widmann and Michel Lazdunski "Specific hippocampal lesions indicate the presence of sulfonylurea binding sites associated to ATP-sensitive potassium in channels both post-synaptically and on mossy fibers" *Brain Res.* 540(1/2):340-344. 1991.
- 92.-Neuvonen, P.J., Karkkainen, S. "Effects of charcoal, sodium bicarbonate, and ammonium chloride on chlorpropamide kinetics" *Clin.Pharmacol.Ther.* 33:386. 1983.
- 93.-Nord, H.J et al. "Treatment of congestive herat failure with glucagon" *Ann.Intern.Med.* 72:649. 1970.
- 94.-Oakley, W.C.: "Diabetic Nephropathy „Can the natural history be modified?". *Am.J.Med. (Suppl. 2A)* 90:2A:70s -2A-75s. 1991
- 95.-Ohguya, Satoru, Masayuki Komori, Hiroak Ohi "Six-base deletion occurring in messages of human cytochrome P-450 in the CYP 2c subfamily results in reduction of tolbutamide hydroxylase activity" *Biochemem.Int.*27(6):1073-1081. 1992.
- 96.-Owusu, S.K.; Ocran, K. "Paradoxical behaviour of phenylbutazone in African" *Diabetes (Letter).Lancet.* 1:440. 1972.
- 97.-Panten, V.C Herpel ; F. Rosemberger, K. Scheffler "Tolbutamide sensitivity of the ATP-dependent potassium channel in mouse pancreatic B-cell" *Neumyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 342(5):566-574. 1990.
- 98.-Petitpierre, B et al. "Behavior of chlorpropamide in renal insufficiency and under the effect of associated drug therapy". *Int.J.Ch.Pharmacol.Ther. Toxicol.* 6:120. 1972.
- 99.-Philips, P.J., et al. "Pherformin, tetracycline and lactic acidosis (Letter)". *Ann.Intern.Med.* 86:111. 1972.
- 100 -Podolsky, S.; *Clinical diabetes: Modern management ed.*
- 101.-Podolsky, S; et al.: "Effect of marijuana on the glucose-tolerancia test". *Ann.NY.Acad.Sc.*: 191:54. 1971.

- 102.-Pond, Susan M; M.B; B S Donald J Birkett. "Mechanism of inhibition of tolbutamide metabolism: phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfaphenazole". *Clin.Pharm. Ther.* Vol.22.No.5. *Parte 1.* 573-579. 1977.
- 103.-Rado, J P; S Zende I. "Inhibition of clofibrato-induced antidiuresis by glybenclamide in patients with pituitary diabetes insipidus" *J.Clin.Pharmacol.* 14:290. 1974.
- 104.-Raeburn, D and T J Brown. "Re-49356 and cromakalim relax airway smooth muscle in vitro by opening a sulfonylurea sensitive potassium channels. A comparison with nifedipine" *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 256(2):480-485. 1991.
- 105.-Rathanaswami, P and R Sundaresan "Metabolism of alfa y beta -cell functions by tolbutamide and arginine in the pancreas of thiamine deficient rats" *Biochem.Int.* 19(4)793-802. 1989.
- 106.-Rathanaswami, P and R Sundaresan "Effects of thiamine deficiency on the biosynthesis of insulin in rats" *Biochem.INT.* 24(6):1057-1062. 1991.
- 107.-Reder, J A.; Tulgan, H "Impairment of diabetic control by norethynodrel with mestranol". *NY.J.Med.* 67:1073. 1967.
- 108.-Remenchic, A P; et al "Insulin secretion by hypertensive patients receiving hydrochlorothiazide" *JAMA.* 212:869. 1976.
- 109.-Retetoff, S; "Thyroid hormone therapy" *Med.Clin.North.Am.* 59:1147.1975.
- 110.-Robertson, B E, R Z Kozlowski and P C G NYE. "Opposing actions of tolbutamide and glibenclamide on hypoxic pulmonary" *Comp. Biochem. Physiol. Comp. Pharmacol. Toxicol.* 102(3):459-462. 1992.
- 111.-Rodríguez, Rodolfo Carranza. *Vademécum Académico de Medicamentos.*
- 112.-Rodríguez, Mario Pinto *Anatomía Fisiología e Higiene.* Ed Progreso
- 113.-Rodwell, Williams Sue *Nutrición and diet therapy.* 6a Edición Timer Mirror/Mosby Colliage Publishing. 1989.
- 114.-Rosenstein, Emilio *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM).* 28a Edición.Méx. 1982
- 115.-Rossetti, Luciano, Ralph A.Defronzo, Roberto, Gherzi, Peter Stein "Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats. In vivo and in vivo correlations" *Metab.Clin. Exp.* 39(4):425-435. 1990.

