



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE
SULFONILUREAS CON ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS MÁS USADOS EN ODONTOLOGÍA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CYNDI MARÍA DEL CARMEN GRANADOS LÓPEZ

TUTORA: Mtra. MARÍA TERESA ESPINOSA MELÉNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Gracias Santiago Granados Rico y Lidia López Herrera por ser unos padres ejemplares; por cuidarme y apoyándome incondicionalmente siempre en toda mi vida; por esos valores y virtudes que me inculcaron, e hicieron que formara la mujer que soy.

Gracias a mi médico y hermanita mayor Sandy Granados López por asesorarme académicamente siempre en mis dudas; y a mi futura contadora y hermanita menor Gabriela Granados López por estar conmigo en las buenas y en las malas. Gracias a Carmen Herrera Mayen (mi bella) por guiarme en el camino de la vida.

Gracias a Pablo Pintor por apoyarme en mis proyectos y darme ánimos para seguir a delante; por estar conmigo en los momentos bellos y en los momentos difíciles.

Gracias a la Mtra. Ma. Teresa Espinosa Meléndez por guiar y dirigir esta tesina.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de crecer y formarme académicamente.

La presente tesina está dedicada a todos ustedes con mucho cariño y amor, y a todos gracias por estar en mi vida.



ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. DIABETES MELLITUS	7
3.1. Definición	7
3.2. Curva de tolerancia a la glucosa oral	8
3.3. Epidemiología	10
3.4. Clasificación	10
3.5. Secreción de insulina	12
3.6. Diabetes mellitus tipo 2	14
3.6.1. Factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2	14
3.6.2. Prevención	15
3.6.3. Complicaciones agudas y crónicas	15
3.7. Diagnóstico	16
3.8. Tratamientos farmacológicos de la diabetes mellitus	17
3.9. Pre-diabetes	19
4. HIPOGLUCEMIANTES ORALES	20
4.1. Sulfonilureas	20
4.1.1. Clasificación	20
4.1.2. Mecanismo de acción	21
4.1.3. Receptor de sulfonilureas	22
4.1.4. Absorción, biotransformación y excreción	24
4.1.5. Reacciones adversas	25
4.1.6. Indicaciones y contraindicaciones	26
4.2. Repaglinida	26
4.3. Nateglinida	27



4.4. Biguanidas	27
4.4.1. Mecanismo de acción	28
4.4.2. Absorción, excreción y dosis	28
4.4.3. Precauciones y efectos adversos	28
4.5. Tiazolidinedionas	29
4.5.1. Mecanismo de acción	30
4.5.2. Absorción, excreción y dosis	30
4.5.3. Precauciones y efectos adversos	31
5. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)	32
5.1. Ácido acetilsalicílico	34
5.1.1. Propiedades farmacológicas	34
5.1.2. Indicaciones	34
5.1.3. Contraindicaciones y precauciones	35
5.1.4. Reacciones adversas	35
5.1.5. Advertencias para el paciente	36
5.1.6. Vía de administración y dosis	36
5.2. Derivados del ácido propiónico:	
5.2.1. Naproxeno	36
5.2.1.1. Propiedades farmacológicas	36
5.2.1.2. Indicaciones	37
5.2.1.3. Contraindicaciones y precauciones	37
5.2.1.4. Reacciones adversas	38
5.2.1.5. Advertencias para el paciente	38



5.2.1.6. Vía de administración y dosis	38
5.2.2. Ketoprofeno	39
5.2.2.1. Indicaciones	39
5.2.2.2. Contraindicaciones y precauciones	39
5.2.2.3. Reacciones adversas	39
5.2.2.4. Vía de administración y dosis	40
5.2.3. Ibuprofeno	40
5.2.3.1. Propiedades farmacológicas	40
5.2.3.2. Indicaciones	41
5.2.3.3. Contraindicaciones y precauciones	41
5.2.3.4. Reacciones adversas	41
5.2.3.5. Advertencias para el paciente	41
5.2.3.6. Vía de administración y dosis	42
5.3. Paracetamol	42
5.3.1. Propiedades farmacológicas	42
5.3.2. Indicaciones	42
5.3.3. Contraindicaciones y precauciones	43
5.3.4. Reacciones adversas	43
5.3.5. Advertencias para el paciente	43
5.3.6. Vía de administración y dosis	44
5.4. Oxicanos	44
5.4.1. Propiedades farmacológicas	44
5.4.2. Indicaciones	44



5.4.3. Contraindicaciones y precauciones	45
5.4.4. Reacciones adversas	45
5.4.5. Advertencias para el paciente	45
5.4.6. Vía de administración y dosis	45
5.5. Clonixinato de lisina	46
5.5.1. Propiedades farmacológicas	46
5.5.2. Indicaciones	46
5.5.3. Contraindicaciones y precauciones	46
5.5.4. Reacciones adversas	47
5.5.5. Advertencias para el paciente	47
5.5.6. Vía de administración y dosis	47
5.6. Indanos: Ketorolaco	48
5.6.1. Propiedades farmacológicas	48
5.6.2. Indicaciones	48
5.6.3. Contraindicaciones y precauciones	48
5.6.4. Reacciones adversas	49
5.6.5. Advertencias para el paciente	49
5.6.6. Vía de administración y dosis	50
5.7. Diclofenaco	50
5.7.1. Propiedades farmacológicas	50
5.7.2. Indicaciones	51
5.7.3. Contraindicaciones y precauciones	51
5.7.4. Reacciones adversas	51



5.7.5. Advertencias para el paciente	52
5.7.6. Vía de administración y dosis	52
6. ¿QUÉ SON LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS?	53
7. TIPOS DE INTERACCIONES DE LOS MEDICAMENTOS ENTRE SÍ	55
7.1. Mecanismos farmacocinéticos	55
7.2. Mecanismos farmacodinámicos	57
8. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS SULFONILUREAS Y LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	59
8.1. Unión de los fármacos a proteínas plasmáticas	59
8.2. Interacciones entre sulfonilureas y AINES	63
9. CONCLUSIONES	68
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70



1. INTRODUCCIÓN

Existen diversas enfermedades que pueden llegar a ser devastadoras para el ser humano. En México podemos encontrar una amplia gama de éstas, sus consecuencias pueden llegar a ser fatales para quien las padece, al igual que para los familiares y personas que rodean al enfermo.

Uno de estos padecimientos es la diabetes mellitus tipo 2, su incidencia va en aumento en la población mexicana. A finales de octubre de 2007, las Organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud dieron a conocer en su encuesta que la diabetes es la principal causa de mortalidad en México y la tercera en Estados Unidos; es un problema de salud pública prioritario debido a su tendencia creciente y su relación con la obesidad, la dieta, el sedentarismo y su estrecha relación con la fuerte predisposición genética de la población mexicana.

El tratamiento de la diabetes mellitus esta dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones agudas y crónicas. Las estrategias de tratamiento se dividen en no farmacológicas como la dieta y el ejercicio y las farmacológicas que consisten en la prescripción de hipoglucemiantes orales para el diabético tipo 2 ó de insulina para el diabético tipo 1.



Por otro lado, es bien sabido que las combinaciones de los fármacos no son recomendadas debido a las interacciones farmacológicas y los efectos adversos que pueden producir.

En el caso del manejo del dolor en odontología, las asociaciones de fármacos analgésicos pueden ser herramientas útiles para brindar ayuda al paciente en el control del dolor, pero siempre habrá que saber si se está automedicando o si está en régimen de farmacoterapia recomendado por uno o varios médicos ya que las interacciones entre fármacos pueden ocasionar daños graves y hasta la muerte de los pacientes.

En este trabajo se hace hincapié en la importancia de conocer a los pacientes para no cometer errores en el diagnóstico y tratamiento ya sea operatorio, quirúrgico o medicamentoso. Nuestra mejor arma es la historia clínica así como el conocimiento de las diferentes enfermedades, y un amplio conocimiento de los medicamentos que receta el odontólogo, así como los que ya toman los pacientes, de esta forma podremos evitar las interacciones farmacológicas con consecuencias adversas para el paciente. Se analizarán a lo largo de este trabajo las interacciones entre las sulfonilureas y los antiinflamatorios no esteroides.



2. ANTECEDENTES

Diabetes

La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers, encontrado en 1862 en Tebas. En el papiro se describen síntomas que hacen referencia a la diabetes y a algunos remedios a base de tés. También la literatura antigua describe la orina pegajosa, con sabor a miel, que atrae fuertemente a las hormigas¹.

Súsruta, el padre de la medicina hindú, describió la diabetes mellitus. Diferenció la diabetes en los jóvenes, que conducía a la muerte y la que se daba en personas de edad adulta. Hizo una descripción más detallada sobre ésta enfermedad. Dio amplias instrucciones respecto al diagnóstico de la diabetes: interrogaba al paciente y lo examinaba; observaba y tocaba el pulso y degustaba la orina para detectar el sabor dulce. Apolonio de Memfis acuñó el término de diabetes para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria¹.

Pablo de Aegina refinó más aún el diagnóstico de “dypsacus” (diabetes) asociada a un estado de debilidad de los riñones por exceso de micción que conducía a la deshidratación. Prescribió un remedio a base de hierbas, lechuga y trébol en vino tinto con infusiones de dátiles y mirto para beber en los primeros estadios de la enfermedad, seguido de vinagre y aceite de rosas untado sobre los riñones¹.



A partir del siglo XVI hay descubrimientos médicos, principalmente en Europa. Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones causando poliuria y la sed (polidipsia) en estos enfermos¹.

Sin embargo, la primera referencia en la literatura médica oriental de una “orina dulce” se debe a Thomas Willis (1621-1675)¹.

Unos 100 años más tarde, Mathew Dobson (1725-1784), médico inglés de Liverpool, realizó por primera vez estudios en grupos de pacientes con este cuadro. Después de tratarlos, Dobson informó que estos pacientes tenían azúcar en la sangre y orina y describió los síntomas de la diabetes; pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión, limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar¹.

Algunos años más tarde otro médico inglés, John Rollo publicó sus observaciones de dos casos de diabetes, describiendo muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana), propuso una dieta pobre en carbohidratos y rica en carne. Observó que se reducía el azúcar de la sangre y consiguió una mejora de la sintomatología. Fue el primero en dar el término de Diabetes Mellitus para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria. En 1788, Thomas Cawley hizo la observación de que su origen estaba en el páncreas¹.



En la era de la racionalidad, que inició en Francia con la revolución francesa y continuó a lo largo del siglo XIX con el comienzo de una ciencia experimental, se consiguieron más avances en la medicina. Una de las mayores figuras fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878), que realizó importantes descubrimientos incluyendo la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenada en el hígado en forma de glucógeno¹.

Después de esta época viene una avalancha de adelantos científicos que ocasionaron una revolución en la medicina lo que llevó a entender y controlar mejor la diabetes¹.

Hipoglucemiantes orales

El descubrimiento de los hipoglucemiantes orales cambió radicalmente el tratamiento de la diabetes mellitus a partir de los estudios de Janbon y col. en 1942. Ellos observaron hipoglucemia en un paciente con fiebre tifoidea tratado con sulfonamidas. El primer agente utilizado en humanos para tratar la diabetes, que no contenía el grupo sulfanilamido, como las sulfas, fue la carbutamida, pero pronto se dejó de emplear por las reacciones adversas sobre la médula ósea. Se observó que con la tolbutamida, agente con buena acción hipoglucemiante, hay menos reacciones adversas sin actividad antibacteriana, por lo que se extendió ampliamente su uso para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Desde esa fecha se han utilizado a nivel mundial unos 20 agentes distintos de esta categoría².



A principios del siglo XX se observó que una planta (*Galea officinalis*), contiene guanidina, que posee propiedades hipoglucemiantes, pero es demasiado tóxica para uso clínico. Ya en 1956, Unger realizó importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos en el tratamiento de la diabetes; poco después de la introducción de las sulfonilureas, quedaron disponibles las primeras biguanidas para uso clínico².

Antiinflamatorios no esteroideos

La historia del ácido acetilsalicílico (aspirina) es un ejemplo interesante del traslado de un compuesto del folclor herbolario a la terapéutica contemporánea. Se atribuye a Hipócrates el empleo de las hojas y la corteza del sauce blanco para combatir la fiebre, pero esta propiedad fue corroborada más claramente por el reverendo Edmund Stone en una carta que en 1763 envió al presidente de la Royal Society, de Inglaterra. Se atribuyeron propiedades similares a las pócimas hechas de *Spiraea ulmaria*, de la cual se tomó el nombre de aspirina. La salicilina fue cristalizada en 1829 por Leroux, y Pina aisló en 1836 el ácido salicílico. En 1859, Kolbe sintetizó este ácido, que en 1874 comenzó a producirse industrialmente. Su sabor desagradable y efectos adversos gastrointestinales lo hacían intolerable, salvo en periodos breves. Bayer comenzó a estudiar, en animales en 1899, el ácido acetilsalicílico (la primera vez que se estudió un medicamento en animales en el entorno industrial) y poco después se hicieron estudios en seres humanos y la aspirina se lanzó al mercado².



