



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS QUE PUEDEN
CAUSAR HIPOGLUCEMIA EN LA CONSULTA DENTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

EDUARDO BUSTOS MORA

TUTOR: M.C. C.D. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

MÉXICO, D.F.

2015



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.

Esta obra está dedicada a mi adorada madre,
ya que en mi cabeza no cabe ni la más mínima duda de que sin su
ayuda, apoyo, consejos, astucia, perseverancia y dedicación,
no habría existido ninguna posibilidad de cumplir el "objetivo".

Agradecimientos

Al doctor Afranio Serafín Salazar Rosales por aceptar la responsabilidad de ayudarme, enseñarme y guiarme, tanto en el ámbito escolar como en la realización de esta obra.

Al doctor Héctor Ortega Herrera por apoyarme en momentos de desesperación y enseñarme a superarlos.

Al doctor Ramón Rodríguez Juárez por siempre actuar con gran criterio y de manera justa frente a cualquier situación.

Al doctor Justo C. Zapata Acosta por su capacidad de crear un ambiente de confianza y trabajo en equipo.

A mi padre por su confianza.

A todos aquellos que muy amablemente me prestaron su boca y dientes; entre ellos una mención especial, a mis dos grandes amigos, Alberto R. M. y Luis V. P.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
1. GENERALIDADES DE PÁNCREAS.....	6
1.1. Embriología	6
1.2. Histología	8
1.3. Anatomía	11
1.3.1. Descripción	11
1.3.1.1. Conductos excretores	14
1.3.1.2. Irrigación	14
1.3.1.3. Inervación	16
1.4. Fisiología	16
1.4.1. Tipos de secreción	16
1.4.2. Secreciones endocrinas	16
1.4.2.1. Insulina	16
1.4.2.2. Glucagón	19
1.4.2.3. Somatostatina	21
2. HIPOGLUCEMIA	21
2.1. Etiología	22
2.2. Valores	23
2.3. Epidemiología.....	25
2.4. Mecanismos de acción	26
2.4.1. No farmacológicos	26
2.4.2. Farmacológicos	29
3. ASPECTOS ODONTOLÓGICOS	40
3.1. Frecuencia	41
3.2. Prevención	41
3.3. Cuadro clínico.....	42
3.4. Tratamiento	43
3.4.1. Paciente consiente	43
3.4.2. Paciente inconsciente.....	44
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

INTRODUCCIÓN

Estudiaremos la hipoglucemia como consecuencia directa de las interacciones farmacológicas, la cual es de suma importancia durante la consulta dental debido a las complicaciones que puede producir en el estado de salud del paciente.

Por tanto es necesario comprender los fármacos que la producen, principalmente los hipoglucemiantes orales y la insulina.

La hipoglucemia puede aparecer sin la necesidad de que el paciente se encuentre bajo tratamiento con alguno de estos fármacos, por lo que el cirujano dentista deberá adquirir los conocimientos necesarios para ser capaz de diagnosticar la hipoglucemia e identificar su causa. Para ello es necesario comprender al órgano encargado de la regulación de la glucemia, que no es otro más que el páncreas, los factores que provocan su estimulación, las hormonas que produce y la interacción que estas tienen con el organismo.

A su vez debe de conocer los fármacos más utilizados que pueden producir hipoglucemia y la interacción que tienen con el organismo, pudiendo de esta manera identificar la causa y el efecto de la alteración de los niveles de glucemia.

De la misma manera el cirujano dentista debe de ser capaz de tratar al paciente independientemente de la gravedad del estado en el que se encuentre, utilizando los procedimientos más adecuados disminuyendo así las consecuencias de la hipoglucemia.

Al poder identificar y entender los mecanismos que producen la hipoglucemia el cirujano dentista será capaz de prevenir posibles nuevos episodios.

1. GENERALIDADES DE PÁNCREAS

El páncreas, del griego pan (todo) y kreas (carne) es una glándula de secreción mixta:

La secreción exocrina, compuesta por el jugo pancreático, es vertida en el duodeno a través de los conductos de Wirsung y Santorini.

La secreción endocrina se compone de insulina, glucagón y somatostatina. Es vertida directamente en la sangre, la cual es esencial en el metabolismo de los glúcidos.

1.1. Embriología

El páncreas se desarrolla del revestimiento endodérmico del duodeno, a partir de dos brotes pancreáticos separados, el dorsal y el ventral.⁽¹⁾

El ventral se desarrolla entre las capas del mesenterio ventral, cerca de la entrada del conducto colédoco.

El brote dorsal aparece primero que el ventral, la mayor parte del páncreas se desarrolla a partir de él entre las capas del mesenterio dorsal, siendo el más grande de los dos.

Cuando el duodeno gira hacia la derecha, tomando su característica forma de C, el brote ventral se desplaza con él hasta el interior del mesenterio dorsal, situándose por debajo y detrás del brote dorsal. Finalmente entra en contacto con el brote dorsal, fusionándose con él.⁽²⁾

La parte distal del conducto pancreático dorsal junto con el conducto pancreático ventral, forma el conducto pancreático principal; el conducto de Wirsung. La parte proximal del conducto pancreático dorsal persiste como un conducto accesorio; el conducto de Santorini.

El conducto de Wirsung junto con el conducto colédoco se comunican con el duodeno al nivel de la papila mayor, mientras que el conducto de Santorini se encuentra a nivel de la papila menor.⁽³⁾

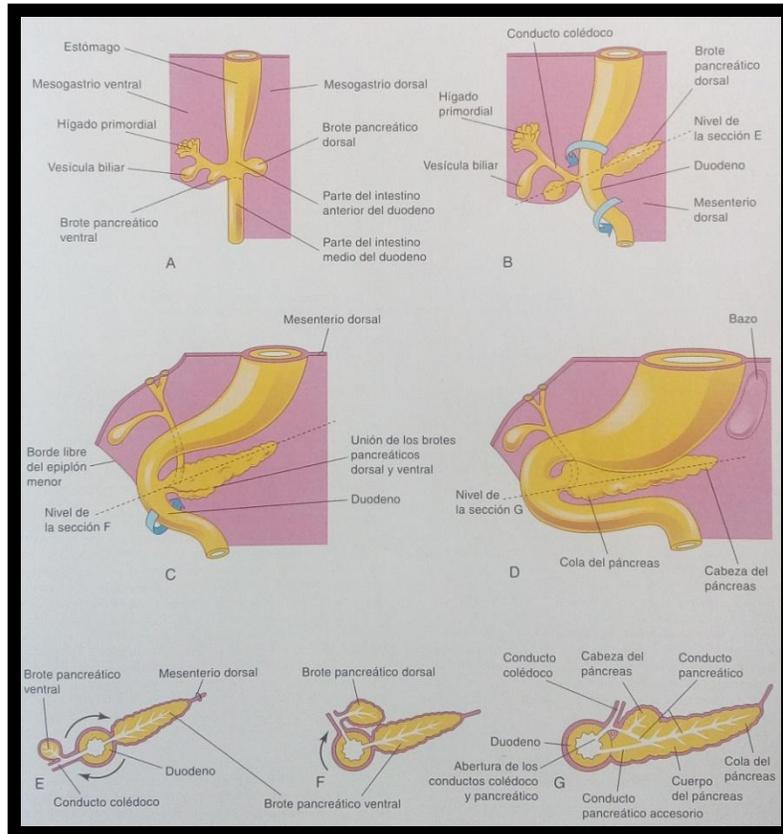


Figura 1. Etapas sucesivas del desarrollo embrionario del páncreas⁽¹⁾

Durante el tercer mes de vida fetal a partir del parénquima pancreático, se forma una red de túbulos, los conductos pancreáticos primordiales. En los extremos de estos túbulos comienza el desarrollo de los ácinos pancreáticos. Los islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) a partir de grupos celulares que se separan de los túbulos y se esparcen entre los ácinos pancreáticos. La diferenciación de los ácinos comienza en un primer estado de prediferenciación cuando las células progenitoras pancreáticas comienzan a crecer. En un segundo estado protodiferenciado aparecen grupos de células epiteliales, a partir de los cuales se desarrollan las células precursoras endocrinas, mientras que el resto de las células se diferencian en células acinares pancreáticas. Las células acinares llegan a un tercer estado diferenciado donde son capaces de sintetizar proteínas y enzimas digestivas inactivas. Las células precursoras endocrinas por medio de los factores de

transcripción neurogenina-3 e Isl-1 originan 2 tipos de células precursoras comprometidas. El primer tipo durante la octava y novena semana de vida fetal se diferencia en células A, las cuales expresa el gen PAX6, mientras que el segundo tipo que expresa el gen PAX4 da como resultado las células B y D entre la novena y doceava semana.

1.2. Histología

El páncreas posee una fina capa de tejido conjuntivo laxo, que a su vez está cubierta por el mesotelio peritoneal. La capa de tejido conjuntivo se extiende al interior del páncreas, formando tabiques que dividen en lobulillos el parénquima glandular.⁽⁴⁾ Dentro de los lobulillos se forma un estroma que rodea al parénquima, los vasos sanguíneos, los nervios y los conductos glandulares. El tejido conjuntivo que rodea al conducto de Wirsung posee glándulas mucosas que liberan sus secreciones a través de él.

El páncreas posee células especializadas para cada una de sus secreciones, el componente exocrino que libera enzimas hacia el duodeno para ayudar con la digestión, y el componente endocrino encargado de la secreción de hormonas vertidas directamente en la sangre. El componente exocrino se encuentra en toda la extensión del páncreas dentro del cual se encuentran esparcidos los islotes de Langerhans, los cuales constituyen el componente endocrino.

Páncreas exocrino. Se compone de adenómeros de forma acinosa constituidos por epitelio simple de células serosas piramidales, son muy parecidos a los ácinos parotídeos. Todos los ácinos se encuentran constituidos por células acinares las cuales poseen gránulos de zimógeno (enzimas digestivas inactivas), dentro del ácino encontramos las células centroacinares las cuales carecen de gránulos de secreción. Estos ácinos producen precursores de enzimas digestivas, que son secretadas a través del conducto intercalar el cual nace dentro del adenómeros. La secreción

exocrina libera enzimas y proteínas por parte de los ácidos, y bicarbonato y sodio por parte de los conductos intercalares.

Las células centroacinares poseen un núcleo aplanado y citoplasma adelgazado, se encuentran al inicio de los conductos intercalares que son cortos y desembocan en los conductos interlobulillares de epitelio cilíndrico, células enteroendocrinas y caliciformes, los cuales en su porción final se unen al conducto de Wirsung.

