

215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MEDICAMENTOS QUE POTENCIALIZAN EL EFECTO
DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N :
JUAN JOSE GUTIERREZ BAILON
ARMANDO REYES LOPEZ

DIRECTOR: C.D. RAMÓN RODRIGUEZ JUAREZ



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

POR SER MI GUÍA ESPIRITUAL Y POR JUNTAR SIEMPRE MI CAMINO

A MIS PADRES:

POR HABERME DADO LA VIDA Y POR ESTAR SIEMPRE CONTIGO
POR SIS CONSEJOS Y POR HABERME ENSEÑADO A AMAR A DIOS

A MI ESPOSA: JACQUELIN

POR SU AYUDA FINANCIERA Y POR APOYARME A LO LARGO DE
MIS ESTUDIOS
POR LOS MOMENTOS DIFÍCILES QUE PASAMOS Y POR ESTAR CONTIGO
EN LAS
BUENAS Y EN LAS MALAS

A MIS HIJOS:

JUAN CARLOS GUTIERREZ ALVAREZ
KAREN MICHELLE GUTIERREZ ALVAREZ
POR SU CORAJE Y SU EMPUJE PARA LA TERMINACION DE MI CARRERA

A MIS HERMANOS:

SORTEMSA GUINTERO B.
FRANJITO GUTIERREZ B.
FRANCISCA GUTIERREZ B.
MARJA DEL CARMEN JUAQUINA GUTIERREZ B.
TITO GUTIERREZ B.
ROBERTO GUTIERREZ B.

A MIS COMPAÑEROS:

DR. MARCO BERNANDEZ REZ
DRA. LETICIA CERON

AL DR. RAMÓN RODRÍGUEZ SUÁREZ

GRACIAS POR SIS ENSEÑANZAS Y POR SU MOTIVACION EN EL
ESTUDIO
ASI TAMBIÉN POR SU PACIENCIA PARA LA REVISIÓN DE ESTA
TESINA

AL Sr. JURADO:

GRACIAS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

GRACIAS

JUAN JOSÉ GUTIERREZ BALÓN

AGRADECIMIENTOS

Padre:

Te agradezco, por tu misericordia y amor, tú me salvaste y me diste vida eterna, en estos siete años no me has dejado, gracias te doy por tus bendiciones.

A mis padres:

Papá, gracias por tú ayuda, aunque has sido arrastrado por la corriente de este mundo, espero en Dios, que algún día conozcas el camino, la verdad y la vida.

Mamá, gracias por tu esfuerzo de cada día, pero tu cuerpo ha sido dañado, ahora me toca a mí ayudarte.

A mi hermana:

Larina, gracias por ayudarme durante estos meses, aún con las diferencias que tenemos, ruego a mi Señor que te ayude, terminaras la misión que te dio.

A mis profesores:

Gracias, porque han dado parte de su tiempo y conocimiento, en esta ciencia que es la odontología. Ustedes son el ejemplo vivo, de la capacidad de enseñanza que tiene esta alma mater, que es la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Odontología.

A mis profesores del seminario:

Les agradezco; Dr. Ramón Rodríguez J, Dr. Porfirio Jiménez V, Dr. Raúl Díaz P y Dr. Humberto Pérez R. Me enseñaron, que el conocimiento de esta ciencia que es la odontología, es a través del constante estudio.

Al S. Jurado:

Gracias.

Peyes López Armando

For I will restore health unto thee, and I will heal thee of thy wounds, saith the LORD; because they called thee an Outcast, [saying], This [is] Zion, whom no man seeketh after. Jer.30:17

INDICE

INTRODUCCIÓN	I
<u>CAPITULO I . LA GLUCEMIA Y SU REGULACIÓN HORMONAL</u> <u>(INSULINA Y GLUCAGÓN).</u>	1
I. GLUCEMIA.	1
II EL PÁNCREAS (SECRETOR DE HORMONAS).	2
III.INSULINA.	4
1 Química y biosíntesis.	4
2. Secreción.	6
3.Receptores de insulina	7
4 Transportación de la glucosa	9
5 La acción de la insulina sobre distintos tejidos corporales y procesos anabólicos	11
A)Acción de la insulina sobre el hígado.	11
B)Acción de la insulina sobre el músculo	12
C)Acción de la insulina sobre tejido adiposo.	13
6.Degradación de la insulina.	14
IV. GLUCAGÓN	14
1 Química.	14
2 Secreción.	14
3.Acciones del glucagón sobre los tejidos	15
A)Hígado.	15
B)Adipocitos	16
V SOMATOSTATINA.	17
1 Secreción	17

2.Efectos de la somatostatina.17

VI.LA INSULINA Y EL GLUCAGÓN EN EL ESTADO ABSORTIVO Y

POSTABSORTIVO 18

1.Estado absortivo.18

2.Estado postabsortivo. 19

CAPITULO II. EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA (DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2)20

I CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES 21

II DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE DIABETES. 23

III.VIGILANCIA Y MONITOREO DEL PACIENTE CON DM.25

IV MANIFESTACIONES CLÍNICAS 26

1.Diabetes tipo 1. 26

2.Diabetes tipo 2 27

V.COMPLICACIONES DE LA DIABETES. 28

1 Agudas.28

2 Crónicas. 30

VI COMPLICACIONES BUCODENTALES EN EL PACIENTE DIABÉTICO 32

CAPITULO III. HIPOGLUCEMIANTES ORALES.36

I.SULFONILOUREAS 37

II BIGUANIDAS 42

III INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA. 44

IV TIAZOLIDINEDIONAS 45

V DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO 47

CAPITULO IV. MEDICAMENTOS QUE POTENCIALIZAN E INHIBEN A LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES.49

I.DROGAS QUE GENERAN HIPOGLUCEMIA O HIPERGLUCEMIA. 49

II.INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS. 50

1 Sulfoniloureas.50

2.Biguanidas.51

3.Inhibidores de la α -glucosidasa. 51

4.Tiazolidinedionas.52

5 Derivados del ácido benzoico52

CONCLUSIONES.C 1

BIBLIOGRAFÍA.B 1

INTRODUCCIÓN

En una ocasión, cuando trabajé en una farmacia, una persona quería algún medicamento para el dolor. Le mostré un medicamento que contenía paracetamol, pero el cliente me dijo que la persona que lo necesitaba era diabética, yo porque no sabía si este medicamento tenía interacciones medicamentosas con los hipoglucemiantes que utilizan los diabéticos y además nunca lo había escuchado, le dije al cliente de la farmacia, que no tenía ningún problema el uso de este medicamento con esta persona diabética. Uno de los empleados dijo que si había algún problema con esta persona, yo sería el responsable de causarle un daño.

Después de esta experiencia, aquí en el seminario de emergencias médico-dentales, escuché por primera vez que hay medicamentos que interaccionan con los hipoglucemiantes, por esta razón tenemos la motivación de realizar esta investigación, y conocer que medicamentos, utilizados por el odontólogo, potencializan a los hipoglucemiantes.

La odontología es una rama de la medicina y como rama de la medicina, no está exenta de la revisión bibliográfica de los estudios médicos y avances en el campo de la medicina, "la odontología no solo son dientes"

CAPITULO I . LA GLUCEMIA Y SU REGULACIÓN HORMONAL (INSULINA Y GLUCAGÓN).

GLUCEMIA.

La concentración sanguínea de la glucosa es considerada con el termino de glucemia, normalmente en una persona que no ha comido en las últimas 3-4 horas se encuentra en los valores de 90 mg / dL. Tras una comida con grandes cantidades de hidratos de carbono, este valor rara vez se eleva por encima de 140 mg / dL ¹.

Podemos decir que esta concentración plasmática de la glucosa se encuentra entre los valores estrechos de 70 mg / dL - 140 mg / dL ^{2,1}, a pesar de las grandes variaciones en el ingreso y egreso de glucosa, como sucede después de las comidas y durante el ejercicio ¹

El mantenimiento de la glucemia es crítico para sobrevivir porque la glucosa plasmática es el principal combustible que en la mayoría de las condiciones utiliza el sistema nervioso central. El sistema nervioso central no sintetiza glucosa, sólo la almacena para el consumo de contados minutos y no la concentra a partir de la circulación. Una hipoglucemia breve puede provocar disfunción encefálica, esta al prolongarse puede ocasionar la muerte encefálica ^{1,3}

La glucosa deriva de tres fuentes: absorción intestinal consecutiva a la digestión de los carbohidratos dietéticos; glucogenólisis (*figura 1*), la degradación del glucógeno, forma de almacenamiento polimerizada de la glucosa y gluconeogénesis, que es la formación de glucosa a partir de precursores, entre ellos lactato (y piruvato), aminoácidos (en especial alanina) y en menor medida glicerol ^{1,3}. En la regulación del equilibrio de la glucosa sistémica están comprendidos 3 principales mecanismos reguladores, que son: factores hormonales, neurales y autorreguladores ³ Y

entre los factores hormonales que regulan este equilibrio de la glucosa sistémica con su ingreso y egreso, esta mediado principalmente por 2 hormonas secretadas por el páncreas, la insulina y el glucagón¹.

EL PÁNCREAS (SECRETOR DE HORMONAS).

El páncreas restringe sus funciones a dos componentes glandulares con estructuras diferentes. Un componente exocrino y un componente endocrino². Es decir el páncreas esta compuesto por dos tipos principales de tejidos, distintos en cada componente¹.

El componente exocrino es una glándula serosa que sintetiza y secreta al duodeno algunas enzimas esenciales para la digestión intestinal², esta glándula esta formada por acinos que secretan estos jugos digestivos al intestino delgado¹

El componente endocrino, esta disperso en masas celulares diferenciadas denominadas como los islotes de Langerhans² Estos islotes de Langerhans corresponden al 1-2 % del peso del páncreas (1-2 millones de islotes⁴). Cada islote puede contener sólo unas pocas células o varios cientos de ellas. Estas son en forma poligonal y dispuestas en cortos cordones irregulares, irrigados profusamente por una red de capilares fenestrados² A diferencia de otro órgano endocrino, la sangre de los islotes, drena hacia la vena porta hepática⁴.

Estos islotes de Langerhans están constituidos por tres tipos de células principalmente^{1,2}

1)Las células A (alfa) que representan alrededor del 15-25 % de la población celular de los islotes pancreáticos y suelen estar ubicadas en la periferia de los islotes. Estas contienen gránulos de secreción de unos 250 nm de diámetro Las células alfa secretan el glucagón, el factor hiperglucémico que moviliza las reservas de glucógeno⁵

2) Las células B (Beta) representan alrededor del 60-70 % del total de los islotes y por lo general se localizan en la porción central. Contienen gránulos de secreción con 300 nm de diámetro con un denso centro poliédrico y una matriz pálida. Estas células beta se encargan de la secreción de la insulina, que es la hormona almacenadora y anabólica del cuerpo⁵

3) Las células D (Delta) casi el 5-10 % del total del tejido endocrino pancreático y se localizan en la periferia de los islotes. Almacenan gránulos de secreción con 300-350 nm de diámetro. Estos secretan somatostatina, un inhibidor universal de las células secretoras⁵.

Las principales células de los islotes de Langerhans son conocidas como Alfa, Beta y Delta, pero es mejor mencionarlas como A, B y D. Ya que mencionándolas como en la primera forma ocasiona confusión, pues las letras griegas se emplean para describir otras estructuras corporales⁴.

Existen otros tipos celulares menores en los islotes de Langerhans del páncreas, estos son²:

a) Las células F o células PP; constituyen menos del 2 % de los islotes de Langerhans del páncreas¹, estas secretan el polipéptido pancreático. Sus acciones son estimular las células gástricas, inhibe la secreción de enzimas pancreáticas y del ion HCO_3^- ².

b) Las células D-1 secretan, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), sus acciones son similares a las del glucagón (hiperglucémico y glucogenolítico), también afecta la actividad secretora la motilidad intestinal ; estimula la secreción exocrina pancreática²

c) Las células EC, secretan la secretina, motilina y sustancia P. La secretina actúa localmente para estimular la secreción HCO_3^- en el líquido pancreático y la secreción de enzimas pancreáticas; motilina, aumenta la motilidad gástrica e intestinal y la acción de la sustancia P se desconoce²

Existen ciertas evidencias que sugieren que algunas células podrían secretar más de una hormona. No hay evidencias claras de la presencia de células G (de gastrina) en los islotes, es posible que una o más de las células de los islotes también secreten gastrina. Determinados tumores de células de los islotes pancreáticos secretan gran cantidad de gastrina por lo que se produce secreción ácida gástrica (síndrome de Zollinger-Ellison)¹

INSULINA

QUÍMICA Y BIOSÍNTESIS.

La insulina es una proteína compuesta por 2 cadenas de aminoácidos , estas conectadas por 2 puentes disulfuro¹ Contiene 51 aminoácidos dispuestos en las dos cadenas; cadena A (21 aminoácidos) y la cadena B (30 aminoácidos)^{5,3}.

En las células B se produce el precursor de la insulina mediante la síntesis dirigida por el DNA / RNA ⁵ Originalmente como una cadena única polipeptídica, denominada preproinsulina, a continuación en el retículo endoplásmico se escinde o reduce¹ por dos proteasas⁴, el restante de la molécula se pliega, se forman puentes disulfuro para formarse la proinsulina⁴ Esta proinsulina es una cadena polipeptídica de 86 aminoácidos, de forma similar a una letra G(*figura 2*). La barra y el asa superior de la G están conectadas por un puente disulfuro⁵.