3. DIABETES MELLITUS

3.1. Definición

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia (Figura 3.1), como resultado de defectos en la secreción, de la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con alteraciones a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La diabetes mellitus puede ser tipo 1 (DM1) o insulino dependiente y tipo 2 (DM2) insulino independiente³.



Figura 3.1. Alteraciones en la diabetes mellitus⁴



3.2. Curva de tolerancia a la glucosa oral

Algunas veces la DM2 cursa asintomática, por lo que para confirmar o descartar la presencia de esta enfermedad, se han desarrollado pruebas de tipo estímulo – respuesta, como la Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral (CTGO). Esta prueba mide la capacidad que tiene el organismo para metabolizar la glucosa⁵.

La CTGO, consiste en lo siguiente: Después de un ayuno de 10 a 12 horas, se obtiene del sujeto bajo estudio, una muestra de sangre en ayunas para determinar la glucemia (concentración de glucosa en la sangre). De acuerdo con el criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (ECCDCDM), si el valor de glucemia en ayunas es igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica Diabetes Mellitus y la realización de la prueba está contraindicada, pues se corre el riesgo de provocar un shock hiperglucémico. Si la glucemia en ayunas es menor de 126 mg/dl, entonces se le administrará al paciente una carga de glucosa (75 gr. de glucosa disuelta en 250 ml. de agua), y posteriormente, se toman muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo: Una muestra cada hora hasta las dos horas (tres muestras), o en el mejor de los casos, una muestra cada 30 minutos hasta las 2 horas (5 muestras)⁵.

Si la glucemia en la muestra a las dos horas es igual o superior a los 200 mg/dl, se diagnostica diabetes (Figura 3.2). Finalmente, con los valores de concentración de glucosa y tiempo obtenidos, se dibuja una gráfica que generalmente se representa como una curva (Figura 3.3)⁵.



mg/dl	D I A G N O S T I C O				
≥ 200	D I A B E T E S	*	*	*	D I A B E T E S
< 200					I G T
≥ 140		N	N	N	N O R M A L
< 140		O	O	O	
≥ 126	I F G	N O R M A L	N O R M A L	N O R M A L	N O R M A L
< 126					
≥ 100	N O R M A L	A	A	A	A
< 100					
≥ 60	h g	h g	h g	h g	h g
< 60					
	0	30	60	90	120
	Tiempo de toma de la muestra [minutos]				

Figura 3.2. Valores de la concentración de glucosa plasmática⁵

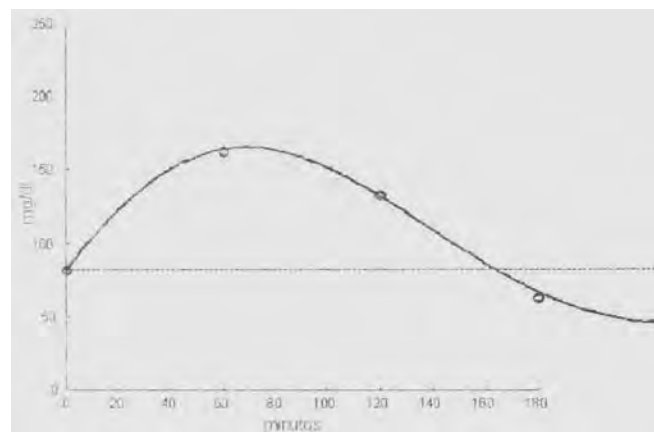


Figura 3.3. Curva de tolerancia a la glucosa oral⁵



3.3. Epidemiología

En México, la diabetes mellitus constituye un verdadero problema de salud pública con 5 millones de personas diabéticas y para el año 2025 se calcula que el número aumentará a 15 millones, aproximadamente. El 90% de los diabéticos son de tipo 2⁶.

Este grave aumento de frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 prevista para este siglo XXI es el resultado de cambios en la calidad de vida que acompaña a la civilización junto con el aumento en la disposición de alimentos ricos en calorías. Y más grave aún es que la evidencia señala que la mitad de las personas afectas por diabetes mellitus no lo sabe⁶.

3.4. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus (adaptado de la American Diabetes Association, 2004)^{3,7,8,9}:

I. Diabetes tipo 1. Es ocasionada por la destrucción de las células β , lo que produce deficiencia absoluta de insulina. Ésta se produce por dos mecanismos:

A. Inmunitarios

B. Idiopáticos

II. Diabetes tipo 2. Representa el 90% de los casos de diabetes en el país. Es ocasionada por resistencia a la acción de la insulina y por falla de las células β . Estos dos trastornos suceden simultáneamente y se manifiestan de manera variable en cada persona que la padece. Predominantemente resistencia a la insulina con deficiencia de insulina relativa.

III. Otros tipos específicos. Representan alrededor del 1% de los casos y son originados por otras causas incluyendo las siguientes:

A. Defectos genéticos en la función de la célula beta



- B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
- C. Enfermedades del páncreas
- D. Endocrinopatías
- E. Inducida por medicamentos o químicos
- F. Infecciones
- G. Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente
- H. Otros síndromes genéticos, algunas veces asociados con diabetes.

IV. Diabetes gestacional. Consiste en la intolerancia a la glucosa que se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo; es ocasionada por la acción de las hormonas contrarreguladoras que produce la placenta, y por la resistencia a la insulina que ocurre en condiciones normales durante el embarazo. Es importante que el médico general haga una búsqueda intencionada en pacientes embarazadas.

En la diabetes mellitus tipo 1 las células β del páncreas se destruyen y los pacientes precisan un tratamiento de por vida con insulina exógena. En la diabetes mellitus tipo 2 puede lograrse un control adecuado de la enfermedad mediante dieta y ejercicio; si estos métodos no son efectivos, los pacientes toman hipoglucemiantes orales, que reducen la concentración de glucosa plasmática, mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen las complicaciones a largo plazo (problemas vasculares, como la neuropatía, nefropatía y retinopatía)⁸.



3.5. Secreción de insulina

La insulina es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y segregada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los carbohidratos³.

La secreción de insulina es un proceso altamente regulado que varía a lo largo del día. En una determinación posprandial (después de una comida), se produce generalmente una descarga de insulina en respuesta a un aumento transitorio de la concentración de glucosa en el plasma. Después de la absorción, el páncreas reduce la secreción de insulina que mantiene las concentraciones basales de insulina bajas en la circulación sanguínea. La insulina permite la captación de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, y facilita su conversión en otras formas para su almacenamiento en la mayoría de los tejidos. Los sitios metabólicos importantes sensibles a la insulina comprenden el hígado, en el que se sintetiza el glucógeno (la reserva principal de hidratos de carbono, que se convierte fácilmente en glucosa), se almacena y se utiliza; el músculo esquelético, en el que la oxidación de glucosa produce energía; y el tejido adiposo, en el que la glucosa se convierte a ácidos grasos³.

Sin la presencia de insulina (Figura 3.4) la glucosa no puede transportarse a través de las membranas celulares, y da lugar a una cascada de acontecimientos metabólicos. El organismo reacciona al inducir la gluconeogénesis (el hígado convierte el glucógeno en glucosa). Para producir energía, el músculo esquelético convierte sus proteínas estructurales en aminoácidos, que se transportan al hígado, donde se convierten en glucosa. El exceso de glucosa obtenida que no se utiliza



todavía en las células conlleva a una hiperglucemia. El déficit de insulina aumenta el catabolismo lipídico: los ácidos grasos se degradan en ácidos cetónicos para aumentar las fuentes de energía³.

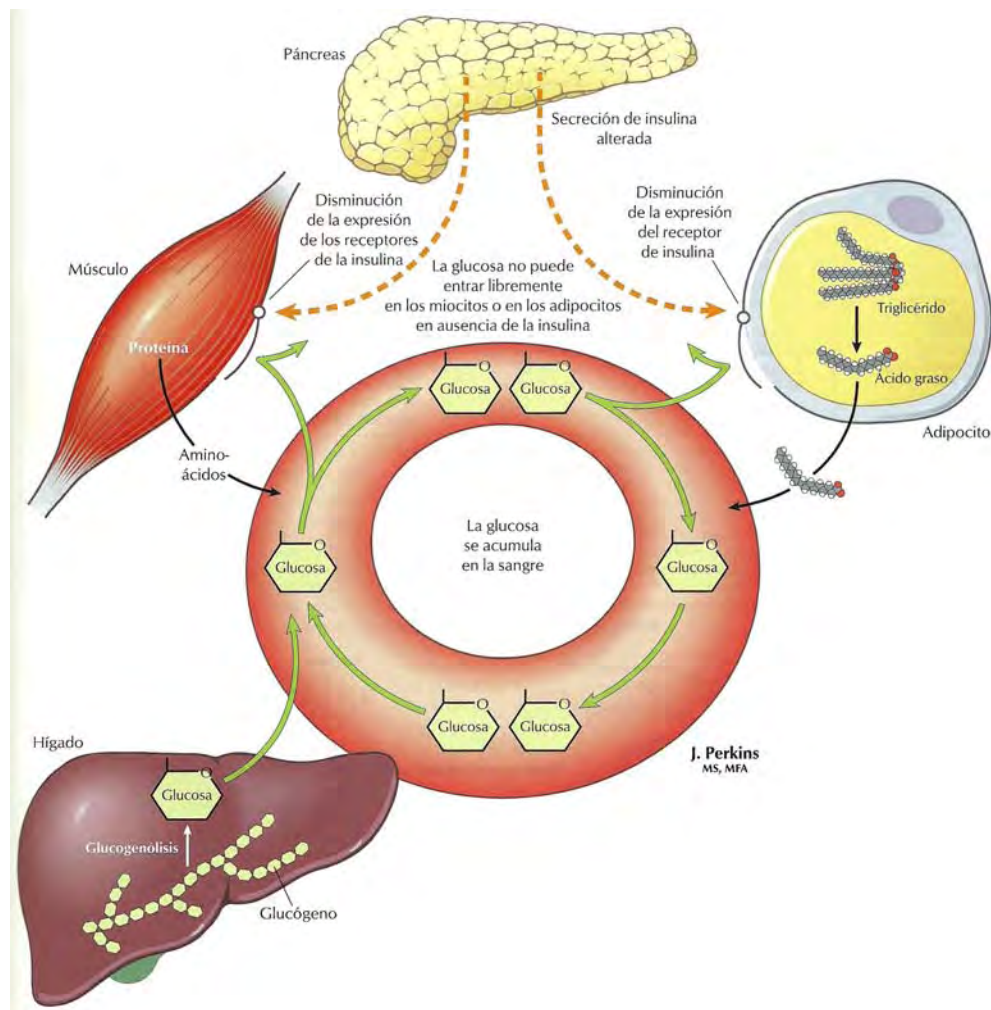


Figura 3.4. Alteración de la insulina⁴



3.6. Diabetes mellitus tipo 2

Se caracteriza por tres alteraciones: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa.

A medida que avanza la resistencia a la insulina, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener altas cantidades de insulina. Se desarrolla IGT (Impaired Glucose Tolerance) que es el trastorno de la tolerancia a la glucosa, caracterizado por gran aumento de glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células beta³.

La capacidad disminuida de la insulina para actuar con eficacia sobre los tejidos diana (en particular muscular y hepático) es un aspecto sobresaliente de la DM tipo 2 y es resultado de la combinación genética y la obesidad³.

3.6.1. Factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2

Los factores de riesgo asociados con la DM2 incluyen los siguientes⁸:

- Historia familiar de DM2
- Edad, sobre todo en personas mayores de 45 años



- Obesidad, sobre todo en personas con aumento en la circunferencia abdominal. 80 a 87.9 centímetros en la mujer y 94 a 101.9 centímetros en el hombre tienen riesgo elevado de diabetes.
- Antecedentes de diabetes gestacional o de haber tenido productos que pesaron más de 4 kg al nacer
- Sedentarismo

3.6.2. Prevención

El Diabetes Prevention Program (DPP) demostró que los cambios intensivos en el modo de vida como la dieta y ejercicio durante 30 min/día cinco veces a la semana previnieron o retrasaron el desarrollo de la diabetes tipo 2^{3,11}.

