

01421
219



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A INHIBIDORES DE LA
ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

SANDRA ELIZABETH MOLINA GARCÍA.

DIRECTOR: C.D. RAÚL DÍAZ PÉREZ.

México

2003.



A



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

Gracias por haberme regalado esta vida tan maravillosa y por permitirme lograr uno de mis sueños.

A MI PAPÁ

Papito gracias por darme la vida, por tu amor, comprensión, cariño, y sobre todo por tu ejemplo y el gran esfuerzo que haces para que logremos llegar a nuestras metas.

Te amo

A MI MAMÁ

Mami gracias por darme la vida, por tu amor, apoyo confianza, comprensión, consejos, consuelos, alientos y sobre todo por escucharme.

Te amo

LALO Y GABY

A mis hermanos les agradezco su compañía, su apoyo, sus consejos y paciencia.

Los amo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DAVO Y REGY

A mis niños gracias por ser mi
inspiración y por las grandes alegrías
que me dan.

Dios los bendiga

AMOR

Gordito gracias por tu amor, tu apoyo,
comprensión, paciencia, tu tiempo,
por escucharme, simplemente
por estar a mi lado.
Te amo

A MIS ANGELES

Chencho y Yeyo gracias
por estar con migo.

A MIS ABUELOS

Reyna, Madre y Papá, gracias por
sus consejos, cuidados y amor.
Que dios los bendiga, los amo.

A MIOS TIOS Y PRIMOS

Gracias a todos por sus consejos, apoyo
Y por creer en mi, y por esos momentos
tan felices que pasamos.

Los amo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**BELEMINA, MIRIAMINA, ARILLA
Y LLUVIESINA**

Gracias a Dios por esas grandes amigas, por los grandes momentos de felicidad que nos regalo. Por sus consejos, apoyo, comprensión, consuelo, por estar con migo en todo momento.

Las quiero mucho, nunca cambien

DRA. GABY Y DR. MORENO

Gracias por su entrega, dedicación y por compartir sus conocimientos con sus alumnos de manera tan profesional.
Dios los bendiga

DR. RAÚL DÍAZ PÉREZ

Gracias por dirigirme esta tesina
Con gran paciencia, dedicación,
responsabilidad, disposición y amabilidad.

Gracias

U. N. A. M.

Gracias por haberme preparado
con gran excelencia académica y por
ser la máxima casa de estudios.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

D

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| CAPITULO I "REGULACIÓN DE LA GLICEMIA" | 6 |
| <i>ANATOMIA Y FISIOLÓGIA DEL PÁNCREAS.....</i> | <i>6</i> |
| <i>MECANISMOS HIPOGLICEMIANTES.....</i> | <i>8</i> |
| INSULINA | 8 |
| EFECTOS DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO | 11 |
| GLUCOGÉNESIS | 13 |
| <i>MECANISMOS HIPERGLICEMIANTES.....</i> | <i>14</i> |
| INGESTA..... | 14 |
| GLUCAGÓN..... | 16 |
| GLUCOGENÓLISIS..... | 19 |
| GLUCONEOGÉNESIS..... | 20 |
| <i>CATECOLAMINAS.....</i> | <i>22</i> |
| ADRENALINA | 24 |
| <i>IMPORTANCIA DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA</i> | <i>25</i> |
| CAPITULO II "DIABETES MELLITUS" | 26 |
| <i>DIAGNÓSTICO</i> | <i>26</i> |
| <i>CLASIFICACIÓN</i> | <i>27</i> |
| <i>DIABETES MELLITUS TIPO I.....</i> | <i>28</i> |
| SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA..... | 28 |
| AUTOINMUNIDAD..... | 29 |
| FACTORES AMBIENTALES..... | 29 |
| <i>DIABETES MELLITUS TIPO II</i> | <i>30</i> |
| <i>DIABETES SECUNDARIA.....</i> | <i>32</i> |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS..... | 32 |
| DMID..... | 33 |
| DMNID..... | 33 |
| <i>DIETA.....</i> | <i>34</i> |
| <i>PREPARADOS DE INSULINA Y FARMACOS.....</i> | <i>34</i> |
| <i>CAMBIO EN EL MODO DE VIDA.....</i> | <i>35</i> |
| Prescripción dietética..... | 35 |
| Prescripción de ejercicio..... | 35 |
| <i>HIPOGUCEMIANTES ORALES.....</i> | <i>36</i> |
| SULFONILUREAS..... | 36 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

| | |
|--|-----------|
| MECANISMO DE ACCIÓN..... | 36 |
| INDICACIONES | 37 |
| FÁRMACOS COMERCIALES..... | 37 |
| • TOLBUTAMIDA (Orinase):..... | 37 |
| • CLOROPROPAMIDA (Diabinese):..... | 37 |
| • TOLAZAMIDA (Tolinase):..... | 38 |
| • ACETOHEXAMIDA (Dymelor):..... | 38 |
| SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN | 39 |
| • GLIBURIDA (Glibenclamida):..... | 39 |
| • GLIPICIDA (Gliadicinamida):..... | 39 |
| BIGUANIDAS..... | 40 |
| • FEMFORMINA:..... | 40 |
| • METFORMINA (Cloruro de 1,1- dimetilbiguanida):..... | 40 |
| CAPITULO III "HIPOGLUCEMIA"..... | 42 |
| FASES..... | 43 |
| CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA⁴..... | 44 |
| CAPITULO IV "REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL"..... | 46 |
| FACTORES QUE AUMENTAN LA PRESIÓN ARTERIAL..... | 46 |
| SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA..... | 46 |
| APARATO YUXTAGLOMERULAR..... | 46 |
| COMPONENTES DEL SISTEMA:..... | 47 |
| HORMONA ANTIDIURÉTICA (VASOPRESINA)..... | 50 |
| SOMATOSTATINA..... | 51 |
| FACTORES QUE DISMINUYEN LA PRESIÓN ARTERIAL..... | 52 |
| CAPITULO V "HIPERTENSIÓN ARTERIAL"..... | 53 |
| CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL..... | 55 |
| HIPERTENSIÓN SISTÓLICA CON PRESIÓN DEL PULSO AMPLIO..... | 55 |
| HIPERTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA (AUMENTO DE LA RESISTENCIA VASCULAR PERIFÉRICA)..... | 55 |
| DIAGNÓSTICO..... | 56 |
| TRATAMIENTO..... | 57 |
| FÁRMACOS..... | 58 |
| CAPITULO VI "INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA"..... | 61 |
| EFFECTOS EN EL SER HUMANO..... | 61 |
| FARMACOLOGÍA..... | 61 |
| CAPTOPRIL (CAPOTEN)..... | 63 |

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

| | |
|--|----|
| <i>ENALAPRIL (VASOTEC)</i> | 63 |
| <i>ENALAPRILAT (VASOTEC INJECTION)</i> | 64 |
| <i>LISINAPRIL (PRIVINIL ZESTRIL)</i> | 64 |
| <i>OTROS IECA:</i> | 64 |
| <i>EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA:</i> | 65 |
| HIPO TENSIÓN..... | 65 |
| HIPOGLUCEMIA..... | 65 |
| TOS..... | 66 |
| HIPERKALEMIA..... | 67 |
| INSUFICIENCIA RENAL AGUDA..... | 67 |
| POTENCIAL FETOPÁTICO..... | 67 |
| EXANTEMA CUTÁNEO..... | 68 |
| PROTEINURIA..... | 68 |
| EDEMA ANGIONEURÓTICO..... | 69 |
| NEUTROPENIA..... | 69 |
| GLUCOSURIA..... | 70 |
| HEPATOTOXICIDAD..... | 70 |
| INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS..... | 71 |
| SÍNDROME DE ARDOR BUCAL..... | 71 |
| CAPITULO VII "HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)" | 72 |
| <i>HIPOGLUCEMIA COMO EMERGENCIA MÉDICA EN ODONTOLGÍA</i> | 79 |
| PACIENTE CONSCIENTE Y ALERTA..... | 79 |
| PACIENTE CONSCIENTE QUE NO RESPONDE..... | 80 |
| PACIENTE INCONSCIENTE..... | 80 |
| CONCLUSIONES | 82 |
| REFERENCIAS | 84 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGINALIDAD

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), son fármacos empleados en el tratamiento de la Hipertensión Arterial, los cuales bloquean la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina II, esta última es un potente vasoconstrictor y es el principal regulador de la presión arterial en el organismo. Se introdujeron por primera vez en la farmacoterapia en 1978.

El empleo de estos fármacos ha tenido resultados favorables en el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto al miocardio, además son efectivos nefroprotectores, favorecen al flujo sanguíneo cerebral, preservan el filtrado glomerular, disminuyen la adherencia plaquetaria, atrasa la aterosclerosis y disminuyen la resistencia a la insulina lo cual favorece a los pacientes diabéticos ya que disminuye el uso de hipoglucemiantes orales e incluso la insulina.

Un factor complicado para el tratamiento con IECA es su efecto Hipoglicemiante. En los últimos años se han documentado casos de pacientes, los cuales presentan cuadros de Hipoglucemia durante el tratamiento con algún IECA, esta reacción probablemente se deba al aumento de la sensibilidad a la insulina.

La hipoglucemia, puede presentarse de manera tan leve que pasa inadvertida por el paciente o de manera más grave que requiera de hospitalización inmediata para una tratamiento oportuno y apropiado, ya que los descensos de glucemia en sangre pueden ser peligrosos (a corto plazo), ya que la glucosa es el sustrato fundamental del cerebro. La ausencia de

este sustrato al igual que la del oxígeno, puede causar alteraciones funcionales, daños a los tejidos e incluso la muerte del paciente cuando la deficiencia es prolongada.

Esta alteración ha sido motivo de estudio por varios investigadores los cuales han propuesto varias hipótesis que traten de explicar la razón por la cual los IECA provoquen un aumento de sensibilidad a la insulina, pero ninguna de ellas se ha comprobado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO I "REGULACIÓN DE LA GLICEMIA"

La concentración de la glucosa en el plasma en condiciones normales de ayuno y en muestras obtenidas de sangre periférica, está entre 70 y 110 mg/dL. ¹

En el organismo existen diversos mecanismos a través de los cuales es posible mantener estos niveles normales de glicemia.

ANATOMIA Y FISIOLÓGIA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula digestiva accesoria, tiene una posición retroperitoneal y cruza transversalmente la pared posterior del abdomen detrás del estómago, entre el duodeno, a la derecha y el bazo a la izquierda. Este produce dos tipos de secreciones:

- Exócrina llamada jugo pancreático de las células acinares; que penetran en el duodeno por el conducto pancreático principal y
- Endócrina como el glucagón, la insulina y la somatostatina de los islotes de Langerhans que pasan a la sangre.

El páncreas se divide en cuatro porciones las cuales son la cabeza que se encuentra abrazada por la curva en C del duodeno, situado a la derecha de los vasos mesentéricos superiores; el cuerpo que es corto y oculta los vasos mesentéricos superiores, que forman un surco en su cara posterior: del cuerpo continua el cuello que se sitúa a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores, cruza la aorta y la vértebra L2 detrás de la

bolsa omental; la cola radica anterior al riñón izquierdo donde se relaciona estrechamente con el hilio esplénico y la flexura cólica izquierda. ²

Los islotes de Langerhans son colecciones de células ovoides diseminadas en todo el páncreas, están limitadas en forma incompleta por una delgada capa de tejido conectivo reticular que continua en el interior de los islotes en escasa cantidad, cada islote recibe un riego sanguíneo importante y la sangre drena hacia la vena porta hepática. En el ser humano hay de 1 a 2 millones de islotes y ha sido posible describir cuatro tipos de células endocrinas según sus propiedades de tinción y morfología.

- Células A o alfa las cuales secretan glucagón y representan el 20% de las células,
- Células B o beta que secretan insulina y representan el 70% de las células,
- Células D o delta que secretan somatostatina y representan el 5 a 10% de las células y
- Células F que secretan polipéptidos pancreáticos y representan el 2% de las células.

Las dos hormonas más importantes en la regulación del metabolismo intermedio de los carbohidratos son la Insulina y el Glucagón. ³

La insulina es anabólica y aumenta el almacenamiento de glucosa. El glucagón es catabólico, pues moviliza glucosa de sus lugares de almacenamiento hacia la corriente sanguínea.

El exceso de insulina origina Hipoglucemia, su deficiencia, absoluta o relativa origina Diabetes Mellitus. Por el contrario la deficiencia de glucagón origina Hipoglucemia y su exceso agrava la Diabetes. ⁴

MECANISMOS HIPOGLICEMIANTES

INSULINA

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes de disulfuro.

Al igual que otras hormonas polipeptídicas, la insulina se sintetiza como parte de una preproinsulina inicial en los ribosomas que tiene un péptido señal de 23 aminoácidos que se elimina conforme entra al retículo endoplásmico para formar la proinsulina; luego en el aparato de Golgi el segmento peptídico que conecta a las cadenas A y B o sea el péptido conector (péptido C) es desprendido para formar insulina.

En humanos el gen para la insulina se localiza en el cromosoma 11.

La vida media de la insulina en la circulación es de casi 5 min. La insulina se une a los receptores de insulina y de ahí se interna en la células. Es destruida en los endosomas formados en el proceso endocítico. La principal enzima implicada es la insulina proteasa, la cual se encuentra en la membrana celular y se interna junto con la insulina. *

Casi todos los tejidos del cuerpo pueden metabolizar cierta cantidad de insulina. Sin embargo, 80% de la insulina secretada se degrada en condiciones normales en hígado y riñones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los receptores para la insulina se encuentran en muchas células diferentes del organismo.

El receptor está formado por 2 subunidades glucoproteínicas alfa y otras 2 subunidades beta. Las alfa se unen a la insulina y son extracelulares, mientras que las beta están al interior de la membrana y se tornan en un enzima activada, una tirosina cinasa que a su vez fosforila muchas otras enzimas intracelulares. Por lo tanto la unión de la insulina desencadena la actividad de la tirosina cinasa de la subunidades beta, produciendo la autofosforilación de dichas subunidades. La autofosforilación es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos.⁸

El número y la afinidad de los receptores se altera por la cantidad de insulina. A mayores cantidades disminuye el número de receptores y las bajas concentraciones aumentan la afinidad de los receptores.

Como ya se menciona anteriormente la glucosa entra a las células por difusión facilitada.

Los transportadores causantes de la difusión facilitada a través de la membrana celular son una familia de proteínas de los cuales se han identificado siete transportadores de glucosa, conocidos por su orden de aparición desde GLUT 1 hasta GLUT 7.