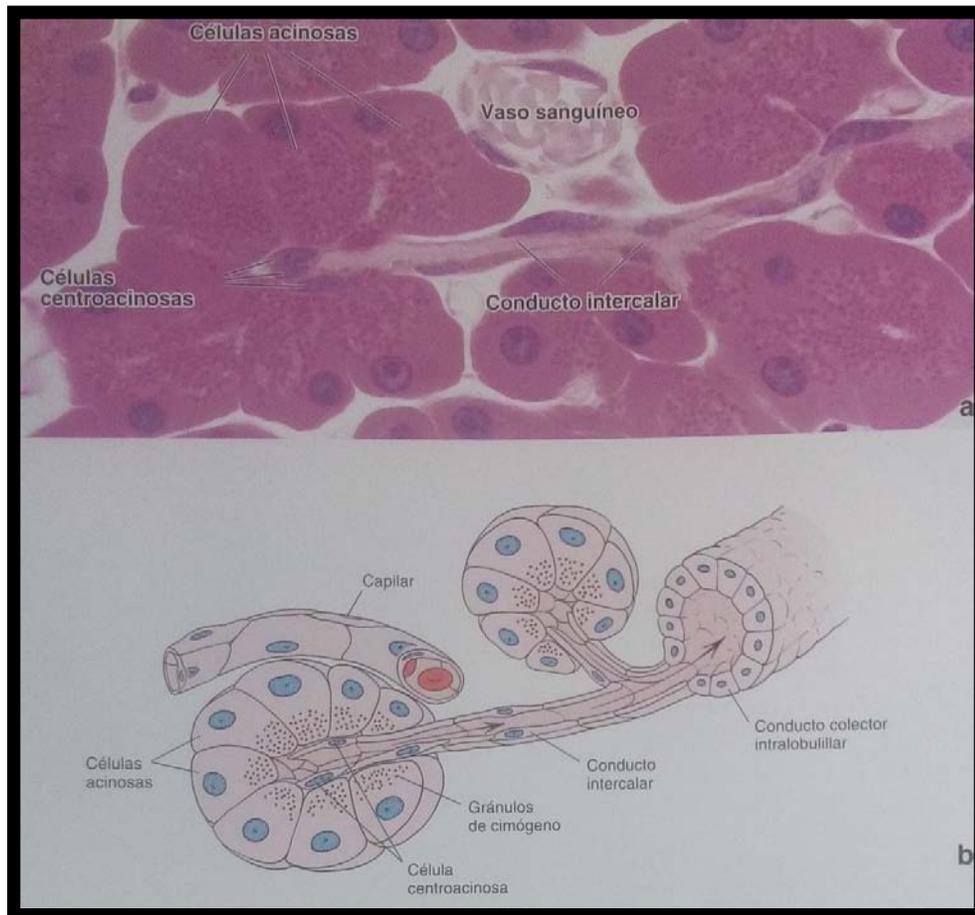


Figura 2. Ácino pancreático y su sistema de conductos excretores.⁽⁵⁾

Páncreas endocrino. Este conjunto de células poliédricas se conocen como islotes de Langerhans, los cuales se encuentran dispersos a través de todo el órgano en cantidades variables, pero con mayores concentraciones en la

cola del mismo. existen de 1 a 3 millones de islotes y representan del 1 a 2% del volumen pancreático. Se distribuyen en cordones cortos que pueden contener varios centenares celulares rodeados por una red de capilares. Por medio de la tinción Mallory-Azan es posible identificar 3 diferentes tipos celulares en los islotes de Langerhans: células A (alfa) teñida de rojo, células B (beta) de color pardo anaranjado y las células D (delta) de color azul. Las células A poseen gránulos de secreción de 250 nm, se encuentran en la periferia de los islotes y constituyen del 15 al 20% de los mismos, los cuales se encargan de la producción de la hormona glucagón. Las células B contienen gránulos de secreción de 300 nm de diámetro con un centro denso poliédrico, equivalen al 70% de los islotes y se encuentran en la porción central, teniendo como función la secreción de la hormona insulina. Las células D tienen los gránulos de secreción más grandes, de 300 a 350 nm, forman entre el 5 y 10% del tejido endocrino, localizadas también en la periferia de los islotes y su tarea es la producción de somatostatina.⁽⁵⁾

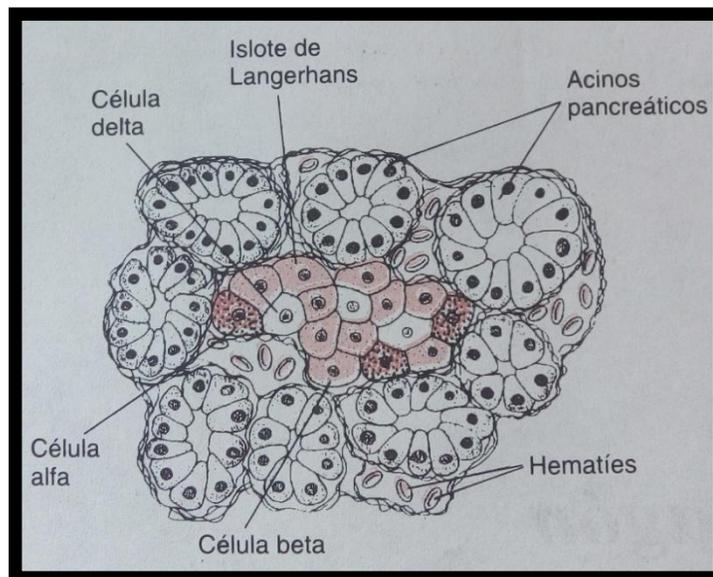


Figura 3. Anatomía de un islote de Langerhans⁽⁶⁾

1.3. Anatomía

El páncreas es una glándula mixta elongada localizada en el epigastrio. Es un órgano retrogástrico adosado a la pared posterior prevertebral en posición transversal, se encuentra a nivel del cuerpo vertebral L VIII que al ser partido por la línea media queda un tercio a la izquierda y dos a la derecha. Se encuentra en íntimo contacto con el duodeno, el cual lo enmarca en su porción derecha mientras que su cola apenas entra en contacto con el bazo. Al ser una glándula mixta posee 2 tipos de secreciones:

Secreción exocrina. Comprende el polipéptido pancreático, que es excretado hacia el duodeno por medio de los conductos de Wirsung y Santorini.

Secreción endocrina. Compuesta por insulina, glucagón y somatostatina, secretadas por los islotes de Langerhas.

1.3.1. Descripción

Para su estudio el páncreas se divide en tres partes, la cabeza, el cuerpo y la cola.

La cabeza del páncreas se orienta adelante y a la derecha del resto del órgano, se encuentra enmarcada por el duodeno el cual escava un canal en su borde superior derecho, desvaneciéndose hacia el borde inferior, cerca de la porción descendente del duodeno se une con el por medio del conducto colédoco. Se encuentra unida al duodeno en su porción ascendente y descendente por tejido celular denso rico en arterias y venas. Hacia abajo y hacia la izquierda la cabeza se curva en forma de gancho formando el proceso uncinado que entra en contacto simple con la porción horizontal del duodeno.

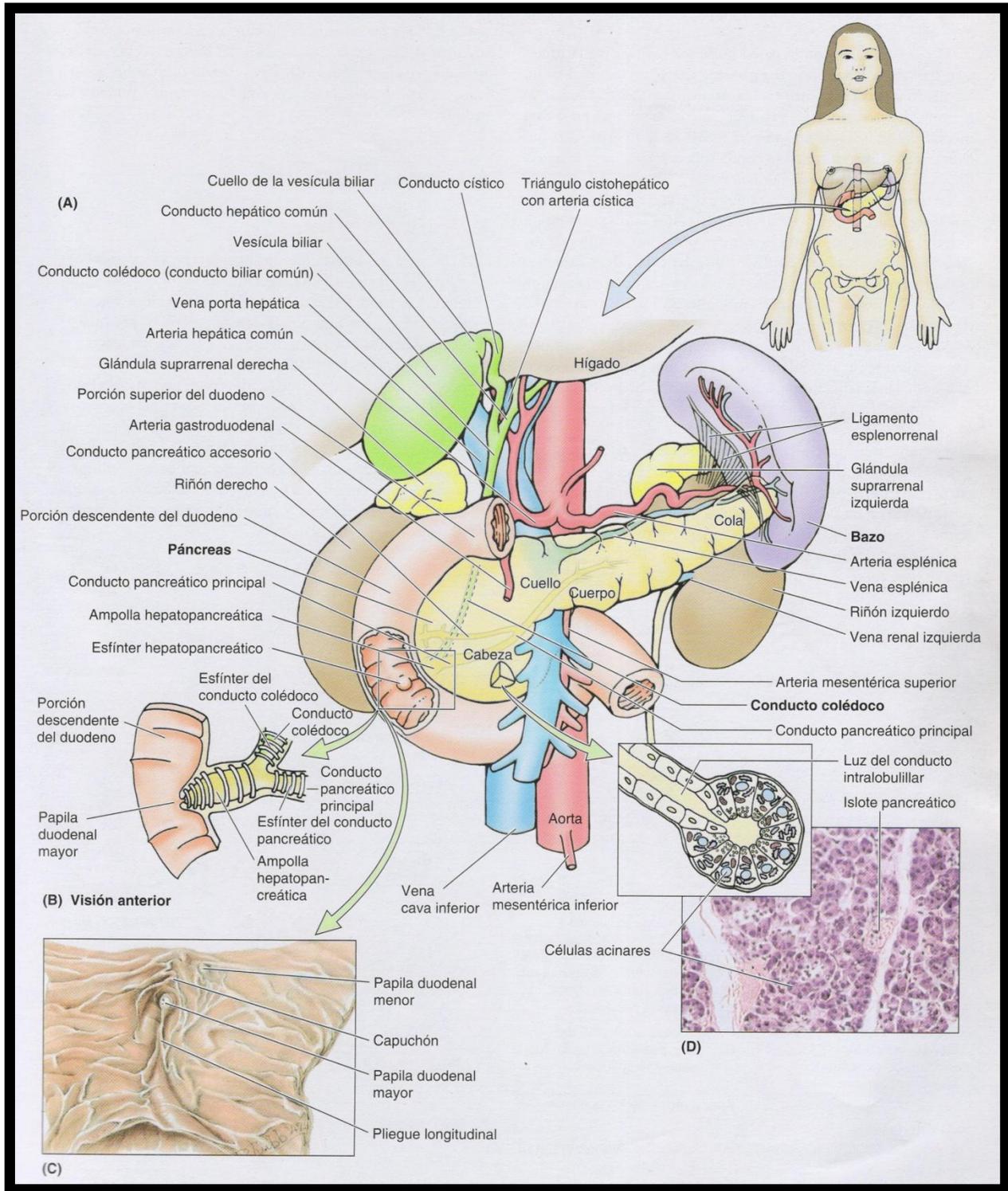


Figura 4. Localización del páncreas.⁽⁷⁾

El cuerpo se aleja de la cabeza hacia la izquierda y hacia arriba pasando sobre la arteria aorta y la vertebra L2 por detrás tomando una forma cóncava. En su superficie se encuentra recubierto por el peritoneo formando parte del lecho del estómago mientras que a su izquierda se encuentra la glándula suprarrenal izquierda y el riñón.

La cola del páncreas se ubica anterior al riñón prolongándose hacia el hilio del bazo. ⁽⁸⁾

Generalmente podemos encontrar alteraciones en la forma de los órganos y el páncreas no es la excepción, ya que de las malformaciones que puede presentar encontramos 2 que modifican su anatomía. El páncreas puede encontrarse dividido en su disposición embrionaria en la que cada una de las porciones tiene su propio conducto excretor, sin mencionar la aparición de islotes pancreáticos aberrantes.

En raras ocasiones es posible encontrar un páncreas anular que rodea completamente al duodeno en su porción descendente, a la altura de la ampolla hepatopancreática. En mujeres embarazadas este trastorno puede provocar la obstrucción del duodeno.