3.6.3. Complicaciones agudas y crónicas

La diabetes mellitus y sus complicaciones producen una amplia gama de síntomas y signos; los que se deben a la hiperglucemia aguda pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad, mientras que los relacionados con las complicaciones crónicas (Tabla 3.1) empiezan a aparecer durante el segundo decenio de la hiperglucemia³.

Las complicaciones agudas de la diabetes mellitus son: la cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (*hyperglycemic hyperosmolar state*, HHS). Ambos trastornos se acompañan de deficiencia de insulina absoluta o relativa³.



Tabla 3.1. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS³

Microvasculares	Macrovasculares	Otras
<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades oculares• Neuropatías• Nefropatías	<ul style="list-style-type: none">• Arteropatía coronaria• Enfermedad vascular	<ul style="list-style-type: none">• Del tubo digestivo (diarrea)• Genitourinarias (disfunción sexual)• Dermatológicas• Infecciosas• Cataratas• Glaucoma

3.7. Diagnóstico

Para el diagnóstico definitivo de diabetes mellitus se usa la determinación de glucosa en plasma o suero. El paciente debe cumplir con alguno de los siguientes criterios de la tabla 3.2 que deben ser confirmados en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico^{3, 8}.

Tabla 3.2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus⁸.

1. Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicable), más una glucosa plasmática casual mayor o igual a 200mg/dL
2. Glucosa plasmática de ayuno mayor o igual a 126mg/dL
3. Glucosa plasmática durante una CTGO (curva de tolerancia a la glucosa oral), mayor o igual a 200mg/dL.



3.8. Tratamientos farmacológicos de la diabetes mellitus.

En la (Tabla 3.3) se menciona los mecanismos de acción de los hipoglucemiantes.

Tabla 3.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS⁸	
FÁRMACO	MECANISMO
Sulfonilureas	- Aumentan la secreción de insulina por las células β
Metformina	- Disminuye la producción hepática de glucosa - Aumenta el metabolismo intracelular de glucosa - Produce disminución moderada de peso
Insulina	- Aumenta la oxidación y el consumo de glucosa - Disminuye la producción hepática de glucosa

Las interacciones farmacológicas en pacientes diabéticos suelen ser frecuentes en la práctica odontológica, debido al desconocimiento de las consecuencias de las interacciones entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los medicamentos que toman estos pacientes. Los AINE que recetamos en la clínica cotidianamente interactúan con las sulfonilureas (hipoglucemiantes orales) de manera transitoria; al prescribir estos analgésicos, los pacientes diabéticos pueden caer en un estado de hipoglucemia, que a su vez los llevaría a reacciones graves.



Tabla 3.4. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 1¹²

Insulina: necesaria para todos los pacientes con DM tipo 1 y algunos casos de DM de tipo 2

- Generalmente se emplea insulina “humana” (recombinación del DNA) administrada por vía subcutánea; la inyección intravenosa se reserva para situaciones urgentes
- Formulaciones de insulina disponibles:
 - ✓ Acción ultra corta, análogos de efecto breve
 - ✓ Acción rápida, durante 6 a 8 horas, característica de la insulina regular (la única que puede administrarse por vía intravenosa).
 - ✓ Acción intermedia y prolongada, de amplia duración, que permite mantener niveles de insulina basal.
- La insulino terapia ha de ser individualizada: cada paciente tendrá su dosis
- La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente y grave asociado al empleo de insulina



La insulina es el único tratamiento para la diabetes mellitus tipo 1 en algunos casos también se utiliza para la diabetes mellitus tipo 2. La hay de diferentes formulaciones (Tabla 3.4). Los fármacos más empleados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina de las células β pancreáticas y la metformina, una biguanida que causa un descenso de la glucemia al reducir la producción de glucosa hepática y el metabolismo del glucógeno en el hígado y reduce la resistencia a la insulina^{12, 21}.

3.9. Pre-diabetes

Pre-diabetes es una condición previa a la aparición de la diabetes. Los niveles de glucosa en sangre están más altos de lo normal (los normales son: 70- 110 mg/dl en sangre y 0 mg en orina) pero no lo suficientemente altos (126 mg/dl) para considerarse diabetes.

La pre-diabetes es una enfermedad silenciosa, se puede tener y no saberlo. Sin embargo, se puede revertir y por tanto, retardar o prevenir la aparición de diabetes tipo 2. La diabetes ya no desaparece una vez que se adquiere, por eso lo mejor es prevenirla²².



4. HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos^{12, 14}.

4.1. Sulfonilureas

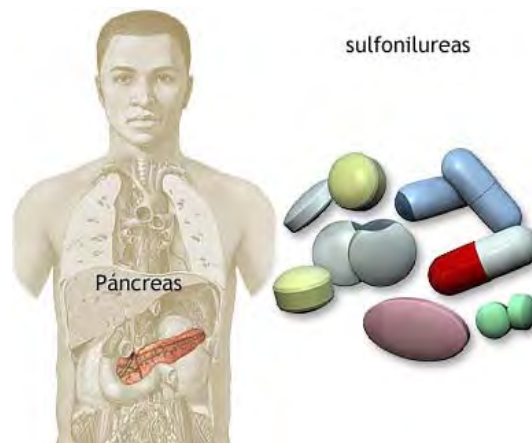


Figura 4.1. Sulfonilureas²³

4.1.1. Clasificación

Las sulfonilureas (Figura 4.1) se dividen en dos grupos o generaciones de fármacos que difieren por la posición del anillo de benceno y por un residuo de nitrógeno de la mitad de urea².



El primer grupo de sulfonilureas incluye: tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida².

Ha surgido una segunda generación más potente de las sulfonilureas hipoglucemiantes que incluyen: gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida y glimepirida².

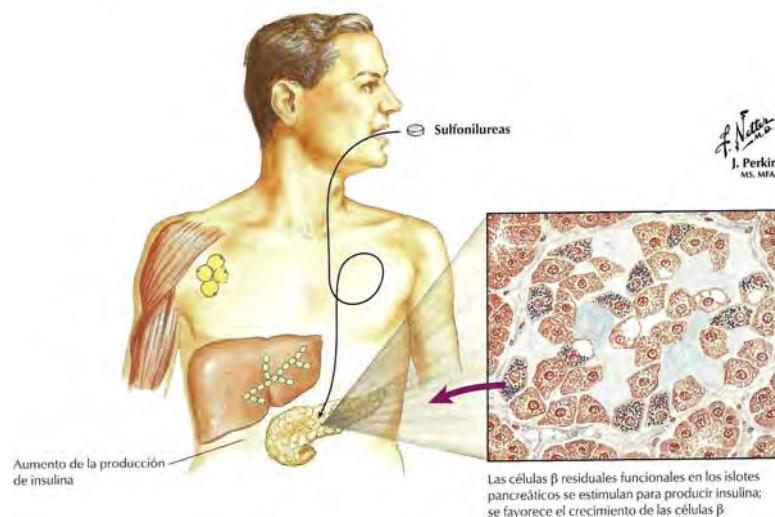


Figura 4.2. Mecanismo de acción de las sulfonilureas⁴

4.1.2. Mecanismos de acción

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β pancreáticas (Figura 4.2). Las sulfonilureas también pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica con sulfonilurea se detecta aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante exposición a glucosa por vía oral².



La ausencia de los efectos de las sulfonilureas en la secreción de insulina, durante su administración por largo tiempo, se ha atribuido a la disminución del número de receptores superficiales celulares, para las sulfonilureas en las células β pancreáticas. Si se interrumpe el empleo de sulfonilureas durante largo tiempo, reaparece la respuesta de las células β pancreáticas a la administración inmediata del fármaco. Las sulfonilureas también pueden suprimir levemente la secreción de glucagon².

4.1.3. Receptor de sulfonilureas

Las sulfonilureas se unen a un receptor de membrana, denominado receptor de sulfonilureas (SUR), bloqueando el canal de potasio de las células beta del páncreas, se despolariza la membrana y se interrumpe la salida de potasio (K^+) permitiendo la entrada de calcio (Ca^+) extracelular a través de los canales de calcio dando como resultado la inducción de secreción de insulina y su salida hacia el torrente sanguíneo¹².

El canal K es un complejo octamérico que consta de dos subunidades estructurales, cada una de las cuales consta a su vez de cuatro moléculas: a) la subunidad SUR1, proteína denominada *cassetes* de fijación de ATP; y b) la subunidad Kir6.2, son los canales rectificadores de la entrada de potasio¹².

El ATP interactúa con la subunidad Kir6.2 cerrando el canal, mientras que el ADP se unirá a los pliegues de fijación de nucleótidos de la subunidad SUR1 para activarlo¹².



Regulación del canal K por la glucosa

La glucosa inicia la secreción de insulina con el aumento en la entrada de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje localizados en la membrana plasmática. El ATP procedente del metabolismo es el responsable del cierre de los canales K^+ (Figura 4.3)¹².

La reducción de la permeabilidad al potasio en la célula β despolariza la membrana plasmática y abre los canales de calcio dependientes del voltaje, con lo cual aumenta la concentración de calcio intracelular y se induce la secreción de insulina.

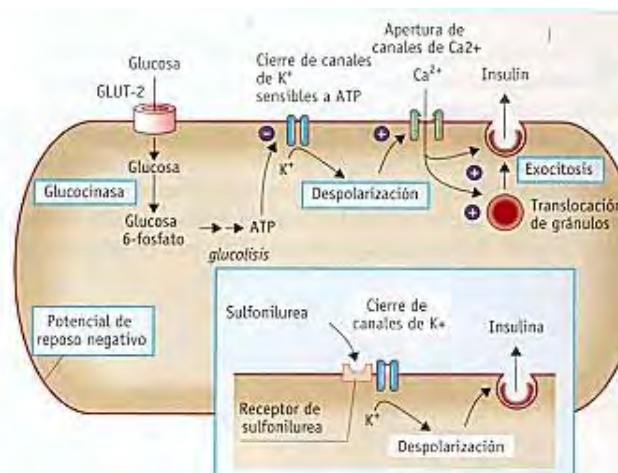


Figura 4.3. Regulación del canal de K⁴

Regulación del canal K⁺ por sulfonilureas

A diferencia de la glucosa, las sulfonilureas interactúan directamente con el canal de K^+ y activan su cierre (Figura 4.3).

La glibenclamida, la glimpicida y otras sulfonilureas de segunda generación tienen una elevada afinidad al receptor SUR1¹².



Las sulfonilureas estimulan la secreción endógena de insulina, sin embargo la síntesis de esta hormona no se modifica con las sulfonilureas. Este mecanismo requiere la funcionalidad de las células β pancreáticas. La reducción en la viabilidad de estas células pancreáticas, así como la disminución de su masa, hecho que sucede en los estados de progresión de la diabetes mellitus de tipo 2, reducen considerablemente la efectividad de éstos fármacos¹².

4.1.4. Absorción, biotransformación y excreción

Las sulfonilureas poseen espectros de actividad y propiedades farmacocinéticas similares. Aun cuando hay diferencias en las velocidades de absorción de las distintas sulfonilureas, se absorben con eficacia a partir del tubo digestivo; no obstante, los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir su absorción. La hiperglucemia inhibe la motilidad gástrica e intestinal y, de este modo, puede retardar la absorción de muchos medicamentos. En vista del tiempo necesario para alcanzar una concentración óptima en plasma, las sulfonilureas con vida media breve pueden ser más eficaces cuando se administran 30 minutos antes de las comidas. **Las sulfonilureas en plasma se encuentran en gran parte (90 a 99%) unidas a proteínas**, en especial a la albúmina; la unión a proteínas plasmáticas es menor para la clorpropamida y mayor para la glibenclamida².

La vida media y lo extenso del metabolismo de las sulfonilureas de primera generación varían. La vida media de la acetohexamida es breve, pero el fármaco se reduce a un compuesto activo con vida media similar a la de la tolbutamida y tolazamida (4 a 7 h). Puede ser necesario proporcionar esos fármacos en dosis diarias divididas. La clorpropamida tiene vida media prolongada (24 a 48 h). Los medicamentos de segunda generación son unas



100 veces más potentes que los de primera generación. Si bien sus vidas medias son breves (3 a 5 h), sus efectos hipoglucemiantes quedan de manifiesto durante 12 a 24 h, y a menudo es posible administrarlos una vez al día².

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en orina. El metabolismo de la clorpropamida es incompleto, y alrededor de 20% del compuesto se excreta sin cambios. Así, las sulfonilureas deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática².