Cada transportador parece haber evolucionado para funciones especiales. EL GLUT 4 es el transportador en músculo y tejido adiposo que la insulina estimula. Cuando las células son sensibles a esta hormona, los transportadores se mueven con rapidez hacia la membrana celular por exocitosis. Cuando cesa la estimulación con la insulina, regresan al citoplasma y están listos para la siguiente exposición a la insulina.

En los tejidos en los que la insulina incrementa la cantidad de transportadores de la glucosa, la tasa de fosforilación de la glucosa, una vez que esta ha entrado a la célula, es regulada por otras hormonas; en ciertos tejidos tanto la hormona del crecimiento como el cortisol inhiben la fosforilación.

La insulina también aumenta la entrada de glucosa a la células hepáticas, pero no ejerce este efecto por el aumento en las cantidades de transportadores GLUT 4. En vez de ello induce a la hexocinasa y esta aumenta la fosforilación de la glucosa.⁶

FACTORES QUE AUMENTAN SU SECRECIÓN

- Aumento de la glicemia
- Aumento de los ácidos grasos en sangre
- Aumento de los aminoácidos en sangre
- Hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistocinina, secretina, péptido inhibidor gástrico.
- Otras hormonas como el glucagón, hormona del crecimiento, cortisol
- Estimulación parasimpática; acetilcolina

FACTORES QUE INHIBEN SU SECRECIÓN

- Disminución de la glucemia
- Ayuno
- Somatostatina
- Catecolaminas (agonistas alfa) ⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFFECTOS DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

La insulina ejerce efectos que determinan el depósito de lípidos en el tejido adiposo. En primer lugar al aumentar la utilización de la glucosa por casi todos los tejidos orgánicos se reduce automáticamente la utilización de grasa, es decir, ahorra lípidos. También fomenta la síntesis de ácidos grasos sobre todo cuanto más carbohidratos se ingieran.

Los factores son:

1. La insulina acelera el transporte de glucosa a los hepatocitos. Una vez que la concentración hepática del glucógeno alcanza su capacidad de almacenamiento esta se inhibe y previene la síntesis continuada de glucógeno. Las células hepáticas alojan hasta un 5 a 8 % de su peso en forma de glucógeno que corresponde aproximadamente a 70 g. A continuación, toda la glucosa adicional que ingrese en el hepatocito está disponible para la síntesis de grasas. Primero, la glucosa se descompone hacia piruvato por la vía glucolítica, y el piruvato se convierte después en Acetil CoA, el sustrato para la síntesis de ácidos grasos.
2. Casi todos los ácidos grasos se sintetizan, después dentro del hepatocito y se emplean para formar triglicéridos, la forma habitual en que se deposita la grasa. Estos se liberan desde los hepatocitos a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa la lipoproteína lipasa de las paredes capilares del tejido adiposo, que desdobra de nuevo los triglicéridos hacia los ácidos grasos, requisito para su absorción en las células adiposas, donde se transforman de nuevo en triglicérido y se almacenan.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro efecto importante de la insulina para que se deposite la grasa a las células adiposas, es que inhibe la acción de la lipasa sensible a esta hormona. Esta es la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositados en las células adiposas. Así pues, inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.

Todos los aspectos sobre la descomposición de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan cuando falta insulina, este hecho sucede de forma normal entre las comidas porque la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse cuando, la secreción de insulina es casi nula como en el caso de la diabetes mellitus.

El exceso de ácidos grasos en el plasma junto con la falta de insulina favorece la conversión hepática de alguno de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Este incremento sobre el colesterol, acelera la aparición de aterosclerosis. ³

La falta de insulina también causa cetosis. Cuando en el cuerpo existe un exceso de acetil-CoA, una parte se convierte en acetoacetil-CoA y después, en el hígado, en acetoacetato. El acetoacetato y sus derivados, acetona e hidroxibutirato beta, entran en la circulación en grandes cantidades, estos cuerpos cetónicos circulantes son una fuente importante de energía en el ayuno.

Se calcula que en personas diabéticas el índice máximo al cual pueden catabolizarse las grasas sin cetosis importante es de 2.5 g / Kg. de peso corporal / día. En la diabetes sin tratamiento la producción es muy superior a este valor y los cuerpos cetónicos se acumulan en la sangre.

La mayor parte de los iones de hidrógeno liberados a partir de acetoacetato e hidroxibutirato beta se amortiguan pero aún así se desarrolla acidosis metabólica grave. Un pH plasmático bajo estimula el centro respiratorio lo que origina una respiración profunda y rápida descrita por Kussmaul como "hambre de aire". La orina se torna ácida, las pérdidas de electrolitos y agua conducen deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Al final, la acidosis y la deshidratación deprimen la conciencia hasta llegar al coma. *

GLUCOGÉNESIS

Es el proceso de formación de glucógeno mediante una serie de procesos en el cual la glucosa -6- fosfato se puede convertir primero en glucosa -1- fosfato, que posteriormente se transforma en uridina difosfato glucosa, que finalmente se transforma en glucógeno. Se necesitan de enzimas específicas para estas conversiones y cualquier monosacárido que se pueda transformar en glucosa puede participar en las reacciones.

Compuestos más pequeños como el ácido láctico, el glicerol, el ácido pirúvico y algunos aminoácidos desaminados, se pueden convertir en glucosa o compuestos muy afines y posteriormente convertirse en glucógeno. *

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MECANISMOS HIPERGLICEMIANTES

INGESTA

Como ya se ha mencionado anteriormente las concentraciones de glucosa en sangre en condiciones normales se encuentran entre 70 y 120 mg/dL. Y el organismo logra mantener estos niveles a través de diversos mecanismos.

El primero de ellos consiste en la digestión y absorción de los alimentos ingeridos, los cuales están clasificados en carbohidratos, proteínas y grasas, siendo los carbohidratos específicamente el tema de nuestro interés.

Los carbohidratos de la dieta son en su mayor parte polisacáridos o disacáridos formados por combinaciones de monosacáridos combinados entre sí por condensación, lo que significa que se han eliminado un ion de hidrógeno de uno de los monosacáridos y un ion hidroxilo del monosacárido siguiente. De esta manera los dos monosacáridos se combinan en lugares donde se han producido estas pérdidas, a la vez que los iones de hidrógeno e hidroxilo se unen para formar una molécula de agua. Durante la digestión de los carbohidratos para convertirlos de nuevo en monosacáridos, ciertas enzimas específicas devuelven los iones de hidrogeno e hidroxilo al polisacárido, separándolos así en monosacáridos. A este proceso se le denomina hidrólisis. ³

En la dieta humana normal solo existen tres fuentes importantes de carbohidratos. La primera es la sacarosa (azúcar de caña) la segunda es la lactosa (azúcar de la leche) y el tercero son los almidones (presentes en la mayoría de los alimentos de origen no animal, especialmente en los cereales).

Otros carbohidratos que se ingieren en cantidades pequeñas son la amilasa, glucógeno, alcohol, ácido láctico, ácido pirúvico, pectinas y dextrinas.

Al masticarse los alimentos son mezclados con la saliva, que contiene una enzima llamada ptialina (una alfa amilasa) , secretada fundamentalmente por la parótida.

Esta enzima hidroliza el almidón, al que convierte en un disacárido, la maltosa, sin embargo los alimentos permanecen poco tiempo en la boca y al momento de ser deglutidos solo el 5% aproximadamente han sido hidrolizados.

La digestión continúa en el fondo y cuerpo gástricos durante un período de hasta 1 hora, hasta que los alimentos se mezclan con las secreciones gástricas.

En ese momento, la actividad de la amilasa salival, queda bloqueada por el descenso del pH a menos de 4.0 aproximadamente. No obstante hasta aquí el 30 ó 40 % de los almidones ya han sido hidrolizados.

En el intestino delgado, la secreción pancreática contiene grandes cantidades de alfa amilasa más potente que la salival. Por tanto después del vaciamiento del quimo hacia el duodeno y tras su mezcla con el jugo pancreático la totalidad de los almidones son digeridos en maltosa y otros polímeros pequeños de glucosa antes de que abandonen el duodeno y la porción más proximal del yeyuno. ³

Los enterocitos que revisten las vellosidades del intestino delgado contienen 4 enzimas, lactasa, sacarasa, maltasa y alfa dextrinasa, encargadas de degradar los disacáridos , lactosa, sacarosa y maltosa en los

monosacáridos que los forman. La lactosa se separa en galactosa y glucosa. La sacarosa en fructosa y glucosa y la maltosa en moléculas de glucosa.

De esta manera el principal producto de la digestión de los carbohidratos es la glucosa, siendo ésta la ruta final común de todos los carbohidratos, que representa más del 80 % en tanto que la galactosa y fructosa solo representan un poco más del 10 % c/u.

Antes de que las células de los tejidos corporales utilicen la glucosa, debe transportarse a través de la membrana celular hasta el citoplasma. Sin embargo, la glucosa no se difunde por los poros de la membrana celular dado que el peso molecular máximo de las partículas capaces de hacerlo es de aproximadamente 100 y, la glucosa tiene un peso molecular de 180; por lo tanto la glucosa pasa al interior de las células por el mecanismo de difusión facilitada desde las zonas de concentración más altas a las más bajas. El transporte de glucosa a través de las membranas como la gastrointestinal y la del epitelio de los túbulos renales es por el mecanismo de cotransporte activo de sodio-glucosa, en el que el transporte activo de sodio provee la energía para absorber la glucosa contra una diferencia de concentración. ³

GLUCAGÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El glucagón es un polipéptido pequeño sintetizado por las células alfa de los islotes de Langerhans, los efectos de esta hormona son contrarios al de la insulina y el más importante es el aumento de la glucemia. La regulación del glucagón esta ejercida por las cantidades de glucosa que se encuentren en la sangre de modo tal que al disminuirse la glucemia la liberación de glucagón es estimulada, mientras que la glucemia elevada la

inhibe. La secreción también es regulada por las fibras nerviosas simpáticas, mediadas por receptores beta adrenérgicos y por acción parasimpática, por medio de fibras del nervio vago. ⁷

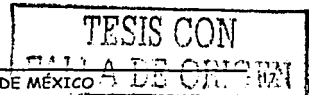
Los efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa son:

- La descomposición del glucógeno hepático (glucogenólisis) y
- Aumento de la gluconeogénesis hepática.

El aumento de la glucogenólisis que a su vez aumenta la glucemia, sigue una cadena compleja de acontecimientos los cuales son:

1. El glucagón activa la adenil ciclase de la membrana hepatocítica,
2. Que determina la síntesis del monofosfato cíclico de adenosina,
3. Que activa la proteína reguladora de la proteína cinasa,
4. Que estimula la proteína cinasa,
5. Que activa la fosforilasa b cinasa,
6. Que la transforma en fosforilasa a,
7. Que activa la descomposición de glucógeno en glucosa -1-fosfato,
8. Que finalmente se desfosforila para que el hepatocito libere glucosa. ³

Esta cascada es un mecanismo de amplificación muy poderoso ya que cada producto sucesivo se fabrica en cantidades mayores que su precursor. Así se explica que solo bastan unos cuantos microgramos de glucagón para que la glucemia se duplique o triplique a los pocos minutos.



El glucagón aumenta la gluconeogénesis, estimula la velocidad de absorción de aminoácidos por los hepatocitos y su conversión posterior en glucosa.

Otro efecto del glucagón es la activación de la lipasa de las células adiposas, con lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético. Además inhibe el depósito de triglicéridos en el hígado, lo que impide la extracción hepática de los ácidos grasos de la sangre, con esto, la cantidad de ácidos grasos disponibles para los demás tejidos del organismo crece.

La concentración muy elevada de glucagón también: 1) estimula la contracción cardíaca, 2) aumenta el flujo sanguíneo por algunos tejidos, sobre todo del riñón, 3) estimula la secreción biliar y 4) inhibe la secreción de ácido clorhídrico por el estómago.³

La regulación de la secreción del glucagón también esta dada por:

- La hiperglucemia que la inhibe y por consiguiente la hipoglucemia la estimula.
- El incremento de aminoácidos en sangre la estimulan, por ejemplo después de una comida rica en proteínas.

El ejercicio la estimula, puede darse gracias al aumento de aminoácidos circulantes, pero quizá también por la estimulación nerviosa de los islotes de Langerhans.³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GLUCOGENÓLISIS

Es la descomposición de glucógeno almacenado por la célula para formar de nuevo glucosa, empleado para fines energéticos. Cada molécula de glucosa sucesiva de cada rama de polímero de glucógeno es escindida mediante una fosforilación, catalizada por la enzima fosforilasa.

En condiciones de reposo la fosforilasa se encuentra en una forma inactiva de tal forma que se almacena glucógeno. Cuando se requiere la formación de glucosa a partir de glucógeno, es necesario activar la fosforilasa. Esto se logra de varias formas como por ejemplo:

- Activación por medio de la Adrenalina y el Glucagón; esto se realiza con la síntesis de AMP cíclico en las células, esta sustancia activa una cascada de reacciones químicas que activan a la fosforilasa.

La Adrenalina es liberada en la médula suprarrenal al estimarse el sistema nervioso simpático, el cual tiene la función de aumentar la disponibilidad de la glucosa para un metabolismo energético rápido. Esta función de la adrenalina se realiza con intensidad en las células hepáticas y en el músculo.

El Glucagón como ya se mencionó, se libera por las células alfa del páncreas, cuando la glucosa disminuye en la circulación. Estimula la formación de AMP cíclico en las células hepáticas, con lo que produce la formación de glucosa a partir del glucógeno hepático liberando la glucosa al torrente sanguíneo.³

GLUCONEOGÉNESIS

TESIS CON
FALLA DE CINCEN

Es la formación de hidratos de carbono a través de las proteínas y las grasas. Cuando los depósitos de hidratos de carbono corporales bajan más de lo normal, se puede formar glucosa a partir de aminoácidos y glicerol de las grasas.

Cada aminoácido se transforma en glucosa a partir de un proceso químico diferente, como por ejemplo: la alanina se transforma de forma directa en ácido pirúvico por desaminación; el ácido pirúvico se transforma en glucosa o se almacena como glucógeno. Otros aminoácidos más complejos entran a la vía de fosfogluconato para dar finalmente glucosa. Conversiones similares cambian al glicerol en glucosa o glucógeno.

La reducción de los hidratos de carbono invierte directamente muchas de las reacciones glucolíticas y de fosfogluconato, permitiendo de esta manera la transformación de aminoácidos desaminados y el glicerol en hidratos de carbono. El Cortisol es una hormona de gran importancia en esta regulación.