La proinsulina en el complejo de Golgi es escindida la mayor parte por una enzima, quedando la barra de la G como cadena A (21 aminoácidos) y unida mediante puentes disulfuro con el extremo del asa que forma la cadena B(30 aminoácidos). El péptido eliminado con 35 aminoácidos(*figura 2*), se denomina péptido C (péptido conector), este también es almacenado en las vesículas de secreción y liberado con la insulina en cantidades equimolares²

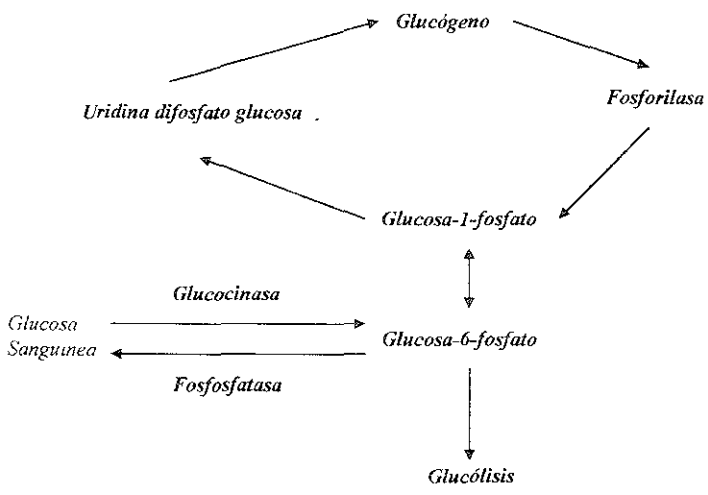


Figura 1-GLUCOGÉNESIS Y GLUCOGENÓLISIS.

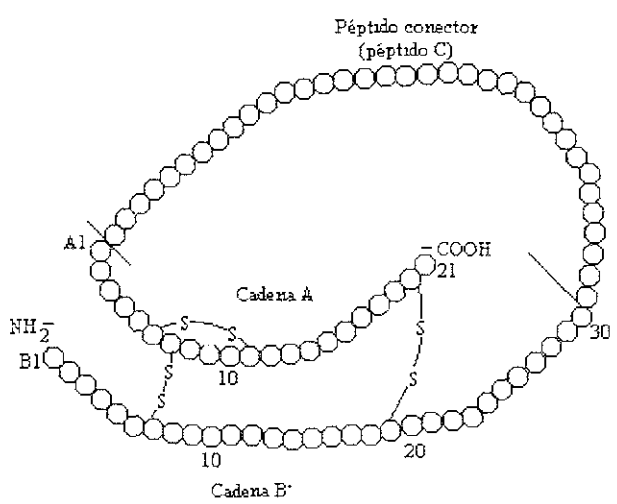


Figura 2-MOLÉCULA DE PROINSULINA.

SECRECIÓN.

La célula B en reposo, presenta valores de ATP bajos, el potasio se difunde por debajo de su gradiente de concentración a través de conductos que son llamados "conductos de potasio", estos conductos de potasio tienen compuertas de ATP (el ATP cierra estos conductos), de tal manera que el potencial intracelular a un nivel negativo, la célula se encuentra polarizada y la secreción de insulina es mínima. Si aumenta la concentración de glucosa, se incrementa la producción de ATP, cerrando los conductos de potasio y se origina una despolarización de la célula. Como en el músculo y en el nervio, los conductos de calcio con compuertas que actúan por voltaje se abren en respuesta a la despolarización, permitiendo que ingrese más calcio a las células. El calcio intracelular aumentado incrementa la secreción de insulina (figura 3)⁵

Al nivel normal de glucemia de 70-90 mg / dL, la tasa de secreción de insulina es mínima^{2,1}. A medida que la concentración sanguínea de glucosa se eleva por encima de 100 mg / dL de sangre, la tasa de secreción de insulina se eleva rápidamente. Anteriormente se creía que la secreción de insulina era controlada, casi en su totalidad por la concentración sanguínea de glucosa. Sin embargo se sabe que los aminoácidos sanguíneos y otras hormonas desempeñan papeles de control en la secreción de insulina¹.

Aminoácidos Tienen efecto de estimulación de secreción de insulina principalmente la arginina y la lisina. Los aminoácidos al ser administrados en ausencia de una elevación de la glucemia, sólo se eleva ligeramente la secreción de insulina, cuando se administran en un momento de elevación de la glucemia, pueden duplicar la secreción de insulina. Los aminoácidos potencian enérgicamente el estímulo que ejerce la glucosa sobre la secreción de insulina¹.

Hormonas gastrointestinales. Una mezcla de gastrina, secretina, colecistocinina y el péptido inhibidor gástrico, causan un aumento moderado

de la insulina. Estas hormonas son liberadas al tubo digestivo después de una ingestión de alimentos. Estas hormonas provocan un aumento "anticipador" de la insulina sanguínea en preparación para la glucosa y los aminoácidos que se absorberán de la comida¹.

Otras hormonas. El glucagón, hormona del crecimiento, cortisol y en menor grado progesterona y estrógeno, afectan la secreción de insulina. Una secreción prolongada de estas hormonas, pueden ocasionalmente, agotar las células B de los islotes de Langerhans¹.

RECEPTORES DE INSULINA .

Cuando la insulina ha entrado a la circulación, se fija mediante receptores especializados que se encuentran en las membranas de la mayoría de los tejidos⁵. Los receptores de insulina se encuentran en múltiples células en las cuales la insulina no aumenta la entrada de glucosa⁴. Se han identificado las respuestas biológicas estimuladas por estos complejos insulina-receptor en unos cuantos tejidos blanco; hígado, músculo y tejido adiposo⁵. Es decir el receptor activado es la causa de los efectos ulteriores y no la insulina¹.

El receptor es un tetrámero hecho de dos glucoproteínas alfa y dos beta como subunidades. Las subunidades alfa son extracelulares, mientras las subunidades beta forman giros al interior de la membrana celular⁴.

La insulina se fija a la subunidad alfa en la superficie externa de la célula⁵. Las porciones de las subunidades beta se autofosforilan(*figura 4*). Esto se convierte en una enzima activa, proteinasa local, y causa fosforilación de otras enzimas intracelulares. Unas enzimas se activan y otras se inactivan. La insulina en forma indirecta, dirige la maquinaria metabólica intracelular. A partir de este punto, los mecanismos moleculares son casi completamente desconocidos¹.

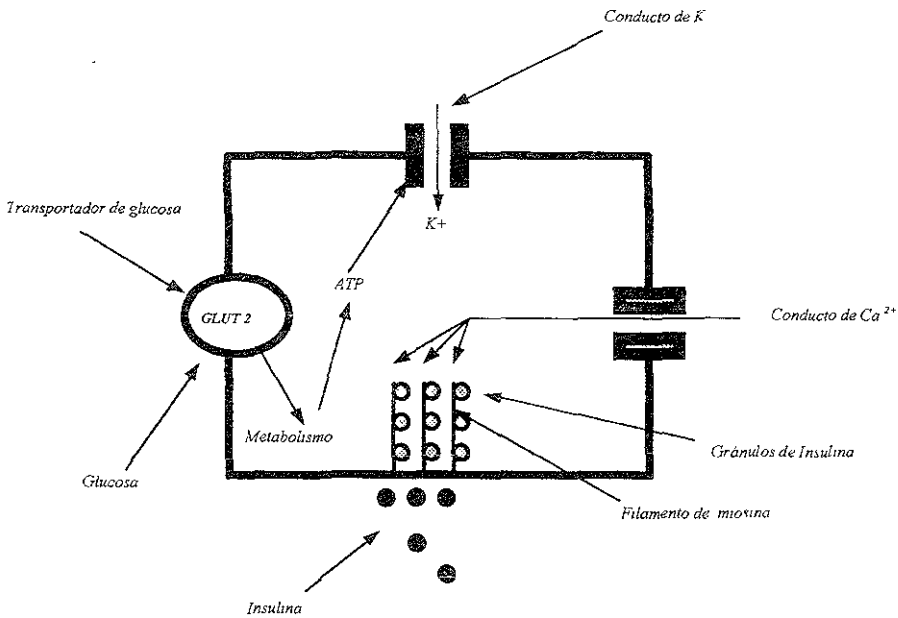


Figura 3-ESQUEMA DE LA CÉLULA B DEL PÁNCREAS.

TRANSPORTADOR	TEJIDOS	FUNCIÓN
GLUT 1 Difusión facilitada	Todos los tejidos ,especialmente ;eritrocitos, placenta, riñones, colon y encéfalo	Captación basal de glucosa ; transporte a través de la barrera hematoencefálica.
GLUT 2	Células B del páncreas, hígado, riñón, células epiteliales del intestino delgado	Regulación de la liberación de la insulina (sensor de glucosa), otros aspectos de la homeostasis de la glucosa
GLUT 3	Encéfalo , riñón , placenta, y otros tejidos	Captación en neuronas y otros tejidos
GLUT 4	Músculo, tejido adiposo y otros tejidos	Captación de glucosa medida por insulina
GLUT 5	Intestino y riñón	Absorción intestinal de fructosa y suministro dietético

Cuadro 1-TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

Por último, se internaliza el complejo insulina-receptor⁵, por endocitosis. Los complejos insulina-receptor entran en lisosomas, donde los receptores se destruyen o se reciclan⁴.

El número o la afinidad de los receptores o tal vez los dos, se alteran por la insulina y otras hormonas. En exposiciones con grandes cantidades de insulina (por ejemplo obesidad⁵), disminuye la concentración de receptores y en las exposiciones bajas aumenta la afinidad de los receptores. En la acromegalia la afinidad disminuye. En la insuficiencia suprarrenal, la afinidad de los receptores aumenta y disminuye ante el exceso de glucocorticoides⁴. El exceso de hormona de crecimiento aumenta la afinidad de los receptores⁵.

TRANSPORTACIÓN DE LA GLUCOSA.

Se han identificado cinco transportadores diferentes de glucosa, conocidos por su orden de aparición desde GLUT 1 - GLUT 5 (*cuadro 1*). Estos son proteínas que contienen de 495 - 594 aminoácidos y la afinidad de estos a la glucosa varía. Cada transportador es diferente. El GLUT 4 es transportador en músculo y tejido adiposo, es estimulado por la insulina, el GLUT 4 se mantiene en el citoplasma y cuando la célula se expone a la insulina, los transportadores se mueven con rapidez hacia la membrana celular. Al cesar el estímulo hormonal regresa al citoplasma y listo para su próxima exposición a la insulina. Al parecer los otros transportadores GLUT permanecen en la membrana celular⁴. El transporte de glucosa al interior de las células B pancreáticas, esta mediado por la GLUT 2 (*figura 3*), está a su vez esta relacionada de manera indirecta con la secreción de insulina⁵.

La difusión facilitada permite que la glucosa entre a las células; la glucosa cuando se une a un transportador cambia de forma, esto la hace soluble para difundirse a través de la bicapa fosfolipídica (esta es una membrana selectiva), transformándose posteriormente en glucosa-6-fosfato, esta hace que la concentración de glucosa en el interior de la célula

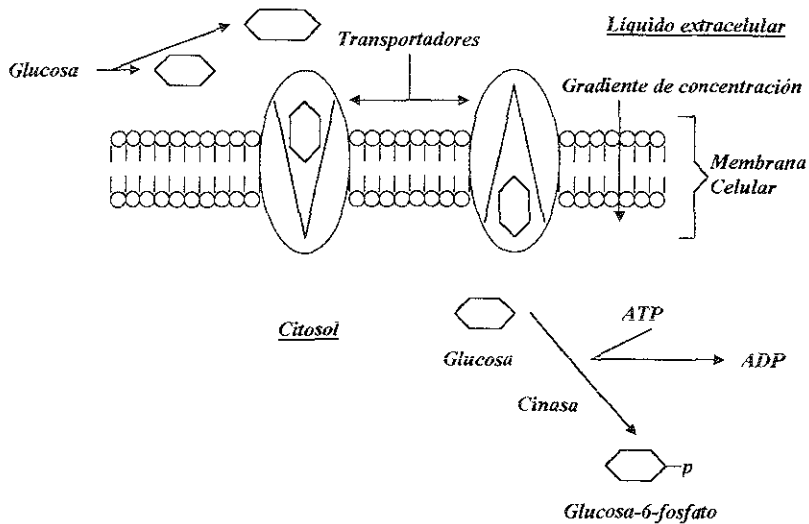


Figura 5-TRANSPORTACIÓN DE LA GLUCOSA.

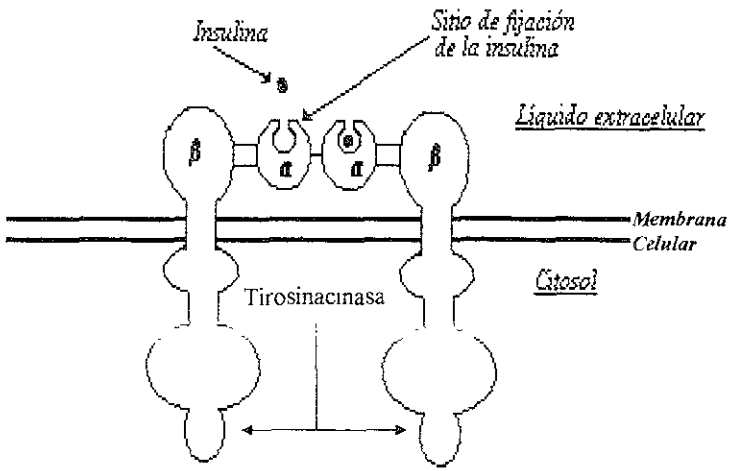


Figura 4-RECEPTOR DE INSULINA.

permanezca muy baja, esto favorece al gradiente de concentración que es favorable a la difusión facilitada al interior de la célula y no hacia el exterior(figura 5)³.