4.1.5. Reacciones adversas

Los efectos adversos de las sulfonilureas son poco frecuentes; sobrevienen en casi 4% de quienes toman fármacos de primera generación, y tal vez un poco menos frecuente en sujetos que reciben los de segunda generación. Como es de esperarse, las sulfonilureas pueden causar reacciones de hipoglucemia, incluso coma. Éste es un problema particular en ancianos con alteraciones de la función hepática o renal que están tomando sulfonilureas de acción más prolongada².

Hay fármacos, como por ejemplo con los antiinflamatorios no esteroideos, que pueden desplazar a las sulfonilureas de las proteínas a las que se unen en el plasma, lo cual incrementa las concentraciones libres de las sulfonilureas de manera transitoria lo que potencializa el efecto hipogucemiente de las sulfonilureas al incrementar la fracción libre. Otros compuestos, en especial el etanol, pueden aumentar el efecto de las sulfonilureas y causar hipoglucemia¹².



Otros efectos adversos de las sulfonilureas incluyen náuseas y vómitos, reacciones de hipersensibilidad generalizadas y dermatológicas.

Alrededor de 10 a 15% de los enfermos que reciben esos medicamentos, en particular clorpropamida, presentan una reacción disulfirámica (hepatotoxicidad) inducida por alcohol².

4.1.6. Indicaciones y contraindicaciones

Las sulfonilureas se utilizan para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes es imposible alcanzar el control apropiado sólo con cambios en la dieta. Sin embargo en todos los enfermos las restricciones continuas de la dieta son esenciales para aumentar al máximo la eficacia de las sulfonilureas. Las contraindicaciones para el uso de estos medicamentos comprenden diabetes mellitus tipo 1, embarazo, amamantamiento e insuficiencia hepática o renal grave².

4.2. Repaglinida

La repaglinida es un secretagogo de insulina, que se administra por vía oral. Al igual que las sulfonilureas, la repaglinida estimula la liberación de insulina al cerrar canales de potasio dependientes de ATP en las células β pancreáticas. El fármaco se absorbe con rapidez a partir del tubo digestivo; se obtienen concentraciones sanguíneas máximas en el transcurso de 1 h. La vida media del medicamento es de alrededor de 1 h. Estas características permiten el uso preprandial múltiple del fármaco en comparación con las sulfonilureas. La repaglinida se metaboliza de manera primaria en el hígado a



derivados inactivos; debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con las sulfonilureas, el principal efecto secundario es la hipoglucemia².

4.3. Nateglinida

La nateglinida es un secretagogo de la insulina, eficaz por vía oral, derivado de la D-fenilalanina, al igual que las sulfonilureas y la repaglinida, estimula la secreción de insulina en células β pancreáticas. Favorece una secreción más rápida pero menos sostenida de insulina que otros hipoglucemiantes orales disponibles. El principal efecto terapéutico del fármaco es reducir los aumentos de la glucemia posprandiales en diabéticos tipo 2. Es más eficaz si se administra de 1 a 10 minutos antes de una comida, en dosis de 120mg. La nateglinida se metaboliza de manera primaria en el hígado; debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Alrededor de 16% de la dosis administrada se excreta por los riñones como fármaco sin cambios. El tratamiento con nateglinida puede producir menos episodios de hipoglucemia que otros secretagogos de la insulina administrados por vía oral².

4.4. Bigunidas

La metformina se administra sola o en combinación con una sulfonilurea para mejorar el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos en pacientes que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola².



4.4.1. Mecanismo de acción

La metformina es un antihiper glucemiante, no un hipoglucemiante. No causa liberación de insulina a través del páncreas, ni produce hipoglucemia. La metformina disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. Hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero la mayor parte de los datos indica un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis. La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica².

4.4.2. Absorción, excreción y dosis

La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. Es estable, **no se une a proteínas plasmáticas** y se excreta sin cambios en la orina. Tiene vida media de cerca de 2 h, la dosis máxima recomendada es de 2.5 g, tomados en tres dosis con las comidas².

4.4.3. Precauciones y efectos adversos

Las personas con disfunción renal no deben recibir biguanidas. Otras contraindicaciones comprenden hepatopatías o insuficiencia cardíaca en que se necesita farmacoterapia. También es necesario interrumpir temporalmente el uso del fármaco antes de administrar medio de contraste por vía intravenosa y antes de cualquier procedimiento quirúrgico. No se



administrará nuevamente el medicamento antes de 48 h, después de practicar tales procedimientos y será mejor no usarlo hasta que se juzgue que la función renal es normal².

Los efectos agudos de la metformina, que ocurren en hasta 20% de los pacientes, incluyen diarrea, molestias abdominales, náuseas, sabor metálico y anorexia. En general, estos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas.

Se interrumpirá el tratamiento con metformina si ha disminuido la función de riñones o hígado. También es prudente interrumpir el tratamiento si el paciente experimentara ayuno duradero o se sometiera a una dieta con muy pocas calorías. El infarto al miocardio obliga a interrumpir inmediatamente su consumo².

La metformina por lo común se administra en fracciones de dos o tres veces al día, y la dosis eficaz máxima es de 2.5 g/día. Ha sido el único agente terapéutico que ha disminuido con certeza los trastornos macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2. Se le puede administrar en forma combinada con sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina o ambas².

4.5. Tiazolidinedionas

Se han utilizado tres compuestos de esta categoría que son la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona; sin embargo, la primera fue retirada del mercado porque se acompañaba de efectos tóxicos graves en el hígado. La rosiglitazona y la pioglitazona pueden combinarse con insulina u otros tipos de agentes orales que disminuyen el nivel de glucosa².



4.5.1. Mecanismo de acción

Las tiazolidinedionas son agonistas selectivos para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) nuclear. Estos fármacos se unen al PPAR γ que, a su vez, activa genes que tienen capacidad de respuesta a la insulina y que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La acción de las tiazolidinedionas exige la presencia de insulina. Estos medicamentos ejercen sus principales efectos al disminuir la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, pero también pueden disminuir la producción de glucosa en hígado. Las tiazolidinedionas aumentan el transporte de glucosa hacia el tejido muscular y adiposo. El músculo es el principal tejido sensible a la insulina, pero en él (fibra estriada) prácticamente no se observa el PPAR γ . Una sugerencia es que la activación de PPAR γ en un tejido adiposo disminuye la penetración de ácidos grasos en el músculo, con lo cual disminuye la resistencia a la insulina².

4.5.2. Absorción, excreción y dosis

La rosiglitazona y la pioglitazona se toman una vez al día. Ambos fármacos se absorben en alrededor de 2 h, pero el efecto clínico máximo no se observa sino hasta después de 6 a 12 semanas. Las tiazolidinedionas se metabolizan en el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no deben utilizarse en presencia de hepatopatía activa².



4.5.3. Precauciones y efectos adversos

Es necesario valorar de manera seriada la función del hígado en toda persona que recibe tiazolidinedionas, a pesar de que rara vez la pioglitazona y rosiglitazona han producido efectos tóxicos en dicha glándula. Los efectos tóxicos en el hígado se manifiestan varios meses después de comenzar el uso de estos dos medicamentos. Los productos de esta clase causan anemia, incremento ponderal, edema y expansión del volumen plasmático. En término de seis meses de usar alguna tiazolidinediona se observa, a veces, retención de líquidos o incluso insuficiencia cardíaca manifiesta. Los pacientes hipertensos y obesos y los que muestran disfunción diastólica cardíaca son los expuestos al mayor peligro de presentar retención de líquidos por éstos medicamentos².

Generales	Específicas
<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo • Lactancia • Diabetes mellitus de tipo 1 • Niños • Complicaciones agudas de la diabetes mellitus • Intervención quirúrgica • Infarto agudo de miocardio • Accidente vascular cerebral • Infecciones graves (ej. neumonía) 	<p><i>Sulfonilureas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática o renal avanzada - Alergia a las sulfamidas y compuestos relacionados <p><i>Repaglinida:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción hepática <p><i>Biguanidas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo activo - Insuficiencia renal o hepática - Exploraciones con contrastes yodados - Ayuno prolongado - Insuficiencia cardíaca congestiva - Infección grave



5. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos muy prescritos como tratamiento sintomático de dolor en procesos agudos y crónicos. Se encuentran entre los fármacos más ampliamente utilizados en el mundo. Con frecuencia se prescriben para las molestias osteomusculares de carácter reumático y muchas veces se administran para dolores y molestias menores. Existen en la actualidad más de 50 AINE diferentes en el mercado, y pueden presentar efectos adversos significativos, especialmente en ancianos².

Se estima que el 20% de las personas mayores de 65 años los toman y que se prescriben en alrededor del 20% de los pacientes ingresados en los hospitales. Como son medicamentos muy accesibles, se consumen en grandes cantidades como automedicación y de forma no controlada. Aunque se trata de fármacos relativamente seguros cuando se administran a dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden producir efectos adversos e interacciones potencialmente graves que amenacen la vida. Estos hechos tienen especial importancia en los ancianos, que presentan una alta incidencia de patología crónica asociada (insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, etc.); en estos y en todos los pacientes los efectos secundarios (Tabla 5.1) asociados al uso crónico de AINE pueden exacerbar los síntomas de otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad²⁴. Se describirán brevemente los AINE más empleados.



SISTEMA	MANIFESTACIONES
Vía gastrointestinal (GI)	Dolor abdominal Náusea Anorexia Erosiones o úlceras gástricas Anemia Hemorragia en vías GI Perforación Diarrea
Riñones	Retención de sodio y agua Edema, empeoramiento de la función renal en sujetos con nefropatía o cardiopatía y cirrosis Disminución de la eficacia de los antihipertensores Disminución de la eficacia de los diuréticos Disminución de la excreción de ácido úrico (en particular con la aspirina) Hiperpotasiemia
Sistema nervioso central	Cefalalgia Vértigo Mareos Confusión Depresión Disminución del nivel umbral de convulsiones Hiperventilación (salicilatos)
Plaquetas	Inhibición de la activación de plaquetas Propensión a la aparición de hematomas Mayor riesgo de hemorragia
Útero	Prolongación de la gestación Inhibición del parto
Hipersensibilidad	Rinitis Edema Asma Urticaria Hiperemia Hipotensión Choque
Vasos	Cierre del conducto arterioso



5.1. Ácido acetilsalicílico

5.1.1. Propiedades farmacológicas

El uso prolongado de ácido acetilsalicílico (AAS) y su disponibilidad sin prescripción, disminuyen su efectividad en comparación con los nuevos AINE.

El ácido acetilsalicílico, tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Inhibe la síntesis de prostaglandinas y la agregación plaquetaria, e incrementa el tiempo de sangrado. En dosis altas tiene propiedades hipoglucemiantes. Es irritante a la mucosa gástrica. Por ser analgésico, alivia el dolor leve y moderado, como cefaleas¹⁹.

Su uso crónico no causa dependencia. Se absorbe en el tubo digestivo y su concentración máxima es 2 horas después de su administración oral. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso en saliva y leche materna; atraviesa rápido la placenta.

Hasta **50%** de la sustancia **se fija a las proteínas plasmáticas**. Experimenta una rápida biotransformación (vida media de 15 a 30 minutos) en plasma e hígado, hasta convertirse en ácido salicílico (AS), metabolito activo que se une en 90% a proteínas plasmáticas. Se excreta en orina¹⁹.

5.1.2. Indicaciones

Dolor de baja y moderada intensidad, en especial en caso de cefalea, neuralgia, mialgia y artralgia. Procesos inflamatorios, como fiebre reumática, artritis reumatoide y osteoartritis; y en fiebre¹⁹.



5.1.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en caso de hipersensibilidad a los salicilatos, en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal y en quienes sufren trastornos de la coagulación.

En pacientes que serán sometidos a cirugía y que estén bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico, se suspenderá su administración por lo menos una semana antes de la cirugía, para así prevenir el riesgo de hemorragia posoperatoria.

No se recomienda su uso en niños con influenza o varicela, y deberá evitarse su empleo durante el último trimestre del embarazo. Hace que aumenten los efectos de los hipoglucemiantes orales, porque su metabolito activo, el ácido salicílico, compite por los sitios de unión de las proteínas plasmáticas¹⁹.

5.1.4. Reacciones adversas

Frecuentemente ocasiona: náuseas, vómito, sangrado gástrico o intestinal. Hace que se prolongue la duración de la gestación y del trabajo de parto.