Si las células no disponen de cantidades suficientes de hidratos de carbono, la adenohipófisis, comienza a secretar cantidades grandes de corticotropina. Esta estimula a la corteza suprarrenal para sintetizar cantidades enormes de glucocorticoides, en especial el Cortisol. El cortisol moviliza las proteínas de casi todas las células del organismo, haciéndolas disponibles en forma de aminoácidos en los líquidos corporales. Una gran cantidad de ellos se desaminan de inmediato en el hígado proporcionando sustratos ideales para su transformación en glucosa. Las glándulas suprarrenales son órganos pares aplanados ubicados en el retroperitoneo, sobre la pared posterior del polo superior de cada riñón. ³

La corteza suprarrenal se divide en tres zonas concéntricas, denominadas desde afuera hacia adentro: zona glomerular, zona fasciculada y zona reticular.

La Aldosterona se sintetiza en la zona glomerular y es el mineralocorticoide más importante. Aumenta la resorción tubular del sodio, sobre todo en los túbulos colectores corticales. Al mismo tiempo comienza la eliminación de potasio, lo cual tiene gran importancia, dado que es el único mecanismo efectivo del organismo para la regulación de la concentración de potasio extracelular. También estimula la resorción de sodio y aumenta la eliminación del potasio en la saliva.

El efecto de la aldosterona sobre las células tubulares tiene lugar por unión con una proteína receptora específica en el núcleo celular.

La regulación de la secreción de aldosterona es muy compleja, y se relaciona estrechamente con el equilibrio hidroelectrolítico y el control de la presión arterial. La principal estimulación de la secreción de aldosterona es el efecto directo de los iones de potasio sobre las células de la zona glomerular.

Otro factor importante es el efecto estimulante de la angiotensina II formada como consecuencia de la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular renal. Se piensa que la zona glomerular esta bajo la influencia de la ACTH hipofisaria. En los seres humanos se observa una disminución de la secreción de aldosterona después de una insuficiencia hipofisaria prolongada, y la administración de ACTH puede en realidad aumentar la secreción de aldosterona, incluso en dosis que no excedan los valores normales de la secreción endógena de ACTH. ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La medula suprarrenal se relaciona desde el punto de vista funcional con el sistema nervioso simpático, secreta las hormonas adrenalina y noradrenalina en respuesta a la estimulación simpática. Estas hormonas realizan los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas las regiones del cuerpo.

CATECOLAMINAS

Están reguladas por la actividad del Sistema Nervioso Simpático. La secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal aumenta en respuesta a una situación de emergencia y actúa rápidamente para mantener la homeostasis. Esta reacción se complementa con la reacción de la corteza que amplifica el efecto de las catecolaminas como la Dopamina, Adrenalina y Noradrenalina. ³

La síntesis de catecolaminas se realiza a partir de tirosina la cual se sintetiza en el hígado y proviene de la dieta. La reacción limitante de la biosíntesis es la conversión de tirosina en dihidroxifenilalanina, catalizada por la tirosina hidroxilasa (TH). La actividad de esta enzima se inhibe por la adrenalina y la noradrenalina, productos finales de la biosíntesis y se estimula por fosforilación en respuesta a los estímulos que aumentan la secreción de catecolaminas, siendo el principal punto de regulación de la biosíntesis. La formación de dopamina se realiza en el citosol, por acción de la L - aminoácido decarboxilasa (AD), entra en los gránulos cromáfinos donde se transforma en noradrenalina por la dopamina -B- hidroxilasa (DBH). De nueva cuenta en el citosol, la feniletanolamina -N- metiltransferasa (PNMT) introduce un grupo metilo y se completa la biosíntesis con la formación de adrenalina. ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El cortisol aumenta el paso de noradrenalina a adrenalina, induciendo la síntesis de la PNMT, por la que los glucocorticóides determinan la proporción de la adrenalina y noradrenalina sintetizada en las células cromafines. Al recibir la sangre de la corteza, la medula suprarrenal, está sometida a grandes concentraciones de cortisol por lo que, a diferencia de lo que ocurre en las neuronas simpáticas posganglionares, la adrenalina supone el 80% de las catecolaminas sintetizadas en la médula.

En los gránulos cromafines las catecolaminas se almacenan junto con ATP y en asociación con unas proteínas llamadas cromograninas. De esta forma se impide la oxidación de las catecolaminas por las enzimas citosólicas.

La estimulación simpática de la medula suprarrenal no solo produce aumento en la liberación de catecolaminas, sino también aumento de su síntesis por activación de la tirosina hidroxilasa y de la dopamina - β -hidroxilasa.

En estado de reposo la cantidad de adrenalina es de aproximadamente 50 pg/ml y de noradrenalina de 200 pg/ml. La hemivida de las catecolaminas en sangre es aproximadamente de 1 a 2 minutos. La degradación de estas se realiza por la oxidación y metilación, formándose en ácido vanilmandélico el cual se elimina en la orina en forma de sulfatos y glucuronatos.

Las catecolaminas a diferencia de los glucocorticoides se expresan en cuestión de segundos en situaciones de emergencia y cesan rápidamente una vez que termina el estímulo. ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ADRENALINA

La adrenalina como el glucagón, desempeña un papel importante en el restablecimiento de la glucemia tras una hipoglucemia. Eleva los niveles de glucosa en sangre mediante dos mecanismos distintos. Por un lado estimula en el hígado la glucocongénesis y la gluconeogénesis e inhibe la síntesis de glucógeno, dando como resultado un aumento en la liberación hepática de glucosa; por otro lado, inhibe la secreción de insulina en el páncreas y estimula la del glucagón. Además, antagoniza la captación de insulina sobre la captación de glucosa por las células musculares y del tejido adiposo.

Estimula la glucocongénesis en el músculo esquelético, tiene una gran acción lipolítica y produce liberación de glicerol y ácidos grasos libres a partir de los triglicéridos almacenados en los adipocitos.

El aumento en la secreción de catecolaminas medulares durante el ejercicio o el estrés provoca un consumo de glucógeno muscular, reutilización hepática de ácido láctico liberado por el músculo y un aumento de los ácidos grasos libres como sustratos energéticos alternativos. En estos efectos metabólicos la adrenalina es mucho más potente que la noradrenalina. *

En el corazón tanto la adrenalina como la noradrenalina, aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción y la velocidad de conducción.

El efecto global de la acción de la adrenalina sobre el sistema cardiovascular es desviar la sangre hacia el músculo esquelético, corazón e hígado, lo que garantiza el aporte de sustratos para la producción de energía necesaria para los órganos vitales y el músculo en ejercicio. *

IMPORTANCIA DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA.

La glucosa es el único nutriente que pueden utilizar en condiciones normales el encéfalo, la retina y el epitelio germinativo de las gónadas, en cantidad suficiente para suministrar de forma óptima la energía que precisan. Por tanto es importante mantener la glucosa en un nivel elevado para proporcionar esta nutrición adecuada.

La mayor parte de la glucosa que se forma por gluconeogénesis durante el periodo interdigestivo se utiliza para el metabolismo cerebral. De hecho es importante que el páncreas no secrete insulina durante este periodo, ya que, de lo contrario, la escasa cantidad de glucosa penetraría en los músculos y tejidos periféricos, dejando al encéfalo sin una fuente nutritiva.

Por otra parte es importante que las concentraciones de glucosa no se eleven demasiado por tres razones: primero, la glucosa ejerce mucha presión osmótica en el líquido extracelular, y si su concentración se eleva en exceso, puede provocar una deshidratación celular. Segundo, una concentración excesiva de glucosa en sangre hace que se pierda por orina. Tercera, esto provoca en los riñones una diuresis osmótica, que puede causar reducción de líquidos y electrólitos del organismo. ³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO II "DIABETES MELLITUS"

Se denomina Diabetes Mellitus al síndrome en el cual se altera el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, en la que aparece una cantidad excesiva de glucosa en la sangre y en la orina. Es la enfermedad endócrina más frecuente, se caracteriza por alteraciones metabólicas y complicaciones a largo plazo las cuales afectan a los ojos, los riñones, los nervios y los vasos sanguíneos. La característica que la distingue es el defecto o déficit de la respuesta de secreción de la insulina con alteración de uso de los carbohidratos e hiperglucemia. La falta de dicha hormona interviene en forma primaria en las alteraciones metabólicas propias de la diabetes y la hiperglucemia a la vez actúa en forma decisiva para que surjan las complicaciones de la enfermedad. ^{3, 8, 10}

DIAGNÓSTICO

Este no es difícil cuando la enfermedad ha producido síntomas. Cuando un paciente presenta manifestaciones que se atribuyen a diuresis osmótica y tiene hiperglucemia, el diagnóstico es inconfundible. Tampoco hay complicación si el paciente presenta elevaciones de glucosa en ayunas. El problema se presenta en pacientes que no presentan síntomas y tienen una glucemia normal en ayunas y que son posibles diabéticos.

Para realizar las pruebas de laboratorio es necesario mantener al paciente tranquilo ya que el estrés provoca falsos resultados, ya que la adrenalina bloquea la secreción de insulina, estimula la secreción de glucagón, favorece la degradación del glucógeno y disminuye la acción de la insulina en los tejidos diana, con lo que aumenta la producción de glucosa por el hígado y disminuye la capacidad de utilización de la glucosa exógena.

La coexistencia de otras enfermedades, la dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico también explican la obtención de falsos positivos. Para evitar tales problemas el National Diabetes Data Group of the National Institutes of Health, ordenó los criterios exigidos para el diagnóstico de la Diabetes:

- En ayunas durante toda la noche
- Después de tomar 75 g de glucosa a las dos horas y al menos en otro momento de la prueba de dos horas, por lo que para el diagnóstico se requieren de dos valores.

Si la glucosa en plasma a las dos horas se encuentra entre 140 y 200 mg/dL y durante las dos horas de la prueba se obtienen valores igual o mayor de 200 mg/dL el paciente es más susceptible a padecer hiperglucemia en ayunas o diabetes con síntomas.¹⁰

CLASIFICACIÓN

Los principales grupos de clasificaciones los recomienda el National Diabetes Data Group, salvo la separación en forma primaria y secundaria.

PRIMARIA : Indica que no hay ninguna otra enfermedad asociada.

SECUNDARIA: que existe alguna enfermedad reconocida que produzca o permita que la diabetes aparezca.¹⁰

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIABETES MELLITUS TIPO I.

También llamada diabetes mellitus insulino dependiente y antes conocida como diabetes juvenil y constituye el 10% de todos los casos. *

Las personas que la padecen dependen de la insulina exógena para evitar las descompensaciones metabólicas y la muerte, ya que esta enfermedad se debe a la carencia intensa y absoluta de insulina, ocasionada por la reducción en masa de las células Beta del páncreas. Suele desarrollarse durante la infancia y se hace evidente y grave en la pubertad. Sin la administración de la insulina se desarrolla cetoacidosis aguda y el coma diabético. "

La reducción de las células se debe a tres mecanismos los cuales se relacionan entre sí:

- La susceptibilidad genética, se desarrolla de forma espontánea,
- La autoinmunidad que altera a las células beta para que se vuelvan inmunogénicas y
- La agresión ambiental como algunos virus.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA.

La DMID afecta con más frecuencia personas del norte de Europa, y se presenta con menor frecuencia en otros grupos raciales como negros, nativos americanos y asiáticos.

Al menos uno de los genes de susceptibilidad para la diabetes de tipo I se encuentra en la región que codifica los antígenos de clase II del MHC en el cromosoma 6p21 (HLA-D). ¹⁰

AUTOINMUNIDAD.

La agresión autoinmunitaria en las células beta se puede haber producido antes de que se manifestara la enfermedad. La cetosis e hiperglucemia se presentan cuando la destrucción de las células llega a más del 90%.

Existen pruebas abrumadoras que implican a la autoinmunidad y a la lesión de mecanismos inmunitarios como causas de la pérdida de células beta en la diabetes tipo I. Se ha demostrado que el tratamiento con inmunosupresores mejora este tipo de diabetes en niños con inicio de la enfermedad. *

FACTORES AMBIENTALES.

Existe una relación entre los virus coxsackie del grupo B y las enfermedades pancreáticas como la diabetes. Incluso otras enfermedades virales como la parotiditis, el sarampión, el citomegalovirus, la rubéola y la mononucleosis infecciosa, pueden llegar a provocar lesiones lo bastante graves como para provocar una Diabetes Mellitus.

Para justificar la intervención de los virus se han propuesto varias hipótesis como: que llegan a producir una lesión leve en las células beta del páncreas, a la cual le sigue una reacción autoinmunitaria frente a antígenos hasta entonces secuestrados en las células intactas y alteradas por los virus en personas con susceptibilidad ligada al HLA.

Otra hipótesis se basa en la respuesta inmunitaria a una proteína viral que compartiría secuencia de aminoácidos con una proteína de las células beta. *

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIABETES MELLITUS TIPO II.

También llamada Diabetes Mellitus no Insulinodependiente (DMNID) afecta al 80 o 90% de la población de pacientes con diabetes mellitus, antiguamente se le llamaba diabetes del adulto.

La patogenia de la DMNID es enigmática, no presenta pruebas de mecanismos autoinmunitarios, pero los factores genéticos son más importantes que en la DMID.

Las diferencias entre la DMNID y la DMID, es que no existe relación alguna con los genes HLA, sino que la DMNID parece ser el resultado de múltiples defectos o polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales aporta su propio riesgo y se modifica por factores ambientales.

La diabetes tipo II se caracteriza por dos efectos metabólicos los cuales son: alteraciones de la secreción de insulina por las células beta y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina. ¹⁹

En las primeras fases de la enfermedad parece que la secreción de la hormona es normal, sin descenso de sus niveles plasmáticos, pero en fases posteriores, aparece un déficit de insulina leve o moderado el cual no se ha dilucidado por completo, pero parece debido a la lesión irreversible de las células beta, existe además una disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos denominada resistencia a la insulina, es posible demostrar una elevación de la glucemia que compensa esta resistencia a la insulina.

Es posible que exista una disminución del número de receptores a la hormona y, lo que es más importante, una alteración en la señalización posreceptores de la insulina.

Se sospecha que bajo la resistencia a la insulina observada en la obesidad y en la diabetes tipo II, subyace una disminución de la síntesis y la traslocación de las GLUT en las células musculares y adiposas.

La resistencia a la insulina produce:

- La incapacidad para que la insulina circulante dirija de forma adecuada la distribución de la glucosa,
- Una hiperglucemia más persistente y
- Una estimulación prolongada de las células beta del páncreas.

La obesidad es un factor ambiental de importancia externa, al redor del 80% de los diabéticos tipo II son obesos. El catabolismo de la grasa intraabdominal produce ácidos grasos libres que llegan al hígado, pero es relativamente resistente a los efectos moduladores de la insulina.