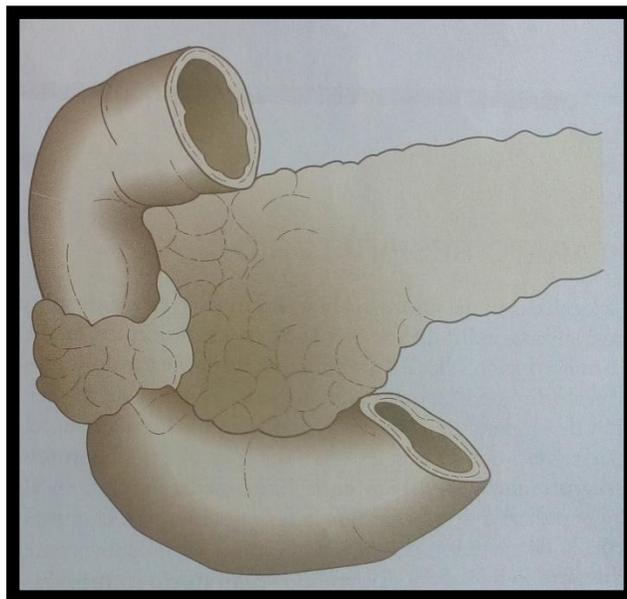


Figura 5. Páncreas anular ⁽²⁾

1.3.1.1. Conductos excretores

Conducto de Wirsung. Comienza en la cola y recorre todo el parénquima pancreático siguiendo el eje mayor de la glándula hasta llegar a la cabeza, donde gira hacia abajo y hacia la derecha tomando una forma de "S" alcanzando así al colédoco y relacionándose íntimamente con él para formar la ampolla hepatopancreática.⁽⁸⁾ Esta desemboca en el duodeno en su porción descendente en la papila duodenal mayor. La terminación de este conducto está compuesta de musculo liso que forma el esfínter de Oddi.

Conducto de Santorini. Se separa a partir del conducto de Wirsung en su porción anterior durante el desarrollo embrionario, drenando la porción anterior de la cabeza del páncreas hacia el duodeno a la altura de la papila duodenal menor. Durante su desarrollo puede tener diferentes malformaciones, como por ejemplo encontrarse completamente separado del conducto de Wirsung, unirse al conducto de Wirsung o simplemente no relacionarse con el duodeno.

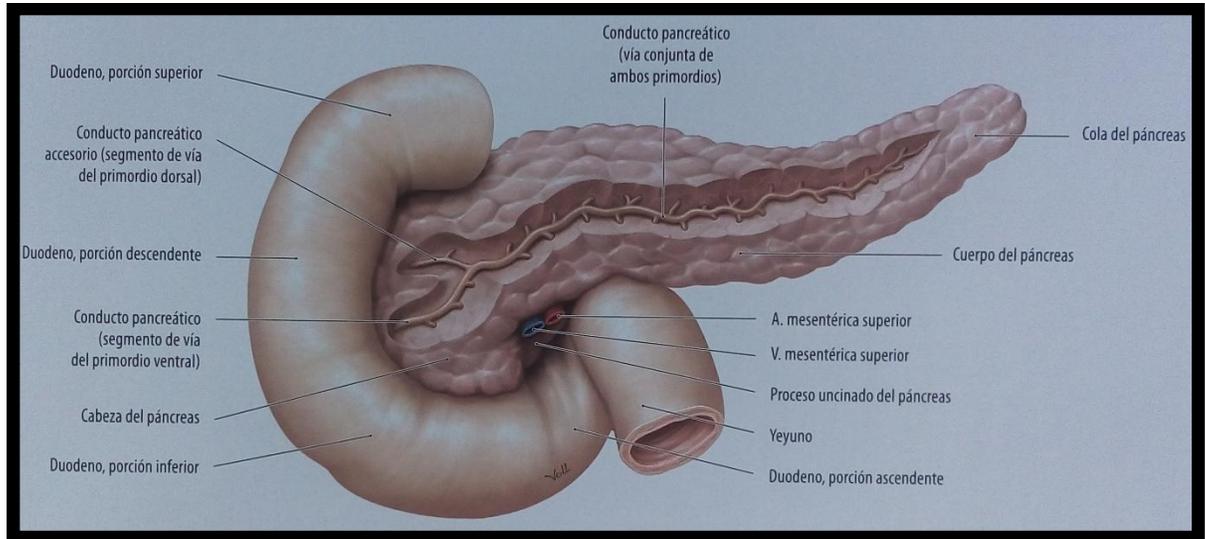


Figura 6 conductos pancreaticos.⁽⁹⁾

1.3.1.2. Irrigación

Arterias. El aporte sanguíneo del páncreas proviene diversos orígenes que se pueden separar en un sistema derecho, medio e izquierdo. El sistema

derecho proviene de la arteria mesentérica superior y se compone por los arcos pancreaticoduodenales derecho e izquierdo tanto en su porción inferior como superior, proporcionando irrigación directa a la cabeza del páncreas. El sistema medio que comprende la arteria media (pancreática magna de Haller) desciende hacia el cuerpo del páncreas y puede tener varios orígenes, la arteria hepática común, esplénica, mesentérica superior o del tronco celíaco. Finalmente el sistema izquierdo que se trata de arterias pancreáticas muy mal organizadas precedentes de la arteria esplénica irrigan tanto el cuerpo como la cola del páncreas. Todas estas ramas arteriales se anastomosan al páncreas principalmente para recibir la secreción endocrina de la glándula.

Venas. A la derecha encontramos un arco pancreaticoduodenal que se encarga de unir a la vena gastrocólica y la vena porta a la mesentérica superior. En cambio el lado izquierdo se une directamente a la vena esplénica.

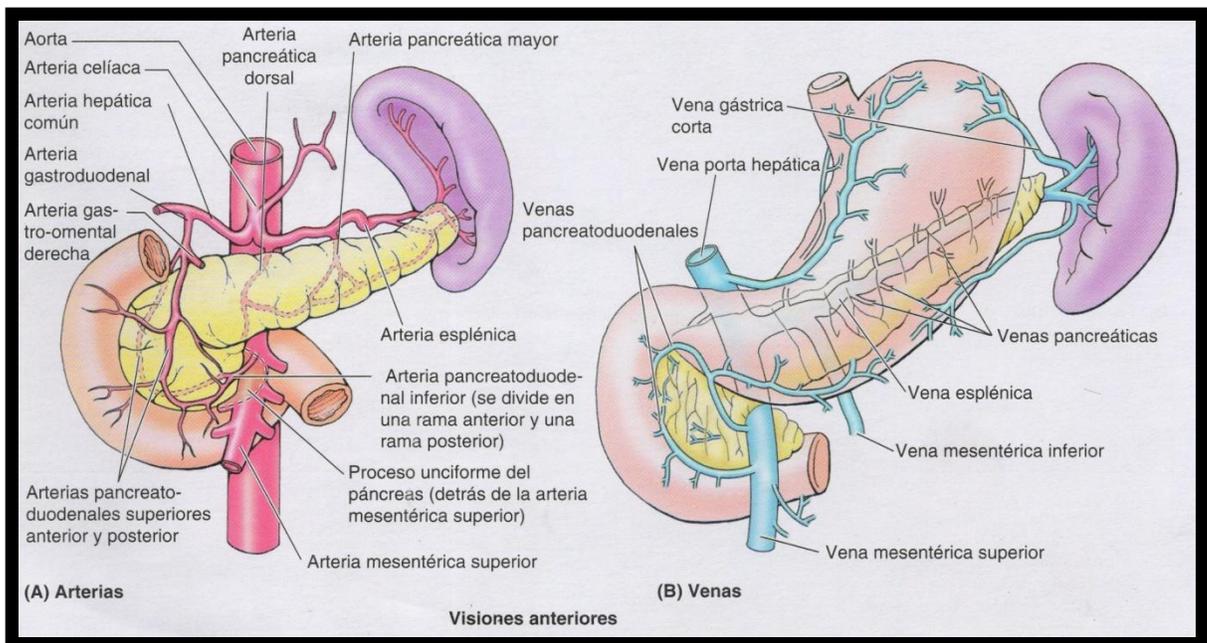


Figura 7. Irrigación del páncreas.⁽⁷⁾

Vasos Linfáticos. El páncreas constituye un cruce de los vasos linfáticos de los órganos abdominales. Sus propios conductos linfáticos siguen el trayecto de los vasos sanguíneos finalizando en los ganglios pancreatoesplénicos, mesentéricos superiores, celíacos, hepáticos e incluso algunos en el ganglio pilórico.

1.3.1.3. Inervación

La inervación pancreática proviene del plexo celiaco, mesentérico superior, esplénico abdominopélvico y nervio vago, que pasan a través del diafragma junto a las arterias celiacas hasta llegar al páncreas y se distribuyen entre las células acinares y los islotes de Langerhans. La secreciones glandulares están aseguradas por la estimulación vagal.^(7,8)

1.4. Fisiología

1.4.1. Tipos de secreción

Como ya vimos el páncreas es una glándula con función exocrina y endocrina, su secreción exocrina compuesta por el jugo pancreático tiene como función proveer enzimas que ayuden y favorezcan el proceso de digestión. Por otro lado su secreción endocrina tiene como función la regulación del metabolismo de la glucosa por medio de las hormonas insulina, glucagón y somatostatina.

1.4.2. Secreciones endocrinas

1.4.2.1. Insulina

La insulina es un polipéptido que se compone de 51 aminoácidos repartidos en 2 cadenas, la cadena alfa con 21 aminoácidos, y la cadena beta con 30.⁽¹⁰⁾ La síntesis de insulina inicia en la células B con la producción de preproinsulina, la cual es transformada en el retículo endoplasmático rugoso en proinsulina, la mayor parte de ella es procesada en el aparato de Golgi antes de ser empaquetada en los gránulos secretores, sin embargo una

sexta parte no es procesada y continua siendo proinsulina, la cual parece carecer de cualquier tipo de efecto insulínico.

En condiciones normales el páncreas contiene alrededor de 200 unidades (8 mg) de insulina, aunque la secreción diaria varía entre 35 y 50 unidades. La secreción de insulina se inicia cuando los niveles de glucemia llegan y superan los 100mg/dl. En condiciones normales la insulina tiene una vida media de 5 minutos en la circulación humana.⁽¹¹⁾

Se libera con un ritmo basal pequeño cuando hay estímulos que pueden ser provocados por glucosa, manosa, arginina, leucina, hormonas como el péptido-1glucagonoide (GLP-1), péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), glucagón, colecistocinina y actividad vagal. Las células encefálicas son las únicas que no necesitan en ningún momento de la insulina para el ingreso de la glucosa a ellas. Los músculos, tampoco necesitan la ayuda de la insulina ya que la actividad física favorece la entrada de glucosa.

Los efectos que produce la insulina son variados, principalmente favorece el ingreso de glucosa al interior de las células, junto con los aminoácidos, iones potasio y fosfato.

Una vez que las células han tomado la glucosa necesaria para sus funciones, la insulina comienza un proceso de almacenamiento del excedente. La glucosa sobrante es transformada en glucógeno y es almacenada en el hígado hasta un 5-6% total del órgano y en el músculo hasta 2-3% de su masa total.⁽⁶⁾

La insulina posee un efecto que antagoniza al glucagón y la lipólisis, por lo que si aun se dispone de glucosa, se activa la lipogénesis, transformándola de esta manera en ácidos grasos y posteriormente en triglicéridos que serán almacenados en los adipocitos.

Por consecuencia los niveles de glucemia disminuyen, por lo tanto un exceso de insulina producirá hipoglucemia.