Estos mecanismos nos muestran que la difusión facilitada depende; del gradiente de concentración, del número de transportadores y de la rapidez con que se combinan el transportador y la glucosa. La insulina acelera el proceso de difusión facilitada³

LA ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE DISTINTOS TEJIDOS CORPORALES Y PROCESOS ANABÓLICOS.

La insulina causa una rápida captación, almacenamiento y utilización de la glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, especialmente por los músculos, el tejido adiposo y el hígado¹.

ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE EL HÍGADO: El hígado es el principal órgano al que llega la insulina endógena por medio de la circulación porta⁵.

En el hígado la insulina invierte la glucogenólisis⁵. Esta acción es debida a que la insulina inactiva la fosforilasa hepática, esta enzima , degrada el glucógeno hepático en glucosa^{1,5} Es decir la insulina promueve la glucogénesis, que es el almacenamiento de glucosa como glucógeno(figura1)⁵.

La mayor parte de glucosa absorbida tras una comida se almacena de forma casi inmediata en el hígado. El glucógeno que no es más que la glucosa almacenada en forma polimerizada constituye hasta un 5-6 % de la masa hepática , un total equivalente a 100 gramos de glucogéno¹ . El cuerpo puede almacenar aproximadamente 500 gramos de glucógeno , cerca del 25 % en el hígado y el 75 % en las fibras musculares esqueléticas^{3,5} . Este almacenamiento es debido a que la insulina induce la glucocinasa y la glucógeno sintetasa , esto aumenta la actividad de estas 2 enzimas. La

glucocinasa transforma la glucosa en glucosa 6 -fosfato y la glucógeno sintetasa transforma la uridina difosfato glucosa en glucógeno^{1,5}.

Cuando la cantidad de glucosa que penetra en los hepatocitos es mayor que la que se puede almacenar en forma de glucógeno y la que se utiliza para el metabolismo local de los hepatocitos, la insulina promueve la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos (lipogénesis) Estos ácidos grasos son empaquetados en forma de triglicéido en las lipoproteínas de muy baja densidad, y son transportadas de esta forma en el torrente sanguíneo hacia el tejido adiposo¹.

Este glucógeno almacenado es una fuente principal de glucosa para ser liberada en sangre, este glucógeno hepático puede proporcionar glucosa durante unas cuatro horas³.

La insulina inhibe las enzimas glucogénicas; incluyendo a la piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinasa, fructosa bisfosfatasa y glucosa 6-fosfatasa . Esto disminuye el catabolismo proteínico⁵

ACCIÓN DE LA INSULINA EN EL MÚSCULO. La mayor parte del día el tejido muscular no depende de la glucosa para obtener su energía sino de los ácidos grasos. El músculo en reposo sólo es ligeramente permeable a la glucosa, excepto cuando es estimulado por la insulina¹.

El músculo cuando esta en una etapa de ejercicio moderado o intenso los músculos utilizan grandes cantidades de glucosa y la alta concentración de glucosa en sangre es elevada, el páncreas secreta insulina. La insulina favorece un transporte rápido de glucosa al interior de las células musculares Así que se utiliza glucosa con preferencia sobre los ácidos grasos¹ Normalmente la célula muscular es ligeramente permeable a la glucosa, pero a la estimulación de la insulina sobre los transportadores GLUT 4, aumenta el transporte de glucosa en la célula muscular^{1,5}.

La insulina promueve la glucogénesis en el músculo, cuando se excede la cantidad de glucosa que entra a las células musculares sobre la

glucosa que se utiliza, la glucosa se almacena en forma de glucógeno muscular¹, esto es al inducir la acción de la glucogenosintetasa. El glucógeno muscular tiene un total almacenado de 500-600 grs en un varón con un peso de 70 Kgrs⁵. Este glucógeno almacenado podrá ser empleado más tarde como fuente de energía en el músculo¹

La insulina también promueve la síntesis de proteínas en los tejidos y no solamente de hidratos de carbono. En el músculo estimula el transporte de aminoácidos (valina, leucina, isoleucina, tirosina y fenilalanina); esta actividad la comparte con la hormona del crecimiento, aumenta la traducción de ARN mensajero, promoviendo la formación de proteínas, favoreciendo así la actividad ribosómica^{1,5}. La insulina inhibe el catabolismo proteico, disminuyendo la liberación de aminoácidos por las células, especialmente musculares¹

ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE EL TEJIDO ADIPOSEO. Cuando se ingieren más hidratos de carbono de los que se utilizan como suministro de energía, esto brinda un sustrato para la síntesis de grasa. Esta lipogénesis se desarrolla en el hígado; cuando se ha llevado al máximo el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno, esta glucosa se comienza a desdoblar en piruvato se transforma en Acetil-Coa, el precursor de ácidos grasos como los triglicéridos, que son liberados al torrente sanguíneo en el transporte mediado por lipoproteínas¹.

La insulina reduce los ácidos grasos libres circulantes y favorece la reserva de triacilglicéridos en los adipocitos a través de tres mecanismos principales:

1)Inducción de la lipasa de lipoproteína, la cual hidroliza activamente a los triacilglicéridos de las lipoproteínas circulantes (provenientes del hígado)⁵.

2)Transporte de glucosa dentro de las células del tejido adiposo (mediado por la GLUT 4) para generar alfa-glicerolfosfato como producto

metabólico, el cual permite la esterificación de los ácidos grasos suministrados por la hidrólisis de lipoproteínas. Esta molécula de glicerolfosfato sirve para suministrar glicerol, este se combina con los ácidos grasos para formar los triglicéridos, esta es la forma de almacenamiento de los adipocitos⁵.

3) Reducción de la lipólisis intracelular de los triacilglicéridos almacenados mediante inhibición de la lipasa intracelular. Por tanto, está inhibida la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo a la sangre circulante⁵.

DEGRADACIÓN DE LA INSULINA.

El hígado y los riñones son los principales órganos que eliminan la insulina de la circulación, presumiblemente mediante la hidrólisis de los puentes disulfuro entre las cadenas A y B por la acción de la glutatión insulina transhidrogenasa (insulinasa). Después de la hidrólisis de los puentes disulfuro, se origina una degradación por proteólisis. El hígado normalmente elimina de la sangre aproximadamente 60 % de la insulina liberada por el páncreas. La vida media de la insulina circulante es de 3-5 minutos⁵.

GLUCAGÓN

QUÍMICA.

El glucagón es otro péptido producido por el páncreas (islotos de Langerhans). El glucagón es realizado y secretado por las células A. El glucagón consta de una cadena de 29 aminoácidos⁶.

SECRECIÓN.

El glucagón es realizado por las células A en respuesta a la hipoglucemia, aminoácidos y agonistas α -adrenergicos. El glucagón es inhibido por la hiperglucemia y la insulina⁶.

Hipoglucemia. En la hipoglucemia se secretan grandes cantidades de glucagón; este aumenta llamativamente la producción de glucosa por el hígado y de esta forma desempeña la importante función de corregir la hipoglucemia¹

El glucagón puede elevar la concentración de glucosa unos 20 mg/dL de sangre en unos 20 minutos. Esta acción es la que le da el nombre de hormona hiperglucémica¹

Aminoácidos. Concentraciones elevadas de aminoácidos estimulan la secreción de glucagón¹.

Esta secreción del glucagón por los aminoácidos, es para promover la conversión rápida de los aminoácidos en glucosa , haciendo que los tejidos dispongan de glucosa¹.

Ejercicio En el ejercicio extenuante la concentración sanguínea de glucagón con frecuencia aumenta cuatro o cinco veces. El efecto beneficioso de esta secreción de glucagón es evitar una caída en la glucemia. Además que durante el ejercicio se aumentan los aminoácidos circulantes¹.

Hiperglucemia. La elevación de la glucemia es el factor más potente de regulación de la secreción de glucagón. Este efecto de la glucemia sobre la secreción de glucagón es exactamente el opuesto de la glucemia sobre la secreción de insulina¹.

ACCIONES DEL GLUCAGÓN SOBRE LOS TEJIDOS

El glucagón actúa sobre receptores, estos están localizados en las membranas de las células blanco. Estos receptores del glucagón están conectados a una proteína G_s y estimula el incremento de 3',5'adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMP_c)⁸

HÍGADO, Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa es¹:

I -Degradación del glucógeno hepático (glucogenólisis)¹

1) Glucogenólisis hepática (*figura 1*)

a) El glucagón activa la adenilciclase en la membrana del hepatocito

b) Esta reacción lleva a la formación de monofosfato de adenosina cíclico

c) Este activa la proteína reguladora de la proteincinasa.

d) La proteincinasa es activada.

e) Que activa la cinasa de fosforilasa b

f) Esta convierte la fosforilasa b en fosforilasa a.

g) Esta promueve la degradación del glucógeno en glucosa-1-fosfato

h) Esta glucosa-1-fosfato posteriormente es desfosforilada, y la glucosa se libera desde los hepatocitos al torrente sanguíneo.

La infusión de glucagón durante unas 4 horas puede llegar a provocar una glucogenólisis hepática tan intensa que todos los depósitos hepáticos de glucógeno se agoten¹.

II -Aumento de la gluconeogénesis en el hígado⁶

Cuando el glucógeno hepático se ha agotado bajo la influencia del glucagón, la infusión constante provoca hiperglucemia. Este efecto es porque el glucagón aumenta la tasa de captación de aminoácidos por los hepatocitos y después muchos de estos a glucosa por la vía de gluconeogénesis. esto se logra por la activación de muchas enzimas que cooperan en el transporte de aminoácidos y su paso a la vía de la gluconeogénesis, especialmente la activación del sistema enzimático de conversión del piruvato en fosfoenolpiruvato, un paso limitador de la gluconeogénesis

ADIPOCITOS. En el tejido adiposo, la hormona acelera el catabolismo de los triglicéridos; esto es porque el glucagón activa la lipasa del adipocito, esto resulta en ácidos grasos libres en la sangre, para que los sistemas de producción de energía dispongan de mayores cantidades de ácidos

grasos^{6,1}. También inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado, lo que evita que el hígado extraiga ácidos grasos de la sangre¹.

SOMATOSTATINA

La somatostatina es un polipéptido que está formado por 14 aminoácidos, y es secretada por las células D de los islotes de Langerhans. Tiene una vida media muy corta de solo 3 minutos¹.

SECRECIÓN¹

La secreción de la somatostatina es estimulada por:

- 1) Aumento de la glucemia.
- 2) Aumento de aminoácidos.
- 3) Aumento de ácidos grasos.

4) Concentraciones elevadas de varias hormonas gastrointestinales liberadas por el tubo digestivo superior en respuesta a la toma de alimentos.

EFFECTOS DE LA SOMATOSTATINA¹

1) Actúa localmente en los islotes de Langerhans disminuyendo tanto la secreción de insulina como la del glucagón.

2) La insulina disminuye la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.

3) La somatostatina disminuye tanto la secreción como la absorción en el tubo digestivo.

Todas estas acciones ayudan a que los alimentos sean usados adecuadamente por el organismo.

Esta somatostatina es la misma que la hormona inhibidora de la hormona del crecimiento, que se secreta en el hipotálamo y suprime la secreción de hormona del crecimiento por la adenohipófisis. Esta somatostatina también es conocida como hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH)³.

LA INSULINA Y EL GLUCAGÓN EN EL ESTADO ABSORTIVO Y POSTABSORTIVO.

Las reacciones metabólicas se dan en un estado absortivo (postingesta), los nutrientes se están absorbiendo en el tracto GI y pasan al sistema cardiovascular y la glucosa se encuentra disponible para síntesis de ATP y en el estado postabsortivo(ayuno); la absorción ya ha finalizado y las necesidades energéticas del organismo deben de satisfacerse con los nutrientes presentes en el organismo. Las hormonas son reguladoras esenciales en cada estado³

La comida requiere en promedio de 4 horas para que la absorción sea completa y dado que lo habitual son unas tres comidas al día, nuestro organismo se encuentra en un estado absortivo por 12 horas y las otras 12 horas; al final de la mañana, al final de la tarde y durante la noche, transcurren en un estado postabsortivo³.

ESTADO ABSORTIVO.

1)En el hígado se desarrolla la glucogénesis y glucogenólisis de la glucosa; para formar energía(una pequeña proporción), para formar ácidos grasos y estos ser llevados por lipoproteínas al tejido adiposo. Los aminoácidos absorbidos que entran a los hepatocitos son desaminados a hidratos de carbono para formar ATP, glucosa, ácidos grasos o proteínas plasmáticas¹

2)En el tejido adiposo se almacenan triglicéridos a partir de los quilomicrones, lipoproteínas, o de glucosa^{5,1}.

3)En el tejido muscular se almacena glucógeno, de la glucosa absorbida y los aminoácidos no atrapados por los hepatocitos, se utilizan para la síntesis de proteínas¹

En este estado absortivo varias hormonas actúan como la insulina y otras como la HG, las hormonas tiroideas(T₃ y T₄), etc³

ESTADO POSTABSORTIVO.