Los obesos no diabéticos pueden presentar también resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, pero solo una pequeña porción terminan por desarrollar Diabetes tipo II.

Por fortuna para muchos pacientes diabéticos la pérdida de peso y el ejercicio físico pueden combatir la intolerancia a la glucosa, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad.¹⁰

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIABETES SECUNDARIA.

Síndromes diabéticos diversos se atribuyen a veces a una enfermedad, fármacos o cuadros específicos como:

- Trastornos del páncreas,
- Enfermedades endocrinas,
- Fármacos,
- Síndromes genéticos,
- Anormalidades de receptores de insulina y
- Malnutrición.

Un pequeño subgrupo de pacientes difiere y presenta manifestaciones comunes de diabetes tipo I y II. Por lo cual no son obesos y muestran secreciones de insulina disminuidas lo cual no basta para que tengan predisposición a la cetosis. Muchos mejoran al administrar hipoglucemiantes orales. ¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían de un paciente a otro, los síntomas más comunes se deben a la hiperglucemia como la poliuria, polidipsia y polifagia, pero el primer acontecimiento puede ser una descompensación metabólica aguda seguida de un coma diabético. En ocasiones la primera manifestación es una complicación degenerativa, como una neuropatía, sin que la hiperglucemia haya causado síntomas.

La resistencia a la insulina podría causar los efectos metabólicos que se derivarían de una elevación del cociente glucagón / insulina, aunque ese cociente fuera normal o bajo. Normalmente las manifestaciones clínicas de la DMID y la DMNID son diferentes. ¹⁰

DMID

Puede aparecer bruscamente sed, diuresis abundante, aumento del apetito y pérdida de peso que evolucionan a lo largo de unos días. En ocasiones la enfermedad aparece con cetoacidosis durante una enfermedad intercurrente o una cirugía. La concentración de insulina es baja o indeterminable. Los niveles de glucagón están elevados pero descienden al administrar insulina. En ocasiones después de un cuadro de cetoacidosis se produce un intervalo sin síntomas denominado "luna de miel", durante el cual no requiere tratamiento alguno.¹⁰

DMNID

Los síntomas comienzan gradualmente, y el diagnóstico suele hacerse cuando en un análisis sistemático de laboratorio se descubre que una persona asintomática tiene hiperglucemia, los niveles de insulina son normales o altos en términos absolutos, el metabolismo del glucagón es complicado.

Aunque las concentraciones altas de glucagón pueden descender con la administración de altas dosis de insulina, no se puede producir que los nutrientes ingeridos produzcan una exagerada secreción de glucagón, es decir, que la función de las células alfa sigue siendo normal. Los pacientes no llegan a presentar cetoacidosis pero pueden llegar a un coma hiperosmolar.

Si se consigue que los pacientes pierdan peso el tratamiento puede ser únicamente dietético. Los pacientes que no responden a la dieta mejoran con sulfonilureas solas o combinadas con metformina.¹⁰

DIETA.

Las recomendaciones se elaboran de manera que cubran los objetivos terapéuticos y los resultados deseados, se necesita monitorizar los parámetros metabólicos como la glucemia, la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial y el peso corporal, así como la calidad de vida, para obtener resultados satisfactorios.

Todo paciente que no mejore con la dieta debe recibir insulina exógena.¹⁰

PREPARADOS DE INSULINA Y FARMACOS

Existen varios preparados en el comercio de insulina altamente purificados que difieren en su momento de comienzo de acción, y duración. Todos contienen 100 U/ml, aunque para pacientes refractarios puede obtenerse insulina simple más concentrada con acción más duradera 500 U/ml.

Estos preparados generan menos problemas por antigenicidad de la insulina, como alergias y resistencia a ella y lipoatrofia. La insulina humana es mucho menos antigénica que la porcina y mucho menos que la bovina.

Después de la inyección subcutánea, la insulina comienza a actuar en unos 30 minutos, por lo cual hay que aplicarla de 20 a 30 minutos antes de los alimentos. Por su rápida acción es más eficaz para aplacar incrementos de la glucemia después de comidas y permitir ajustes rápidos en las dosis de insulina con base en mediciones de la glucemia por parte del paciente.¹⁰

CAMBIO EN EL MODO DE VIDA

El control de dieta y el ejercicio contribuyen de forma importantes a la atención de sujetos con diabetes tipo I.

Prescripción dietética

- Reducir de peso,
- Carbohidratos,
- Restricción de grasas saturadas,
- Aumento de consumo de grasa monoinsaturada
- Disminución de la ingesta de colesterol menor de 300 mg/día,
- Restricción de sodio en sujetos predispuestos a hipertensión

Prescripción de ejercicio

- Tipo: ejercicio aeróbico. Evitar pesas, pujar, maniobra de Valsalva, que aumentan la T.A.
- Intensidad: incrementar la frecuencia del pulso por lo menos 120 a 140 según la edad y el estado cardiovascular.
- Frecuencia: tres a cuatro días por semana.
- Duración: 20 a 30 minutos, con una serie de ejercicios de estiramiento y flexibilidad, antes y después del ejercicio aeróbico durante 5 a 10 minutos. ¹²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

Eficaces en individuos que no responden a la dieta y el ejercicio.

Existen dos tipos principales de hipoglucemiantes orales: las sulfonilureas y las biguanidas, con modos de acción muy diferentes.

SULFONILUREAS

Contienen un núcleo de urea ácida sulfónica que puede modificarse por sustituciones químicas para producir agentes con acciones cualitativas semejantes pero que difieren en potencia. Sus mecanismos de acción son:

- Aumento de la liberación de insulina a partir de las células Beta del páncreas.
- Potenciación de la acción de la insulina en sus células blanco.¹²

MECANISMO DE ACCIÓN

Las sulfonilureas se unen a los receptores B en el intervalo de orden de su potencial insulínico, la activación de estos receptores cierra los conductos del potasio causando despolarización de la célula, permitiendo que el calcio entre y promueva la liberación de la insulina. Se han sugerido efectos extrapancreáticos como la potenciación de los efectos periféricos de la insulina a nivel de receptores, para ser responsables de su efectividad continuada durante el tratamiento a largo plazo, a pesar de la carencia de un aumento de la secreción de insulina.¹²

INDICACIONES

Su uso esta contraindicado en pacientes con DMID con tendencia a cetosis, ya que se requiere de células B funcionales para que estos medicamentos produzcan efecto en la glucosa sanguínea.

Se recomiendan en pacientes no obesos con diabetes ligera de inicio en la madurez, cuando no se ha presentado hiperglucemia por la dieta. Cuando la hiperglucemia en pacientes obesos ha sido más grave, con deterioro de las células B, las sulfonilureas pueden mejorar el control de la glucemia hasta lograr mejoría con las medidas concurrentes como dieta, ejercicio y reducción de peso.¹²

FÁRMACOS COMERCIALES

- **TOLBUTAMIDA (Orinase):**

Se presenta en tabletas de 250 y 500 mg. Se oxida en hígado con rapidez. Su efecto de duración es corto 6 a 10 hrs, se administra en dosis divididas. La dosis habitual diaria es de 1.5 a 3 g. Son raras sus reacciones toxicas agudas pero las más frecuentes son las erupciones cutáneas, es seguro para pacientes ancianos en los cuales la hipoglucemia es un riesgo grave.¹²

- **CLOROPROPAMIDA (Diabinese):**

Se presenta en tabletas de 100 y 250 mg. Tiene una vida media de 32 hrs y su acción dura 60 hrs. Se metaboliza lentamente en hígado y cerca del 20 a 30% se excreta sin cambios por orina. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. La dosis promedio es de 250 mg al día,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aplicada como una sola dosis por la mañana. En ocasiones es efectivo para controlar la hipoglucemia en pacientes con DMNID. Pero un peligro potencial es el desarrollar hipoglucemia prolongada en ancianos con insuficiencia renal razón por la cual no se recomienda su uso en personas mayores de 65 años. Las dosis por arriba de 500 mg/día aumentan el riesgo de ictericia. El 15% de los pacientes desarrollan rubores cuando beben alcohol y en ocasiones reacciones semejantes al disulfiram como náuseas, vómito, debilidad e incluso síncope. Otro efecto colateral es la retención de agua y desarrollo de hiponatremia.

- **TOLAZAMIDA (Tolinase):**

Tabletas de 100, 250 y 500 mg. La dosis es de 250 a 1 000 mg en una o dos dosis. Se compara con la cloropropamida en potencia pero carece de los efectos semejantes a disulfiram o de retención de agua. Se absorbe con mayor lentitud y su duración de actividad puede ser de 20 hrs, con efectos hipoglucemiantes entre las 4 y 14 hrs.

- **ACETOHEXAMIDA (Dymerol):**

Tabletas de 250 y 500 mg. La duración de su actividad es de 10 a 16 hrs. La dosis habitual es de 250 a 1500 mg dados en 1 ó 2 dosis. El metabolismo hepático es rápido y se excreta por riñón. ¹²

SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

En Abril DE 1984 se aprobaron por la FDA, la gliburida y la glipicida, con estructuras químicas similares con anillos de carbón a cada extremo del núcleo e sulfonilureas, haciéndolas las potentes. Deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular y ancianos en los cuales la hipoglucemia puede ser peligrosa. No se deben prescribir a pacientes con deterioro hepático o renal, ya que la reducción en la eliminación de estos medicamentos en la sangre aumenta el riesgo de hipoglucemia.¹²

- **GLIBURIDA (Glibenclamida):**

Se presenta en tabletas con 1.25, 2.5 y 5 mg. La dosis usual de inicio es de 2.5 mg y la dosis de mantenimiento es de 5 a 10 mg/día, en una sola toma matutina. Si los pacientes responden a la hipoglucemia se hará con 10 mg o menos. No se recomiendan dosis mayores a 20 mg. Se metaboliza por hígado. Tiene una vida media en plasma de solo 1 a 2 hrs. No provoca retención de agua e incluso puede aumentar un poco su eliminación. Provoca pocos efectos adversos, en pacientes mayores de 65 años de edad puede provocar hipoglucemia grave, progresiva y fatal.

- **GLIPICIDA (Gliadiacinamida):**

Tabletas con 5 y 10 mg. Para un efecto máximo en la reducción de la hipoglucemia se deberá ingerir 30 min antes del desayuno, ya que la absorción rápida se retarda cuando el medicamento se toma con los alimentos. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/día hasta 15 mg/día como dosis única diaria. La dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. El 90%

se metaboliza por hígado y una pequeña porción se excreta por orina. Esta contraindicada en pacientes con deterioro renal o hepático. 12

BIGUANIDAS

Estas no requieren de células pancreáticas B funcionales para la reducción de la hipoglucemia.

- **FEMFORMINA:**

descontinuada en E.U. debido a su desarrollo de ácidos lácticos en pacientes con enfermedad coexistente hepática o renal.

- **METFORMINA (Cloruro de 1,1- dimetilbiguanida):**

tiene menos riesgo de desarrollar acidosis láctica. No está claro su mecanismo de acción, pero reduce el valor de glucosa en ayuno y el grado de hiperglucemia posprandial en pacientes con diabetes tipo II, y no tiene efectos en la glucosa sanguínea en ayuno en personas normales. No estimula la acción de la insulina. Disminuye la absorción intestinal de la glucosa y aumenta la captación de glucosa por músculo esquelético. Su vida media es de 3 hrs, no se fija a proteínas plasmáticas, no se metaboliza y se excreta por riñones. Un beneficio colateral es su tendencia mejorar la hiperglucemia e hipertriacilglicerolemia en diabéticos obesos sin la ganancia de peso relacionada con el tratamiento con insulina o sulfonilurea. Tiene una buena respuesta en el tratamiento a pacientes con síndrome de resistencia (síndrome X). No está indicada en pacientes con diabetes tipo I, insuficiencia renal o hepática, alcoholismo o

propensos a desarrollar hipoxia. Se presenta en tabletas de 500 u 850 mg y el intervalo de dosis es de 500 mg a un máximo de 2.5 g. Es importante que se tome con alimentos para reducir molestias gastrointestinales. Sus efectos colaterales son trastornos gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómito, malestar abdominal, diarrea y se ha llegado a reportar la cetosis láctica.^{13,14}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO III "HIPOGLUCEMIA"

Se denomina hipoglucemia a una disminución en la glucemia sanguínea por debajo de 50 mg/ 100 ml, se considera anormal en todas las edades, pero con la excepción del periodo neonatal en la cual se encuentran valores de hasta 30 mg/ 100 ml, y en prematuros cuyos valores llegan hasta 20 mg/ 100 ml.

Los síntomas dependen de sí el descenso de la glucemia se presenta de manera rápida o gradual.⁴

A medida que la glucemia desciende el Sistema Nervioso Central se excita ya que la hipoglucemia sensibiliza la actividad neuronal.³

Cuando el descenso es rápido se presenta una respuesta adrenérgica contrarreguladora la cual explica parte de los síntomas como diaforesis, taquicardia, temblor, angustia, palidez; así como otros que resultan de una neuroglucopenia aguda como son: hambre, cefalea, mareo, marcha atáxica, náuseas y vómito. La disminución de glucosa para el trabajo muscular provoca fatiga y debilidad.

Cuando el descenso se da de manera lenta o gradual, no se presenta la contrarregulación por catecolaminas, sino que los síntomas más dominantes son los de la neuroglucopenia crónica como cefalea, visión borrosa, diplopía, confusión mental y somnolencia, los cuales pueden avanzar hasta un coma, lenguaje farfullante, amnesia y convulsiones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuando la neuroglucopenia se prolonga aun más, el daño puede ser de tipo neuropsiquiátrico con alteraciones sensitivomotoras mas sistematizadas, síndromes neurológicos con focalizaciones, los cuales ocasionan accidentes cerebrovasculares, trastornos de psicosis con alucinaciones. Se puede llegar a producir daño neurológico transitorio o irreversible en el cual se describen diferentes fases. *

FASES

I. CORTICAL. Alteraciones mentales, con Cambios de personalidad como en síndromes psiquiátricos, somnolencia, hipotonía, excitación y salivación

II. SUBCORTICODIENCEFÁLICA. Se producen liberación de núcleos motores subcorticales, tálamo e hipotálamo. Provoca: inquietud, inconciencia, movimiento de succión y gesticulaciones. Puede haber convulsiones, mioclonos, espasmos clínicos y desviación ocular.