- 116.-Santos, Rosa M, Rui M. Barbosa : "High external calcium levels trigger membrane potential oscillations mouse pancreatic B-cells during blockade of potassium (ATP) channels": *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 187(2):872-879. 1992.
- 117.-Schegollen, Alonso G., Cortina de, beatriz C., "Drogas de uso más común. Hipoglucemiantes orales" *Rev.Med.Hosp.Gral.* 43(3). 1980.
- 118.-Scherer, J.C : *Introducción a la Farmacología Clínica.* 2a Edición Ed Harla Méx.1985
- 119.-Schwanstecher, Mathias, Visula Schaupe Loeser, and Uwe Panden . "The binding properties of the particulate and solubilized sulfonylurea receptor from cerebral cortex are mediated by the magnesium complex of ATP" *J.Neurochem.* 59(4): 1325-1335. 1992.
- 120.-Shirrfis, Bewsher, P.D. "Hypothermia, abdominal pain and lactic acidosis in phenformin-treated diabetic". *Br.M.J.* 1.3:506. 1970.
- 121.-Shor, Pinsky Velol : *Interacción de medicamentos.* 1a Edición Ed Nueva Editorial Interamericana. 1991.
- 122.-Simonson, C.Donald and Dizaw, J Victor.," Lipids insulin diabetes". *Am. J. Med.* 90(suppl. 2A) 2A-85S, 2A-86s. 1991.
- 123.-Smoak, D.A.W. : "Teratogenic effects of tolbutamide on early-somite mouse embryos in vitro" *Diabetes.Res.Clin.Pract.* 17(3):161-167. 1992.
- 124.-Sotaniemi, E.A., E.Vierumaa, R.Houpponen : "Insulin and sulfonylurea in the therapy of type 2 diabetes". *Diabetes.Res.Clin.Pract.* 8(3):243-252. 1990.
- 125.-Sotaniemi, E.A., et al : "Drug metabolism and androgen control therapy in prostatic cancer". *Clin.Pharmacol.Ther.* 14:413. 1973.
- 126.-Sotaniemi, E.A., et al : "Half-life of intravenous tolbutamide in the serum of patients in medical wards". *Ann.Clin.Res.* 6:146. 1974.
- 127.-Steinberg, Mitchell I, Sally A. Wist, Karen M Zimmerman.: "Chiral recognition of pinacidil and 3-pyridyl isomer by canine cardiac and smooth muscle; Antagonism of sulfonylureas". *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 256(1): 222-229. 1990.
- 128.-Stout, W. Roberto. "Insulin as a mitogenic factor. role in the pathogenesis of cardiovascular disease" *Am.J.Med.* 90:(suppl.2A) 2As-2A-65s. 1991.
- 129.-Sturgess, N.C, Ashford, M.L.J ; Cook, D.L. : "The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel" *Lancet.*8453: 474-475. 1985.

130.-Syvalahti, E; et al : "Effect of tuberculostatic agents on the response of serum growth hormone and immunoreactive insulin to intravenous tolbutamide, and on the half-life of tolbutamide". *Int.J.Clin.Pharmacol.* 13:83. 1976.

131.-Tortora, J Gerard; Anagnostakos, Peter Nicholas "Principios de Anatomía y Fisiología". 1a.Edición Ed.Harta,Méx. 1980.

132.-Trube, G Rorsman P, Ohno-Shosaku T : "Opposite effects of tolbutamide and diazoxide on the ATP-dependent K⁺ channel in mouse pancreatic B-cells". *Diabetes Arch.* 407:493-499. 1986.

133.-Turtle, J.R., Burgess, J D "Hypoglycemic action of fenfluramine in diabetes mellitus". *Diabetes.* 22:858. 1973.

134.-Veronese, Maurice E, Ph D, Jhon O Miners, PhD, David Randles "Validation of the tolbutamide metabolic ratio for population screening with use of sulfaphenazole to produce model phenotypic poor metabolizers" *Clin. Pharmacol. Ther.* March, Vol.47, No.3:403-411. 1990.

135.-Veranese, Maurice E, Machael, E Mamanus, Laupattava, Kasem Jhon D. "Tolbutamide hydroxylation by human, rabbit and rat liver microsomes and by purified form of cytochrome P-450". *Drug.Metab.Dispos.* 18(3):356-361. 1990.

136.-Wardle, E N; Richardson, G O "Alcohol and glibenclamide" *Br.Med.J.* 3:309. 1971.

137.-Williams, R.H.; Porte, D : *The pancreas*. Ed Williams,R H W B Saunders Company. pp.:502-601 1974

138.-Wingard, B.Lemuel, M Brody, Theodore, et al. *Human Pharmacology molecular to clinical*. 1a Edition Mosby Year Boof USA. 1991.

139.-Zarate, Treviño, Arturo:*Diabetes Mellitus, bases para su tratamiento*: 1a.Edición.Ed Trillas, Mex 1989.

140.-Zawalich, Walter S and K C Zawalich : "Influence of monooleoyl glycerol on islet cell phosphoinositide hydrolysis and insulin secretion". *Mol.Cell.Endocrinol.* 68(2-3):129-136. 1990.

141.-Zilly, W et al : "Induction of drug metabolism in man after rifampicin treatment measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance" *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 9:219. 1975.

142.-Zilly, W.; et.al.: "Stimulation of drug metabolism by rifampicin in patients with cirrhosis or cholestasis measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance". *J.Clin.Pharmacol.* 11:287. 1977.

143.-Zini, Silvie, Yechezkel Ben-Ari, and Michel,L.J. ; Ash, Ford: "Characterization of sulfonylurea receptors and the action of potassium channel openers on cholinergic neurotransmission in guinea pig isolated small intestine" *J.Pharmacol:Exp.Ther.* 259(2):566-573. 1991.

144.-Zunkler, B.J., S.Lenzen, K.Manner.: "Concentration-dependent effects of tolbutamide, meglitinide, glipzide,glibenclamide and diazoxide on ATP-regulated K⁺ currents in pancreatic B-cells". *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 337:225-230. 1988.