En este estado se trata de mantener la glucosa sanguínea en un nivel de 70-120mg/dl. Las células captan glucosa, pero no se absorbe en el tracto GI. Este mantenimiento es importante para el SN^{1,3}.

La glucemia se mantiene por 2 formas principalmente moléculas de glucosa y mediante reacciones de ahorro de glucosa, como la utilización de triglicéridos o posiblemente proteínas para sintetizar ATP³.

La principal fuente de glucosa es el glucógeno hepático, por medio de la glucogenólisis se forma glucosa que es liberada al torrente sanguíneo^{3,1}

La segunda fuente de glucosa es el glicerol, resultado de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo. Aunque la mayoría de las células pueden oxidar ácidos grasos e incorporarlo al ciclo de Krebs³.

La tercera fuente es el glucógeno muscular en un periodo de ejercicio intenso, se produce ácido láctico resultado de la glucólisis anaeróbica y este ácido láctico es liberado al torrente sanguíneo, para posteriormente ser transformado en el hígado en glucosa y ser liberada a la sangre³.

La cuarta fuente de glucosa son las proteínas tisulares, principalmente de los músculos esqueléticos, estos aminoácidos sirven para formar glucosa por el proceso de gluconeogénesis en el hígado. En el ayuno los aminoácidos musculares se usan para formar glucosa cuando el glucógeno hepático y los triglicéridos del tejido adiposo se han agotado^{1,3}.

Es decir en este estado postabsortivo se lleva a cabo grandes ajustes; el sistema nervioso sigue usando glucosa de la sangre, los demás tejidos reducen su oxidación de glucosa y utilizan ácidos grasos como fuente de ATP(los liberados por los adipocitos)^{1,3}.

En este estado postabsortivo la hormona que tiene mas efecto en todos estos procesos metabólicos es el glucagón³

CAPITULO II. EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA (DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2)

La diabetes es considerada como uno de los principales retos de salud pública de este milenio y una de las enfermedades no transmisibles más comunes a nivel mundial, afecta el 46 % de la población adulta total(151 millones de personas)⁷

La diabetes tipo 1, afecta a 5.3 millones de personas en el mundo, y 7.4 % de estos son niños⁷

La diabetes tipo 2 constituye entre un 85 % y un 95 % de todos los tipos de diabetes en los países desarrollados, y esta cifra se continua elevando. Aunque suele diagnosticarse después de los 40 años, en las ultimas fechas su incidencia y prevalencia, aumenta en la población infantil⁷.

Los avances en el conocimiento de la diabetes han sufrido serias modificaciones en años recientes, desde el punto de vista odontológico se debe hacer un esfuerzo para introducir esta información en el manejo de los pacientes dentales con alguna alteración diabética⁸.

La diabetes mellitus (DM), es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia persistente, debida a un deterioro en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, resultado de un defecto en la secreción y/o acción de la insulina⁹ Este padecimiento crónico requiere de un trabajo multidisciplinario continuo, en el cual intervienen; médicos cirujanos, endocrinólogos, nefrólogos, cardiólogos, nutriólogos, neurólogos, oftalmólogos, cirujanos dentistas,etc¹⁰.

En los conceptos actuales ya no se habla necesariamente de diabetes mellitus sino de estados con "hiperglucemia", de manera sostenida o temporal. Entre los factores etiológicos que se involucran en la actualidad son, genéticos, inmunológicos, y ambientales(*cuadro 2*)⁸.

Entre los factores ambientales son obesidad, un estilo de vida sedentaria, predisponen a una resistencia a la insulina y diabetes tipo 2¹¹.

Los genes candidatos que predisponen a diabetes tipo 2. son genes que regulan la lipólisis, la lipasa de lipoproteína, genes encargados de la síntesis de glucógeno muscular, los que se encargan de la cascada de las señales de la insulina, etc. Existe resistencia a la insulina de tipo fenotípico en individuos México-americanos. En grupos familiares existe una actuación cromosómica en la baja secreción de insulina, predisponiendo a una diabetes tipo 1¹¹

Los factores como; obesidad abdominal, hipertensión, altos índices de triglicéridos, bajas cifras de HDL, resistencia a la insulina (síndrome X), la organización mundial del corazón (WHO), los considera como el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico^{12,11}

En los factores de riesgo se incluyen aspectos como historia familiar, edad de 45 años en adelante, obesidad con más del 20% de sobrepeso, falta de ejercicio, pertenecer a grupos étnicos mayoritariamente caucásicos, afro-americanos, hispanos, nativos americanos y asiáticos, antecedentes de partos con peso del producto mayor a 4Kgs, hipertensión arterial (HTA) arriba de 140/90 mm Hg, niveles elevados de colesterol/triglicéridos y enfermedades de tipo autoinmune especialmente tiroides¹⁰.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.

La diabetes mellitus (DM), se clasificaba por criterios terapéuticos y etiológicos. El National Diabetes Data Group (NDDG) propuso una revisión a la clasificación, esta fue revisada por expertos patrocinados por la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), editado en 1996 y revisado en junio de 1997^{10,13}. En este reporte se proponen una nueva clasificación, empezando por 2 tipos principales de diabetes. Los nombres oficiales son "diabetes tipo 1" y "diabetes tipo 2" (usando números

arábigos), de esta manera queda abandonado el uso de los nombres; IDDM (DMID) y NIDDM (DMNID), respectivamente¹³.

Esta clasificación utiliza el criterio clínico; como la presencia o no de CAD y otros criterios auxiliares de formas patogénicas específicas como la edad, obesidad, secreción de insulina endógena (concentraciones plasmáticas), respuesta a las sulfoniloureas, asociación a Ag HLA-D específicos, fenotipos, genes, cromosoma 6, Ac para células de los islotes pancreáticos. Pero lo importante no es la clasificación del paciente sino la patogénesis¹⁰.

I. Tipo 1

Esta abarca la gran mayoría de casos asociados con una deficiencia absoluta de insulina por destrucción primaria de células B y propensos a CAD los cuales se relacionan con procesos autoinmunes o de etiología desconocida¹⁰.

a) Mediada por procesos inmunes y Ac (antes DMID o juvenil y se asocia a otras enfermedades autoinmunes como Grave's, Hashimoto, Addison, vitíligo y anemia perniciosa)¹⁰

b) Idiopática (insulinopenia permanente s/ evidencia proceso autoinmune)¹⁰

II. Tipo 2

Resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina o defecto secretor (Antes DMNID o del adulto). Se desconoce etiología específica pero hay una fuerte predisposición genética, no se asocia a procesos autoinmunes. Asociada a obesidad o distribución abdominal de grasa. Puede haber CAD ocasional o raramente espontánea por estrés o enfermedad infecciosa. Usualmente su diagnóstico pasa desapercibido por la benevolencia de sus síntomas. Existen niveles plasmáticos de insulina normales o incluso elevados¹⁰

III. Diabetes asociada con otras condiciones específicas o síndromes

Hiperglucemia que ocurre como resultado de otras enfermedades, trastornos pancreáticos, asociado a medicamentos o químicos, endocrinopatías, desórdenes de los receptores insulínicos, infecciones u otros síndromes genéticamente asociados¹⁰.

IV Daño en la tolerancia a la glucosa (IG) y en la glucosa en ayunas (IGA).

Estado metabólico intermedio entre la homeostasis de glucosa normal y diabetes. No se consideran totalmente como entidades patológicas por sí mismas pero si factores de riesgo para DM y enfermedades CV(*cuadro3*)¹⁰

V. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

En el embarazo existen cambios metabólicos, que pueden ayudar a que se presente una resistencia a la insulina, esta para ser compensada se desarrolla una hiperinsulinemia. A las mujeres embarazadas, con una buena reserva de células B del páncreas pueden presentar; episodios de resistencia a la insulina y episodios de tolerancia a la glucosa. Las mujeres embarazadas con una limitada reserva de células B del páncreas, tienen una capacidad limitada para compensar la resistencia a la insulina durante el embarazo¹⁴.

El monitoreo de la paciente con una DMG previa, es indispensable. Ya que las mujeres con células B del páncreas con disfunción y/o con reserva limitada de estas células, además del peso ganado, favorecen a estados hiperglucémicos o una diabetes tipo 2¹⁴.

Podemos definir a la DMG, como algún grado de "intolerancia" a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo, la cual puede ser pasajera o exacerbar una DM oculta¹⁰.

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE DIABETES.

Para poder hacer un buen diagnóstico de DM se debe realizar una historia clínica rigurosa. Cuando se presenten las características clínicas,

- A) Autoinmunes (Auto-Ac Vs células B del páncreas, Enf. Graves, Tiroiditis de Hashimoto)
- b) Genéticos (Dism. secreción/efectividad insulina)
- c) Secundaria a enf. pancreática (malnutrición, trauma, infección y alcoholismo).
- d) Asociada a enf. Endocrinas (cushing, acromegalia, feocromocitoma, aldosteronismo).
- e) Ambientales (virus Cosackie B, adenovirus, parotiditis, citomegaliovirus y rubéola).
- f) Fármacos (vacor, ácido nicotínico, antagonistas β -adrenérgicos, dilantín. Hormona tiroidea, diazóxido, tiacidas, alfa-interferón, pentamidina y glucocorticoides.
- g) Otros (embarazo e idiopático).

Cuadro 2-FACTORES ETIOLÓGICOS DE DM.

Tipo de prueba	Cifras en mg/dL	Interpretación
a) Glucosa rápida en plasma	= δ < 110	Glucosa en ayunas normal
b) Glucosa dos horas pospradial	= δ <140	Tolerancia normal a la glucosa
a) Glucosa rápida en plasma	= δ >110 pero <126	Intolerancia a la glucosa en ayunas
b) Glucosa dos horas pospradial	= δ >140 pero <200	Intolerancia a la glucosa
a) Glucosa rápida en plasma	= δ > 126	Dx presuntivo de DM por confirmar
b) Glucosa dos horas pospradial	= δ <200	Dx presuntivo de DM por confirmar

Cuadro 3-CIFRAS DE GLUCOSA EN SANGRE.

signos y síntomas de DM en el paciente. Es necesario complementar esta historia clínica con exámenes de laboratorio¹⁰.

Estudios de laboratorio para Dx presuntivo de DM(*cuadro 3*):^{10,13}

a)Glucosa rápida en plasma; este estudio se interpreta para un Dx presuntivo de DM, cuando las cifras son iguales o mayores a 126 mg/dL.

b)Glucosa dos horas posprandial; este estudio se interpreta para un Dx presuntivo de DM, cuando las cifras son iguales o mayores a 200 mg/dL.

VIGILANCIA Y MONITOREO DEL PACIENTE CON DM^{10,13}

La vigilancia y monitoreo del paciente diabético esta encaminado a, examen físico trimestral y a exámenes de laboratorio:

1)Peso, T.A y sintomatología sugerente.

2)Fondoscopia.

3)Exámenes de laboratorio:

a)Exámenes de glucosa en ayunas y dos horas posprandial, con cinta reactiva En el paciente con diabetes tipo 1, diario o 2 veces por semana; en el paciente con diabetes tipo 2, semanalmente

b)Cuerpos cetónicos en orina(tiras reactivas), cifras mayores a 125 mg en el día implica acidosis metabólica.

d) Perfil de lípidos anual(mediante prueba rápida en suero). Colesterol LDL < 130 mg/dL en adultos; HDL > 35mg/dL hombres y > 45mg/dL en mujeres, triglicéridos cifras iguales o menores a 200 mg/dL .

e)General de orina(una vez por año), se toman en cuenta cifras de glucosa, cetonas, proteínas,etc.

f)Hemoglobina glucosilada(GHb, HbA_{1c}), depende de la concentración de glucosa sanguínea y la duración de sobrevivencia del eritrocito¹⁵, esta prueba no es recomendada para el diagnostico de diabetes, su utilidad es para monitoreo del tratamiento en el paciente diabético y toma de decisiones en la terapia en base a este examen. Este examen esta indicado 1-2 veces al año y de manera trimestral en el paciente con cambios de tratamiento o mal

controlado: cifras del 5-9 % se considera normal(no diabético), cifras del 7 % es lo recomendado por ADA para interpretar un excelente control médico-paciente, cifras del 9-12 % dan muestra de un descontrol¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

DIABETES TIPO 1.

La diabetes no tratada o no controlada, provoca un efecto de deshidratación de las células de los tejidos. Esto es porque la glucosa no se difunde a través de la membrana celular, lo cual lleva a un aumento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares, provocando una transferencia osmótica de agua al exterior de las células. Además la glucosa, tiene un efecto deshidratante, al perderse glucosa en la orina (glucosuria) origina una diuresis osmótica, ya que por efecto osmótico de la glucosa en los túbulos renales disminuye la reabsorción tubular de líquido. Todo este conjunto de procesos fisiológicos lleva a; pérdida masiva de líquido en la orina(poliuria), llevando a una deshidratación compensatoria del líquido intracelular y extracelular. Esta deshidratación provoca que el paciente beba agua en cantidad excesiva(polidipsia). El paciente, puede presentar síntomas de *deshidratación, incluyendo mareos, desmayos posturales(sincope) y cefalea*^{16,1}.