Poco frecuentes: ulceración gastrointestinal, síndrome de Reyé en niños con influenza o varicela. Con dosis altas o repetidas se presenta un cuadro de salicilismo, caracterizado por cefalea, mareo, visión borrosa, cansancio, somnolencia, temblor, inquietud, sudación, sed, zumbido de oídos, vértigo, hiperventilación, anemia, hepatotoxicidad, fiebre, coma e insuficiencia renal.

Raras: anemia, broncospasmo, dermatitis alérgica¹⁹.



5.1.5. Advertencias para el paciente

Tomarse con alimentos o con un vaso de agua. Se evitará el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con éste medicamento, ya que se incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal. Informar de inmediato al médico si se presentan zumbidos de oídos o molestias gastrointestinales persistentes¹⁹.

5.1.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. Como analgésico y antipirético, 325 a 650 mg cada 4 h. Como antirreumático, 1 a 1.25 g cada 6h. Como antitrombótico, 325 mg al día.

Niños:

Oral. Como analgésico y antipirético, dos a cuatro años: 160 mg; de cuatro a seis años: 240 mg; de seis a nueve años: 320 mg; de nueve a once años: 400 mg; de 11 a 12 años: 480 mg. En todos los casos, cada 4 h si es necesario¹⁹.

5.2. Derivados del ácido propiónico:

5.2.1. Naproxeno

5.2.1.1. Propiedades farmacológicas

Éste fármaco tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, efectos que se atribuyen a su capacidad para bloquear la síntesis de prostaglandinas. También inhiben la agregación plaquetaria¹⁹.



La potencia analgésica y antiinflamatoria del naproxeno es mayor que la del ácido acetilsalicílico. Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 h después de su administración oral; por vía rectal, estas concentraciones se logran con mayor lentitud. La presencia de alimento en el estómago modifica la rapidez pero no el grado de absorción¹⁹.

Una característica importante del naproxeno es su vida media plasmática más larga (13 h), lo que hace posible su administración a intervalos más largos. Alrededor de **99% se fija a las proteínas plasmáticas** y se distribuye ampliamente en el organismo. Atraviesa la barrera placentaria. Se elimina a través de la orina, así como en leche materna¹⁹.

5.2.1.2. Indicaciones

Enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide, osteoartritis. Dolor de baja a moderada intensidad. Gota aguda.

5.2.1.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al naproxeno y a la aspirina. En pacientes con hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y la lactancia¹⁹.

El naproxeno compite con los anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales (sulfonilureas) e hidantoínas (fenitoínas) por los sitios de unión a las



proteínas plasmáticas, dando por consecuencia mayores concentraciones del fármaco desplazado¹⁹.

5.2.1.4. Reacciones adversas

Frecuentes: molestia y dolor gástrico, náuseas, pirosis, irritación rectal cuando es en forma de supositorios, dermatitis alérgica, zumbidos de oídos, edema por retención de líquidos, mareo, somnolencia, cefalea.

Poco frecuentes: diarrea, visión borrosa, disminución de la audición.

Raras: confusión, depresión mental, leucopenia, hepatitis, fiebre, nefritis, insuficiencia renal, insomnio¹⁹.

5.2.1.5. Advertencias para el paciente

Se toma durante la ingestión de alimentos para reducir las molestias gastrointestinales. Hay que informar de inmediato al médico si las molestias gastrointestinales son muy intensas o si se presenta alguna de las siguientes manifestaciones: sangrado, fiebre, oscurecimiento de las heces, aumento de peso, edema de las extremidades, reacciones cutáneas¹⁹.

5.2.1.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. Como analgésico, inicialmente 500 mg; después, 250 mg cada 6 a 8 h.

Supositorios. 500 mg una o dos veces al día.

Niños:

Oral. Mayores de dos años: 10mg/kg de peso corporal al día, divididos en dos dosis.



5.2.2. Ketoprofeno

5.2.2.1. Indicaciones

Artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota (episodios agudos), dolor asociado a inflamación, dolor dental, traumatismos, dolor posquirúrgico, esguinces, tendinitis, bursitis, tortícolis y dismenorrea¹⁹.

5.2.2.2. Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes alérgicos al ketoprofeno, al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo aquellos casos de historia de asma, angioedema, pólipos nasales, urticaria o rinitis precipitados por AINE), así como los afectados por trastornos gastrointestinales (úlceras gastroduodenal, colitis ulcerosa, etc.) coagulopatías o hemorragia.

Deberán tenerse especiales precauciones en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad tiroidea o insuficiencia hepática. No administrar en pacientes menores de 2 años. No usar en embarazo ni lactancia¹⁹.

5.2.2.3. Reacciones adversas

Los efectos adversos del ketoprofeno afectan principalmente al sistema gastrointestinal. Sólo 5-15% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento¹⁹.



La mayoría de los efectos adversos se presentan durante el primer mes de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes son: alteraciones digestivas (dispepsia, náuseas, diarrea, dolor abdominal y flatulencia). Ocasionalmente, anemia y reacciones de fotosensibilidad¹⁹.

5.2.2.4 Dosis y vía de administración

Adultos:

Oral. 1 cápsula de 100mg cada 8 horas.

5.2.3. Ibuprofeno

5.2.3.1. Propiedades farmacológicas

Es un fármaco sintético que tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas por inhibir la síntesis de prostaglandinas. La potencia analgésica es equivalente al ácido acetilsalicílico. El ibuprofeno se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 h después de la administración oral. Alrededor de **99% se fija a las proteínas plasmáticas** y se distribuye en forma amplia en el organismo; también atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza a nivel hepático, se elimina en orina. Su vida media de eliminación es de 1.8 a 2 horas¹⁹.



5.2.3.2. Indicaciones

Enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide, osteoartritis. Dolor de baja a moderada intensidad¹⁹.

5.2.3.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al ibuprofeno o al ácido acetilsalicílico, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y la lactancia. La administración simultánea de corticoesteroides o de alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Aumenta el efecto de los anticoagulantes¹⁹.

5.2.3.4. Reacciones adversas

Frecuentes: molestias y dolor gástrico, náuseas, vértigo, dermatitis alérgica.

Poco frecuentes: vómito, indigestión, flatulencia, estreñimiento, diarrea, anorexia, cefalea, nerviosismo, zumbido de oídos.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, somnolencia, dificultad para dormir, confusión, depresión mental, reacciones anafilácticas¹⁹.

5.2.3.5. Advertencias para el paciente

Tómese durante la ingestión de los alimentos para reducir las molestias gastrointestinales. Hay que informar al médico si las molestias gastrointestinales son muy intensas o si se presenta alguna de las siguientes manifestaciones: sangrado, oscurecimiento de las heces, edema de extremidades, reacciones cutáneas o trastornos oculares¹⁹.



5.2.3.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. Como analgésico, 400 mg cada 4 a 6 h.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los niños.

5.3. Paracetamol

5.3.1. Propiedades farmacológicas

El acetaminofén (paracetamol) es un agente eficaz para disminuir la fiebre y aliviar el dolor de baja y moderada intensidad. Ambos efectos se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Su efecto antipirético se debe a su acción sobre el centro termorregulador del hipotálamo, lo que induce vasodilatación periférica y da lugar a incremento del flujo sanguíneo en la piel, sudación y pérdida de calor. Carece de actividad antiinflamatoria útil. Sin embargo, tiene la ventaja de no producir irritación de la mucosa del tubo digestivo. Sus efectos antipirético y analgésico se inician en 30 minutos, son máximos en 1 a 3 h y persisten por 3 a 4 h. Se absorbe rápida y completamente desde cualquier punto del aparato digestivo. Se une poco a las proteínas plasmáticas y se distribuye en todos los líquidos corporales. Se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal; también se elimina a través de la leche materna. Su vida media es de 1 a 4 h¹⁹.

5.3.2. Indicaciones

Alivio de dolor de baja a moderada intensidad, como cefalea, neuralgia y mialgia. Disminución de la fiebre¹⁹.



5.3.3. Contraindicaciones y precauciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al paracetamol, enfermedad hepática, hepatitis viral o insuficiencia renal grave. El riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos. Por interacción aumenta el efecto de los anticoagulantes orales. Adviértase al paciente o, en su caso, a los familiares del niño al que se administrará, que este medicamento causa toxicidad mortal por sobredosis, por lo que sólo debe administrarse la dosificación prescrita¹⁹.

5.3.4. Reacciones adversas

Raras: dificultad o dolor al orinar, disminución del volumen urinario, erupción cutánea, cansancio exagerado. Las reacciones adversas más graves se deben a sobredosis aguda y consisten en necrosis del hígado, necrosis tubulorrenal y coma hipoglucémico. Los síntomas iniciales de la hepatotoxicidad son náuseas, vómito y dolor abdominal. En caso de ingestión de dosis altas de paracetamol, debe inducirse el vómito o lavado gástrico, seguido de la administración oral de carbón activado, dentro de las primeras 4 h después de la ingesta¹⁹.

5.3.5. Advertencias para el paciente

Evítese la administración de paracetamol en dosis mayores a las prescritas. Se deberá tener especial precaución cuando este medicamento se administre a los niños; guárdese el frasco fuera de su alcance. Informe de inmediato al médico si se presentan náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, coloración amarilla de la piel, sangrado, moretones, ronchas¹⁹.



5.3.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. 300 a 600 mg cada 4 a 6 h. Las dosis máxima debe ser inferior a 2.6 g en 24 h. no prolongar el tratamiento por más de 10 días.

Niños:

Oral. Hasta de tres meses de edad, 40 mg cada 4 a 6 h; de tres meses a un año, 80 mg cada 4 a 6 h; de uno a dos años, 120 mg cada 4 a 6 h; de dos a cuatro años, 160 mg cada 4 a 6 h; de cuatro a seis años, 240 mg cada 4 a 6 h; de seis a nueve años, 320 mg cada 4 a 6 h; de nueve a 11 años, 400 mg cada 4 a 6 h; de 11 a 12 años 480 mg cada 4 a 6 h. Nunca deberán darse más de cinco dosis en 24 h ni se prolongará el tratamiento por más de cinco días.

5.4. Oxicanos

5.4.1 Propiedades farmacológicas

Los miembros de este grupo son: el piroxicam, tenoxicam y meloxicam. Tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas relacionadas con su capacidad de bloquear la síntesis de prostaglandinas, inhiben la agregación plaquetaria. Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanzan concentraciones máximas en 1 a 1.5 h. Se distribuye ampliamente en el organismo y se metaboliza en el hígado. Se excreta en orina y en menor proporción en la bilis. Su vida media de eliminación renal en de 66 h¹⁹.

5.4.2. Indicaciones

Artritis reumatoide, osteoartritis, tendinitis, periartritis.



5.4.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicados en casos de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos, trastornos de la coagulación, hemorragia gastrointestinal, durante el embarazo y la lactancia. Incrementa el efecto de los anticoagulantes orales, agentes trombolíticos y el efectos de los hipoglucemiantes¹⁹.

5.4.4. Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, cefalea, vértigo, indigestión.

Poco frecuentes: estreñimiento, flatulencia, diarrea, dermatitis alérgica.

Raras: gastritis, sangrado gastrointestinal, ulceración gastrointestinal, confusión, disfunción hepática, reacciones de hipersensibilidad, visión borrosa o doble, zumbidos de oídos, irritabilidad, dificultad para dormir, debilidad muscular, anorexia¹⁹.

5.4.5. Advertencias para el paciente

Tómese durante la ingestión de alimentos para reducir las molestias gastrointestinales. Hay que informar de inmediato al médico si éstas son muy intensas. Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas. Tomarlo una vez al día a la misma hora¹⁹.

5.4.6. Vía de administración y dosis

Adultos:



Oral. Piroxicam; 10 a 20 mg al día, administrados a la misma hora; tenoxicam, 20 a 40 mg única dosis al día. Algunos pacientes sólo requieren 10 mg diarios; meloxicam, 7.5 a 15 mg cada día.

Niños:

Oral. No se han establecido las dosis para niños menores de 16 años. A los mayores de 16 años administrar la dosis de un adulto.

5.5. Clonixinato de lisina

5.5.1. Propiedades farmacológicas

Tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Inhibe la síntesis de prostaglandinas y la agregación plaquetaria. Destaca su efecto analgésico, en partículas cuando se administra por vía intravenosa. Por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tubo digestivo. Se distribuye en forma amplia en el organismo y se biotransforma de manera parcial en el hígado, se elimina en orina y, en menor proporción, en las heces. Su vida media plasmática por vía oral es de 2 h y por vía intravenosa de 16 minutos¹⁹.

5.5.2. Indicaciones

Dolor moderado a intenso cuando no puedan emplearse otros analgésicos potencialmente menos tóxicos.