III. MESENCEFÁLICA. Provoca coma, espasmos tónicos y de torsión, movimiento ocular inconjugado y desviación de Babinski.

IV. PROMIELLENCEFÁLICA. Espasmos extensores de las extremidades.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. MIELENCEFÁLICA. Coma, respiración superficial, bradicardia, miosis, ausencia de respuesta pupilar a la luz, hipotermia, hiporreflexia y flacidez muscular. El riesgo de choque cardiovascular, apnea o ambos con muerte es muy alto. *

Característicamente, el cuadro cede después de la administración de glucosa por vía bucal o intravenosa, lo que a su vez confirma el padecimiento. Si se presenta daño neurológico puede llegar a tomar días o semanas la máxima recuperación, la cual puede ser nula, completa o parcial según el daño en el Sistema Nervioso

CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA *

Hipoglucemia Orgánica

De origen pancreático

Tumoral

No Tumoral

Asociado a tumores no pancreáticos

Por endocrinopatía

Insuficiencia hepática grave

Inmunológica

Hipoglucemia Funcional

Reactiva Idiopática

Reactiva por predisposición a la

Diabetes Sacarina

Alimentaria

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Hipoglucemia Funcional

Por ingestión de alcohol

Neonatal

De la Infancia

Por ejercicio Físico Excesivo

Por Inanición

Hipoglucemia de causa exógena

Yatrógena (insulina o sulfonilureas)

Ficticia (insulina o sulfonilureas)

Otros fármacos (IECA, salicilatos a dosis altas, propoxifeno, PAS, haloperidol, hipoglicina)

Hipoglucemia por defectos
enzimáticos hepáticos

Deficiencia de Glucosa -6- fosfato

Deficiencia de amilo 1,6-
glucosidasa B

Deficiencia de la Fosforilasa hepática

Deficiencia de fructosa 1,6- difosfato

Deficiencia de fructosa 1, fosfato
aldoasa B

Galactosemia por Deficiencia de
galactosa 1, fosfato uridiltransferasa.

CAPÍTULO IV "REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL"

FACTORES QUE AUMENTAN LA PRESIÓN ARTERIAL

SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA

APARATO YUXTAGLOMERULAR

La función de este aparato es la producción y secreción de renina. Esta enzima proteolítica escinde la proteína plasmática angiotensina I y por acción de la enzima convertidora de angiotensina, localizada en las células endoteliales la transforma en angiotensina II. La conversión tiene lugar, en los pocos segundos por los cuales la sangre fluye por los pequeños vasos pulmonares, pero también ocurre en otros sitios del organismo.

La angiotensina II es un vasoconstrictor muy poderoso, ante cualquier descenso de la presión arterial, aparecen grandes cantidades de angiotensina II, como consecuencia de la secreción de la renina en los riñones. La angiotensina II incrementa la presión sistólica y diastólica, por contracción de las arteriolas. Además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal por lo que aumenta la reabsorción de sodio en los tubulos colectores corticales. De este modo se incrementa el volumen mínimo intra vascular, lo cual es de gran importancia para mantener la presión arterial durante periodos más prolongados. ¹⁵

En el mecanismo de liberación de renina por las células Yuxtaglomerulares (YG) participan varios elementos. A través del mecanismo barorreceptor, las células YG actúan como receptores de estiramiento, que reaccionan ante un aumento de la presión arterial y la consecuente presión intravascular en la arteriola aferente. Esto inhibe la liberación de renina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

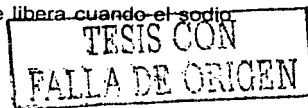
También interviene el mecanismo de la mácula densa, que regula la secreción de renina de acuerdo con la composición del líquido tubular en el tubo distal, por lo que la disminución de la concentración de sodio implica un aumento de la liberación de renina.¹⁵

Las células YG presentan características típicas de las células epiteliales secretoras, con un retículo endoplásmico; contienen además miofilamentos típicos de las células musculares lisas, por lo que se las conoce también como células mioepiteliales.¹⁶

COMPONENTES DEL SISTEMA:

La renina se sintetiza y almacena en forma inactiva, llamada prorenina en las células yuxtaglomerulares de los riñones. Cuando la presión arterial desciende, reacciones intrínsecas de los riñones hacen que muchas moléculas de prorenina se escindan en el interior de las células yuxtaglomerulares y liberen renina. La secreción de la renina esta controlada a partir de tres vías, dos que actúan en forma local en los riñones y una tercera que funciona en el sistema nervioso central y que está mediada por la liberación de noradrenalina a partir de nervios noradrenérgicos renales.

La primera vía se denomina de mácula densa, esta se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares compuesta de células epiteliales cilíndricas especializadas localizadas en la pared de la rama ascendente gruesa cortical. Un cambio de la reabsorción de sodio por la macula densa da como resultado la transmisión de la señal química a las células YG para que modifiquen la secreción de renina. El incremento de sodio inhibe la secreción y la disminución la estimula. La señal química puede comprender tanto adenosina como prostaglandinas. La primera se libera cuando el sodio aumenta y la segunda cuando disminuye.



El segundo mecanismo intrarrenal que controla la liberación de renina se denomina vía de barorreceptor intrarrenal. Los incrementos y decrementos de la presión de perfusión pueden inhibir y estimular, respectivamente, la liberación de prostaglandinas renales, lo que tal vez media en parte la vía del barorreceptor intrarrenal.

El tercer mecanismo, denominado vía de receptor beta – adrenérgico, está mediado por la liberación de noradrenalina a partir de terminales nerviosas simpáticas posganglionares.⁵

La mayor parte de la renina penetra en la sangre dejando los riñones para circular por todo el torrente sanguíneo, actúa enzimáticamente sobre otras proteínas plasmáticas denominadas sustratos de renina o angiotensinógenos, para liberar un péptido de diez aminoácidos llamado angiotensina I, con propiedades ligeramente vasoconstrictoras pero no lo suficiente para causar alteraciones significativas en la circulación. El tiempo en cual la renina se encuentra en la circulación es de 30 a 60 minutos y durante este tiempo causa la formación de angiotensina I.⁷

El angiotensinógeno es una alga globulina abundante, que circula en el plasma y constituye el sustrato para la renina. La porción importante de la proteína es el amino terminal, a partir del cual se desdobra la angiotensina I. El angiotensinógeno humano contiene 452 aminoácidos y se sintetiza como preangiotensinógeno, que tiene un péptido señal de 24 ó 33 aminoácidos, se sintetiza en el hígado, aunque también el RNAm que lo codifica también se encuentra en tejido adiposo, en algunas regiones del sistema nervioso central y los riñones. Varias hormonas estimulan su síntesis como los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y la misma angiotensina II.⁵

En segundos la angiotensina I se escinde de la molécula dos aminoácidos para formar la angiotensina II que es un péptido de ocho aminoácidos. Esta transformación se realiza por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) que se localiza en las células endoteliales pulmonares. ³

La ECA humana contiene 1 278 residuos de aminoácidos, es inespecífica y desdobra unidades dipéptido de sustrato con diversas secuencias de aminoácidos. La bradicina es uno de muchos sustratos naturales de la ECA, y es idéntica a la cinasa II, que inactiva bradicina y otros péptidos vasodilatadores potentes. El gen que codifica a la ECA, el intrón 16, explica el 47% de la variedad fenotípica de las cifras plasmáticas de ECA. ⁴

La angiotensina II es un vasoconstrictor muy potente, esta persiste en la sangre por 1 o 2 minutos ya que se inactiva rápidamente por variedad de enzimas sanguíneas y tisulares denominadas angiotensinasas.

Mientras permanece en sangre la angiotensina II ejerce dos efectos principales; el primero de ellos es la vasoconstricción que se produce rápidamente y es mucho mayor en las arteriolas y menos en las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia periférica elevando de esta manera la presión arterial, la discreta constricción de las venas hace que aumente el retorno venoso sanguíneo al corazón, ayudando de esta manera a que el corazón bombee contra la presión creciente.

La angiotensina II actúa en los riñones para disminuir la excreción de sal y agua. Este efecto a largo plazo actúa sobre el mecanismo de volumen de líquido extracelular, y es más potente que el vasoconstrictor agudo para terminar de normalizar la presión arterial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La retención de sal y agua se realiza mediante dos mecanismos: el más importante es la constricción de los vasos renales haciendo que disminuya el flujo sanguíneo por los riñones, como consecuencia se filtra menos líquido a los túbulos del glomérulo. El flujo lento de la sangre en los capilares peritubulares reduce su presión, lo cual permite una resorción osmótica rápida de líquido de los túbulos. Estas dos reacciones hacen que se excrete menor cantidad de orina. ³

HORMONA ANTIDIURÉTICA (VASOPRESINA)

La liberación de ADH es controlada por los reflejos cardiovasculares en respuesta a descensos de la presión arterial, volumen sanguíneo o ambos, los cuales son:

- Los reflejos barorreceptores arteriales y
- Los reflejos cardiopulmonares.

Estas vías se originan en zonas de alta presión de la circulación como el arco aórtico y el seno carotídeo y en las zonas de baja presión como las aurículas cardíacas. Los estímulos aferentes viajan por los nervios vago y glosofaríngeo y hacen sinapsis en el núcleo solitario. Las proyecciones de este núcleo transmiten las señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH.

Además del aumento de la osmolaridad, existen otros dos estímulos que liberan ADH:

- La disminución de la presión arterial y
- La disminución del volumen sanguíneo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cada vez que estos disminuyen, como en una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH produce un incremento de la resorción de líquido por los riñones, contribuyendo a restablecer la presión sanguínea y el volumen sanguíneo a niveles normales. ³

SOMATOSTATINA

La somatostatina es secretada por las células delta de los islotes de Langerhans, es un polipéptido con una hemivida muy corta de tan solo 3 minutos en la circulación sanguínea. Su secreción es estimulada casi por todos los factores de alimentación como el aumento de la glicemia, de ácidos grasos, aminoácidos y de las concentraciones de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del tracto digestivo durante la alimentación.

La somatostatina posee efectos inhibidores:

- Reduce la secreción de insulina y glucagón en los islotes de Langerhans.
- Reduce la motilidad del estómago, duodeno y la vesícula biliar.
- Disminuye la secreción y absorción en el tubo digestivo.

La principal función de la somatostatina es ampliar el periodo de asimilación de nutrientes en la sangre. Además evita el agotamiento rápido de estos nutrientes y aumenta su disponibilidad gracias a la depresión de secreción de insulina y glucagón.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además la somatostatina es la misma sustancia química que la hormona inhibidora de la hormona de crecimiento, secretada por el hipotálamo, que suprime la secreción adenohipofisaria de hormona de crecimiento.³

FACTORES QUE DISMINUYEN LA PRESIÓN ARTERIAL

Diversos sistemas contribuyen a regular la presión arterial. En las paredes de la región del cuello en la que se bifurcan las arterias carótidas y en el cayado aórtico existen numerosos receptores nerviosos, denominados barorreceptores, los cuales se estimulan por el estiramiento de la pared arterial. Cuando la presión arterial aumenta, los barorreceptores envían impulsos al bulbo raquídeo del encéfalo. Los impulsos inhiben el centro vasomotor, el cual, disminuye el número de impulsos transmitidos a través del sistema nervioso simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos. La falta de esos impulsos provoca una menor actividad de bombeo del corazón y la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo que tiene como consecuencia una mayor facilidad para flujo de sangre a través de los mismos. Estos efectos devuelven la presión arterial a sus valores normales.

A la inversa, cuando baja la presión arterial se relajan los receptores de estiramiento, permitiendo que el centro vasomotor se vuelva más activo de lo normal haciendo de esta manera que la presión y haciendo así que la presión arterial se eleve hasta recuperar su valor normal.

El sistema renal y de los líquidos corporales de control de la presión arterial es simple: cuando el cuerpo contiene mucho líquido extracelular, el volumen sanguíneo y la presión arterial se elevan. La presión ascendente tiene un efecto directo por el que hace que los riñones excreten el exceso de líquido extracelular, haciendo retornar la presión arterial a la normalidad.³

CAPITULO V "HIPERTENSIÓN ARTERIAL"

La hipertensión arterial es una elevación en los niveles de presión arterial, en la cual su presión arterial diastólica es superior al límite de los valores aceptados como normales 90 mm/Hg. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. ^{3,17}

El diagnóstico se realiza cuando el promedio de dos o más cifras de presión arterial diastólica en un mínimo de dos consultas es mayor de 90 mm/Hg, o el promedio de la presión sistólica es mayor de 140 mm/Hg

Los efectos letales de la hipertensión se producen por tres factores.

- Excesiva carga de trabajo para el corazón que lleva a una insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica, causando la muerte por paro cardíaco.
- Ruptura de vasos sanguíneos importantes del cerebro causando muerte de la zona llamada "derrame cerebral" o "ictus", causando parálisis, demencia, ceguera, u otros trastornos cerebrales.
- Hemorragia en los riñones provocando zonas de destrucción renal y por último insuficiencia renal, uremia y la muerte. ³

La hipertensión esencial primaria o idiopática es la hipertensión generalizada sin causa evidente. Más del 95% de los casos de hipertensión pertenecen a esta categoría. Hipertensión secundaria es la de causa conocida. La hipertensión maligna es el síndrome de presión arterial notablemente elevada acompañada de papiledema. Hipertensión acelerada es la presión muy alta aunada a hemorragias y exudados. Si no se trata es probable que avance hasta una fase maligna. Se acompaña de alteración

degenerativa diseminada en las paredes de los vasos de resistencia. Estos síndromes se caracterizan por elevación extrema de la presión arterial, inicio súbito, evolución fulminante y pruebas de daño vascular generalizado grave como retinopatía de grado 3 ó 4 de Kimmelstiel - Wilson, encefalopatía hipertensiva, hematuria y disfunción renal.

Las complicaciones hipertensivas incluyen accidentes vasculares cerebrales, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, infarto del miocardio y aneurisma arterial.

La prevalencia aumenta con la edad en todos los grupos: negros, blancos, hombres y mujeres.

Los factores fisiológicos que se han relacionado con la génesis de la hipertensión incluyen aumento de la actividad el sistema nervioso simpático, producción excesiva de una hormona no identificada la cual retiene sodio, ingestión alta de sodio, ingestión inadecuada de potasio y calcio, aumento o secreción inadecuada de renina, deficiencia de vasodilatadores, como prostaglandina y óxido nítrico, anomalías de los vasos de resistencia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, obesidad, aumento del factor de crecimiento vascular y la alteración en el transporte de iones celulares. 17

Hasta la fecha no se ha identificado un grupo de genes específicos que regulen la presión arterial.