La alteración del metabolismo de los carbohidratos, la falta de difusión de la glucosa a través de la membrana celular, lleva a que las células consumen ácidos grasos, como fuente de energía y precursores de glucosa, para consumo por el sistema nervioso. Este consumo excesivo de ácidos grasos provoca una acidosis metabólica, por aumento de cetoácidos, disminución de sodio y aumento de hidrogeniones extracelulares. Estos cetoácidos se convierten en acetona, la cual se vaporiza al aire espirado, provocando un olor a acetona en el aliento. Esta acidosis provoca una

respiración rápida y profunda conocida como *respiración de Kussmaul*, también se presentan otras características como *obnubilación de la conciencia o coma, somnolencia, hambre de aire, náuseas y vómitos*. Todas las manifestaciones clínicas, mencionadas con anterioridad, son características de una cetoacidosis diabética(CAD)^{1,3,16,9}.

El paciente diabético debido a esta alteración del metabolismo, de carbohidratos, grasas y proteínas, lo lleva a comer en exceso(polifagia). Aunque el paciente diabético tipo 1, presenta letargo, pérdida gradual y progresiva de peso. Algunos pacientes con un comienzo insidioso, manifiestan *falta de crecimiento*, aumento de peso y un desarrollo normal^{16,9}.

El paciente también es susceptible a infecciones oportunistas, como *moniliasis vulvovaginal*, aunque con menor frecuencia su contraparte masculina, la *balanitis*¹⁶

TIPO 2.

La *poliuria, polidipsia y polifagia*, también son comunes en la diabetes tipo 2. En estos pacientes se presentan signos de deshidratación de la piel, manifestada como *sequedad de la piel, prurito, y sequedad de la boca*. Existen infecciones cutáneas, principalmente genitales exteriores, como la *vaginitis y balanitis* por *monilias*¹⁶.

En general el paciente con *diabetes tipo 2* es *obeso*, esta obesidad a veces es centrípeta con pániculos adiposos supraclaviculares, que le dan un aspecto de enfermedad de cushing. Este aspecto es considerado como un aspecto *seudocushingoide de la diabetes*. La mayor obesidad se presenta en la parte superior del abdomen (relación aumentada entre la cintura y las caderas), factor de riesgo de diabetes, particularmente en mujeres¹⁶.

Es menos común el CAD, en el paciente con diabetes tipo 2, también son poco comunes otras alteraciones como *mononeuropatía*(parálisis del tercer o el sexto par craneano) o una *neuropatía periférica* con parestesia en las piernas y los pies. Todavía es más rara la *retinopatía* y la *nefropatía*

aunque estas condiciones son en casos de diabetes con un desarrollo de diez años¹⁶.

Pero frecuentemente el paciente diabético tipo 2 es asintomático o sus manifestaciones clínicas son poco notables. Por esta razón el comité experto del ADA considera de 7-8 millones (40-50 %) de personas en los Estados Unidos no están diagnosticadas. El ADA recomienda, para un diagnóstico presuntivo de DM, un examen de FDG con cifras mayores de 126 mg/dL^{10,16,13}.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES

AGUDAS

CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD). Está es una complicación médica en el paciente diabético es el resultado de una diabetes no controlada y puede ser signo de presentación inicial de diabetes tipo 1. La CAD es común en los pacientes tipo 1, pero de muy rara presentación en el paciente con diabetes tipo 2¹⁶.

La CAD es el resultado de la deficiencia de insulina (esta puede ser virtualmente absoluta). Al ocurrir esta deficiencia de insulina, las células del cuerpo son incapaces de utilizar la glucosa. El cuerpo para compensar este estado de inanición relativa activa los mecanismos contrarreguladores para producir mayor cantidad de glucosa, esto provoca hiperglucemia y combustibles alternativos como cetoácidos y ácidos grasos. Al aumentar estas hormonas contrarreguladoras y el medio metabólico alterado, se presenta una resistencia relativa a la insulina y contribuye al desarrollo de la CAD y al empeoramiento de la acidosis y la hiperglucemia^{16,1}.

El paciente suele referir síntomas de poliuria, polidipsia, nocturia, fatiga y pérdida de peso a pesar del aumento del apetito. Estos síntomas suelen aparecer posterior a una infección viral u otra condición

estresante. En el momento de la presentación, el paciente puede referir mareos y dolor abdominal¹⁶

El paciente al examen físico durante una CAD, presenta signos de deplección del volumen (hipertensión, ortostatismo, taquicardia, sequedad de las mucosas, volumen urinario disminuido), respiración de Kussmaul, olor a acetona en el aliento, dolor a la palpación en el abdomen¹⁶

El paciente a los estudios de laboratorio presenta hiperglucemia, FDG igual o mayor a 250mg/dL, un pH sérico menor de 7.3, el bicarbonato sérico es inferior a 15 meq/L¹⁶.

Esta condición clínica del paciente diabético, es potencialmente letal¹⁶

COMA HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO (CHHNC). Este estado es el resultado de una diabetes no controlada, se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, con antecedentes de diabetes tipo 2 o una tolerancia a la glucosa alterada¹⁶.

El CHHNC es el resultado de una deficiencia virtualmente absoluta de la insulina. A esta deficiencia el organismo activa mecanismos contrarreguladores, estos mecanismos están mediados por hormonas como la adrenalina, noradrenalina, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento¹⁶.

El paciente presenta hiperglucemia severa, hiperosmolaridad, deshidratación y ausencia de una cetoacidosis significativa¹⁶.

Esta complicación aguda de la diabetes es potencialmente letal¹⁶

HIPOGLUCEMIA. Es una de las complicaciones agudas más frecuentes en el paciente con diabetes mellitus controlada. Es más frecuente en pacientes con tratamiento con insulina, que con hipoglucemiantes orales. Es originada por retardo en la toma de un alimento, ejercicio físico inusual o de dosis demasiado grandes de insulina o de hipoglucemiantes orales. Estas sobredosis se presentan en pacientes que intentan un control estricto de su glucosa⁵.

La glucosa es esencial para el sistema nervioso central¹. Las manifestaciones principales de la función alterada del sistema nervioso central, son confusión mental, conducta grotesca y por último, coma. Existen signos de hiperactividad autónoma, tanto simpática (taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblores) como parasimpática (náusea y hambre), que se prolongan a convulsiones y coma sino se tratan⁵.

CRÓNICAS

Sabemos que la diabetes es un desorden metabólico, de grasas, proteínas y carbohidratos, que presenta una hiperglucemia. El nivel crónico de la hiperglucemia es uno de los factores predisponentes y asociado con las complicaciones de la diabetes¹⁷.

El paciente con hiperglucemia desarrolla una glucosilación del colágeno de la membrana basal, cambios en el óxido nítrico¹⁷, alteraciones en la contracción y respuesta hormonal del músculo liso vascular, alteración en la permeabilidad vascular¹⁴.

Además hay acumulo de sorbitol en el tejido neural, esto provoca cambios de los gradientes osmóticos. En la neuropatía hay generación en los nervios por problemas vasculares (por una isquemia del tejido)¹⁷.

El paciente con hiperglucemia presenta aterosclerosis, esta es una complicación frecuente en el paciente con diabetes tipo 2¹⁸.

Esta aterosclerosis es por la hiperglucemia y la dislipidemia, la dislipidemia consiste en la elevación de los niveles de triglicéridos, una disminución de HDL y un incremento de LDL. Las LDL son más aterogénicas en individuos con diabetes, las LDL son modificadas por la glucosilación y la oxidación. Además por afinidad de la pared arterial y disfunción endotelial¹⁸.

Podemos decir que las complicaciones a larga-data, en el paciente con hiperglucemia son de tipo microvascular (microangiopatía) como, retinopatía, nefropatía y neuropatía, además del riesgo de enfermedades cardiovasculares y las de tipo macrovascular (macroangiopatía), lo cual

favorece a realizar amputaciones de los miembros en el paciente diabético^{7,13,17}.

Aunque con la tecnología de hoy, los niveles de glucemia no se pueden normalizar completamente¹⁷. Es importante una terapia intensiva en el paciente diabético, con un meticuloso control y prolongación de la "euglucemia"¹³. Ya que esto reduce el progreso de las complicaciones aproximadamente en un 50%¹⁷. Entre estas medidas están la modificación en el estilo de vida, modificación de la dieta, incremento en la actividad física y dejar de fumar, que es uno de los factores de riesgo, para padecer enfermedades cardiovasculares¹⁸.

RETINOPATÍA. Los hallazgos clínicos de una patología retiniana temprana son los cambios del transfondo que consisten en microaneurismas, hemorragias y exudados¹⁶.

El síntoma primario de una retinopatía es una disminución de la visión, pero el paciente no toma en cuenta este deterioro temprano de la visión y acude al médico cuando existe un daño significativo¹⁶.

La neovascularización y la formación de tejido fibroso se presentan en una fase proliferativa. Durante esta etapa se presentan cambios agudos debido a una hemorragia hacia el vítreo o el desprendimiento de la retina y la visión se encuentra en riesgo. Los pacientes se percatan de esto ya que experimentan pérdida de la visión o ven sangre¹⁶.

NEFROPATÍA. Esta condición médica en estadios tempranos es totalmente asintomática. En procesos con duración de meses a años con proteinuria, el paciente desarrolla un síndrome nefrótico con proteinuria masiva, hipoalbuminemia y la aparición de edema¹⁶.

La hipertensión arterial es un factor de predisponencia en la nefropatía o a la inversa una hipertensión arterial puede ser una manifestación clínica de la nefropatía diabética¹⁶.

En estudios de laboratorio es distintiva la proteinuria. Con el tiempo hay una disminución en la filtración glomerular, lo cual provoca un incremento en el nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica¹⁶.

NEUROPATÍA. Esta puede ser asintomática o manifestarse como:

-**Mononeuropatía** o **mononeuropatía múltiple.** Está involucrado un solo nervio o varios troncos específicos. El paciente puede referir problemas visuales debido a la parálisis del III o VI pares craneanos. Si la neuropatía involucra el nervio peroneo o al nervio cubital, el pie caído o la muñeca caída pueden ser reconocidos por el paciente (por ejem. al ya no poder tomar una taza con la mano)¹⁶.

-Es común la **polineuropatía periférica simétrica** Afectando nervios motores y sensoriales. El paciente refiere parestesia de pies y las piernas (el paciente lo puede considerar como alteración circulatoria). En otros casos la neuropatía causa un dolor extremo¹⁶.

-La neuropatía autonómica es la más devastante. Los síntomas son, impotencia, eyaculación retrógrada, alteración intestinal baja (constipación es más frecuente que la diarrea). La debilidad muscular, la pérdida de la sensación propioceptiva, sumadas a una alteración visual, desencadenan un estado de incapacidad del paciente. En los pies hay pérdida de la estructura ósea normal, pérdida de sensación que evita que el paciente perciba ampollas, cortes y heridas punzantes, permitiendo infecciones y gangrena (complicaciones del pie diabético insensible)¹⁶.

COMPLICACIONES BUCODENTALES EN EL PACIENTE DIABÉTICO.

El paciente diabético presenta múltiples complicaciones orales, estas se encuentran relacionadas con la hiperglucemia presente en estos pacientes¹⁹

La *hiposalivación* esta presente en el paciente diabético. Las glándulas salivales se distinguen por el alto consumo energético requerido en la producción salival, de tal manera que la diabetes sin tratamiento o mal

manejada, la secreción de saliva puede disminuir. El diabético tipo 1, al presentar poliuria, agrava las dificultades de formación salival por falta del agua que se pierde por vía renal. El diabético tipo 2, también es sensible a la hiposalivación. La ausencia salival producirá irritación de las mucosas al privarlas del efecto lubricante dado por el contenido de mucinas, presentando el paciente *quelitis angular y fisuramiento lingual* por la misma razón. La falta de hiposalivación dificulta la formación del bolo alimenticio y la captación de los sabores (*disgeusia*)⁸.

Existe sialosis diabética es un efecto bien documentado, incluye el agrandamiento unilateral o bilateral de las glándulas parótidas, este cambio no está necesariamente relacionado con hiposalivación. La infección retrograda de las glándulas parótidas en el diabético es posible por efecto secundario de hiposalivación, deshidratación y sensibilidad infecciosa; las bacterias pueden ascender (retrogradamente) por los conductos secretores, pues no son barridas mecánicamente por disminución o ausencia salival⁹.

La *caries dental* en el paciente diabético es favorecida por la hiposalivación y mala higiene. La saliva tiene un efecto mecánico de barrido microbiano y residuos alimenticios (autoclisis), provee protección antimicrobiana por parte de las enzimas y anticuerpos que usualmente transporta, mantiene el pH. Por lo anteriormente mencionado, el paciente desarrolla una mayor formación de placa dentobacteriana, que desmineraliza el esmalte dental provocando caries. La saliva lleva minerales y compuestos iónicos, la carencia de estos afecta la superficie adamantina, exponiéndola a ser estructuralmente más frágil y sensible a la caries, que se desarrolla con cambios en el pH y formación de placa dentobacteriana^{8,19}.

En la diabetes se encuentra un incremento en la prevalencia y severidad de la *enfermedad periodontal*. La enfermedad periodontal afecta los tejidos que rodean y soportan el diente, siendo la segunda causa de pérdida dental. Entre los procesos de la enfermedad periodontal se

encuentran abscesos periodontales que indican estados avanzados o infección. Los cambios gingivales son usados en el diagnóstico de diabetes^{20,19}.