Tabla 1. Efectos hipoglucemiantes de la Insulina. ⁽¹²⁾

<i>HÍGADO</i>	<i>MÚSCULO</i>	<i>TEJIDO ADIPOSO</i>
Inhibe la producción hepática de glucosa (disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis)	Estimula la captación de glucosa	Estimula la captación de glucosa (la cantidad es pequeña en comparación con el músculo)
Estimula la captación hepática de glucosa	Bloquea el flujo de precursores gluconeógenos hacia el hígado (p. ej., alanina, lactato y piruvato)	Inhibe el flujo de precursor gluconeógeno hacia el hígado (glicerol), y reduce el sustrato de energía para la gluconeogénesis hepática (ácidos grasos no esterificados)

Los efectos de la insulina pueden clasificarse por su tiempo de acción en :

Rápidos. Éstos efectos ocurren en segundos; se trata del transporte de glucosa y aminoácidos en células sensibles a la insulina.

Intermedios. Los cuales se activan al transcurrir un par de minutos; glicolisis, síntesis de glucógeno y proteínas e inhibición de la gluconeogénesis y lipasa.

Tardíos. Actúan después de unas horas; comienza la lipogénesis y síntesis de triglicéridos.

La ausencia de insulina provoca la liberación de aminoácidos en la sangre los cuales terminaran transformándose en colesterol. Debido a que no hay ingreso de glucosa a las células comienza la utilización de la grasa como fuente de energía. Las grasas son oxidadas para poder obtener energía formando acido acético durante el proceso, que no puede ser metabolizado, de esta manera pueden aparecer cuerpos cetónicos.

La degradación de la insulina generalmente se da en el hígado hasta un 60% y los riñones el 35-40% restante, sin embargo cuando es administrada como tratamiento estas cifras se invierten. ^(6,11)

Tabla 2. Factores que modifican la secreción de insulina. ⁽¹¹⁾

Estimuladores	Inhibidores
Glucosa	Somatostatina
Manosa	2-Desoxiglucosa
Aminoácidos (leucina, arginina y otros)	Manoheptulosa
Hormonas intestinales (GIP, GLP-1 [7-36], gastrina, secretina, colecistocinina; ¿otras?)	Estimulantes adrenérgicos α , (noradrenalina, adrenalina)
Cetoácidos β	Antagonistas adrenérgicos β (propranolol)
Acetilcolina	
Glucagon	Galanina
AMP cíclico y diversas sustancias que lo generan	Diazóxido
	Diuréticos tiazídicos
Estimulantes adrenérgicos β	Depleción de potasio
Teofilina	Fenilhidantoína
Sulfonilureas	Aloxano
	Inhibidores de microtúbulos
	Insulina

1.4.2.2. Glucagón

El glucagón es la segunda hormona secretada por el páncreas a través de las células B de los islotes de Langerhans y se compone de 29 aminoácidos. ⁽¹⁰⁾

Se denomina "hormona hiperglucemiante" debido a que su efecto es completamente contrario al de la insulina, en otras palabras se encarga de aumentar los niveles de glucemia en sangre. Esta hormona es liberada cuando los niveles de glucemia son bajos (por ejemplo durante el ayuno), altas concentraciones de aminoácidos en sangre, por efecto del cortisol, estimulantes beta adrenérgicos, el ejercicio y por la estimulación nerviosa de tipo vagal. Por el lado contrario niveles altos de glucemia, somatostatina, ácidos grasos libre, insulina y cetonas inhiben su secreción. ^(6,10,11)

Para poder aumentar los niveles de glucemia en sangre, el glucagón estimula a los hepatocitos para aumentar la glucólisis, producir glucogenólisis y gluconeogénesis.

La glucogenólisis se trata de la degradación de glucógeno hepático en glucosa para ser liberada en el torrente sanguíneo. El glucagón activa la adenilciclase provocando la formación de adenosín monofosfato cíclico, de esta forma se promueve la actividad de la proteína reguladora de la proteincinasa. La proteincinasa es un catalizador de la fosforilación por medio de la fosforilasa, la cual es una enzima que actúa sobre el glucógeno rompiendo sus enlaces produciendo así glucosa 1-fosfato (G1P) pero solo en las porciones mas externas de las ramificaciones del glucógeno. Por consiguiente se activa otra enzima, la enzima desramificadora de glucógeno, la cual elimina las ramificaciones permitiendo de esta manera que la reacción de la fosforilasa se realice completamente. Una tercera enzima, la fosfoglucomutasa, se encarga de transformar la G1P en G6P la cual puede ser hidrolizada a glucosa en el hígado y finalmente liberada al torrente sanguíneo.

El efecto del glucagón puede producir que el glucógeno hepático se agote junto con el aumento de aminoácidos lo que activa la gluconeogénesis.

Tabla 3. Factores que modifican la secreción de glucagón.⁽¹¹⁾

Estimuladores	Inhibidores
Aminoácidos (en particular los glucogénicos, como alanina, serina, glicina, cisteína y treonina)	Glucosa
Colesistocinina, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Ejercicio	Ácidos grasos libres
Infecciones	Cetonas
Otros factores suprafsiológicos	Insulina
Estimulantes adrenérgicos β	Fenilhidantoína
Teofilina	Estimulantes adrenérgicos α
Acetilcolina	Ácido aminobutírico γ

1.4.2.3. Somatostatina

La somatostatina es la tercera hormona secretada por el páncreas a través de las células D de los islotes de Langerhans. Se compone apenas de 14 aminoácidos con una vida media de apenas 3 minutos. Prácticamente todos los factores relacionados a la ingestión de comida estimulan su secreción, al igual que los efectos del glucagón, tales como el aumento de la glucemia, aminoácidos y ácidos grasos. Su acción es de tipo paracrina ya que actúa directamente en los islotes de Langerhans para inhibir la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático. Sus efectos sobre la actividad del tubo digestivo provoca la disminución de la motilidad del estomago, duodeno y vesícula biliar para así alargar el tiempo en el que los nutrientes son absorbidos. El exceso de somatostatina puede producir hiperglucemia y otras manifestaciones diabéticas debido a la inhibición de insulina, y favorecer la absorción de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos durante la digestión.

Estas 3 hormonas se encargan por tanto de la regulación del flujo de nutrientes hacia adentro y hacia afuera del torrente sanguíneo, aumentando o disminuyendo la velocidad tanto de absorción como síntesis de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos según los requerimientos del cuerpo humano.^(6,10,11)

2. HIPOGLUCEMIA

El termino hipoglucemia proviene del griego hipo(debajo de), glykys (dulce), hema (sangre) e ia (cualidad).

En la literatura podemos encontrar diferentes tipos de definiciones de hipoglucemia:

Descenso de la concentración plasmática de glucosa sin diagnostico cierto frecuente exceptuando los pacientes con tratamiento hipoglucemiantes.⁽¹³⁾

Síndrome que se manifiesta en concentraciones de glucosa en sangre venosa menor a 50 mg/dl.^(14,15)

Deterioro del almacenamiento del glucógeno o gluconeogénesis por diversas patologías y que ocurre después de un ayuno de 8 horas.

Por lo que podemos definirla como un síndrome multifactorial en el cual disminuye la concentración de glucosa, ya sea a nivel celular o plasmático, que puede ser causada por alteraciones patológicas o farmacológicas.

2.1. Etiología

No inducida por fármacos. La hipoglucemia puede presentarse por el ayuno, especialmente en niños, lactantes y anoréxicos. Las deficiencias enzimáticas hepáticas impiden la producción y liberación de glucosa impidiendo así el aumento de la glucemia. Las neoplasias provocan niveles anormales de las hormonas reguladoras de la glucemia, como por ejemplo: hiperplasia de células de hormonas secretoras, adenomas, adenocarcinomas, insulinomas (incrementa por largo tiempo la secreción de insulina, mas por la mañana por el ayuno), hiperplasia de células b (nesidioblastosis) en lactantes y somatostatina (aumenta la somatostatina, que inhibe glucagón e insulina). Por último un estado autoinmune a la propia insulina, lo que evita una adecuada absorción de la glucosa.

Inducida por fármacos. Producida principalmente por la insulina exógena, los hipoglucemiantes orales y de manera esporádica también puede ser producida por algunos otros fármacos como los salicilatos, sulfonamidas, pentamidina, y quininas. Suelen presentarse con mayor frecuencia en la edad adulta sobre todo después de los 60 años. Se produce por una hiperdosificación de insulina o falta de la regulación de la ingestión regular de alimentos con dosificación normal de insulina. Puede presentarse también en un estado hiperosmolar en el cual la concentración de glucosa plasmática es superior a 700 miligramos, pero a causa del fármaco hipoglucemiante se encuentra en niveles más bajos (por ejemplo 400 miligramos) provocando una descompensación en el nivel habitual de glucemia en el paciente.^(13,16,17)

Tabla 4. Causas principales de hipoglucemia.⁽¹⁰⁾

<i>Proceso fundamental</i>	<i>Mecanismo</i>
I. AYUNO	
A. Enfermedad de Addison, panhipopituitarismo	Trastorno de la gluconeogénesis
B. Enfermedades del hígado	Trastorno de la gluconeogénesis, y del almacenamiento de glucógeno
C. Ayuno + Alcohol	Trastorno de la gluconeogénesis, disminución del glucógeno
D. Tumores mesoteliales	Desconocido
E. Diabetes dependiente de insulina	Exceso de insulina y atrógena
F. Adenoma de célula insular	Liberación excesiva y no regulada de insulina
II. DESPUES DE COMER (reactiva)	
G. Postgastrectomía	Taquialimentación de glucosa
H. Funcional	Taquialimentación de glucosa
I. Diabetes inicial («química»)	«Glucostato» anormal (secreción de insulina ↑)

2.2. Valores

En condiciones normales se considera una glucemia normal un rango de 70-110 mg/dl en ayunas, de 110.1-125.9 mg/dl se maneja como intolerancia a la glucosa, Una cifra mayor a 126 mg/dl se considera hiperglucemia y una menor a 50 mg/dl se trata como hipoglucemia. Sin embargo la prueba de glucemia en ayunas no es suficiente para demostrar los parámetros de hipoglucemia o en su defecto hiperglucemia.

Prueba de tolerancia a la glucosa

En esta prueba se realizan varias tomas de sangre venosa para analizarla. La primera muestra se toma con el paciente en ayunas, después se le administra por vía oral una dosis de 50 a 100 gramos de glucosa disuelta en

300 mililitros de agua. La segunda muestra se toma 60 minutos después de que se haya ingerido la glucosa y la tercera muestra a los 120 minutos.

Es normal encontrar en la primera muestra de 60 a 110 miligramos de glucosa, 60 minutos después de la ingesta de la solución glucosada serán cifras mayores a 160 miligramos de glucosa y 120 minutos después 140 miligramos de glucosa.

Por último no es anormal encontrar cifras de 200 miligramos de glucosa en la segunda muestra en pacientes de más de 60 años.

Tabla 5. Concentraciones normales en prueba de tolerancia a la glucosa..⁽¹¹⁾

Ayunas	60-110 mg/dl
60 min	< 160 mg/dl (en personas de más de 60 años de 180 mg/dl)
120 min	< 140 mg/dl

Cuando a los 120 min se encuentra una cifra inferior a la basal inicial, cabe pensar en un hiperinsulinismo reactivo pre-diabético (99-170-80 mg/dl).