La hipertensión junto con hiperlipidemia provoca placas ateroscleróticas abundantes lípidos. La lesión vascular no aterosclerótica inducida por hipertensión puede causar enfermedad vascular cerebral, neuropatía y aumento de la poscarga la cual se traduce en insuficiencia cardíaca congestiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los factores neurohumorales incluyen una mayor actividad del sistema nervioso simpático y producción más abundante de angiotensina II, constituyendo causas independientes de hipertrofia miocárdica y remodelación vascular.¹⁷

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

HIPERTENSIÓN SISTÓLICA CON PRESIÓN DEL PULSO AMPLIO

- I. Disminución de la distensibilidad de la aorta (arterioesclerosis)
- II. Aumento del volumen sistólico
 - a. Insuficiencia aórtica
 - b. Tirotoxicosis
 - c. Síndrome de hipercinesia cardíaca
 - d. Fiebre
 - e. Fístula arteriovenosa
 - f. Conducto arterioso permeable *

HIPERTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA (AUMENTO DE LA RESISTENCIA VASCULAR PERIFÉRICA)

- I. Renal
 - a. Pielonefritis crónica
 - b. Glomerulonefritis aguda y crónica
 - c. Poliquistosis renal
 - d. Estenosis vascular renal o infarto renal
 - e. La mayor parte de las restantes enfermedades renales graves (nefroesclerosis arteriolar, nefropatía diabética, etc.)
 - f. Tumores productores de renina
- II. Endocrina
 - a. Anticonceptivos orales
 - b. Hiperfunción corticosuprarrenal
 - i. Enfermedad y síndrome de Cushing
 - ii. Hiperaldosteronismo primario
 - iii. Síndromes adrenogenitales congénitos o hereditarios (déficit de 17 α -hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa)
 - c. Feocromocitoma
 - d. Mixedema
 - e. Acromegalia

TESIS CON
FALLA DE OBCEN

- III. Neurógena
 - a. Psicógena
 - b. Síndrome diencefálico
 - c. Disautonomía familiar (Riley-Day)
 - d. Polineuritis (porfiria aguda, intoxicación por plomo)
 - e. Hipertensión intracraneal (aguda)
 - f. Sección medular (aguda)
- IV. De causas diversas
 - a. Coartación de la aorta
 - b. Aumento del volumen intravascular (exceso de transfusiones, policitemia vera)
 - c. Poliarteritis nudosa
 - d. Hipercalcemia
 - e. Fármacos, p. Ej. Glucocorticoides, ciclosporina)
- V. Etiología desconocida
 - a. Hipertensión esencial (> 90% de todos los casos de hipertensión)
 - b. Toxemia del embarazo
 - c. Porfiria aguda intermitente "

DIAGNÓSTICO

En la valoración inicial del paciente hay que calcular la presión arterial basal, estimar el grado de daño de órganos blanco, hacer una selección para las causas secundarias de hipertensión, identificar otro factor de riesgo cardiovascular y caracterizar al paciente, a fin de facilitar la elección terapéutica en particular la selección de fármacos.

En todos los pacientes es necesario obtener una historia completa, cuidadosa y practicar un examen físico antes de iniciar el tratamiento.

El examen físico consiste en la toma de por lo menos dos presiones arteriales y una de ellas de pie, examen de fondo de ojo para retinopatía hipertensiva, exploración cuidadosa de aparato cardiovascular en busca de signos de enfermedad de órganos blanco, examen de abdomen para

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

detectar soplos y examen neurológico para detectar accidentes cerebro vasculares.

La valoración de laboratorio incluye: hematocrito, análisis de orina, valores de creatinina o nitrógeno ureico, concentración sérica de potasio, radiografía de tórax, química sanguínea y ecocardiograma o electrocardiograma.¹⁷

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo vascular y la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El objetivo es inducir una presión arterial diastólica menor a 90 mmHg. La meta final óptima es alcanzar niveles de presión arterial de 120/80 mmHg más o menos.

En todos los pacientes debe inducirse al tratamiento no farmacológico ya que puede reducir la dosis de los medicamentos necesarios para el control adecuado de la presión arterial.

Las modificaciones en el estilo de vida incluyen una baja de peso ya que las personas con sobrepeso tienen más riesgo de hipertensión y problemas cardiovasculares. Restricciones en la ingesta de alcohol ya que este eleva la presión arterial aguda o crónicamente. El ejercicio hace que la prevalencia de presión arterial sea más baja como en el trote, ciclismo, o natación. La manipulación dietética como comida vegetariana, aumento en la ingesta de fibra, disminución en el consumo de grasas, ayuda a la disminución de la presión arterial. La restricción del tabaco y la cafeína ya

que estos incrementan la presión arterial, de la misma manera la relajación o la disminución del estrés ayudan al tratamiento. ¹⁷

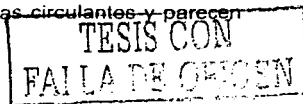
FÁRMACOS

Los diuréticos y los bloqueadores beta son las únicas clases de antihipertensivos que reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular a largo plazo.

- Clorotiazida
- Clortalidona
- Espironolactona
- Furosemida
- Hidroclorotiazida

Los nuevos antihipertensivos como los bloqueadores de los canales de calcio, los IECA y los bloqueadores adrenérgicos alfa, tienen perfiles metabólicos favorables y efectos saludables en el sistema cardiovascular que, por lo menos en parte son independientes del descenso de la presión arterial. ¹⁷

Los inhibidores de la ECA tienen efectos protectores en el corazón, los vasos y los riñones. Reducen la hipertrofia ventricular izquierda, disminuyen la mortalidad por insuficiencia cardiaca congestiva y reducen la mortalidad y morbilidad cardiovascular en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo. Estos medicamentos al igual que los bloqueadores de los canales de calcio, no alteran la cifra de lípidos y lipoproteínas circulantes y parecen reducir la resistencia a la insulina.



- Captopril
- Enalapril
- Enalaprilat
- Lisinopril
- Benazepril
- Fosinopril
- Quinapril
- Ramipril
- Espirapril
- Moexipril

Los bloqueadores adrenergicos alfa tienen efectos beneficiosos en el perfil sérico de lípidos, al reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y total, y aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Son útiles en la hipertrofia prostática benigna, disminuyen la resistencia a la insulina y reducen la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la agregación plaquetaria, además de que estimulan la síntesis de activadores de plasmógeno hístico. ”

- Acebutolol
- Nadolol
- Pindolol
- Prazoín
- Reserpina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BETA BLOQUEADORES " "

- Metoprolol
- Propanolol

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO " "

- Diltiazem
- Nifedipina
- Verapamil

VASODILATADORES " "

- Diazóxido
- Hidralazina
- Minoxidil
- Nitroprusiato de sodio

ADRENERGICOS DE ACCIÓN CENTRAL " "

- Clonidina
- Metildopa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO VI "INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA"

EFFECTOS EN EL SER HUMANO

El efecto esencial de esos compuestos sobre el sistema renina-angiotensina es la inhibición de la transformación de angiotensina I en angiotensina II. De este modo los inhibidores de la ECA son fármacos selectivos ya que disminuyen las respuestas de la angiotensina I o la inactivan.²⁹

Dado que los inhibidores de la ECA incrementan las concentraciones de bradicina, porque sus concentraciones son inactivadas por la Enzima Convertidora, la bradicina estimula la biosíntesis de prostaglandinas, la bradicina y las prostaglandinas o ambas, pueden contribuir a los efectos farmacológicos de la ECA. Dichos medicamentos interfieren en la retroalimentación negativa de asa tanto corta como larga de la liberación de renina, por lo cual los inhibidores de la ECA incrementan la liberación de renina y la formación de angiotensina I, la cual se dirige por vías metabólicas alternativas lo cual da como resultado el incremento de la producción de péptidos como angiotensina (1-7), de los cuales se desconoce si sus efectos contribuyen o no con los inhibidores de la ECA.³

FARMACOLOGÍA

Se han sintetizado muchos inhibidores de la ECA, los cuales se pueden clasificar en tres grupos amplios con base en la estructura química:

- 1) Fármacos que contienen sulfhidrilo, relacionados desde el punto de vista estructural con el captopril. (p.ej.: fentiapril, pivalotril, zofenopril, alacepril);
- 2) Compuestos que contienen dicarboxilo, relacionados, en el aspecto estructural, con el enalapril. (p.ej.: lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, espirapril, periódopril, indolapril, pemtopril, indalapril, cilazapril), y
- 3) Medicamentos que contienen fósforo y muestran relación estructural con el fosinopril.

Muchos inhibidores de la ECA son profármacos que contienen éster, y que son inhibidores de la ECA 100 a 1000 veces menos potentes que los metabolitos activos, pero que tienen mucho mejor biodisponibilidad oral que las moléculas activas.*

En la actualidad, hay nueve inhibidores de la ECA aprobados para uso en Estados Unidos, y en todo el mundo se emplean unos 16. En general dichos fármacos difieren en cuanto a tres propiedades:

- 1) Potencia,
- 2) Con respecto a si la inhibición de la ECA se debe de manera primaria al medicamento en sí o a la conversión de un profármaco en un metabolito activo, y
- 3) Farmacocinética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con las excepciones del fosinopril y el espirapril, los cuales se eliminan de manera equilibrada por hígado y riñón, la mayoría de los inhibidores de la ECA se eliminan de modo dominante por riñones. Por lo

tanto las funciones renales alteradas disminuyen la depuración plasmática de casi todos los inhibidores de la ECA, y en sujetos con deterioro renal es necesario reducir las dosificaciones de esos compuestos.

La actividad de renina plasmática aumentada genera gran capacidad de respuesta a la hipotensión inducida por inhibidores de la ECA, y las dosificaciones iniciales de estos compuestos deben ser reducidas en personas con concentraciones plasmáticas de renina altas.⁵

CAPTOPRIL (CAPOTEN)

Es el único inhibidor de la ECA que contiene una mitad sulfhidrilo. Por vía oral, el captopril se absorbe con rapidez y tiene biodisponibilidad de alrededor de 75%. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el transcurso de una hora y el fármaco se elimina con rapidez, su vida media es de aproximadamente dos horas. La mayoría del medicamento se elimina por orina. Las dosis varían de 6.25 a 150 mg, dos a tres veces al día; 6.25 mg, tres veces al día y 25 mg, dos veces al día son apropiados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca e hipertensión, respectivamente. La mayoría de los enfermos no deben recibir dosis diarias de 150 mg. Dado que los alimentos disminuyen de 25 a 30% la biodisponibilidad oral del captopril, este último se proporciona una hora antes de las comidas.⁵

ENALAPRIL (VASOTEC)

El maleato de enalapril, es un inhibidor de la ECA muy potente. Contiene un "sustitutivo prolina", difiere del captopril por cuanto que es un análogo tripéptido, más que un dipéptido. Se absorbe con rapidez por vía oral y tiene su biodisponibilidad oral alrededor de 60%, la cual no se reduce por los alimentos.

Las concentraciones plasmáticas ocurren antes de una hora, pero no alcanzan un máximo sino hasta las tres a cuatro horas y posee una vida media de tan solo 1.3 horas. Casi todo el fármaco se elimina por riñones ya sea como enalapril intacto o como enalaprilat. Las dosis varían de 2.5 a 40 mg/día. ⁵

ENALAPRILAT (VASOTEC INJECTION)

No se absorbe por vía oral, pero está disponible para aplicación intravenosa cuando el tratamiento oral no es apropiado. La dosis para hipertensos es de 0.625 a 1.25 mg por vía intravenosa. Esta dosis puede repetirse cada seis horas.

LISINOPRIL (PRIVINIL ZESTRIL)

Es un análogo del enalapril y un poco menos potente pero a diferencia de él es activo por vía oral, por sí solo se absorbe con lentitud y de manera variable e incompleta 30%, después de suministrarlo por vía oral; las concentraciones plasmáticas altas se alcanzan en aproximadamente siete horas. Se elimina como el compuesto intacto en riñones y las concentraciones plasmáticas altas se alcanzan en 12 horas. Este no se acumula en los tejidos y las dosificaciones orales varían de 5 a 40 mg/día. ⁵

OTROS IECA:

BENAZEPRIL (LOTENSIN)
FOSINOPRIL (MONOPRIL)
QUINAPRIL (ACCUPRIL)
RAMIPRIL (ALTACE)
ESPIRAPRIL (RENO MAX)
MOEXIPRIL (UNIVASC) "

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.

No se encuentran efectos metabólicos adversos durante tratamiento a largo plazo con inhibidores de la ECA. Los fármacos no alteran las concentraciones plasmáticas de ácido úrico o de Ca^{2+} (Fronhlich, 1989) y en realidad pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en sujetos con resistencia a esta última y disminuir las concentraciones de colesterol y de lipoproteína en nefropatía proteinúrica (Kleilani y col., 1995). Las reacciones adversas graves a los inhibidores de la ECA son infrecuentes (Marterson, 1992), y casi siempre dichos fármacos se toleran bien. ⁵

HIPOTENSIÓN.

Después de la primera dosis de un inhibidor de la ECA quizá ocurra disminución pronunciada de la presión arterial en sujetos con aumento de la actividad de renina plasmática. A este respecto, es necesario tener cuidado en pacientes con disminución de sal, en aquellos que reciben tratamiento con múltiples antihipertensores, y en personas que muestran insuficiencia cardíaca congestiva. En esas situaciones, el tratamiento ha de iniciarse a dosis muy reducidas de inhibidores de la ECA, o bien es necesario aumentar la ingestión de sal y suspender los diuréticos antes de comenzar la terapéutica. ⁵

HIPOGLUCEMIA

Por medio de la prueba de la pinza de glucosa, se afirmó que los IECA, aumentan la sensibilidad a la insulina, basándose en que estos fármacos disminuyen la circulación de catecolaminas y que específicamente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la epinefrina induce la resistencia a la insulina, por lo que la resistencia de los IECA sobre los receptores de insulina puede ser causa de la hipoglucemia.

21

Este efecto se considera una gran ventaja sobre todo en pacientes Diabéticos, debido al efecto de protección renal en microalbuminuria y a la mejora en sensibilidad de insulina.²²

Se demostró que la administración de captopril aumenta la sensibilidad de insulina muscular y se sugirió que la reducción de los niveles de glucosa con IECA es debido a los niveles de cinasa sistémica elevados.

También se informó que aumenta la captación de la glucosa, que podría deberse al flujo de sangre capilar reforzada en el músculo esquelético por una mayor exposición de los receptores de insulina a la insulina.