5.5.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al clonixinato de lisina o a otros antiinflamatorios no esteroideos, hemorragia gastrointestinal, diabetes



mellitus, durante el embarazo y lactancia. Usar con precaución en casos de anemia, asma, retención de líquidos, disfunción hepática o renal. No se recomienda la administración de dosis altas ni por tiempos prolongados. Suspender de inmediato si ocurre erupción cutánea o signos de anemia. Aumenta el efecto de los hipoglucemiantes orales. La información oficial sobre los efectos del clonixinato de lisina en el hombre es muy limitada. Es un agente común en el ambiente veterinario¹⁹.

5.5.4. Reacciones adversas

Náuseas, mareo, somnolencia, euforia. El riesgo potencial es de ulceración y sangrado gastrointestinal, anemia, pancreatitis, daño renal, reacciones de hipersensibilidad¹⁹.

5.5.5. Advertencias al paciente

Tomar durante la ingestión de alimentos para reducir las molestias gastrointestinales. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas.

5.5.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. 125 a 250 mg tres a cuatro veces al día. Intramuscular e intravenosa (administración lenta), 100 mg cada 6 a 8 horas.

Niños:

No se recomienda su administración.



5.6. Indanos: Ketorolaco

5.6.1. Propiedades farmacológicas

Al igual que los anteriores antiinflamatorios no esteroideos, el ketorolaco, inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (síntesis de prostaglandinas). Es este medicamento destacan sus propiedades analgésicas. Por vía intramuscular, su efecto analgésico se inicia en 10 minutos y es máximo en 1 a 3 h; por esta vía es capaz de aliviar el dolor de moderado a grave. El ketarolaco también inhibe la agregación plaquetaria; en contraste con la aspirina, este efecto es transitorio y la función plaquetaria se recupera uno a dos días después de suspender su administración. El ketarolaco se absorbe en forma rápida y completa de los depósitos intramusculares y alcanza concentraciones máximas en 30 a 60 min. En una proporción muy importante **(99%) se une a las proteínas plasmáticas**, se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones significativas en la leche materna. Se metaboliza parcialmente (50%) en el hígado y se excreta en orina (90%) y, en menor proporción, en la bilis. Su vida media de eliminación es de unas 5h, la cual se prolonga en ancianos (7h) y en caso de insuficiencia renal (10 h)¹⁹.

5.6.2. Indicaciones

Tratamiento de corta duración del dolor moderado a grave.

5.6.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al ketorolaco o a los AINE, colitis ulcerativa, sangrado gastrointestinal, durante el embarazo, el trabajo de parto y la lactancia. Su contraindicación es relativa en asma, alcoholismo activo, tabaquismo intenso, hemofilia, insuficiencia hepática o renal, hipertensión. Si



se presentan reacciones de hipersensibilidad, suspéndase de inmediato su administración. El riesgo más grave con la administración de este producto es la ulceración, el sangrado y la perforación gastrointestinal, que ocurren en cualquier momento, y en ocasiones sin sintomatología previa; por tanto, las precauciones deberán ser extremas en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal o de haber estado recibiendo antiinflamatorios no esteroideos. El ketorolaco interacciona con diversos fármacos: con corticoesteroides, alcohol y suplementos de potasio aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal; con acetaminofén, el riesgo de lesión renal; con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos se potencializa; y con anticoagulantes, aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal. Éstas últimas son más frecuentes y graves con administración repetida. Por tanto, se recomienda que la duración de la administración intramuscular, en la dosis máxima recomendada no exceda de cinco días¹⁹.

5.6.4. Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, alteraciones digestivas, somnolencia, ardor en el sitio de inyección.

Poco frecuentes: diarrea, vértigo, cefalea, aumento de la sudación, edema de extremidades y aumento de peso.

Raras: náuseas, dolor abdominal grave, melena, sangrado rectal, perforación gastrointestinal, disminución de la frecuencia urinaria.

5.6.5. Advertencias para el paciente

Comunicar con el médico en caso de presentar: náuseas, dolor abdominal, heces oscuras, sangre en excremento, vómito con sangre, dificultad para respirar, fiebre, erupción cutánea¹⁹.



5.6.6. Vías de administración y dosis

Adultos:

Intramuscular. Inicial, 60 mg; después, 30 mg cada 6 h. En pacientes de menos de 50 kg de peso, iniciar con 30 mg y continuar con 15 mg cada 6 h. el esquema se ajusta en función de la respuesta del paciente. En ningún caso deben administrarse más de 150 mg el primer día ni más de 120 mg los días subsecuentes. No administrar por más de cinco días. *Oral.* Inicial 20 mg; después 10 mg dos a tres veces al día, según necesidades.

Ancianos:

Intramuscular. Mayores de 65 años, 30 mg como dosis inicial y continuar, si es necesario con 15 mg cada 6 h. No sobrepasar las dosis máximas recomendadas para el adulto. No administrar por más de cinco días. *Oral.* 10 mg cada 6 h, según necesidades.

Niños:

No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños.

5.7. Diclofenaco

5.7.1. Propiedades farmacológicas

Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas por inhibir la síntesis de prostaglandinas; su potencia es sustancialmente mayor que la observada en otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. En pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis reduce la inflamación articular, el dolor y el entumecimiento, y aumenta la capacidad funcional y resistencia a la fatiga. Su efecto benéfico se vuelve evidente en el curso de la segunda semana de



tratamiento. Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 h después de su administración. Se metaboliza rápido el hígado y se elimina en la orina, y en menor proporción en la bilis. Su vida media plasmática es de 1.8 a 2.0 horas¹⁹.

5.7.2. Indicaciones

Artritis reumatoide. Artrosis.

5.7.3. Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al diclofenaco, en pacientes hipersensibles a otros antiinflamatorios no esteroideos, trastornos de la coagulación, enfermedad cardiovascular, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, durante el embarazo y la lactancia. Ha de suspenderse el tratamiento en caso de manifestaciones de úlcera o sangrado gastrointestinal. La vía intramuscular sólo debe emplearse para el tratamiento del dolor agudo¹⁹.

5.7.4. Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómito, dolor abdominal, eructos y erupción cutánea.

Poco frecuentes: anorexia, diarrea, ulceración gastrointestinal, edema de las extremidades, zumbido de oídos, cefalea, nerviosismo, visión borrosa.

Raras: sangrado gastrointestinal, dificultad urinaria, confusión mental, disfunción hepática¹⁹.



5.7.5. Advertencias para el paciente

Tómese durante la ingestión de alimentos para evitar la irritación gastrointestinal. Infórmese de inmediato al médico si se presenta alguna de las siguientes manifestaciones: sangrado gastrointestinal, aumento de peso, edema, visión borrosa, erupción cutánea¹⁹.

5.7.6. Vía de administración y dosis

Adultos:

Oral. 100 mg al día en una dosis o fraccionados en dos tomas de 50 mg. La dosis de mantenimiento deberá ajustarse a cada paciente y pueden ser necesarios 300 a 400 mg al día. Una vez que se tenga una respuesta satisfactoria, redúzcase al mínimo la dosis de mantenimiento.

Debemos tomar en cuenta que la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos se unen en gran proporción a proteínas plasmáticas, por lo que pueden desplazar de su unión a otros fármacos como a las sulfonilureas, causando hipoglucemia.



6. ¿QUÉ SON LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS?

La administración de fármacos de forma simultánea es una situación frecuente en la práctica clínica ya porque las propias enfermedades a menudo requieren del uso de varios fármacos o porque los pacientes sufren diversas afecciones concomitantes que deben tratarse con medicamentos²⁵.

Al utilizar varios agentes terapéuticos de forma conjunta, se presenta el problema de saber si para un paciente determinado, una combinación específica de fármacos tiene la posibilidad de presentar algún tipo de interacción y, si la hay, cómo aprovecharla en beneficio del paciente, buscando una mayor eficacia del tratamiento o cómo intentar evitarla o controlarla si los efectos derivados de la interacción son adversos^{25, 26}.

Es común considerar como interacciones farmacológicas sólo a las perjudiciales (adversas), pero en la terapéutica moderna existen numerosos ejemplos de interacciones benéficas, cuyo conocimiento es la base de la polifarmacoterapia racional²⁵.

Interacción medicamentosa es la respuesta clínica o farmacológica cuantitativa o cualitativamente distinta a la esperada, que aparece tras la administración de una combinación de fármacos a partir de los efectos conocidos de cada uno de ellos administrados por separado.

De otra forma, se podría expresar como la aparición de una modificación medible (en intensidad o duración) del efecto de un fármaco (“objeto”) producida por la administración previa, posterior o conjunta de otro fármaco (“desencadenante”). En ocasiones esta interacción es bidireccional. Puede



también definirse, utilizando una expresión matemática, como aquella situación en la que el efecto combinado de dos fármacos es superior o inferior a la suma algebraica de sus efectos individuales^{25, 26, 27}.

La probabilidad de que aparezcan se relaciona directamente con el número de medicamentos que recibieron los pacientes, pero existen factores que favorecen la aparición de las interacciones farmacológicas (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Factores que favorecen la aparición de interacciones farmacológicas²⁵.

Dependientes del Fármaco	Dependientes del Paciente
Características físico-químicas	Automedicación
Dosis del fármaco	Edad avanzada
Fármacos con elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas	Enfermedades crónicas de curso inestable
Utilización de inductores o inhibidores enzimáticos	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico
Fármacos de estrecho margen terapéutico	Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
Características farmacocinéticas	Insuficiencia renal y hepática graves
Características farmacodinámicas	Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren un nuevo tratamiento sobre otro que se lleva a cabo



7. TIPOS DE INTERACCIONES DE LOS MEDICAMENTOS

ENTRE SÍ:

Uno de los factores que pueden alterar la respuesta a los medicamentos es la administración simultánea de otros fármacos. Existen varios mecanismos por los cuales los fármacos pueden interactuar, pero la mayor parte puede clasificarse como farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, excreción), farmacodinámicos o de interacciones combinadas. Conocer el mecanismo por el cual se presenta una interacción farmacológica en particular, con frecuencia es clínicamente útil¹⁴.

Muchos pacientes, especialmente ancianos, reciben tratamiento continuado con uno o más fármacos por enfermedades crónicas, tales como la hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, etc. Los episodios agudos (p. ej. infecciones recurrentes o un infarto de miocardio) se tratan con fármacos adicionales. Por tanto, la posibilidad de interacciones entre fármacos es importante, siendo la “polimedicación” un importante factor a considerar a la hora de prescribir a estos pacientes. La administración de un fármaco (A) puede alterar la acción de otro (B). Se puede modificar el efecto de un fármaco por la aparición de otro medicamento. Ese efecto puede que sea indiferente, desfavorable o benéfico¹⁵.

7.1 MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS

Cada uno de los cuatro procesos básicos que determinan el comportamiento farmacocinético de un fármaco (absorción, distribución, metabolismo y excreción) pueden verse afectados por otros fármacos¹⁴.



Absorción

La absorción gastrointestinal se hace lenta por la acción de fármacos que impiden el vaciamiento gástrico, o se acelera por la acción de otros que estimulan el vaciamiento gástrico. Además de que el fármaco A puede interactuar con el fármaco B en el intestino, de tal modo que inhiba la absorción del B. Un ejemplo es el calcio, que forma un complejo con la tetraciclina y retarda su absorción¹⁴.

Distribución

Un fármaco puede modificar la distribución de otro. El desplazamiento de un fármaco de sus zonas de unión tisular o plasmática aumenta transitoriamente la concentración libre de un fármaco, y tiene lugar un aumento de eliminación. La concentración total del fármaco disminuye por la introducción del segundo fármaco desplazante. Este hecho tiene consecuencias directas de potencial importancia clínica, ocasionando una toxicidad por el aumento de la concentración del fármaco libre y ésta puede ser grave¹⁴.

Metabolismo

Los fármacos pueden tanto inhibir como inducir las enzimas metabolizadoras, lo que conlleva riesgos y beneficios.

Excreción

Los principales mecanismos por los que un fármaco influye en la tasa de excreción renal de otro son¹⁴:

- Alterando la unión a proteínas y, por tanto, la filtración
- Inhibiendo la secreción tubular
- Alterando el flujo de orina y su pH



7.2 MECANISMOS FARMACODINÁMICOS

La administración simultánea o sucesiva de varios medicamentos a un mismo paciente puede modificar la actividad de cada uno de dichos medicamentos. Ambos fármacos pueden o no actuar sobre el mismo receptor para originar sus efectos. Pero existen medicamentos con efectos farmacológicos opuestos que pueden reducir la respuesta de uno o de ambos. Las interacciones medicamentosas de naturaleza farmacodinámica son relativamente comunes en la práctica clínica. Hay que conocer los medicamentos para poder anticipar las interacciones y tomar las medidas correctivas pertinentes^{14, 15}.