Prueba de tolerancia a la tolbutamida

Esta prueba se encarga de valorar la reserva pancreática insulinosecretora. Inicialmente se toma una muestra de sangre del paciente en ayunas, seguida de la administración de un gramo de tolbutamida en 20 mililitros de agua destilada por vía intravenosa. Se realizarán 3 tomas de muestras más la primera 20 minutos después de la inyección de tolbutamida la segunda 30 minutos después y la tercera 60 minutos después.

Los resultados deben demostrar una caída de glucemia constante. Lo normal se considera que haya una caída de glucemia Superior al 20 % los primeros 20 minutos, un 23% a los 30 minutos y un ascenso de glucemia con respecto a la más baja en un 10% como mínimo a los 60 minutos.

Glucosuria

La glucosuria (glucosa en la orina) habitualmente no aparece en condiciones normales, ya que para que ocurra la concentración de glucosa debe rebasar el dintel renal que equivale a una cifra en 170 a 190 mg/dl. Sin embargo es posible encontrarla en pacientes con normoglucemia que se encuentra en embarazadas.

Lactosuria

Puede aparecer normalmente durante la lactancia o días antes del parto. Se presenta por una deficiencia de lactasa y se manifiesta por medio de la formación de cristales de lactosazona.⁽¹⁴⁾

2.3. Epidemiología

La hipoglucemia es una afección que en la mayoría de los casos se presenta por medicamentos, sin embargo eso no quiere decir que no pueda parecer en pacientes completamente sanos.

Se le ha llegado a conocer Incluso como shock insulínico ya que generalmente se produce por el exceso de insulina exógena administrada a un paciente diabético. Cabe mencionar que es más usual este tipo de hipoglucemia en pacientes de edad adulta y ancianos mayores de 60 años, sin mencionar que también puede darse por cualquier hipoglucemiente oral. Es usual que se presente porque el medicamento está mal administrado y la dosis muy alta, el paciente se sobreadministración el medicamento, o bien la dosis es correcta pero el paciente no sigue un régimen estricto en su ingesta de alimentos lo cual implica que caerá en hipoglucemia.

Por otro lado la hipoglucemia también puede manifestarse en pacientes completamente sanos, Generalmente causada por un hiperinsulinismo funcional el cual está causado por una respuesta exagerada de las células Beta del páncreas como respuesta a una gran necesidad de absorción de glucosa la cual puede ser dada por exceso de ejercicio, embarazo o anorexia.

Otra causa menos frecuente es la falta de ingesta de alimentos antes de la consulta dental cómo sería el caso en niños menores de 6 años.^(10,13,16,17)

2.4. Mecanismos de acción

2.4.1. No farmacológicos

Neoplasias

Se debe a diversas causas entre ellas podemos encontrar las neoplasias. Se caracterizan generalmente para aumentar la secreción de insulina ya sea porque afecta directamente a las células Beta o posea cierta influencia sobre ellas. La neoplasia más usual es el insulinoma el cual provoca una hipersecreción de insulina la cual generalmente produce hipoglucemia en ayunas.^(13,16)

Inmunidad insulínica

En muy raras ocasiones puede darse una reacción autoinmune a la insulina, la cual puede ocurrir por el desarrollo de anticuerpos en contra de la insulina circulante o por otro lado los anticuerpos tienen receptores de insulina. En cualquiera de los dos casos la falta de insulina obliga al páncreas a secretar cantidades mayores de insulina lo que tarde o temprano conlleva a una hipoglucemia.⁽¹³⁾

Enfermedades del almacenamiento del glucógeno

Debido a que el metabolismo del glucógeno es sumamente específico, cualquier tipo de deficiencia puede provocar un mal funcionamiento del mismo, y por tanto la falta total o parcial de la glucosa hepática.

- **Tipo I.** Enfermedad de Gierke. En esta enfermedad nos encontramos con una deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa, encargada del paso final de la glucogenólisis para liberar la glucosa al torrente sanguíneo por parte del hígado. Debido a la deficiencia de esta enzima hay un incremento en la G6P la cual inhibe a la glucógeno fosforilasa y estimula la síntesis de glucógeno, por lo cual no hay liberación de glucosa a la sangre sin importar si el estímulo es por glucagón o

adrenalina, pero si se produce un exceso de glucógeno en hígado y riñón. Se caracteriza por el aumento de la masa hepática, una hipoglucemia aguda y una mal desarrolló en general.

- **Tipo II.** Enfermedad de Pompe. Considerada la peor de estas enfermedades, se trata de una deficiencia de la enzima α -1,4-glucosidasa en los lisosomas encargados de la hidrolizar los oligosacáridos, así como las ramificaciones del glucógeno para producir glucosa libre. Debido a esta deficiencia los lisosomas son incapaces de actuar sobre el glucógeno por lo que se acumula dentro de los lisosomas provocando mal funcionamiento y la muerte celular.
- **Tipo III.** Enfermedad de Cori. Se trata de la deficiencia de la enzima desramificadora de glucógeno (amilo-1,6-glucosidas), lo que implica la interrupción de la glucogenólisis y grandes cantidades de glucógeno con una estructura anormal de ramificaciones externas cortas, almacenadas en el hígado y musculo ya que no puede ser degradado mas. Al disminuir la eficiencia de la degradación del glucógeno tenemos un bajo nivel de glucosa en sangre, que se trata disminuyendo el tiempo entre comidas, y aumentando el consumo el consumo de proteínas. De esta manera el hígado, aprovechando las proteínas proporcionara glucosa por medio de la gluconeogénesis.
- **Tipo IV.** Enfermedad de Andersen. Esta enfermedad se trata también de la deficiencia de la enzima desramificadora (amilo-(1,4-1,6) transglucosilasa) que generalmente produce una disfunción hepática, debido a que la concentración glucógeno a pesar de ser normal y no aumentar, tiene una estructura anormal de cadenas muy largas sin ramificaciones. Debido a la ausencia de ramificaciones en el glucógeno, este es insoluble, por lo que es imposible su degradación y por consiguiente la liberación de glucosa en sangre por medio de la glucogenólisis. Esta es una enfermedad muy grave ya que produce una disfunción hepática, producida por una reacción inmune hacia el

glucógeno anormal, que el cuerpo humano considera cuerpos extraños. Las víctimas de esta enfermedad rara vez sobreviven más allá de los cuatro años de edad.

- **Tipo V.** Enfermedad de McArdle. En aquellos que padecen esta enfermedad podemos encontrar una disminución de la fosforilasa muscular. Como resultado es imposible metabolizar el glucógeno para proporcionar suficiente glucosa a los tejidos para la producción de energía durante la glucólisis. Mientras que la glucógeno fosforilasa hepática es normal y de esta manera se produce glucosa hepática para suministrarla a los músculos. Se caracteriza por altos niveles de ADP en los músculos durante la actividad física al igual que dolorosos calambres musculares.
- **Tipo VI.** Enfermedad de Hers. En esta patología a diferencia de la tipo V la deficiencia que presenta es de la fosforilasa hepática, manifestándose en una disminución de glucosa hepática durante largos periodos de ayuno. La hipoglucemia en esta patología es provocada por la incapacidad del hígado de transformar el glucógeno hepático ya que es imposible fosforilarlo a G6P y por consiguiente no es posible liberar glucosa en el torrente sanguíneo.
- **Tipo VII.** Deficiencia de fosfofructoquinasa muscular. Esta patología provoca una acumulación muscular de G6P y F6P. Las altas concentraciones de G6P inactivan la fosforilación de glucógeno y estimulan la síntesis de mismo, esto provoca una gran acumulación de glucógeno en el músculo que no puede ser utilizado.
- **Tipo VIII.** Enfermedad de Tarui. En esta enfermedad la hipoglucemia aparece después de unas horas de ayuno, debido a una deficiencia de fosforilasa quinasa, por lo que es imposible transformar la fosforilasa B en fosforilasa A impidiendo así la fosforilación del glucógeno.
- **Tipo IX.** Deficiencia de glucógeno sintetasa hepática. Debido a esta deficiencia esta es la única enfermedad del metabolismo del

glucógeno en la cual no abunda, si no todo lo contrario, hay un déficit del mismo. Por lo que el almacenamiento de glucógeno es mínimo, al pasar unas cuantas horas de ayuno la hipoglucemia se presenta.⁽¹⁸⁾

2.4.2. Farmacológicos

Tratamiento con insulina

Hoy en día es fácil encontrar pacientes tratados con insulina, en su mayoría diabéticos tipo 1 y en menor medida diabéticos tipo 2. Sin embargo debido a un mal tratamiento, o un mal régimen por parte del paciente, es posible que la dosis del medicamento sea incorrecta provocando así estados alterados en la glucemia.

Es posible, de ser necesario administrar insulina a través de la vía intravenosa o intramuscular, pero generalmente, sobre todo durante los tratamientos se administra por la vía subcutánea.

Estos preparados pueden clasificarse según su origen (humano, bovino y porcino) y por su duración (rápida, breve, intermedia y lenta).

Las insulinas de origen porcino y bovino son bien toleradas por el cuerpo humano y no suelen producir reacciones indeseables a pesar de que difieren de la insulina humana en los aminoácidos que los componen. La porcina difiere en que tiene alanina en vez de treonina en la posición B30. La bovina cambia en 2 aminoácidos, la treonina que es remplazada por alanina en la posición A8 y la isoleucina sustituida por valina en la posición A10.⁽¹²⁾

Por otro lado tenemos la insulina humana, que es producida por medio de bioingeniería, modificando las levaduras o la *Escherichia coli* para que produzcan proinsulina, la cual será transformada después en insulina. Es la mejor insulina sin mencionar que es mas soluble que las otras en soluciones acuosas.⁽¹⁹⁾

Insulina de acción rápida

Permiten la reposición de esta hormona de la manera más fisiológica ya que su acción se asemeja mucho a la secreción normal de esta hormona tiene como ventaja el poder ser administrada antes de la ingesta de comida sin afectar el control de la glucosa.

Posee un efecto de acción que no supera las 4-5h, son fiables por el bajo porcentaje (5%) de variabilidad de absorción que posee.

Insulina lispro. Fue el primer análogo monomérico en ser producido por bioingeniería. Se caracteriza por la inversión de dos aminoácidos; la prolina en posición B29 cambia lugar con la lisina en B29, lo cual no afecta en lo absoluto su interacción con el cuerpo humano. Para prolongar su vida útil se le agrega como conservador el criosol almacenada en hexámeros que al ser inyectados en el cuerpo humano se disocian en monómero y son absorbidos. Gracias a esto su acción comienza 5 a 15 minutos después de su administración hasta alcanzar su acción máxima una hora después.

Aspartato. La característica principal de este preparado es la sustitución de de prolina B28 por ácido aspártico con el objetivo de impedir la autoagregación de la insulina. Su perfil de absorción y actividad son muy similares a los de la insulina lispro.

Glulisina. Al sintetizar este preparado se altera su composición en el aminoácido lisina, en su posición B3 y B29, cambiándolo por asparagina y ácido glutámico respectivamente. Es similar a las otras insulinas de acción rápida en términos de absorción y actividad. Aunque la administración de dosis grandes ha demostrado algunas diferencias en los mecanismos de acción, no se han presentado alteraciones ni problemas de interés.⁽¹⁹⁾

Insulina de acción breve

Es una hormona con cinc que gracias a las técnicas de última generación es elaborada para ser idéntica a la insulina humana. Su efecto se manifiesta al cabo de 30 minutos después de su administración alcanzando su actividad máxima a 2-3 horas después. Generalmente su efecto perdura de 5 a 8

horas después de su administración. En concentraciones grandes se organiza en hexámeros alrededor del cinc. Esta molécula es muy grande, por lo que no puede ser absorbida con facilidad en el endotelio vascular teniendo que ser diluida en dímeros y monómeros, siendo la fase monomérica la de mayor captación. Este proceso toma tiempo, de forma que si es inyectada justo antes de comer se generara una hiperglucemia con riesgo de hipoglucemia tardía, por ello debe ser suministrada de 35 a 40 minutos antes de la ingesta de alimentos.