La *gingivitis* es mas severa en niños con diabetes y el incremento de su severidad, esta relacionada con incremento de los niveles de glucosa sanguínea. La enfermedad periodontal es mas común y mas severa en pacientes con otras complicaciones de la diabetes, especialmente retinopatía diabética¹⁹

Los factores que más contribuyen a las complicaciones orales en la diabetes incluyen disfunción en los neutrofilos (PMN), metabolismo anormal de colageno, esto incrementa la exposición a las bacterias. Los PMN tienen una importante función protectora en el periodonto, manteniendo la salud gingival y periodontal, y la disfunción de los PMN favorece a una disminución a la resistencia de infecciones¹⁹. Defectos en quimiostaxis, fagocitosis y destrucción bacteriana, se observan en los PMN de los diabéticos. Una de las causas de estos defectos es la posible glucosilación no enzimática de las proteínas de los PMN²⁰.

Existe una disminución en la síntesis de colageno y la actividad de la colagenasa en niveles de glucosa sanguínea alta¹⁹.

La hiposalivación y la microangiopatía (hialinización de las paredes de los vasos sanguíneos), favorecen el progreso de la enfermedad periodontal¹⁹

Una disminución en el flujo salival contribuye a una variedad de infecciones oportunistas, una de estas infecciones es la *candidiasis oral*, es una infección micótica asociada con la hiperglucemia y una complicación frecuente de diabetes. Existen factores predisponentes en la candidiasis oral como el uso de inmunosupresores o antibióticos, pobre higiene oral (especialmente con prótesis dentales) e hiposalivación²⁰.

El síndrome de boca ardorosa(SBA) tiene cierta relación con implicaciones sistémicas como la diabetes.El SBA es una entidad clínica que presenta, *sensaciones de quemadura*, se encuentra asociado con sequedad de la mucuosa bucal, algunos pacientes refieren, *un gusto amargo y metálico*. Otros síntomas que se incluyen como *cefalea, insomnio, letargo, disminución del libido*, alteraciones conductuales como *irritabilidad y depresión*²¹.

En 1966, Chinn y colaboradores estudiaron a 45 pacientes que referían síntomas bucales de quemadura, xerostomia e hipersensibilidad gingival encontraron que 27% de ellos presentaban niveles anormales altos de tolerancia a la glucosa. En 1970, en otro estudio con 142 pacientes, 62 de los cuales(43.6%) presentaban SBA, se les implementaron pruebas de tolerancia a la glucosa, obteniéndose que 39% representaban hiperglucemia²¹.

La fisiología del SBA planteada por algunos autores, indica que la polineuropatía y los cambios en la membrana basal de los vasos sanguíneos pequeños presentes a nivel sistémico ocurren también en mucuosa bucal y que los mismos dan como resultado isquemia y disfunción de los nervios sensitivos. Con respecto a lo anterior Grushka y Sessle, demostraron evidencia de isquemia a partir de la disminución de la temperatura del dorso lingual en pacientes con SBA comparados con grupos control²¹.

La angiopatía y la neuropatía acumuladas en el diabético también contribuyen a cambios sensitivos y táctiles como dolor, hormigueo, entumecimiento y perestesia de regiones bucales y faciales⁸

CAPITULO III. HIPOGLUCEMIANTES ORALES

De manera contrastante con los estudios sistemáticos que condujeron al aislamiento de la insulina, el descubrimiento de hipoglucemiantes de tipo oral fue de manera accidental. En 1942, Jabon y colaboradores encontraron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones llevaron a investigaciones, que ayudaron a tener la primera sulfonilourea como hipoglucemiante de uso terapéutico para la diabetes mellitus, esta fue la carbutamida (1-butil-3-sulfonilourea). Con el tiempo se abandonó el uso de este compuesto, por sus acciones adversas sobre la médula ósea, lo cual condujo al desarrollo de una clase de sulfoniloureas. Al principio del decenio de 1950 se instituyeron estudios clínicos acerca de la tolbutamida, el primer miembro de este grupo que se utilizó ampliamente, en sujetos con diabetes tipo 2²².

A principios de este siglo, se encontró que una planta (*Galega officinalis*), que se empleó para tratar la diabetes en Europa durante la época medieval, contiene guanadina, que posee propiedades hipoglucemiantes pero es demasiado tóxica para su uso clínico. Durante el decenio de 1920, se investigó la utilización de biguanidas en la diabetes, pero éstas quedaron eclipsadas por el descubrimiento de la insulina. Posteriormente, se encontró que el antipalúdico clorguanida muestra acción hipoglucemiante débil. Después de la introducción de las sulfoniloureas como hipoglucemiantes, se encontraron disponibles las biguanidas para su uso clínico. La fenformida, que es una biguanida, fue descartada para su uso clínico en Estados Unidos y Europa, por producir acidosis láctica. Otra biguanida, la metformida, se utiliza en Europa y su uso clínico en Estados Unidos fue aprobado en 1995²².

Actualmente existen cinco tipos de fármacos que son utilizados en general, para el manejo de la diabetes tipo 2 y algunos para diabetes tipo 1

Las sulfoniloureas, pertenecen al primer grupo, el segundo, son las biguanidas, el tercero, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, el cuarto, a las triazolidinedionas y el quinto, a los derivados del ácido benzoico^{22,23}.

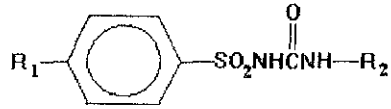
SULFONILOUREAS.

Estos medicamentos provienen de sulfonamidas, es una serie de compuestos clasificados como sulfoniloureas que han demostrado ser agentes hipoglucemiantes de administración oral. Por este potencial se ha "reemplazado" la administración parenteral de insulina, es por ello que han alcanzado gran popularidad⁶

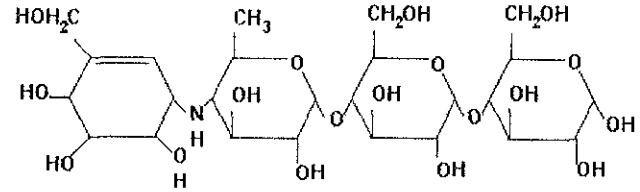
Las sulfoniloureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. Estas difieren por sustituciones en la posición para del anillo de benceno, y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea²² En nuestro país tenemos disponibles estas dos generaciones de sulfoniloureas²⁴ Análogos de la primera generación; clorpropamida (Insogen, Diavynfor) y tolbutamida (Rastinon, Diaval)^{25,24} Los análogos de la segunda generación; Glibenclamida o Gliburida (Glibenil, Daonil, Glucoven), Glipizida (Glupitel), Glisentida (Glicid) y Glimpirida (Amaryl)^{6,24,26} Las sulfoniloureas de la segunda generación son bastante más potentes que los fármacos anteriores (figura 6 y cuadro 4)²⁵

Se han propuesto cuando al menos tres mecanismos de acción de las sulfoniloureas; liberación de insulina a partir de las células B, reducción de las concentraciones séricas de glucagón y efecto extrapancreático para potenciar la acción de la insulina en los tejidos blanco⁵.

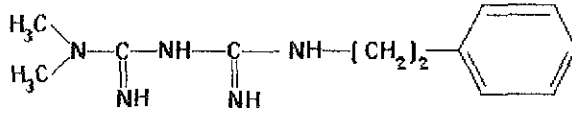
La acción primaria de las sulfoniloureas para causar hipoglucemia es la estimulación de liberación de insulina endógena (a partir de las células pancreáticas)^{22,25} La acción de liberación de insulina endógena, es por medio de la unión a un canal del K⁺ sensible a ATP y bloqueo del mismo, inhibiendo el flujo de salida de iones K⁺. De este modo, los medicamentos



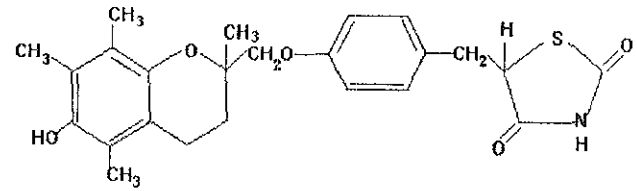
Estructura en general de las Sulfoniloureas



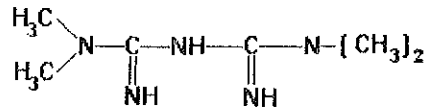
Acarbosa



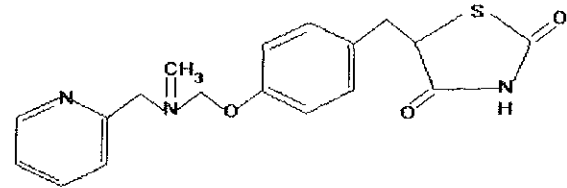
Fenformina



Troglitazona



Metformina

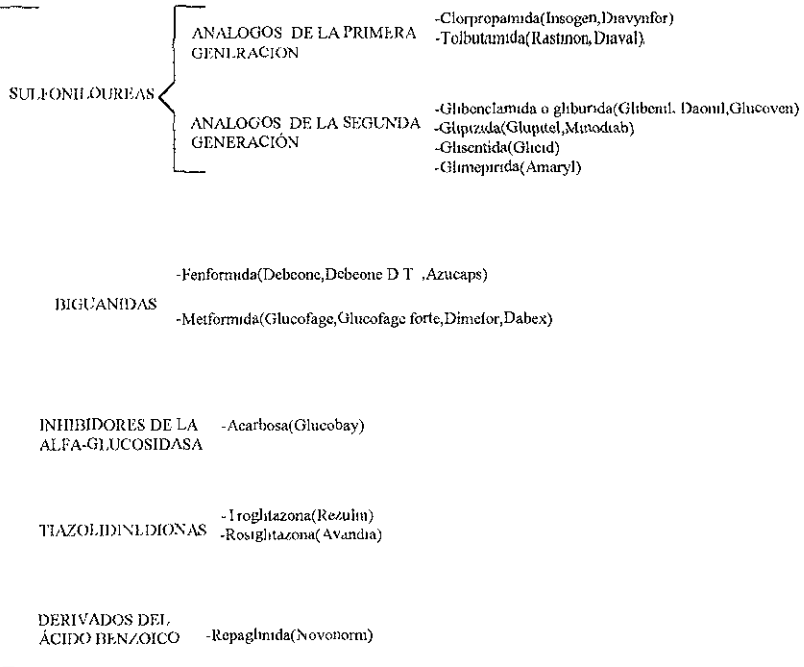


Rosiglitazona

Figura 6-ESTRUCTURA DE LAS SULFONILOUREAS, BIGUANIDAS, ACARBOSA, Y TIAZOLIDINEDIONAS.

H
I
P
O
G
L
U
C
E
M
I
A
N
T
E
S

O
R
A
L
E
S



Cuadro 4-HIPOGLUCEMIANTES ORALES

semejante a secretagogos fisiológicos. La conductancia de K^+ reducida origina una despolarización de membrana²². La despolarización, a su vez abre un conducto de calcio y se inicia el flujo de entrada de calcio y se secreta la insulina preformada (figura 7)⁵.

La síntesis de insulina no se estimula con las sulfoniloureas, e incluso puede reducirse con éstas. La acción de secreción de insulina endógena, se produce en ausencia de glucosa. La liberación de insulina en respuesta a la glucosa se potencia. Sin embargo, existen ciertos datos de que después del tratamiento prolongado con sulfoniloureas las concentraciones séricas de insulina no se incrementan con el fármaco e incluso pueden disminuir⁵.

Se ha establecido que la administración crónica de sulfoniloureas a diabéticos tipo 2 reduce las concentraciones séricas de glucagón. Esto podría contribuir al efecto hipoglucémico de los fármacos. El mecanismo de este efecto supresor de las sulfoniloureas sobre las concentraciones de glucagón es incierto, pero puede implicar una inhibición indirecta, debido a la potencialización en la liberación tanto de insulina como de somatostatina que inhibe la secreción de las células A^{5,22}.

Hay datos que presentan un aumento a la fijación de la insulina a los receptores tisulares durante la administración in vivo de sulfoniloureas a pacientes diabéticos tipo 2⁵. Todos estos datos han creado controversias acerca de si las sulfoniloureas poseen o no efectos extrapancreáticos importantes en clínica. La concentración de receptores de insulina aumenta en monocitos, adipocitos y eritrocitos de sujetos con diabetes tipo 2. Las sulfoniloureas aumentan el efecto de la insulina en células en cultivo y estimulan la síntesis de transportadores de glucosa²². Estas acciones de las sulfoniloureas podrían potenciar el efecto de las concentraciones bajas de insulina del paciente, así como el de la insulina exógena. En los pacientes diabéticos tipo 1 (sin secreción de insulina), el tratamiento con sulfoniloureas aún no ha demostrado que mejore el control de glucosa sanguínea, potencie

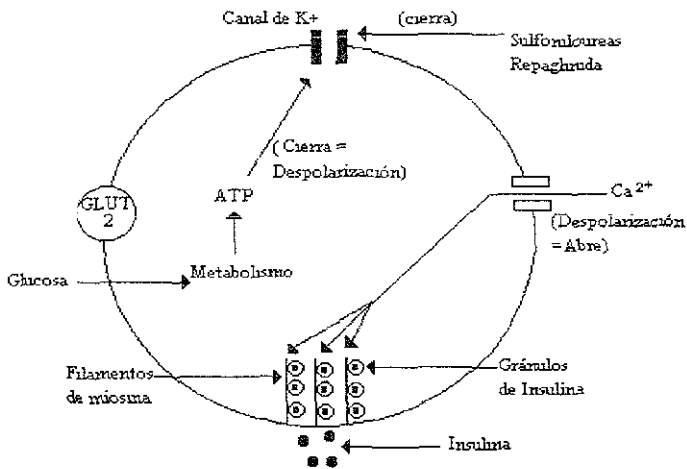


Figura 7-MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS SULFONILUREAS Y REPAGLINIDA.