Es posible que un aumento de transporte de insulina en un área de capilares con vasodilatación aumentada refleje una sensibilidad a la insulina mayor y por lo tanto un riesgo a hipoglucemia aumentado.²³

La Hipoglucemia causada por IECA es una complicación rara, pero el médico debe estar consciente del posible riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos.²⁴

TOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En 5 a 20% de los enfermos, los inhibidores de la ECA inducen tos seca y molesta; casi nunca se relaciona con la dosis, es más frecuente en mujeres, suele aparecer una semana a seis meses después del inicio del tratamiento, y a veces exige concluir este último. Este efecto adverso tal vez

esté mediado por acumulación en pulmones de bradicinina, sustancia P, o prostaglandinas, o todas o una combinación de las anteriores. Una vez que se suspenden los inhibidores de la ECA la tos desaparece, por lo general antes de cuatro días (Israili y Hall, 1992).⁵

HIPERKALEMIA.

A pesar de cierta reducción de las cifras de aldosterona, rara vez se encuentra retención importante de K^+ en sujetos con función renal normal que no están tomando otros medicamentos que generen retención de K^+ . De cualquier modo, los inhibidores de la ECA pueden causar hiperkalemia en personas con insuficiencia renal o en aquellas que toman diuréticos ahorradores de K^+ , complementos de K^+ , bloqueadores de los β -adrenorreceptores o antiinflamatorios no esteroides.⁵

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

La angiotensina II, al constreñir las arteriolas eferentes, ayuda a conservar filtración glomerular adecuada cuando la presión de perfusión renal es reducida. En consecuencia, la inhibición de la ECA favorece la aparición de insuficiencia renal aguda en sujetos con estenosis bilateral de arteria renal, o con estenosis de la arteria que riega al riñón restante único. Asimismo, los inhibidores de la ECA reducen la filtración glomerular en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva grave, o en pacientes con insuficiencia cardíaca que han recibido tratamiento excesivo con diuréticos.⁵

POTENCIAL FETOPÁTICO.

Si bien los inhibidores de la ECA no son teratógenos durante el periodo temprano de organogénesis (primer trimestre), proporcionar de manera continua esos medicamentos durante el segundo y tercer trimestres tal vez genere oligohidramnios, hipoplasia de la bóveda craneal y pulmonar,

retraso del crecimiento y muerte fetales, así como muerte neonatal. Esos efectos fetopáticos quizá se originen en parte de hipotensión fetal. En tanto los inhibidores de la ECA no están contraindicados en mujeres en edad de reproducción, una vez que se diagnostica embarazo es indispensable que dichos fármacos se suspendan tan pronto como sea posible. Si es necesario, ha de instituirse un régimen antihipertensor alternativo. El feto no tiene riesgo de enfermedad inducida por inhibidor de la ECA si dichos compuestos se suspenden durante el primer trimestre de embarazo (Brent y Beckman, 1991).⁴

EXANTEMA CUTÁNEO.

Los inhibidores de la ECA en ocasiones suscitan un exantema maculopapular que puede o no generar escozor. Es posible que el exantema desaparezca solo y que muestre respuesta al decremento de la dosificación o tratamiento breve con antihistamínicos. Estos efectos adversos se atribuyeron al principio a la presencia del grupo sulfhidrilo en el captopril; no obstante, también ocurre con otros inhibidores de la ECA, aunque menos a menudo.

PROTEINURIA.

Los inhibidores de la ECA en dosis mayores a 1 g/día se han relacionado con proteinuria; sin embargo, ha sido difícil establecer una relación causal. En general, la proteinuria no constituyen una contraindicación para dichos medicamentos puesto que generan protección renal en algunas nefropatías relacionadas con proteinuria, por ejemplo, nefropatía diabética.⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EDEMA ANGIOEURÓTICO.

En 0.1 al 0.2% de los pacientes, los inhibidores de la ECA inducen inflamación rápida de nariz, garganta, boca, faringe, labios, o lengua, o todos o una combinación de los anteriores. Este efecto adverso llamado edema angioeurótico, al parecer no se relaciona con la dosis y casi siempre aparece en el transcurso de la primera semana de tratamiento, por lo general las primeras horas después de la dosis inicial. La obstrucción de las vías respiratorias y la insuficiencia respiratoria pueden generar la muerte. Aunque se desconoce el mecanismo del edema angioeurótico, puede comprender acumulación de bradicinina, inducción de autoanticuerpos específicos para tejido, o inhibición del inactivador del complemento 1-esterasa. Una vez que se suspenden los inhibidores de la ECA, el edema angioeurótico desaparece en horas; entretanto, es necesario proteger las vías respiratorias del enfermo y, si es necesario aplicar adrenalina, un antihistamínico, o un glucocorticoide, o todos o una combinación de los anteriores (Israili y Hall, 1992). *

DISGEUSIA.

En individuos que reciben inhibidores de la ECA pueden sobrevenir alteración del gusto o pérdida del mismo. Este efecto, que puede ocurrir más o menos en captopril, es reversible.

NEUTROPENIA.

Constituye un efecto adverso infrecuente, pero grave, de los inhibidores de la ECA. Si bien la frecuencia de la neutropenia es baja, predomina en hipertensos con vasculopatía de la colágena o enfermedad del parénquima renal. Si la creatinina plasmática es de 2mg/dl o más, es necesario conservar disminuida la dosis de inhibidor de la ECA, y se

recomendará al paciente que vigile por si aparecieran síntomas de neutropenia (p.ej., mal de garganta, fiebre).⁵

GLUCOSURIA.

Un efecto adverso en extremo infrecuente y reversible de los inhibidores de la ECA es el escape de glucosa hacia orina en ausencia de hiperglucemia (Cresman y col., 1982). Se desconoce el mecanismo.⁵

HEPATOTOXICIDAD.

También es en extremo inusual y reversible, casi siempre de la variedad colestática (Hagley y col., 1993), se desconoce el mecanismo.

No se ha dado énfasis a la lesión hepática como una reacción adversa pero Javed R, Richard G, y cols informaron del caso de una paciente de 40 años la cual ingresa al hospital por ictericia por disminución de billis asociada al Captopril. Esta paciente presenta comezón, fiebre y calosfríos desde hace 3 días. Se realizaron varias pruebas de laboratorio, pero fue hasta un ultrasonido que se dieron cuenta de una dilatación biliar, el estudio de Endoscopia no reveló ningún dato patológico pero al realizar una biopsia se encontró disminución biliar e inflamación en algunas áreas del hígado.

Se disminuyó el captopril a los 17 días de comenzar el tratamiento y la paciente mostró mejoría en su estado.

Se realizaron varias pruebas en 14 pacientes bajo tratamiento con captopril en los cuales 9 presentaron ictericia. Se cree que este efecto es causado por una hipersensibilidad al Captopril y su mecanismo no se ha establecido.²⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA; la capsaina empeora la tos inducida por estos últimos; Los antiinflamatorios no esteroides disminuyen las respuestas antihipertensora a dichos inhibidores, y los diuréticos ahorradores del K^+ así como los complementos del K^+ exacerbaban la hiperkalemia inducida por inhibidores de la ECA. Estos últimos fármacos incrementan las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio y aumentan las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol. ⁵

SÍNDROME DE ARDOR BUCAL

Se relaciona con factores de disgeusia (alteraciones con el sentido del gusto) la cual se vincula con algunos fármacos antihipertensivos o bloqueadores beta, los cuales causan xerostomía; así como algunas anomalías endocrinas, diabetes mellitus, entre otros factores.

Los síntomas son dolor y ardor intensos en boca o lengua, sin lesiones detectables por medios clínicos. Afecta a mujeres de edad media y hombres de mayor edad. Los síntomas graves y continuos empeoran al final del día y por la noche. Para su tratamiento, el uso de medicamentos alternativos resulta benéfico. ²⁶

CAPITULO VII "HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)"

Como ya se mencionó, la hipoglucemia es un síndrome en el cual los niveles de glucemia se encuentran por debajo de 50 mg/100 mL en sangre, la cual se considera peligrosa (a corto plazo) ya que alteran muchas funciones, daña tejidos y de no ser tratada podría causar la muerte.⁴

Las causas de ésta pueden ser variadas, las cuales pueden ir desde un ayuno prolongado, ejercicio excesivo, tumores pancreáticos, insuficiencia hepática, etc., por mencionar algunas.²

En últimas fechas se han documentado casos de hipoglucemia inducida por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales como ya se mencionó en capítulos anteriores, son fármacos muy eficaces en el tratamiento antihipertensivo, que cuentan con ciertas ventajas en estos tratamientos como, favorecer el flujo sanguíneo cerebral, preservar el filtrado glomerular, atenuar la adhesión plaquetaria, demorar la aterosclerosis y disminuir la resistencia a la insulina.

Esta última característica podría ser la causa de la Hipoglucemia en pacientes con Hipertensión los cuales son tratados con IECA, y ha estado sujeta a investigación por parte de varios médicos interesados en el caso, como por ejemplo el Captopril fue sometido a la prueba de pinza de glucosa y se detectó que causa un aumento a la sensibilidad de la insulina posiblemente mencionan Elorriaga Sánchez y cols. porque disminuye de la circulación de las catecolaminas en especial la epinefrina.

TESIS CON
FALLA EN LA COMISIÓN

Son Elorriaga Sánchez y cols. los primeros en publicar el caso de Hipoglucemia por Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en una paciente no Diabética, y en la actualidad existen varios reportes de pacientes con cuadros de hipoglucemia (Diabéticos – Hipertensos) bajo tratamiento con IECA. ¹¹

Elorriaga Sánchez y cols. reportaron un caso de un Hospital de Baja California en el cual fue necesaria la hospitalización de una paciente de 66 años la cual se encontraba en tratamiento con Captopril por padecer Hipertensión desde hacia ya 6 años, presentaba síntomas clásicos de Hipoglucemia como desorientación, diaforesis y taquicardia, ella manifestó que desde ya varios años era incapaz de concentrarse para la lectura y en ocasiones presentaba sudoración fría, somnolencia y debilidad. Se le realizaron varios estudios en los cuales sólo se encontraron cifras de glucosa en sangre por debajo de 50 mg/ dL, se realizó una nueva toma de glucosa posprandial en la cual se encontraron niveles de glucosa de 53 mg/ dL y se administró Dextrosa logrando una mejoría relativa de 62 mg/ dL. Como sus problemas de presión arterial persistían se decidió cambiar el Captopril por Ramipril, logrando una mejoría en la presión arterial pero persistía la hipoglucemia. Se inicio tratamiento posteriormente con Daflazarcot y se le dio de alta. A la semana se atendió como paciente externa y se encontraron niveles de glucosa en sangre de 49 mg/ dL y una presión arterial de 150/100 mmHg por lo que se decide cambiar el antihipertensivo Captopril por Losartan que es un bloqueador de angiotensina II más hidroclorotiazida. A las 72 horas la paciente reporta una mejoría sorprendente y se encontraron niveles de glucosa en sangre ayunando de 62 mg/ dL y a los 60 minutos de una carga de glucosa de 75 gr los niveles de glicemia eran de 126 mg/ dl. ²¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Diabetes Mellitus; la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva y el infarto al miocardio, son padecimientos comunes y la mayoría de estos desórdenes necesitan de tratamientos de larga duración y los IECA son una buena opción para estos padecimientos por su eficacia y pocos efectos adversos. Incluso la sensibilidad a la insulina es una ventaja desde el punto de vista que ayuda al descenso de los niveles de glicemia de tal manera que las dosis de hipoglucemiantes orales e insulina se reducen, pero bajo estricto control médico. ²⁵

Muchos otros investigadores han realizado estudios para explicar la causa de Hipoglucemia en el tratamiento de Hipertensión con IECA de los cuales menciono algunos.

Andrew P. D. realizó un estudio en el cual examinó el efecto del Captopril en la absorción de la insulina hipodérmica, al administrar el medicamento las concentraciones de glucosa en sangre no eran significativamente diferentes. Esto se podría explicar por una supresión de secreción de insulina endógena.

Concluyó que el Captopril acelera la absorción de insulina hipodérmica pudiendo ser un mecanismo adicional que causa en pacientes con Diabetes Mellitus Insulinodependientes (DMID) un cuadro hipoglucémico. ²⁶

Ramírez A. G. y cols. mencionan que los niveles de aldosterona aumentan como consecuencia de la administración de Captopril. De la misma manera se encontró alteración de los niveles plasmáticos de ACTH. Estos efectos se relacionan posiblemente por la disminución de Angiotensina II en el plasma, es posible que este efecto sea por una alteración en las células suprarrenales causadas por el Captopril. ²⁷

Masakzu W y cols. reportaron el caso de un paciente Diabético bajo tratamiento de Hemodiálisis el cual fue tratado por Hipertensión con Captopril observando un descenso en los niveles de glucosa en sangre alrededor de 60 mg/ dL, razón por la cual se disminuyó su dosis de insulina de 20 a 16 U, al continuar su hipertensión se cambio de Captopril a Enalapril en dosis de 10 mg consiguiendo un descenso favorable de presión arterial.

Posteriormente el paciente ya en su casa al comer un helado se desmayó y lo llevaron al hospital en donde se le encontraron niveles de presión arterial de 206/94 mmHg y un pulso de 64 por minuto, la exploración física no mostró alteración alguna.²⁴

A pesar de que él no notó ningún signo ni síntoma de hipoglucemia como pudieran ser taquicardias, sudoración fría, palidez, ansiedad, por mencionar algunas. Su glucosa en sangre era de 26 mg/ dL y al tratamiento con solución glucosada se logró una glicemia en sangre de 146 mg/ dL. Después de este tratamiento se le dio de comer y se administró glucosa por vía intravenosa logrando una glicemia a las 24 horas de 297 mg/ dL, pero a la mañana siguiente esta volvió a descender a 64 mg/ dL y se redujo la insulina de 16 a 10 U.

Se decidió eliminar el tratamiento con Enalapril y sorprendentemente la glucosa aumentó gradualmente y la insulina subió de 10 a 16 U, ya que continuaron los problemas de hipertensión se recetaron 2.5 mg de Enalapril sin reportar algún cuadro de hipoglucemia con esta dosis.

Ferfire y cols. sugieren que el Captopril puede inducir un perfeccionamiento a la sensibilidad de insulina en pacientes Diabéticos o no Diabéticos con trastornos de Hipertensión.²⁴

McMurray y Fraster demostraron que la administración de Bradicina o Captopril aumenta la sensibilidad a la insulina muscular en pacientes diabéticos no insulino dependientes y sugieren que la reducción de los niveles de glucosa plasmática por la administración de IECA es debida a niveles de cinina sistémica elevada. ²⁴

Arauz PC y cols. mencionan que el Captopril y Enalapril son excelentes medicamentos para controlar la hipertensión esencial y la asociada con diabetes mellitus. Se ha demostrado que disminuyen la excreción de albúmina y mejoran la sensibilidad a la insulina, beneficiando de esta manera en la reducción de hiperinsulinemia que es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y también predispone al desarrollo de hipoglucemias.