Los efectos de esta insulina dependen de la cantidad suministrada, entre mayor sea el volumen de la hormona mayor será el efecto.

Es la única insulina que debe administrarse de forma endovenosa para evitar la disociación de sus hexámeros, siendo especialmente útil en tratamientos intravenosos.⁽¹⁹⁾

Insulina de acción intermedia

Se diseñaron de manera que su absorción sea más prolongada por vía subcutánea por lo que sus tiempos de acción son más largos. Regularmente se administra una o incluso 2 veces al día antes del desayuno.

Insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn, o isofánica). Es una hormona compuesta por complejos de la hormona y protamina (isofánica), por lo que nunca existen solos, gracias a esto tiene tiempos de absorción activación y duración mayores, comenzando su acción de 2 a 5 horas después de su administración con una duración de su efecto de hasta 12 horas. El volumen de hormona administrado es el que regula los tiempos de acción, teniendo en dosis pequeñas manifestaciones tempranas del efecto de la insulina y viceversa.

Suele administrarse junto con las insulinas anteriormente mencionadas, sin retrasar sus efectos.^(12,19)

Insulina de duración lenta

Se utilizan para proporcionar un nivel de insulina bajo durante todo el día gracias a su inicio de acción sumamente lento y un efecto prolongado.

Insulina glargina. Es un análogo soluble, teniendo así un periodo en que su concentración plasmática es estable provocando un tiempo de acción largo. Esto quiere decir que su tiempo de acción es muy largo y se debe a que la molécula se ha modificando agregando arginina en ambos extremos de la cadena B y cambiando la asparagina A21 por glicina. Esta modificación le permite ser soluble en un medio ácido, pero poco soluble en un medio neutro como la sangre por ejemplo. De esta manera la molécula se disolverá poco a poco manteniendo un nivel constante de la hormona en el cuerpo humano. Su acción comienza 1 o 1.5 hora después de su administración, encontrando su máximo efecto pasadas unas 4 o 6 horas, sin embargo, el efecto persiste hasta 24 horas más. Debido a su alta acidez (4.0 pH) es imposible mezclarla con cualquier otra insulina.

Insulina detemir. Para sintetizar este análogo insulínico se ha alterado la configuración de aminoácidos eliminando la treonina B30 y uniendo ácido mirístico a la lisina B29 prolongando su disponibilidad. Se aplica 2 veces al día para mantener su concentración basal comenzando su acción 1 o 2 horas después de su administración, con un efecto que excede las 24 horas.⁽¹⁹⁾

Tabla 6. Preparados insulínico disponibles.⁽¹²⁾

TIPO	ASPECTO	PROTEÍNA AGREGADA	CONTENIDO DE ZINC, mg/100 U	AMORTIGUADOR*	ACCIÓN, HORAS†		
					Inicio	Máxima	Duración
Rápida							
Soluble regular (cristalina)	Claro	Ninguna	0.01 a 0.04	Ninguno	0.5 a 0.7	1.5 a 4	5 a 8
Lispro	Claro	Ninguna	0.02	Fosfato	0.25	0.5 a 1.5	2 a 5
Intermedia							
NPH (isofano)	Turbio	Protamina	0.016 a 0.04	Fosfato	1 a 2	6 a 12	18 a 24
Lenta	Turbio	Ninguna	0.2 a 0.25	Acetato	1 a 2	6 a 12	18 a 24
Lenta							
Ultralenta	Turbio	Ninguna	0.2 a 0.25	Acetato	4 a 6	16 a 18	20 a 36
Protamina zinc	Turbio	Protamina	0.2 a 0.25	Fosfato	4 a 6	14 a 20	24 a 36
Glargina	Claro	Ninguna	0.03	Ninguno	2 a 5	5 a 24	18 a 24

Hipoglucemiantes orales

Sulfonilureas

Fueron descubiertas por accidente mientras se experimentaba con animales utilizando sulfonamidas, ya que estas pueden producir hipoglucemia estimulando la secreción de insulina. Su acción principal es aumentar la secreción de insulina en el páncreas a la vez que reduce su metabolización en el hígado. De la misma manera pueden estimular la secreción de somatostatina disminuyendo las concentraciones de glucagón lo cual también disminuye la glucólisis. Las sulfonilureas se absorben en el tubo digestivo, por lo que los alimentos pueden reducir su absorción, sumando a esto su tiempo de vida media breve se recomienda su administración 30 minutos antes de las comidas. Entre los efectos adversos que pueden provocar podemos encontrar vómito, ictericia colestática, agranulocitosis, anemias aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad hipoglucemia e incluso coma.⁽¹²⁾

Las sulfonilureas se dividen en primera y segunda generación.

Primera generación

Tolbutamida. Posee una vida media breve de 4 a 5 horas, gracias a esto es la más segura en diabéticos de edad avanzada. Se metaboliza en el hígado fácilmente, en raras ocasiones ha presentado hipoglucemia como efecto adverso.

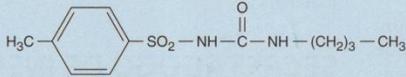
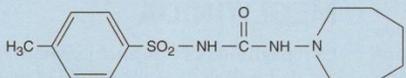
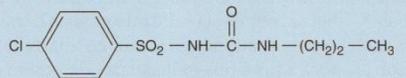
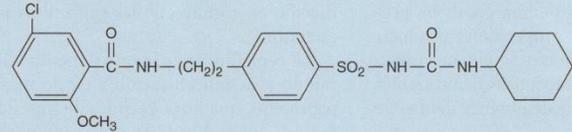
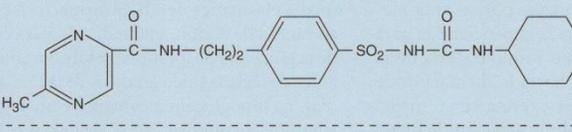
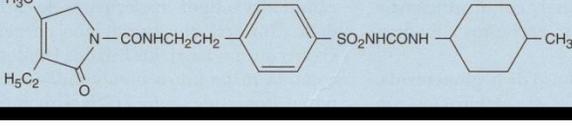
Clorpropamida. A diferencia del anterior la clorpropamida posee una vida media de 32 horas y aunque se metaboliza en el hígado se estima que un 20 a 30 % se elimina sin cambios por vía renal.

Su proceso de metabolización es muy lento Por lo cual está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. De la misma manera por su prolongada vida media es frecuente encontrar reacciones de hipoglucemia sobretodo en pacientes ancianos.

Tolazamida. Esta sulfonilurea tiene una vida media de 7 horas con un efecto similar en potencia al de la clorpropamida pero se absorbe con mayor lentitud

por lo que su efecto puede apreciarse varias horas después de su ingesta. También se metaboliza en el hígado sin embargo los compuestos que se forman aún pueden poseer efecto hipoglucemiante.⁽¹⁹⁾

Tabla 7. Sulfonilureas.⁽¹⁹⁾

Sulfonilureas	Estructura química	Dosis diaria	Duración de acción (horas)
Tolbutamida		0.5-2 g en fracciones	6-12
Tolazamida		0.1-1 g en una sola dosis o en fracciones	10-14
Cloropropamida		0.1-0.5 g en una sola dosis	Hasta 60
Glibenclamida		0.00125-0.02 g	10-24
Glipizida		0.005-0.03 g (0.02 g en Glucotrol XL)	10-24 ¹
Glimepirida (Amaryl)		0.001-0.004 g	12-24

Segunda generación

Glibenclamida. La glibenclamida se metaboliza en el hígado este proceso es necesario para formar productos conectividad hipoglucemiante. Cuando las dosis de este medicamento no son adecuadas puede producir hipoglucemia, por lo cual deben utilizarse con suma precaución ya que personas con enfermedades cardiovasculares y ancianos la hipoglucemia puede ser especialmente peligrosa.

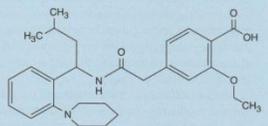
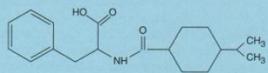
Glipizida. La glipizida tiene la vida media más breve entre las sulfonilureas, tan sólo de 2 a 4 horas. Por lo tanto debe ingerirse 30 minutos antes de las comidas para evitar el retraso de su absorción. Debido a esta vida media tan breve su efecto hipoglucemiante es mayor que el de la glibenclamida. Se metaboliza en el hígado hasta un 90% y el 10% restante se elimina por medio de la orina, por tal razón está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Repaglinida. Se trata de un secretagogo de insulina de la meglitinida cuyo efecto se caracteriza por la modulación de la liberación de insulina de las células Beta. Comienza a manifestarse una hora después de ser ingerida pero su efecto dura de 5 a 8 horas y se metaboliza en el hígado. Gracias a la rapidez de su efecto está indicada para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial, por ello es necesario consumirla antes de cada comida ya que si se retrasa la comida puede presentarse hipoglucemia.

Derivados de D-fenilalanina

Nateglinida. Es el último secretagogo de insulina que se puede conseguir para uso humano. Efecto también estimula la liberación de insulina pero lo hace de una manera muy rápida y de la misma manera suprimir la liberación de glucagón lo cual impide la aparición de glucosa hepática en el plasma. Después de su ingesta sus efectos se observan en un período máximo de 20 minutos por lo cual debe de ingerirse poco antes de la comida. El efecto de la nateglinida amplifica la respuesta secretora de insulina ante una gran cantidad de glucosa, por lo cual la hipoglucemia es un tanto extraña tratamientos con este fármaco. Finalmente es metabolizada en el hígado.⁽¹⁹⁾

Tabla 8. Hipoglucemiantes orales.⁽¹⁹⁾

Fármaco	Estructura química	Dosis oral	Vida media	Duración de acción (horas)
Repaglinida		0.25-4 mg antes de las comidas	1 h	4-5
Nateglinida		60-120 mg antes de las comidas	1 h	4

Biguanidas

Las biguanidas se encargan de disminuir la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la disminución de absorción de glucosa en el tubo digestivo y el aumento de la glucólisis. Están contraindicadas en pacientes con nefropatías, alcoholismo, hepatopatías.

Metformina. Con una vida meda aproximada de 2 horas se absorbe principalmente en el intestino delgado y se excreta por la orina prácticamente sin cambios. Disminuye las concentraciones de glucosa al impedir su producción hepática, reducir su absorción en el intestino, y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa.

Tiazolidinedionas

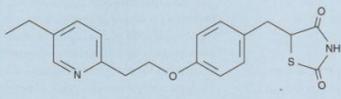
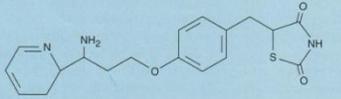
El principal efecto de estos medicamentos es disminuir la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina pero se ha descubierto que también disminuyen la producción de glucosa en el hígado.

Pioglitazona. Su absorción se realiza dos horas después de su ingesta, sin embargo no se observa el máximo de sus efectos hasta 6 ó 12 horas después de la misma y se metaboliza por vía hepática. Entre sus efectos secundarios podemos encontrar la disminución de los triglicéridos y el aumento del colesterol. Como efectos adversos pueden causar anemia aumento de peso edema y expansión del volumen plasmático.