Se produce **sinergia** (Fig. 7.1) cuando dos sustancias tienen una actividad cualitativamente parecida. Puede ser parcial, completa o potenciadora, cuando los efectos se acentúan²⁰.

La **potenciación** (Fig. 7.1) concierne a dos sustancias que tienen una actividad cualitativamente diferente. Aumenta la actividad pero exagera tanto los efectos buscados como la toxicidad general y los efectos indeseables de uno u otro componente²⁰.

El **antagonismo** (fig. 7.2) puede existir entre dos sustancias que actúan sobre los mismos receptores (antagonismo competitivo) o sobre receptores diferentes (antagonismo no competitivo). Puede ser parcial o total, cuando las dos sustancias se anulan exactamente²⁰.

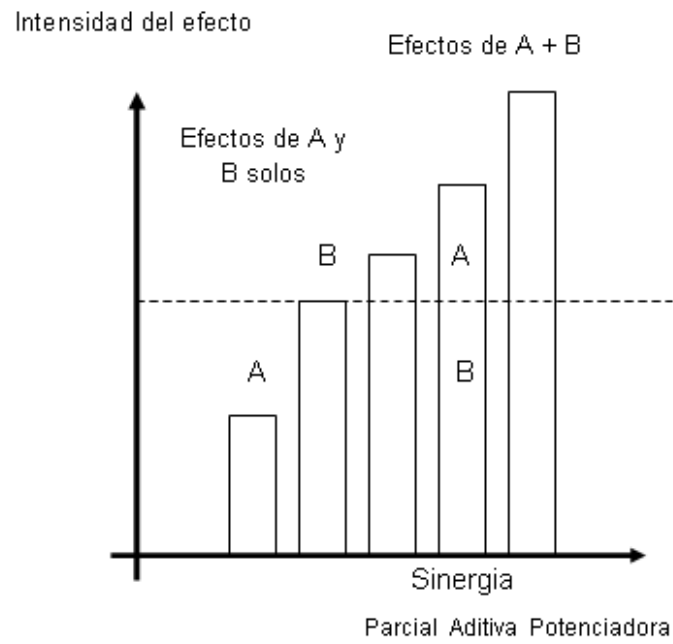


Figura 7.1. Diferentes grados de sinergia²⁰

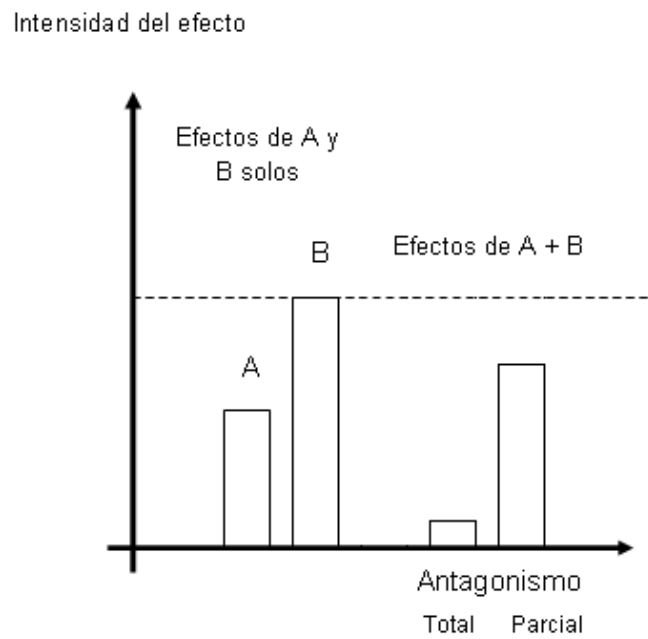


Figura 7.2. Diferentes grados de antagonismo²⁰



8. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS SULFONILUREAS Y LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

8.1. Unión de los fármacos a proteínas plasmáticas

A lo largo de este trabajo se han analizado brevemente los fármacos hipoglucemiantes y los antiinflamatorios no esteroides con la finalidad de conocer la importancia de los primeros en el control de la diabetes y de los segundos en el del dolor. Fármacos tan importantes y ampliamente empleados tiene entre sí interacciones que pueden ocasionar graves consecuencias. Sus interacciones se deben a la competencia por su unión a proteínas plasmáticas, situación que se analizará a continuación.

Las moléculas de los fármacos pueden unirse en la sangre a las moléculas proteicas existentes, formando complejos con las proteínas¹⁷.

En esta unión proteica (Figura 8.1) participan, sobre todo, la albúmina y, en menor cantidad, también las B-globulinas y las glucoproteínas. La importancia de la unión está determinada por la concentración tanto del fármaco como de proteína en sangre y por la afinidad del principio activo del fármaco a la proteína plasmática. La albúmina se encuentra en el plasma en una concentración de 4,6 g por 100 ml o 0,6 mM (milésima de mol), ofreciendo de esta manera una alta capacidad de unión.

La afinidad de los fármacos por las proteínas plasmáticas es por lo general menor que su afinidad por los lugares específicos de unión (receptores). Por ello, la unión a proteínas es proporcional a su concentración, en el caso de fármacos que alcanzan concentraciones terapéuticamente útiles¹⁷.



La molécula de albúmina presenta diferentes lugares de unión para otras moléculas. La formación de complejos puede realizarse por uniones iónicas, si bien existe también una participación de las fuerzas de Van der Waals. La intensidad de la unión se correlaciona con su carácter hidrófobo (rechazo de la molécula de principio activo por la molécula de agua)¹⁷.

La unión a las proteínas plasmáticas se produce con gran rapidez y es reversible, es decir, a cualquier modificación de la concentración del principio activo le sigue inmediatamente un correspondiente cambio en las concentraciones del principio activo ligado. La unión a las proteínas plasmáticas tienen una gran importancia, puesto que la concentración de la fracción libre determina: a) la potencia del efecto, y b) la velocidad de la eliminación¹⁷.

Cuando la concentración libre en plasma disminuye, como consecuencia de una biotransformación o una eliminación renal, el principio activo vuelve a ponerse a disposición, separándose de su unión a proteínas plasmáticas. La unión del medicamento a las proteínas plasmáticas reduce la intensidad del efecto, pero por otro lado y a causa de una progresiva eliminación, aumenta la duración del efecto¹⁷.

Cuando dos sustancias demuestran afinidad por el mismo lugar de unión de la molécula proteica, puede aparecer una competencia frente a la unión con la proteína plasmática. Un fármaco puede desalojar a otro de su enlace con la proteína y, de esta manera, aumentar la concentración libre del segundo fármaco quedando farmacológicamente activo. El aumento de la concentración libre del fármaco desalojado significa que su efectividad aumenta, pero también que se acelera su eliminación¹⁷.



Factores que influyen en la unión Fármaco-Proteínas

- Concentración del fármaco.
- Presencia de otros fármacos: si hay varios fármacos van a competir por la misma proteína, y dependiendo de la afinidad del fármaco se produce el desplazamiento o interacciones.
- Patología o fisiología del organismo en ese momento: enfermedad del hígado, renal, etc.

Consecuencias de la unión Fármaco-Proteínas

- Farmacocinéticas: el fármaco unido a proteínas tiene dificultad para translocarse (paso a través de membranas) y distribuirse. La porción no unida (el fármaco libre) puede biotransformarse y eliminarse.
- Farmacodinámicas: sólo es activo el fármaco libre (no unido a proteínas).

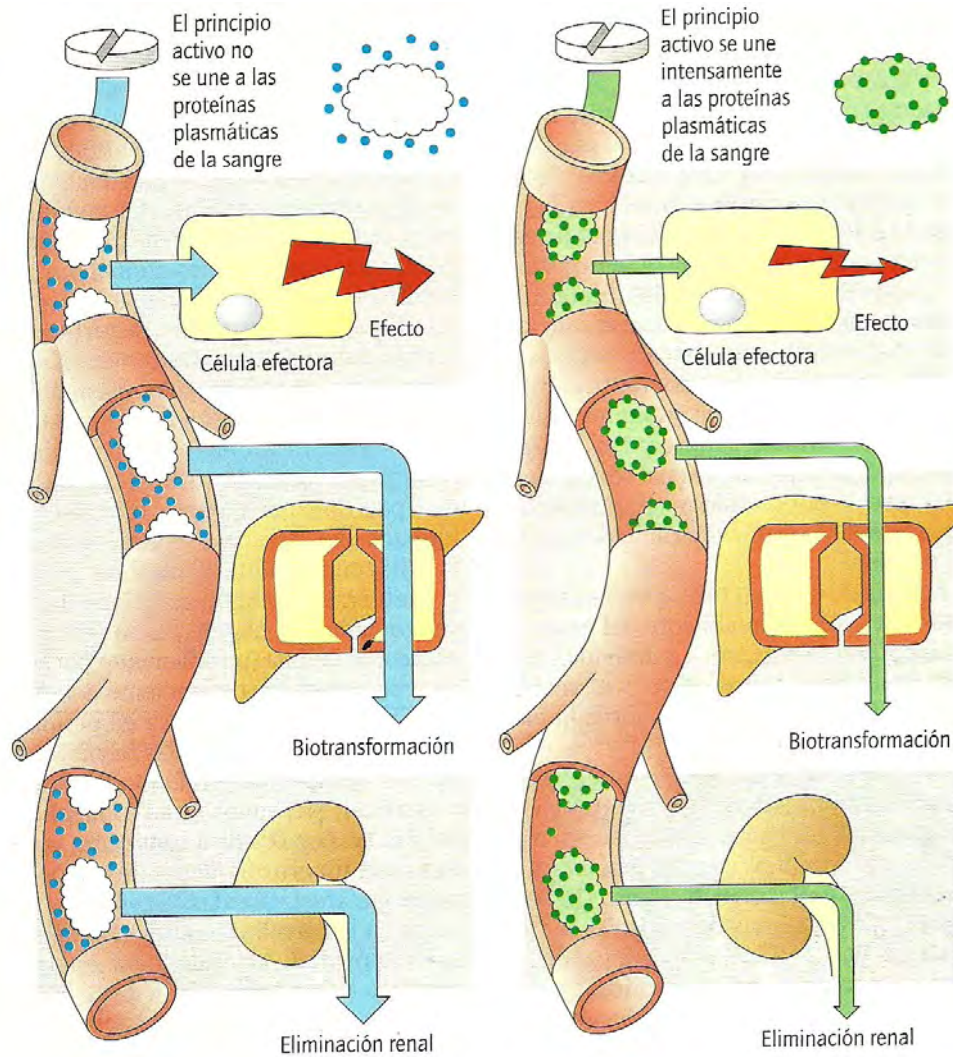


Figura 8.1. Esquema de la unión a proteínas plasmáticas¹⁷

Los fármacos que poseen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas pueden desplazar de forma competitiva de su unión a otros fármacos que poseen una menor afinidad, aumentando así su fracción libre y, por tanto, farmacológicamente activa. Este aumento suele ser transitorio, dado que al aumentar la fracción libre se produce también un aumento en la extracción (eliminación hepática y/o renal) que suele producir un nuevo equilibrio¹⁷.



Cambios importantes en la distribución de los fármacos pueden ocurrir por desplazamiento o competencia entre diferentes medicamentos por los sitios de unión a las proteínas. Cuando un fármaco está unido a la albúmina plasmática se considera inactivo, porque no puede difundir libremente al sitio activo o receptor. Los efectos farmacológicos dependen del fármaco que está libre. Debido a una afinidad mayor por los sitios de unión a la albúmina, un fármaco puede desplazar a otro de la proteína aumentando los efectos farmacológicos de la forma libre, si son continuas sus aplicaciones¹⁷.

En general, solo se consideran relevantes aquellas interacciones que impliquen a fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90%.

8.2. Interacciones entre sulfonilureas y AINES

La actividad hipoglucemiante guarda estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas, por lo que las posibles interacciones de otros fármacos con ellas adquieren particular importancia clínica. Muchas interacciones se han observado en relación con la tolbutamida y la clorpropamida, pero es conveniente tenerlas presente como actitud preventiva con los demás hipoglucemiantes. En la tabla 8.1 se observa el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas y algunas características farmacocinéticas de las sulfonilureas y los AINES¹².