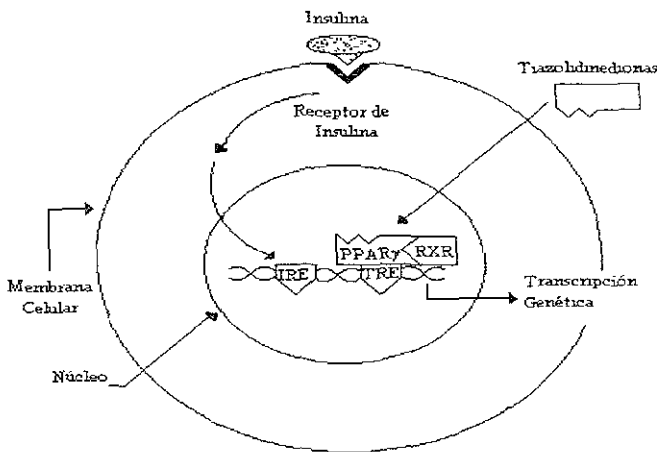


Figura 8-MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS TIAZOLIDINEDIONAS.

la sensibilidad a la insulina administrada o aumentar la fijación a receptores de insulina⁵.

Las sulfoniloureas se utilizan para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes es imposible alcanzar un control apropiado sólo con cambios de la dieta. Sin embargo en todos los enfermos, las restricciones continuas de la dieta son esenciales para aumentar al máximo la eficacia de las sulfoniloureas²²

BIGUANIDAS

De este grupo de biguanidas en nuestro país se encuentran dos tipos; la fenformida(Debeone, Debeone D.T,Azucaps) y la metformina(Glucofage, Glucofage forte,Dimefor,Dabex)²⁴.La metformida y la fenformida(*figura 6 y cuadro 4*), se introdujeron en Estados Unidos en el año de 1957²² La fenformida dejó de usarse en muchos países en el decenio de 1970²²,ya que se relacionó con un incremento aparente en la incidencia de acidosis láctica y una ausencia de pruebas de beneficio a largo plazo, por lo que el medicamento se retiró del mercado regular aunque se ha usado en casos especiales²⁵.La metformina sólo rara vez ha mostrado vínculo con este tipo de complicación, y se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá, quedo disponible en Estados Unidos en 1995²².

Los efectos hipoglucemiantes de las biguanidas a diferencia de las sulfoniloureas no incrementan la secreción de insulina. Pero reducen la hiperglucemia por aumentar los efectos de la insulina la entrada de glucosa a las células y además inhibe la gluconeogénesis⁶

Se ha demostrado que la glucosa no disminuye en sujetos normales después de un ayuno de toda la noche, pero las concentraciones sanguíneas de glucosa posprandial se reducen considerablemente durante la administración de la fenformida. Los diabéticos tipo 2 tienen considerablemente menor hiperglucemia en ayuno, así como hiperglucemia

posprandial, después de la administración de biguanidas, sin embargo, la hipoglucemia durante el tratamiento con biguanidas se desconoce en esencia. Es por esto que estos fármacos los autores los consideren como "euglucémicos⁵ o antihiper glucemiantes²⁷", más que hipoglucémicos⁵

Anteriormente no existían explicaciones sobre los mecanismos de acción de las biguanidas⁵. Pero se han hecho estudios los cuales han dado resultados sobre los mecanismos de acción de las biguanidas, en base a la metformina y su "beneficio" sobre el paciente diabético²⁷.

La metformina suprime la gluconeogénesis, potencializando los efectos de la insulina. Reduce el uso de sustrato para la producción de glucosa en el hígado y oponiéndose a los efectos del glucagón. La metformina reduce la glucogenólisis y deprime la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática. Hay un incremento en la entrada de glucosa a las células, se asocia con el incremento en la actividad de la glucógeno sintetasa y hay un almacenamiento de glucosa, en forma de glucógeno. Suprime la acción de oxidación de ácidos grasos y reduce la hipertriglicéridemia, además de un aumento en la síntesis de ácidos grasos²⁷

Con la metformida se aumenta la translocación y síntesis de transportadores GLUT 4, GLUT 1; en adipocitos y células musculares. Además de un incremento en su capacidad en músculo esquelético, músculo liso vascular y eritrocitos. Hay un incremento de transportadores GLUT 3 en los monocitos de los pacientes diabéticos tipo 1. Todos estos efectos requieren de la presencia de insulina o altos niveles de glucosa. También la metformida incrementa el número de receptores de insulina en varios estados diabéticos e incrementa la actividad de la tirosinacinasas²⁷

Estos efectos colectivos reducen la resistencia a la insulina y glucotoxicidad en los pacientes con diabetes tipo 2²⁷.

Las indicaciones es su uso de las biguanidas son en pacientes en los que cambios a la dieta, ejercicio y disminución del peso no son

suficientes, como monoterapia y con la combinación con otros hipoglucemiantes orales (por ejm. cuando el tratamiento con sulfonilureas no responde) o insulina en pacientes con diabetes tipo 2^{27,28}.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA.

Hay otro grupo de fármacos con acción hipoglucemiante, de administración oral, son los inhibidores de la alfa-glucosidasa. Este inhibidor de la alfa-glucosidasa, de administración oral, en Europa se usa desde hace algunos años, actualmente la acarbosa (Glucobay), esta disponible en nuestro país (*cuadro 4 y figura 6*)^{28,30}.

La acarbosa es un complejo oligosacárido (pseudotetrasacárido) de origen microbiano, la acarbosa tiene alta afinidad por la amilasa pancreática y las alfa-glucosidasas (glucomilasa, isomaltasa, maltasa), en el borde de las vellosidades de las células intestinales. A la administración de acarbosa al inicio de la digestión de alimentos, esto interfiere con la hidrólisis de los disacáridos y carbohidratos complejos, donde la absorción de glucosa y otros monosacáridos, resulta en una disminución significativa de la glucosa posprandial. La acarbosa no interfiere con el transportador de glucosa dependiente del sodio, la absorción de glucosa no está afectada^{29,30}.

Estudios sobre la acarbosa muestran, una disminución de la glucemia posprandial y niveles bajos de HbA_{1c}, con pequeños efectos en la concentraciones en suero de péptido-C y concentraciones de lípidos³⁰.

Datos sobre modelos animales demuestran, reducción de la hiperinsulinemia asociada a la acarbosa, disminución de la lipogénesis hepática y en tejido adiposo, comparado con el uso de las sulfonilureas. La administración de acarbosa con una sulfonilurea, previene el incremento de la lipogénesis (inducido por la sulfonilurea) y concentraciones de triglicéridos²⁹.

Pero otros estudios demuestran que los inhibidores de la alfa-glucosidasa, provocan un retardo en la absorción de glucosa, no causa hipoglucemia (por esto, la consideran como "antihiper glucemiante" y no como hipoglucemiante), y esta es solo un modesto efecto en la glucemia y causa toxicidad hepática^{30,26}.

El uso de acarbosa en pacientes tipo 1 demuestra un efecto favorable en las concentraciones de glucosa en suero, en estos pacientes³⁰.

Se puede decir que hay una disminución en la glucosilación no enzimática, demostrado por una disminución en los niveles de HbA_{1c} de 2-3% en modelos de diabetes tipo 1 y tipo 2²⁹. Estos resultados en la disminución de la glucosilación de la membrana basal de los glomerulos, disminución en el avance de la glucosilación en el tejido conectivo, prevención de la hipertrofia renal, disminución en la esclerosis glomerular, disminución en la formación de cataratas y prevención de la retinopatía y nefropatía. Además se ha encontrado un incremento de GLUT 4 en el músculo²⁹.

La acarbosa disminuye la glucemia posprandial en pacientes con diabetes mellitus, puede ser usada como monoterapia en pacientes con un daño en la tolerancia de la glucosa, en donde la dieta, ejercicio y disminución del peso no son suficientes, como terapia combinada con sulfoniloureas, en el paciente tipo 2, en pacientes tipo 1, la acarbosa disminuye los requerimientos de insulina^{30,29,6}

TIAZOLIDINEDIONAS.

Un nuevo grupo de hipoglucemiantes orales son las tiazolidinedionas. El primer fármaco de este grupo es la Troglitazona (Rezulin) y la Rosiglitazona (Avandia), ya disponibles en nuestro país (figura 6 y cuadro 4)^{31,32,28}.

La troglitazona fue el primer fármaco disponible, en Estados Unidos, Japón y Europa, pero el gozo de la primera tiazolidinediona, fue temporal,

aparecieron reportes de severos efectos adversos como hepatotoxicidad Posteriormente apareció el segundo fármaco, la rosiglitazona, esta se considera mas potente que la troglitazona para disminuir los niveles de glucosa³³

El mecanismo de acción de las tiazolidinedionas, aun no se encuentra bien definido Los datos disponibles sugieren que estos agentes pueden incrementar la sensibilidad de la insulina. Por esta acción, estas drogas se les puede llamar "insulino sensibilizantes"^{32,31,33}

Sus efectos son activación de la cinasa del receptor de la insulina, en el metabolismo del número de receptores de insulina y de glucosa hepática^{31,32}.

Una de las llaves de la acción de las tiazolidinedinas, es activar el receptor nuclear PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor).Este es un receptor que esta expresado en altos niveles en el tejido adiposo en mamíferos, regula la transcripción de genes involucrados en la diferenciación de los preadipocitos y controla la entrada de glucosa, mediada por la insulina en los tejidos periféricos, reduce la expresión de leptina(un factor de señal genético, relacionado con la regulación del apetito, el peso corporal y la energía de balance), incrementa la expresión de la lipasa de proteína y GLUT 4(este es la llave de la transportación de glucosa en el tejido adiposo y músculo esquelético).También la activación del PPAR- γ , afecta el metabolismo de glucosa en músculo³¹

Los niveles de HbA_{1c}, los valores de glucosa en sangre y los requerimientos de insulina, son disminuidos en pacientes con diabetes tipo 2, tras la administración de troglitazona por 26 semanas. De tal manera, que se reduce el riesgo de complicaciones de la diabetes, como la retinopatía³⁴.

La rosiglitazona es comparable con la troglitazona, pueden ser usadas como monoterapia y en combinación con otros hipoglucemiantes como, sulfonilureas, metformina o insulina.Su uso en monoterapia involucra

a pacientes diabéticos tipo 2, con un inadecuado control con solo la dieta. La terapia combinada es esencial en pacientes con un inadecuado control con la dieta y el tratamiento con medicamentos (sulfoniloureas y metformina)^{31,34}.

DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO.

Además de las tiazolidinedionas que son fármacos innovadores, que se encuentran disponibles en nuestro país, existe otro nuevo fármaco, que reduce la glucemia, y de administración oral, este es la repaglinida (Novonorm). Este fármaco es el primero de una nueva clase química de hipoglucemiantes orales, derivado del ácido benzoico, que no guarda relación con las sulfoniloureas²³, ya que es estructuralmente diferente a este tipo de hipoglucemiantes orales³⁵, y tampoco tiene relación con otros hipoglucemiantes orales (cuadro 4)²³.

La repaglinida aunque es estructuralmente diferente de las sulfoniloureas, se considera como un agente secretagogo de acción corta, por estimular la liberación de insulina de las células B pancreáticas. Su efecto de liberación de insulina es por el cierre de los canales de potasio ATP-dependientes (sensibles), en la membrana de las células B pancreáticas, este cierre despolariza la célula, se abren los canales de calcio. Con el aumento resultante en el influjo de calcio se induce la secreción de insulina de las células B pancreáticas^{35,23}.

Las concentraciones de insulina en plasma se elevan con la concentración en suero de la repaglinida, posteriormente retornan a un nivel basal estas concentraciones de insulina, antes de la siguiente comida³⁵. Erroneamente los laboratorios consideran que la liberación de insulina producida por la repaglinida es dependiente de la concentración de glucosa, disminuyendo cuando los niveles de glucosa bajan y aumentando cuando los niveles de glucosa se incrementan²³.

Datos publicados indican que dosis de 1-4 mg de repaglinida antes de los alimentos, disminuyen la HbA_{1c} por 1.3%-1.9%, otros datos de la

FDA, muestran que 4mg de repaglinida, antes de los alimentos, son mas efectivos que 15mg de gliburida diarios y mas efectivos que 15mg de glipicida diaria³⁵

En si la repaglinida es un hipoglucemiante oral de acción corta con un mecanismo similar a las sulfoniloureas Y su administración es antes de los alimentos, esto causa una disminución de la glucemia posprandial³⁵

La repaglinida es utilizada para tratar la diabetes mellitus tipo 2, en forma de monoterapia o para un uso combinado con metformida, ya que el uso combinado con esta a demostrado una acción más efectiva de la repaglinida³⁵.

CAPITULO IV. MEDICAMENTOS QUE POTENCIALIZAN E INHIBEN LOS EFECTOS DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

El paciente con DM que se presente a una consulta dental; ya sea por dolor, revisión periódica, o por otra situación, debe de ser valorado mediante una historia clínica y una prueba rápida de glucosa en sangre¹⁰

Y es de importancia al Odontólogo conocer los medicamentos que se están administrando al paciente, para saber si tienen interacciones medicamentosas o no con los medicamentos que utiliza el odontólogo¹⁰.