Rosiglitazona. se absorbe dos horas después de su ingesta y es metabolizada en el hígado, los metabolitos resultantes son los encargados de la disminución de la resistencia a la insulina.

Sus efectos secundarios y adversos son idénticos a la luz de la pioglitazona.^(12,19)

Tabla 9. Hipoglucemiantes orales.⁽¹⁹⁾

Tiazolidinediona	Estructura química	Dosis oral
Pioglitazona		15-45 mg una vez al día
Rosiglitazona		2-8 mg una vez al día

Pramlintida

Se trata de un análogo sintético de la amilina en otras palabras es un antihiper glucemiante inyectable. Podemos encontrar como sus efectos principales la supresión de la liberación de glucagón y el retraso del vaciamiento gástrico. Se administran por vía subcutánea alcanzando su efecto máximo 20 minutos después de su administración pero su acción dura más de 150 minutos. Debe inyectarse inmediatamente después de una comida para evitar efectos adversos y finalmente es metabolizada y excretada por vía renal. Los principales efectos adversos que puede producir la pramlintida son hipoglucemia dolores gastrointestinales, náuseas vómito y anorexia.

Exenatida

Es un análogo sintético del polipéptido 1 glucagonoide (GLP-1) que ha demostrado tener efectos que potencian la secreción de insulina, la supresión de la liberación de glucagón y pérdida de apetito. Se administra por medio de una inyección subcutánea alcanzando su concentración

máxima dos horas después de la misma, sin embargo su acción dura hasta 10 horas después. Finalmente llega a los riñones para ser eliminada.

Sus principales efectos adversos son las náuseas el vómito y la diarrea.

Sitagliptina

Es un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (degradadora de GLP-1, incretina, entre otras moléculas), incrementando de esta manera la concentración de GLP-1 y GIP, los cuales al igual que la exenatida incrementa la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón. Posee una vida media de 12 horas después de su ingesta y se elimina por vía renal. Podemos encontrar como sus efectos adversos nasofaringitis infecciones de vías respiratorias y cefaleas.⁽¹⁹⁾

Otros

En grandes dosis los salicilatos pueden inhibir la producción de glucosa, por lo que puede causar hipoglucemia en dosis muy altas o en combinación con otros medicamentos. Las sulfonamidas, en pacientes sensibles pueden producir un aumento en la secreción de la insulina, por lo que pueden llegar a producir hipoglucemia.

Tabla 10. Fármacos hipoglucemiantes.⁽¹⁹⁾

Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, efectos tóxicos e interacciones
INSULINAS				
<ul style="list-style-type: none"> Acción rápida: lispro, aspartato, glulisina Acción corta o breve: ordinaria Acción intermedia: NPH Larga acción: detemir, glargina 	Activan el receptor de insulina	Disminuyen el nivel de glucosa circulante • estimulan el transporte y la oxidación de glucosa, glucógeno, lípidos, síntesis proteínica y regulación de la expresión génica	Diabetes de tipos 1 y 2	Vía parenteral (subcutánea o intravenosa) • su duración varía (consultar el texto) • <i>Efectos tóxicos:</i> hipoglucemia, aumento de peso, lipodistrofia (rara)
SULFONILUREAS				
<ul style="list-style-type: none"> Glipizida Glibenclamida Glimepirida 	Secretagogos de insulina: cierran los conductos de potasio en las células beta • intensifican la liberación de insulina	En sujetos con células beta funcionantes disminuyen la glucosa circulante • incrementan la formación de glucógeno, grasa y proteínas • regulación génica	Diabetes de tipo 2	Productos activos después de ingeridos • duración de acción, 10 a 24 horas • <i>Efectos tóxicos:</i> hipoglucemia, incremento ponderal
• Tolazamida, tolbutamida, cloropropamida: sulfonilureas antiguas con menor potencia y mayores efectos tóxicos, que se utilizan rara vez				
GLITINIDAS				
<ul style="list-style-type: none"> Repaglinida 	Secretagogo de insulina: similares a las sulfonilureas con las que comparten algunos sitios de fijación	En personas con células beta funcionales disminuye la glucosa circulante • incrementa la formación de glucógeno, grasa y proteína • regulación génica	Diabetes de tipo 2	Vía oral • comienzo muy rápido de acción • su acción dura 5 a 8 horas • <i>Efectos tóxicos:</i> hipoglucemia
<ul style="list-style-type: none"> Nateglinida 	Secretagogo de insulina: similar a las sulfonilureas con las que comparten algunos sitios de fijación	En personas con células beta funcionantes, disminuye el nivel de glucosa circulante • incrementa la formación de glucógeno, grasa y proteínas • regulación génica	Diabetes de tipo 2	Vía oral: comienzo muy rápido de acción y duración breve (<4 horas) • <i>Efectos tóxicos:</i> hipoglucemia
BIGUANIDAS				
<ul style="list-style-type: none"> Metformina 	No se conoce a fondo: disminución de la gluconeogénesis en hígado y riñones	Menor producción de glucosa endógena	Diabetes de tipo 2	Vía oral • la concentración plasmática máxima se alcanza en 2 o 3 horas • <i>Efectos tóxicos:</i> síntomas de vías gastrointestinales, acidosis láctica (rara) • no se utiliza si hay deficiencia de funciones de riñones e hígado • insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) • estados hipóxicos/acidóticos, alcoholismo
INHIBIDORES DE LA GLUCOSIDASA ALFA				
<ul style="list-style-type: none"> Acarbosa, miglitol 	Inhiben las glucosidasas alfa de intestino	Disminuyen la conversión de almidones y disacáridos en monosacáridos • aminoran la hiperglucemia posprandial	Diabetes de tipo 2	Vía oral • comienzo rápido de acción • <i>Efectos tóxicos:</i> síntomas gastrointestinales • no utilizar si hay deficiencia de las funciones de hígado; trastornos de intestinos

Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, efectos tóxicos e interacciones
THIAZOLIDINEDIONAS				
<ul style="list-style-type: none"> Rosiglitazona 	Regula la expresión génica al fijarse a PPAR- γ	Disminuye la resistencia a insulina	Diabetes de tipo 2	Vía oral • acción larga (>24 h) • <i>Efectos tóxicos:</i> retención de líquidos, edema, anemia, aumento de peso, edema macular, fracturas óseas en mujeres • no utilizar en insuficiencia cardíaca congestiva o hepatopatías • puede empeorar alguna cardiopatía
<ul style="list-style-type: none"> Pioglitazona 	Regula la expresión génica al unirse a PPAR- γ y PPAR- α	Disminuye la resistencia a insulina	Diabetes de tipo 2	Vía oral • acción larga (>24 h) • <i>Efectos tóxicos:</i> retención de líquidos, edema, anemia, aumento de peso, edema macular, fracturas óseas en mujeres • no usar en caso de insuficiencia cardíaca o hepatopatías
FÁRMACOS BASADOS EN INCRETINA				
<ul style="list-style-type: none"> Exenatida 	Análogo de GLP-1: se fija a receptores de GLP-1	Disminuye las oscilaciones de la glucemia posprandial; incrementa la liberación de insulina mediada por glucosa, disminuye las concentraciones de glucagón; lentifica el vaciamiento gástrico y aplaca el apetito	Diabetes de tipo 2	Vía parenteral (subcutánea) • vida media ~2 a 4 h • <i>Efectos tóxicos:</i> náusea, cefalea, vómitos, anorexia, disminución leve de peso, pancreatitis
<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptina 	Inhibidor de DPP-4: bloquea la degradación de GLP-1 y aumenta las concentraciones circulantes del péptido 1-glucagonoide	Disminuye las oscilaciones de glucemia posprandial; incrementa la liberación de insulina mediada por glucosa, disminuye las concentraciones de glucagón y lentifica el vaciamiento estomacal y aplaca el apetito	Diabetes de tipo 2	Vía oral • vida media ~12 h • su acción dura 24 h • <i>Efectos tóxicos:</i> rinitis, infecciones de vías respiratorias altas y en raras ocasiones reacciones alérgicas
ANÁLOGO DE AMILINA				
<ul style="list-style-type: none"> Pramlintida 	Análogo de amilina: se fija a receptores de amilina	Disminuye las oscilaciones de glucemia posprandial: disminuye las concentraciones de glucagón, lentifica el vaciamiento gástrico y aplaca el apetito	Diabetes de tipos 1 y 2	Vía parenteral (subcutánea) • comienzo rápido de acción • vida media ~48 min • <i>Efectos tóxicos:</i> náuseas, anorexia, hipoglucemia, cefalea

3. ASPECTOS ODONTOLÓGICOS

El tratamiento de la hipoglucemia durante la consulta dental depende de la gravedad de la misma. Las manifestaciones de estadios leves no incluyen la pérdida de la conciencia por lo que el paciente podría recuperarse rápidamente si se trata adecuadamente, teniendo buenos resultados ya que la mayoría de las personas que llegan a padecerla durante la consulta suelen recuperarse en un corto periodo de tiempo. Por otro lado si hay pérdida de conciencia las consecuencias que puede traer consigo suelen de mayor gravedad.

3.1. Frecuencia

Durante la consulta odontológica uno de los factores más importantes que produce la hipoglucemia suele ser la administración de insulina ya que es capaz de desarrollar la hipoglucemia en pocos minutos en comparación con los hipoglucemiantes orales que suelen producirla en periodos largos desarrollándose en unas cuantas horas. De la misma manera la ausencia o el retraso de la ingesta de alimentos, como un exceso de ejercicio antes de la consulta dental o una sobredosis de insulina pueden propiciar que el paciente tenga un episodio de hipoglucemia durante la consulta dental.

La consulta dental puede producir un aumento en el estrés tanto psíquico como fisiológico en los pacientes y este estrés a su vez aumentan los requerimientos de insulina, de forma tal que el paciente bajo tratamiento puede caer en hipoglucemia.

En muchas ocasiones el tratamiento dental implica algunas modificaciones en los horarios se comida normales de los pacientes o simplemente algún cambio en su dieta, por lo que algunas veces se prolongan los tiempos entre comida y comida, o simplemente se omiten las mismas, lo cual favorece la aparición de la hipoglucemia durante la consulta dental.

3.2. Prevención

Para poder prevenir la aparición del estado hipoglucémico causado por fármacos durante la consulta dental es necesario realizar una correcta historia clínica, para poder detectar si el paciente es susceptible o no.

Después de un episodio de hipoglucemia se deberá remitir al paciente con su doctor de cabecera, informándole al mismo del estado hipoglucémico que ha manifestado el paciente, para una evaluación mas a fondo del tratamiento farmacológico al que está sometido el paciente y de ser necesario cambiarlo por uno que sea más adecuado a su situación actual.

De la misma manera, se le debe inculcar una cultura al paciente para que realice visitas periódicas a su doctor para asegurar un buen estado de salud.

Cabe mencionar que se le debe de enseñar al paciente que no puede asistir a la consulta dental en ayunas, debido a que los medicamentos que consume pueden producir la hipoglucemia sin que estén mal dosificados simple y sencillamente porque no hay suficiente glucosa para satisfacer las necesidades y efecto sus medicamentos.

3.3. Cuadro clínico

Es posible identificar la hipoglucemia con facilidad gracias al cumplimiento de la triada de Whipple:

- 1- Identificar síntomas compatibles con la glucemia.
- 2- Concentración plasmática de glucosa reducida.
- 3- Alivio de síntomas al elevar la glucemia.