Realizaron investigaciones en dos pacientes diabéticos no insulino dependientes en los cuales se presentó la hipoglucemia de manera inmediata después del uso de IECA para la hipertensión.

Ferriere y cols. encontraron que hay un aumento en la captación de glucosa por los mediadores de insulina en hiperinsulinemia con la administración de IECA. ²³

Rett y cols. informaron un aumento en la captación de glucosa en el antebrazo que refleja el metabolismo de la masa muscular posiblemente por un aumento en los receptores de insulina del músculo esquelético causado por los IECA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Yang y cols. sugieren que el aumento en la recepción de insulina capilar seguida de una vasodilatación aumentada podría reflejarse en una mayor sensibilidad a la insulina y por lo tanto un posible riesgo de hipoglucemia.²³

El tratamiento antihipertensivo para pacientes con diabetes mellitus puede ser variado, por lo que se realizó un estudio con diversos fármacos en el cual, Shorr R I y cols. mencionan que los Beta bloqueadores y los IECA son antihipertensivos eficaces para estos pacientes. Sin embargo los IECA aumentan la sensibilidad a la insulina y por lo tanto producir hipoglucemia.

Realizaron investigaciones entre otros grupos de antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio, Beta bloqueadores, IECA para verificar el riesgo de hipoglucemia en pacientes de edad avanzada en los cuales se encontraron que las proporciones de hipoglucemia eran más altas con el uso de IECA y más bajas entre los usuarios de Beta bloqueadores y ningún dato entre los otros fármacos.

Aproximadamente el 70% de las personas de edad avanzada con diabetes usan antihipertensivos y la terapia es arriesgada considerando un posible cuadro de hipoglucemia con el uso de IECA.

Aunque el riesgo de hipoglucemia por Beta bloqueadores no ha sido estudiado de manera cuidadosa el Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment on High Blood pressure (JNC V) sugiere que el tratamiento con Beta bloqueadores requieren "supervisión" y que los IECA pueden aumentar la sensibilidad a la insulina en personas con Diabetes Mellitus. La razón de esta causa es desconocida y se necesitan estudios más extensos para confirmar esta hipótesis.²³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Helgeland A y cols. realizaron estudios con Enalapril, Atenolol e Hidroclorotiazida, como moderadores de hipertensión.

Las dosis en pacientes eran de Enalapril 20 mg, Atenolol 50 mg e Hidroclorotiazida 25 mg.

En los tres, la presión arterial diastólica y sistólica eran reducidas significativamente. La baja de presión sistólica era mayor con el Enalapril que con Atenolol. El potasio era reducido y el ácido úrico aumentado con Hidroclorotiazida. El azúcar en sangre aumentaba con Atenolol pero cayeron con el Enalapril, presentándose casos de hospitalización por Hipoglucemia, a pesar de esto el Enalapril es un eficaz antihipertensivo del cual se manifiesta eficacia, seguridad y aceptabilidad y su uso en Hipertensión Moderada es favorable.²⁸

La hipoglucemia ocasionada por los IECA es una complicación rara, pero el médico debe estar conciente de que existe la posibilidad de presentarse tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos con hipertensión.²⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOGLUCEMIA COMO EMERGENCIA MÉDICA EN ODONTOLGÍA

Cuando un cuadro de Hipoglucemia se presenta en el consultorio, lo primero que se debe hacer es asegurarnos que realmente tenemos una Emergencia por Hipoglucemia, detectando los síntomas que esta nos puede presentar como: debilidad, mareo, piel pálida, sudor frío, lenguaje farfullante y midiendo la glicemia. La elección del tratamiento depende del estado de conciencia en el cual se encuentre el paciente. ¹

PACIENTE CONSCIENTE Y ALERTA

El paso a seguir una vez establecido el diagnóstico de Hipoglucemia es la interrupción del tratamiento Odontológico, colocar al paciente de manera que tenga comodidad ya que este se encuentra conciente, verificar que tenga una vía aérea permeable y que le permita respirar adecuadamente, ya que se encuentra conciente él mismo puede tener el control de está, verificar el pulso. Posteriormente se procederá a la administración de carbohidratos por vía oral, los cuales pueden ser: zumos de naranja o colas, 100 o 200 cc de una lata de refresco de cola contienen 20-40 g de glucosa y se administra en dosis de 50-70 cc cada 15 minutos, hasta lograr su recuperación, se debe mantener en observación por lo menos por 1 hora antes de permitir que abandone el consultorio o si no se logra su pronta recuperación se le permitirá irse acompañado. Hay que determinar si el paciente comió antes de su consulta de no ser así se le recomendará que lo haga para futuras citas. ¹

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

PACIENTE CONSCIENTE QUE NO RESPONDE

Si el paciente no responde a la glucosa oral o no coopera para su administración se recomienda, solicitar ayuda médica ya que el paciente requiere tratamiento adicional, se puede administrar carbohidratos parenterales, pero si el paciente no coopera y se rehúsa a la toma de los carbohidratos se puede considerar la administración de fármacos parenterales como Glucagón, 1 mg por vía IM o IV o 50 ml de Dextrosa al 50%. El paciente suele responder a los 15 minutos con el Glucagón o a los 5 minutos con la Dextrosa, ya recuperado se recomienda la administración de alimentos endulzados como pequeñas cantidades de miel, jarabe o azúcar. Se mantendrá en observación y se controlaran los signos vitales por lo menos cada 5 minutos. ¹

PACIENTE INCONSCIENTE

Al presentarse la Hipoglucemia y el paciente pierda la conciencia se interrumpirá de manera inmediata el tratamiento odontológico, se colocara al paciente en posición de choque, se verificara respiración, pulso y en caso de ser necesario se aplicara el soporte vital básico con rapidez. Estos pasos aseguran la oxigenación y el flujo sanguíneo cerebral adecuado. El paciente se encontrara inconsciente hasta corregir la hipoglucemia. Se solicitara ayuda médica y se administraran carbohidratos por la vía más eficaz y disponible, la administración IV de Dextrosa o IM de Glucagón. Nunca debe administrarse algún líquido por vía oral ya que se corre el riesgo de ahogamiento.

La administración IV de 20-30 ml de Dextrosa al 50% hace recuperar la conciencia en 5-10 min. En los niños no deberá exceder los 25 ml de Dextrosa al 50%. ¹

TESIS CON
FALLA DE OXÍGENO

El Glucagón 1g IM o IV comienza a actuar aproximadamente en 10-20 min.

Si no se cuenta con nada de lo anterior es recomendable mantener el soporte vital básico hasta que llegue la ayuda externa o preparar una pasta de azúcar con agua y colocarla en el pliegue bucal maxilar y mandibular, su acción no es rápida pero los niveles de glucemia aumentan lentamente.

Si se logra la recuperación del paciente se recomienda la administración inmediata de carbohidratos orales como por ejemplo refresco y trasladarlo al Hospital para observación y tratamiento definitivo.

Es importante mantener al paciente con una solución glucosada por vía IV, para evitar un nuevo cuadro de Hipoglucemia ya que los fármacos aumentan la glicemia y por tanto se produce liberación de insulina razón por la cual la glicemia disminuye; esto se realiza como tratamiento de apoyo secundario hasta que se pueda disponer de una asistencia médica adicional.

El fármaco de elección secundaria es Dextrosa 50% y se administraran 50 ml. IV 1 unidad de 1 mg de polvo seco con 1 ml. de disolvente; o 10 mg. de polvo seco con 10 ml. de disolvente en un periodo de 1 hora. ¹

CONCLUSIONES

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina son excelentes fármacos antihipertensivos que empleados de manera correcta ofrecen grandes ventajas a los pacientes con Hipertensión Arterial esencial o asociada a Diabetes Mellitus.

Este grupo de antihipertensivos puede de alguna manera actuar en algunos pacientes como hipoglucemiantes orales, pero no se ha podido saber hasta la fecha cuáles son los mecanismos de acción para que se comporten así.

Si bien se ha demostrado que la hipoglucemia asociada con el uso de IECA se debe a un aumento en la sensibilidad a la insulina, muchos investigadores sugieren que se amplíe su investigación.

De manera personal yo sugeriría que si se va a tratar a un paciente el cual sabemos se encuentra bajo tratamiento con IECA se le realizara, un examen de sangre capilar para determinar los niveles de glucosa con los cuales se presenta el paciente a la consulta y tomar la presión arterial para poder establecer un diagnóstico preciso.

De la misma manera se debe estar informado de los signos y síntomas que pudiera presentar nuestro paciente al momento de cursar un cuadro de hipoglucemia, por que recordemos que no todos los pacientes presentan los mismos signos y síntomas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También es importante tener a la mano el botiquín de emergencia con los medicamentos necesarios para diagnosticar y atender a nuestro paciente con Hipoglucemia, de la misma manera que se deben actualizar los cursos de RCP para poder actuar de la mejor manera, ya que recordemos que la hipoglucemia grave puede llegar a causar la muerte si no es atendida de manera inmediata o producir un daño vascular cerebral o cardíaco.

Así el médico debe estar preparado para advertir al paciente que se encuentra bajo tratamiento con IECA de los posibles efectos secundarios que pudiera presentar y sugerirle someterse a exámenes de glicemia cada 24 ó 48 hrs, después de iniciar su tratamiento.

Hay que recordar que si la hipoglucemia es causada por el IECA, el cambio de familia de antihipertensivos es la mejor opción para mejorar la salud del paciente.

TESIS CON
FALLA DE CONTEN

REFERENCIAS

- 1.- Malamed S F. Urgencias Médicas en la consulta odontológica. Mosby. España 1994. pp. 230 – 250
- 2.- Goberna R. Cap. 70 "El Páncreas Endocrino" en Tresguerres J A F. Fisiología Humana. McGraw – Hill. España 1999. pp. 952 – 963
- 3.- Guyton A C. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana McGraw – Hill. México 2001. pp. 235 – 250, 1045 – 1079
- 4.- Academia Nacional de Medicina. Tratado de Medicina Interna. Manual Moderno. México 1994. pp. 486-499
- 5.- Ganon W F. Fisiología Médica. Manual Moderno. México 1998. pp. 507-510
- 6.- Wilson J. D. Parte XIII-327 "Estudio del paciente con trastornos endocrinos y metabólicos" en Harrison F. A. S. Principios de Medicina Interna. McGraw – Hill. España 1998. pp. 2233-2240
- 7.- Moore K. Anatomía con Orientación Clínica. Medica Panamericana. España 2001. pp. 262-265
- 8.- López C.B. Cap. 69 "Glandulas Suprarrenales" en Tresguerres J A F. Fisiología Humana. McGraw – Hill. España 1999. pp. 952-963
- 9.- Robbins R S C. Patología Estructural y Funcional. McGraw – Hill. México 2001. pp. 942-1-969
- 10.- Foster W. D. Sección XIII – 334 "Endocrinología y Metabolismo" en Harrison F A S. Principios de Medicina Interna. McGraw – Hill. España 1998. pp. 2341 – 2365

México 2001
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11.- Edwin K.J. Parte XVII - 205 "Enfermedades Endocrinas de la Reproducción" en Benett J C. Cecil Tratado de Medicina Interna. McGraw – Hill. México 1997. pp. 1449 – 1475
- 12.- Stephen N. D. y Daryk G. Cap. 60 "Insulina, Farmacos Hipoglucemiantes Orales y Propiedades Farmacológicas del Páncreas Endocrino" en Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw – Hill. México 1996. pp. 1581 - 1613
- 13.- Greenspan F S. Endocrinología Básica Clínica. Manual Moderno. México 1990. pp. 691-695
14. Edwin K.J. Cap 31 "Renina y Angiotensina" en Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw – Hill. México 1996. pp. 785 – 796
15. Finn G. Histología. Panamericana. México 2000. 513-516, 572, pp. 602-609
16. Quesada T. Y Carbonell L. Cap. 44 "Regulación de la Presión Arterial" en Tresguerres J A F. Fisiología Humana. McGraw – Hill. España 1999. pp. 579-599
17. Suzanne O. Parte VII – 37 "Enfermedades Cardiovasculares" en Benett J C. Cecil Tratado de Medicina Interna. McGraw – Hill. México 1997. pp. 294 – 309
18. Gordon H. W. Sección 4 – 246 "Enfermedades Vasculares" en Harrison F A S. Principios de Medicina Interna. McGraw – Hill. España 1998. pp. 1574 – 1575
19. Rodríguez C. Vademécum Académico de Medicamentos, McGraw – Hill, México 1995. pp. xxi – xxii, xxvi
- 20.- Shorr R J, Ray W A, Daugherty J R, etal.
Antihipertensives and the risk of serious hypoglycemia in old persons usuring insulin or sulfonylureas. JAMA, 1997 Jul 2; pp. 178 (1): 40-3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Elorriaga S F, Corrales B H, Sosa T E, et al.
Hipoglucemia Severa Secundaria a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en ausencia de diabetes mellitus. Reporte de un caso. Gac Med Mex, 2001 May – Jun.; pp. 137(3): 249 – 52
22. Sakaguchi H, Maeda S, Fukunaga Y, et al.
Hypoglycemia associated with the administration of angiotensin – converting enzyme inhibitor in a patient with diabetes mellitus. Intern Med, 1997 Jan; pp. 36(1): 77
23. Elling P, Elling H.
Penicillina, Captopril and hipoglycemia. Ann Intern Med, 1985 Oct; pp. 103 (4): 644-5
24. Arauz P C, Ramirez L C, Rios M J, et al.
Hipoglycemia induced by angiotensin – converting enzyme inhibitors in patines with non – insulin-dependent diabetes receving sulfonylurea therapy. Am J Med, 1990 Dec; pp. 89(6): 811-3
25. Javed R M D, Gelfand L R, Gelfan C M, et al.
Captopril – Associated Cholestic Jaundice, Ann Intern Med, 1985; pp. 102: 56-58
26. Regezi J A. DDS MS. Patología Bucal. McGraw-Hill. México 2000. pp. 159 – 162
27. Ramirez G, Ganguly A, Brueggemeyer C D.
Acutte effect of captopril on aldosterone secretory responses to endogenous or exogenous adrenocorticotropin. J.Clin Endocrinol Metab, 1988 Jan; pp. 66(1): 46-50
28. Passa P, Marre M, Leblanc H.
Enalapril, Captopril and blood glucose, Lancet, 1986 Jun 21; pp. 1 (8495): 1447