La primera y más importante consideración farmacológica es que el paciente no altere el balance entre el medicamento (insulina o hipoglucemiante oral) y su ingesta, su falta de vigilancia puede conducir a una hipoglucemia o una hiperglucemia⁸

DROGAS QUE GENERAN HIPOGLUCEMIA O HIPERGLUCEMIA.

Hay medicamentos que pueden causar hipoglucemia o hiperglucemia, o alterar la respuesta de los diabéticos a los regímenes terapéuticos que están recibiendo²².

Algunos medicamentos actúan de manera significativa sobre el metabolismo de la glucosa, cuando son administrados con hipoglucemiantes pueden actuar aumentando el efecto de estos o inhibirlo. El caso del etanol, con un efecto de inhibición de la gluconeogénesis. Este efecto no es una reacción idiosincrásica, sino que se observa en todos los individuos. En diabéticos, los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos plantean un riesgo de hipoglucemia debido a su capacidad para bloquear las acciones de las catecolaminas sobre la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Los salicilatos ejercen su efecto hipoglucemiante al aumentar la sensibilidad de las células B a la glucosa y potencian la secreción de insulina. La pentamidina tiene un efecto hipoglucemiante, por la destrucción de las

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

células B y liberación de insulina, el uso continuo puede ocasionar hipoinsulinemia e hiperglucemia secundarias²².

El litio y el calcio, han demostrado un efecto de liberación de insulina y una posible hipoglucemia²²

Existen medicamentos que desplazan a las sulfoniloureas de su sitio de unión a proteínas, el desplazamiento produce una elevación pasajera de los niveles de sulfoniloureas libres, estos medicamentos son salicilatos(en dosis altas), clofibrato, sulfonamidas, fenilbutazona y oxifenbutazona. También el cloranfenicol, pirazolidinedionas y dicumarol aumentan el efecto hipoglucemiante al inhibir la biotransformación²²

Otros medicamentos al ser administrados con los hipoglucemiantes disminuyen su efecto. Estos medicamentos como las tiazidas, furosemida y diazóxido, inhiben la liberación de insulina. Además el diazóxido posee capacidad modesta para inhibir la utilización de glucosa, por los músculos y estimula la gluconeogénesis hepática. Los anticonceptivos aumentan la gluconeogénesis. La adrenalina, glucocorticoides y hormonas tiroideas; aumentan la glucogenólisis y gluconeogénesis²².

Es importante evitar el uso de cualquier medicamento que interactúe con los hipoglucemiantes orales. Pero cuando no es posible, en tales casos se realizarán ajustes en la cantidad o requerimientos del hipoglucemiante³

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

SULFONILOUREAS

Hay fármacos que interactúan con las sulfoniloureas, estas son por influenciar en la farmacodinámica y la farmacocinética, de estos hipoglucemiantes²².

Los medicamentos que interactúan con las sulfoniloureas, con riesgo de una hipoglucemia son; ácido acetilsalicílico, oxifenbutazona,

indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, sulfonamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, enalapril, captopril, cimetidina, hidróxido de magnesio, guanetidina, inhibidores de la MAO, litio, mebendazol, metildopa y miconazol²⁶

Los fármacos que inhiben o disminuyen el efecto de las sulfoniloureas, con riesgo a una hiperglucemia son; anticonceptivos orales, estrógenos, medroxiprogesterona, adrenalina, hormonas tiroideas, glucocorticoides, fenitoína, fenotiacinas, ibuprofeno, diclofenaco y tiazidas^{26,36}

Los medicamentos que el odontólogo utiliza que interactúan con las sulfoniloureas potencializándolas, con riesgo a una hipoglucemia son; ácido acetilsalicílico, naproxén, diclofenaco, son medicamentos utilizados para el manejo del dolor³⁶; también las tetraciclinas, las cuales son valiosas para tratar infecciones de origen periodontal³⁷, ya que son capaces de actuar sobre el 90% de la flora implicada y por alcanzar una buena concentración en el fluido crevicular³⁸, otro medicamento es el miconazol, es útil frente a la candidiasis bucal y siendo este solo de uso tópico³⁹. Los que las inhiben o disminuyen su acción, con riesgo a una hiperglucemia son, el ibuprofeno y el diclofenaco, utilizados para controlar el dolor³⁶.

BIGUANIDAS

No hay reportes de fármacos que potencialicen el efecto de las biguanidas (excepto hipoglucemiantes) o las inhiban. Pero se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas con las biguanidas, ya que aumentan el riesgo de hipoglucemia, por disminuir la gluconeogénesis²⁶.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA.

No hay reportes de medicamentos que potencialicen su efecto, pero hay medicamentos que disminuyen su acción, como los antiácidos, enzimas digestivas²⁶.

TIAZOLIDINEDIONAS.

Troglitazona.No hay medicamentos que interactuen aumentando o disminuyendo sus efectos, pero si disminuye la acción de otros medicamentos como la ciclosporina, etinilestradiol y el nifedipino³¹

Rosiglitazona.La administración conjunta con acarbosa, disminuye la absorción de la rosiglitazona, pero no es de relevancia clínica³².

DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO

No hay interacciones medicamentosas relevantes; excepto que la administración de eritromicina, que es un antibiótico útil para el odontólogo ,para tratar pacientes con alergias a las penicilinas y ketoconazol, antimicótico valioso para el tratamiento de candidiasis bucal, cuando los agentes tópicos no son eficaces;potencializan el efecto de la repaglinida y la rifampicina disminuye sus efectos^{35,37,39}

CONCLUSIONES

La concentración plasmática de la glucosa se encuentra entre los valores 70mg /dL-140mg/dL, en un estado de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos respectivamente

El mantenimiento de estos valores de la glucosa son críticos para sobrevivir, ya que la glucosa plasmática es el principal combustible para el sistema nervioso central. Una hipoglucemia breve puede provocar disfunción encefálica y al prolongarse ocasionara la muerte encefálica.

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia persistente, por un deterioro en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, como resultado de un defecto en la secreción, producción y/o acción de la insulina. Para su tratamiento, además del ejercicio y la dieta, se utilizan hipoglucemiantes.

Esta diabetes mellitus tiene manifestaciones bucodentales, como infecciones y caries, por lo que el atender a un paciente diabético, en el consultorio dental no es esporádico.

El odontólogo utiliza antibióticos, antimicóticos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, para el tratamiento de los padecimientos bucodentales del paciente diabético, pero los pacientes que reciben hipoglucemiantes como las sulfoniloureas y la repaglinida, tienen el riesgo de ser potencializadas por alguno de estos medicamentos. Las sulfoniloureas son potencializadas con riesgo a una hipoglucemia, por las tetraciclinas, el ácido acetilsalicílico, naproxén, diclofenaco y miconazol. La repaglinida es potencializada con riesgo a una hipoglucemia, por fármacos como la eritromicina y el ketoconazol.

Por estas interacciones medicamentosas llegamos a la conclusión de; que el odontólogo valorara el uso de estos medicamentos, que interactúan con los hipoglucemiantes, y de evitar su uso sustituyéndolo por otro

medicamento o su uso con las modificaciones a los regímenes terapéuticos que está recibiendo el paciente.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Guyton C. Arthur. Tratado de Fisiología Médica Novena edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México, Distrito Federal 1997; pag 507-517, 936, 1063-1077.
- 2.- Ross H. Michael. Histología . 3ra. edición Editorial medica panamericana S.A. México. 1997; pag. 507-517.
- 3.- Tortora J. Gerard Principios de Anatomía y Fisiología. Séptima edición . Harcourt Grace de España. España. 1999; pag. 64-65, 548-551, 845-847.
- 4.- Ganong F William . Fisiología médica . Decimoquinta edición. Editorial el manual moderno S.A de C.V. México Distrito Federal. 1996, pag. 371-387
- 5.- Katzung G. Bertram Farmacología básica y clínica. 6ta edición. Editorial el manual moderno S.A de C V México, Distrito Federal 1996 pag. 773-793.
- 6.- Yagiela A. John Pharmacology and therapeutics for dentistry. Fourth edición. Mosby. U.S.A 1998; pag. 463-464.
- 7.- Alba L María. La diabetes en el planeta. Diabetes Hoy, Organo oficial de la Federación Mexicana de Diabetes A.C. Vol. 10. Número 7 Enero-Febrero 2001, pag. 15-17
- 8.- Castellanos Suárez José Luis. Medicina en Odontología, manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 1era edición Editorial el manual moderno S A de C V. México, Distrito Federal. 1996; pag 151-175
- 9.- Nathan David M. The pathophysiology of diabetic complications. How much does the glucose hypothesis explain? Annals of internal medicine. Vol. 124. Number 1(part 2) | January 1996; pag. 86-88.
- 10.- Zárate Gay Oscar. Actualidades en el manejo dental del paciente diabético. Revista ADM Vol. LVI No. 1. Enero -Febrero 1999; pag. 18-26.
- 11.- Groop Leif C. Pathogenesis of insulin resistance in tipe 2 diabetes Drugs 58. Suppl. 1. 1999; pag II-12

- 12.-Nielsen- Beck Henning General characteristics of the insulin resistance syndrome. Drugs 58. Suppl 1. 1999;pag.7-10
- 13.-Skyler S. Jay. New Diabetes Criteria and Clinical Implications. Drugs 58 Suppl 1. 1999;pag.1-2.
- 14.-Peters K. Ruth Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women wiht previous gestational diabetes mellitus. The Lancet. Vol 347. Núm.27. January 1996,pag.227-230.
- 15.-Karsten Jaap. Glycosylated haemoglobin and transient erythroblastopenia of childhood. The Lancet. Vol 347. Núm. 27. January 1996;pag.273
- 16.-Hurst Willis Medicina para la práctica clínica. 4ta edición Editorial Médica panamericana S.A Buenos Aires Argentina 1998;pag 621-638.
- 17.-Porte Daniel Jr. Diabetes Complications. Why is glucose potentially toxic?. Science. Vol 272 May 1996;pag 699-700
- 18.-Taskinen Riitta-Marja Strategies for the management of diabetic dislipidaemia Drugs 58. Suppl 1. 1999;pag.47-51.
- 19.-Finney Schmidt Lois What the mouth has to say about diabetes. Postgraduate medicine. Vol. 102. No 6. December 1997. pag. 117-126.
- 20.-Toni de S Respiratory Burst of Neutrophils in diabetic patients wiht periodontai disease Annals New York Academy of Sciences. Vol 832.1997;pag 363-367.
- 21.-Reyes Macías Juan Francisco Síndrome de boca ardorosa . Práctica Odontológica. Vol.17 No 7. Julio 1996;pag.4-6.
- 22.-Hardman Joel G. Goodman and Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapeutica Vol II Novena edición.Mc. Graw-Hill Interamericana. México.1996;pag.1602-1610
- 23.-Novonorm. Laboratorios pisa , S.A de C.V. México. Agosto 2000.
- 24.-Vademecum farmacéutico IPE Reza editores S A de C.V. Octava Edición. México 1999;pag.633-641, 1071-1072,1083-1084.1204-1205.1978.

- 25.-Katzung G. Bertram. Farmacología; autoevaluación y repaso 2da edición.México 1997;pag.276-277,463-471.
- 26.-Rodríguez Carranza Rodolfo Vademécum Académico de medicamentos. 3ra edición Mac. Graw-Hill Interamericana México 1999.Pag.1-2,215-216,362-363,429-430,433-434,610-611,917-918
- 27.- Wiernsperger F Nicolas.The Antihyperglycaemic effect of metformin. Drugs 58. Suppl 1. 1999. pag.31-39.
- 28.- Vademécum de bolsillo.46 edición Ediciones PLM S.A de C.V México.2000;pag 134-135,492,892,1164-1165.
- 29.- LeRoith Derek. Diabetes Mellitus. Publishers Lippincott - Raven United States of America. 1996;pag.643-646.
- 30.-Acarbose for diabetes mellitus .The medical letter on drugs and therapeutics Vol 38 February 2 1996;pag.9-10.
- 31.-Plosker L. Greg Troglitazone. Drugs Mar 57(3) 1999;pag 409-438.
- 32.-Balfour Barman A. Julia . Rosiglitazone Drugs Jun 57(6) 1999;pag. 921-930
- 33.-Wolffenbuttel H.R. Bruce Rosiglitazone . Drugs Jun 57(6) 1999; pag. 932.
- 34.-Rusk H Matthew Effect of Troglitazone in type 2 diabetes Mellitus New England Journal of Medicine . Vol. 339. No.6 1998;pag.406
- 35.-Repaglinide For Type 2 Diabetes Mellitus The Medical Letter Vol.40.May22.1998;pag.55-56
- 36.-Castellanos JL ,Díaz I. Farmacia y multifarmacia en odontología.Tercera parte AINES. Revista ADM.Volumen LV. No 3 May-Junio 1998,pag 164-169.
- 37.-Gomez Francisco José ¿ Qué antibióticos prescribimos los dentistas? . Revista ADM.Vol LVII. No. 4 Julio-Agosto. 2000,pag.143-146

38.-Varela Centelles I.P Antibióticos sistémicos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revista Europea de Odontostomatología. Vol IX. No 2. Marzo-Abril 1996;pag75-81

39.-Ngoc Thanh Nguyen La candidiasis bucal; diagnóstico y tratamiento farmacológico Revista Europea de Odontostomatología.Vol VIII. No1 enero-febrero 1996,pag 34-56