Las crisis repetidas de hipoglucemia provocan una falta de percepción de la misma.⁽¹⁶⁾

La hipoglucemia comienza a manifestarse en concentraciones de glucosa menores de 50 mg/dl.

Síntomas neurogénicos o autonómicos. Son causados por la estimulación adrenérgica y están mediados por las catecolaminas y por la acetilcolina, como por ejemplo las palpitaciones, temblores, ansiedad, excitación, sudoración sensación de hambre y parestesias.

Sin embargo varios de estos síntomas son inespecíficos, bastante comunes entre las patologías, por lo que para poder atribuirlos a la hipoglucemia es necesario poder demostrar su aparición en una disminución de la glucosa en sangre y por tanto su desaparición al elevarla.

Síntomas neuroglucopénicos. Se presentan en la ausencia de glucosa en el SNC, por lo que son fácilmente reconocibles. Conducta alterada, cefalea, fatiga, trastornos cognitivos, alucinaciones, amnesia, visión borrosa, marcha titubeante, convulsiones, perdida del conocimiento, incoordinación, tartamudeo coma y la muerte.^(13,15)

Debe de vigilarse constantemente debido a que esta patología puede ser fatal si no se corrige ya que se trata del aporte energético del tejido cerebral.

3.4. Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo corregir la hipoglucemia eliminando la sintomatología y en casos muy graves restaurar la conciencia del paciente.

En etapas iniciales en las que el paciente aún conserva la conciencia la mejor opción suele ser la ingestión oral de glucosa lo cual suele ser suficiente para aliviar los síntomas iniciales de la hipoglucemia.

Otra alternativa es la administración de 1 miligramo de glucagón por vía subcutánea intramuscular o intravenosa. Si la administración de glucagón ha sido eficaz la manifestación de la hipoglucemia debe reducirse en un período de 10 a 25 minutos, de lo contrario una segunda aplicación el glucagón sería ineficaz.

Si no es posible administrar glucosa por vía oral deberá administrarse por vía intravenosa, la mejor opción será administrar solución glucosada al 50% de 25 a 50 mililitros. En Casos de sintomatología grave, intolerancia oral a la glucosa, o que el paciente se encuentre en estado de coma puede ser imprescindible utilizar este método.^(13,15,16,17,20)

3.4.1. Paciente consciente

Cuando se presenta la hipoglucemia durante la consulta dental lo primero que debe de hacer el cirujano dentista es identificarla, normalmente por los cambios de actitud del paciente y su estado de malestar en general. Inmediatamente deberá interrumpirse el tratamiento dental seguido por la colocación del paciente, cómo se encuentra consciente esto será determinado por la comodidad del mismo, a veces puede ser de pie después de estar sentado pero siempre siguiendo los deseos del paciente. Como en toda urgencia y emergencia se le debe dar al paciente el soporte vital básico en caso de ser necesario. Como el paciente se encuentra consciente él puede tener un control adecuado sobre su vía aérea. Gracias a que nuestro

paciente se encuentra consciente el tratamiento será por vía oral por lo tanto se le debe de dar una gran cantidad de carbohidratos orales, los cuales pueden obtenerse fácilmente de bebidas muy dulces como por ejemplo el refresco de cola, jugos, jarabe de miel o algún tipo de dulce. Finalmente esperaremos a que el paciente se recupere y se mantendrá en observación aproximadamente una hora, según el juicio del cirujano dentista el paciente podrá retirarse por sí solo sin embargo sí nota que no se encuentra en condiciones deberá de llamar a algún familiar o amigo que pueda acompañarlo.

Siempre existe la posibilidad de que el tratamiento oral no sea eficaz por lo tanto será necesario solicitar la ayuda de los servicios de urgencias. Por lo tanto es necesario considerar la administración de fármacos parenterales como por ejemplo glucagón o solución glucosada al 50%. Los pacientes suelen responder con rapidez después de la administración tanto de glucagón como de solución glucosada, si es posible y el paciente se encuentra en condiciones, deberán administrarse también carbohidratos por vía oral. Por último deberán de monitorizarse los signos vitales del paciente hasta que lleguen los servicios de urgencia los cuales se encargarán de dar el tratamiento definitivo del paciente o bien transportarlo al hospital.

El cirujano dentista deberá analizar las posibles causas que provocaron el desarrollo de la hipoglucemia para así poder corregirlas y prevenir nuevos episodios en consultas posteriores.⁽²⁰⁾

3.4.2 Paciente inconsciente

Por otro lado cabe la posibilidad de que la hipoglucemia provoque la pérdida de la conciencia del paciente por lo que inmediatamente deberá de interrumpirse el tratamiento odontológico. Si aún no lo ha hecho este es el momento en el que el cirujano dentista deberá identificar plenamente la hipoglucemia por la sintomatología del paciente ya que de no ser hipoglucemia la afección actual del paciente, deberá dar un tratamiento diferente. Para comenzar el tratamiento el cirujano dentista deberá colocar al

paciente en posición supina con las piernas ligeramente elevadas, dar el soporte vital básico comprobando que la vía aérea se encuentre abierta y que nuestro paciente no tenga ningún problema en la circulación sanguínea, lo más normal es que durante la hipoglucemia la circulación sea normal sin embargo es posible que el paciente tenga una respiración espontánea con un aliento de aroma dulce. Si se han completado los pasos anteriores y el paciente no ha mejorado deberá llamarse a los servicios de urgencias, mientras tanto el cirujano dentista deberá tratar la hipoglucemia con carbohidratos por la vía más eficiente disponible, la cual en la mayoría de los casos es la vía intravenosa al poder suministrar una solución de glucosa al 50%, o en su defecto una inyección intramuscular de glucagón. Es necesario mencionar que los pacientes inconscientes nunca se les debe de administrar líquidos o cualquier otro tipo de sustancia por vía oral ya que aumentarán la posibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Si por algún motivo o circunstancia no se dispone de ninguno de estos medicamentos puede darse una aplicación transmucosa de glucosa, la cual consiste en la aplicación de miel o jarabe en el fondo de la cavidad vestibular superior, con una absorción de glucosa lenta, pero los niveles de glucemia aumentarán lentamente durante este periodo se continuará con el soporte vital básico y de ser necesario se aspira la cavidad bucal del paciente.

Siempre y cuando la hipoglucemia no haya producido lesiones adicionales, el paciente se recuperará al ser elevada la glucemia. Por el contrario si el paciente no ha recuperado la conciencia cuando lleguen los servicios de urgencias lo canalizarán a un hospital para recibir un tratamiento más adecuado.

Por último de la misma manera que con el paciente consciente deberá de analizarse con sumo cuidado las posibles causas que provocaron la hipoglucemia para de esta manera poder corregirlas y a su vez evitar posibles problemas en tratamientos posteriores.⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES

El desarrollo embrionario del páncreas a partir de 2 lóbulos permite a esta glándula poseer tanto secreción exocrina como endocrina, manteniendo así un claro contacto con el sistema digestivo el cual estimula sus secreciones y a la par poder liberar sus secreciones directamente al torrente sanguíneo. Libera insulina para disminuir el nivel de glucemia o por el lado contrario la aumenta liberando glucagón, el cual se encarga de estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis. De ser necesario puede inhibir las dos hormonas anteriores por medio de la somatostatina. Al ser el principal regulador de la glucemia se encuentra relacionado íntimamente con la hipoglucemia.

A pesar de que la insulina posee una vida media corta en el organismo, el exceso de esta hormona producirá hipoglucemia. La cantidad de esta hormona puede ser causada por insulina exógena, inmunidad ante la misma o tumores pancreáticos.

Por otro lado la hipoglucemia puede darse por otros factores, como el ayuno, deficiencias enzimáticas, disfunción hepática o trastornos alimenticios.

Podemos considerar una glucemia normal de 70-110 mg/dl en ayunas y declarar hipoglucemia a concentraciones de glucosa en sangre venosa menor a 50 mg/dl.

Sin embargo la principal causa de hipoglucemia suele ser causada por fármacos, en su mayoría por la insulina exógena, y en minoría por hipoglucemiantes orales.

El ayuno y la mala dosificación de medicamento son la principal causa de hipoglucemia en la consulta dental, sobre todo en las personas de la tercera edad, ya que son más susceptibles.

La hipoglucemia debe de tratarse lo más rápido posible para evitar consecuencias graves, en un paciente consiente lo mejor es administrar glucosa por vía oral y en un paciente inconsciente puede tratarse con glucagón o solución glucosada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore K. L. Embriología clínica. 8a.ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2008, Pp. 221-224
2. Carlson B. M. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a.ed. España: Editorial Elsevier/Mosby, 2009, Pp. 380-384
3. Sadler T. W. Langman embriología medica. 12a.ed. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Pp. 221-222
4. Ham A. W. Cormack D. H. Histología de Ham. 9a.ed. D.F. México: Editorial Oxford University Press, 2002, Pp. 637-641, 753-755
5. Ross M. H. Histología texto y atlas a color con biología celular y molecular. 6a.ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 2012, Pp. 647-655
6. Guyton A. Hall J. E. Tratado de fisiología medica. 9a.ed. D.F. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1998, Pp. 1063-1077
7. Moore K. L. Anatomía humana con orientación clínica. 5a.ed. D.F. México: Editorial Medica Panamericana, 2007, Pp. 283-288
8. Latarjet M. Ruiz A. Anatomía humana. 3a.ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1997, Pp. 1535-1546
9. Schünke M. Prometheus texto y atlas de anatomía. 2a.ed. España: Editorial Panamericana, 2011, Tomo II, Pp. 250-251
10. Sodeman W. A. Sodeman T. M. Fisiopatología clínica de Sodeman: Mecanismos de producción de los síntomas. 7a.ed. D.F. México: Editorial Interamericana, 1989, Pp. 1064-1075
11. Barrett K. Barman S. Boitano S. Brooks H. Ganong fisiología medica. 24a.ed. D.F. México: Editorial Mc Graw Hill, 2013, Pp. 431-451

12. Hardman J. G. Elimbir L. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10a.ed. D.F. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2003, Pp. 1697-1729
13. Rozman C. Cardellach F. Medicina Interna. 17a.ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2012, Pp. 1791-1795
14. Suros A. Semiología medica y técnica exploratoria. 8a.ed. Barcelona, España: Editorial Masson, 2001, Pp. 1058-1065
15. Jiménez L. Medicina de urgencias y emergencias. 5a.ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2014, Pp. 452-454
16. Fauci A. Harrison: Principios de medicina interna. 17a.ed. China: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2012, Tomo II, Pp. 2305-2310
17. Beers M. H. Berkow R. El manual de Merck. 10a.ed. España: Editorial Harcourt, 1999, Pp. 180-185
18. Voet D. Voet J. G. Bioquímica. 1a.ed. Barcelona, España: Editorial Ediciones Omega, 1992, Pp. 495-519
19. Katzung B. G. Farmacología básica y clínica. 11a.ed. China: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2010, Pp. 727-747
20. Malamed S. F. Urgencias medicas en la consulta de odontología. 4a.ed. España: Editorial Mosby/Doyma Libros, 1994, Pp. 227-249
21. Sander O. Accidentes en la practica odontológica diagnostico, tratamiento, y profilaxis. 1a.ed. Colombia: Editorial AMOLCA, 2002, Pp. 74-75