	Fármaco	Unión a proteínas (%)	Vida media (h)	Duración del efecto (h)	Eliminación renal (%)
Sulfonilureas	Acetoexamida	90-95	3.5-11	12-18	60
	Tolbutamida	90-95	4-25	6-12	100
	Tolazamida	90-95	7	12-18	95
	Clorpropamida	88-96	24-48	20-60	6-60
	Glibenclamida	99	10-16	10-24	50
	Glibornurida	95	5-12	12-24	65
	Glicacida	94	12	6-24	60-70
	Glimepirida	> 99	9.2	16-24	60
	Glipentida	95	4	6-12	60
	Glipizida	92-99	3-7	6-12	68
	Gliquidona	> 90	1.5	6-12	< 5
Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido acetilsalicílico	49	.15-0.30	2	1.4
	Naproxeno	99	1-2	13	< 1
	Ketoprofeno	99.2	1.8	6	< 1
	Ibuprofeno	99	1-2	2-3	< 1
	Paracetamol	< 20	0.30-3	3-4	3
	Meloxicam	99.5	1-1.5	20	< 1
	Piroxicam	99	1-1.5	30-60	< 5
	Tenoxicam	99	1-1.5	60-75	< 1
	Ketorolaco	99.2	1-3	5	5-10
	Diclofenaco	99.5	1-2	1.8-2	< 1



Las sulfonilureas, debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, pueden ser desplazadas por dosis altas de algunos antiinflamatorios no esteroides; este desplazamiento da como resultado el que se eleven las concentraciones de sulfonilurea libres y causen, transitoriamente, un mayor efecto hipoglucemiante, pero el continuar la administración de AINE simultáneamente con sulfonilureas, puede causar efectos hipoglucemiantes graves.

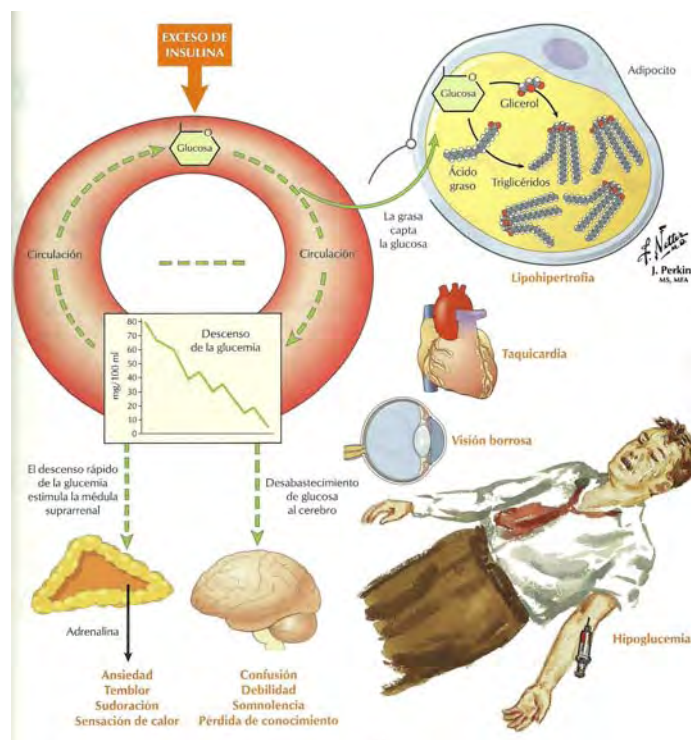


Figura 8.2. Estado de hipoglucemia⁴

La hipoglucemia (Figura 8.2) se manifiesta con glucosa <50 mg/dl en pacientes diabéticos o sanos. Puede presentarse por interacciones farmacológicas entre las sulfonilureas y los AINE o por estrés en el consultorio dental que favorece que el paciente, previniéndola, tome doble



dosis de hipoglucemiante. La hipoglucemia desencadena una serie cronológica de manifestaciones⁴.

En la primera fase, por descenso de la glucemia plasmática, se produce una reacción del sistema nervioso autónomo con manifestaciones como son: sudoración, temblor, sensación de calor, palpitaciones y ansiedad. En la segunda fase aparecen los síntomas neurológicos: irritabilidad, falta de concentración, cefalea, confusión, debilidad y somnolencia^{4, 12}.

También pueden producirse aumento del apetito, taquicardia, visión borrosa y pérdida del conocimiento. Los pacientes con diabetes de larga duración (>10 años) pueden presentar síntomas más pronunciados. Si la hipoglucemia se acentúa y se prolonga, hay riesgos de crisis convulsivas, pérdida del conocimiento e incluso coma¹².

En algunos pacientes que se aplican inyecciones de insulina, pueden presentar lipohipertrofia, es una reacción inmunológica que es producida cuando los pacientes utilizan el mismo sitio para aplicar la inyección, en vez de distintos sitios de manera rotatoria⁴.

El consumo de dulces o azúcar pura son útiles en el control de la hipoglucemia en pacientes conscientes. En los pacientes inconscientes se debe inyectar glucosa por vía intravenosa, y colocar un poco de azúcar en fondo de saco.

Un cuadro de hiperglucemia difícilmente se presentará en el consultorio dental, ya es de evolución más lenta que la hipoglucemia. El paciente se sentirá mal y no acudirá a su cita, mientras que la hipoglucemia es un cuadro de inicio más rápido. Habrá por lo tanto que distinguir las manifestaciones clínicas de hiperglucemia e hipoglucemia (Tabla 8.2).



Tabla 8.2. Manifestaciones clínicas de hiperglucemia e hipoglucemia

Manifestaciones	Hiperglucemia	Hipoglucemia
Inicio	Lento	Rápido
Piel	Seca y rubicunda	Fría húmeda, pegajosa
Boca	Seca	Salivación
Sed	Presente	Ausente
Hambre	Ausente	Ocasional
Vómito	Común	Raro
Dolor abdominal	Presente	Ausente
Respiración	Rápida y profunda	Normal o lenta
Aliento	Cetónico	Normal
Presión arterial	Normal o baja	Normal
Pulso	Débil y rápido	Irregular
Convulsiones	Ausentes	En estados finales



9. CONCLUSIONES

Debido al aumento en la incidencia de diabetes mellitas en nuestro país, cada vez es más frecuente la atención de pacientes diabéticos en el consultorio dental acuden pacientes diabéticos, por lo que hay que tener en cuenta las complicaciones que el ellos se pueden presentar. Para prevenirlas, debemos realizar una historia clínica completa, que incluya el determinar si el diabético esta controlado o no. Un paciente no controlado tiene más riesgo de tener una complicación que uno controlado.

Existen tanto ventajas como desventajas cuando se usan combinaciones de fármacos por lo que hay que tener en cuenta las interacciones que podemos ocasionar a nuestros pacientes. El conocimiento de estas ventajas y desventajas nos podrá ser de gran utilidad en la práctica clínica cotidiana.

Los antiinflamatorios no esteroideos que usamos en la odontología tienen un elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, lo mismo que lo tienen las sulfonilureas. Por este motivo habrá interacciones entre estos dos grupos de fármacos ocasionando que el antiinflamatorio desplace a la sulfonilurea de su unión a proteínas plasmáticas, ocasionando que se incremente la fracción libre que es la farmacológicamente activa, con el consecuente cuadro de hipoglucemia transitoria; de no suspenderse la administración de antiinflamatorios se puede ocasionar una hipoglucemia severa.



Debemos contar con un glucómetro en nuestro botiquín, para tener un control de los niveles de glucosa con los que llega el paciente, además de estar revisando su frecuencia respiratoria durante su estancia en el consultorio dental.

En caso de que el paciente llegue al consultorio en estado de hipoglucemia, no habrá que iniciar su atención odontológica; y si ocurre la hipoglucemia durante el tratamiento, debemos suspender el procedimiento odontológico, tratar la hipoglucemia y programar una nueva cita.

Hay que conocer ampliamente el cuadro clínico de la diabetes mellitus y de la hipoglucemia. En cada cita, antes de iniciar el tratamiento estomatológico, debemos interrogar al paciente sobre los medicamentos que recibe, la dosis y frecuencia de administración que deberán ser precisamente los indicados por su médico. Para evitar interacciones, no debemos prescribir varios medicamentos a la vez, excepto en los casos de necesidad real.

Debemos estar capacitados para poder manejar una situación de hipoglucemia, resolverla de la mejor manera posible y no causar un daño al paciente. A los pacientes conscientes en hipoglucemia, se les darán dulces, refresco de cola o azúcar pura y a los pacientes inconscientes se les debe inyectar glucosa por vía intravenosa (venoclisis de solución glucosada al 10%) y colocar una macilla de azúcar en fondo de saco, cuidando que la vía aérea siempre este permeable. Esperar a que el paciente se estabilice y remitirlo al médico.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Mexicano Diabetes-Vida. **Antecedentes Historicos de la Diabetes**. Capítulo II. Disponible en Internet, sitio Web: www.diabetesvida.com.mx
2. Bruton, L.; Lazo, J.; Parker, K. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11a. ed. Traducción Colombia: Mc Graw Hill, 2007. Pp. 673-680, 1634-1639.
3. Kasper, D.; Braunwald, E.; Hauser, S.; Jameson, L. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16a. ed. Vol. II. Traducción Chile: Mc Graw Hill, 2006. Pp. 2367-2397.
4. Raffa, R.; Rawls, S.; Portyansky, E. **Netter's Illustrated Pharmacology**. 1a. ed. España: Elsevier Masson, 2008. Pp. 155-163.
5. Trujillo, H. **La Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral**. Un enfoque Alternativo. Departamento de Ingeniería Eléctrica UAM-I. Junio 2007.
6. González, F.; León, I. **Perspectivas en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus**. Revista Médica del Hospital General de México. Vol. 65, número 3. Julio-Septiembre 2002. Encontrado en: www.medigraphic.com
7. Arteaga A. Maiz A., Olmos P. y Velasco N. **Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas**. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. 1997
8. Instituto Nacional de Salud Pública. **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)**. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Agosto 2006



9. American Diabetes Association. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. Diabetes Care 29 (Suppl 1): S43-S48, Jan 2006.
10. Paura, A.; Gomez, S.; Petroni, M. **Pautas para la Atención Farmacéutica de Pacientes Diabéticos**. Manual de Actualización en Diabetes. Segunda Parte 2007
11. Tamayo, R. **Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2**. Médica Sur. Vol. 9 numero 3. Julio-Septiembre 2002. Encontrado en: www.medigraphic.com
12. Lizasoain, I.; Leza, J. C.; Moro, M.; Portolés, A. Velázquez **Farmacología Básica y Clínica**. 18ª. ed. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires 2008. Pp. 630-636.
13. Santa Cruz, N.; Zacarías R. **Tratamiento Farmacológico para la Diabetes Mellitus. Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzáles”**. Vol. 5 número 1-2. Enero-Junio 2002. Encontrado en: www.medigraphic.com
14. Katzung, B. **Basic & Clinical Pharmacology**. 10a. ed. Manual Moderno: México 2007. Pp. 1127-1137.
15. Rang, H. P.; Dale, M.M.; Ritter, J.; Moore, P. **Pharmacology**. 5a. ed. Elsevier. Madrid 2007. Pp. 718-722
16. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J.; Flower, R. **Rang and Dale’s Pharmacology**. 6a. ed. Elsevier. Barcelona 2008. Pp. 745-749
17. Lüllmann, H.; Mohr, K. **Taschenatlas der Pharmakologie**. 1a. ed. Masson. Alemania 2006. Pp. 30-31.
18. Flores, J. **Farmacología Humana**. 5a. ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. Pp. 421-435, 1051-1066



19. Rodríguez, R. **Vademécum académico de medicamentos**. 4ª. ed. McGraw Gill. México 2005. Pp. 12,178, 234, 403, 461,575, 668, 769.
20. Pham, D.; Rouveix, B. **Pharmacologie odontologique**. 1ª. ed. Masson. Paris 1994. Pp. 211-217.
21. Villarreal-Ríos, E. **Control de los pacientes con diabetes tratados sólo con esquema farmacológico**. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diciembre 2005. Encontrado en: www.medigraphic.com
22. Extraído de: www.diabetesanmed.com
23. Extraído de: www.clinicadam.com
24. Prieto, C.; Vargas, E. **Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada**. Sistema Nacional de Salud. Vol. 24 numero 4. 2000. Encontrado en: www.msc.es
25. Lubomirov, R.; Guerra, P. **Interacciones medicamentosas**. Capítulo 31. Encontrado en: www.normon.es
26. Cambar, P. **Interacciones medicamentosas**. U.N.A.H. Encontrado en: www.bvs.hn
27. Linares, A.; Milián, P.; Jiménez, L. **Interacciones medicamentosas**. Bonaerense cap. 21. Enero 2002. Encontrado en: www.latamjpharm.org