



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

GISELA MEDINA PÉREZ

TUTOR: Esp. JESÚS MANUEL DÍAZ DE LEÓN AZUARA

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



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 la Universidad Nacional Autónoma de México, y la Facultad de Odontología, que sin lugar a duda han traído lo mejor a mi vida.

Muy especialmente quiero agradecer a mi tutor de tesina, Dr. Jesús Manuel Díaz de León, por su ayuda, apoyo y contribuciones.

A todas las personas que fueron mis pacientes, gracias por la confianza.

A mis amados padres Juana e Israel que a pesar de las circunstancias y las adversidades nunca abandonaron la causa y esperanza puesta en mí, mejorando mi vida con una educación que no pudieron costear para ellos mismos.

A mis hermanos Elizabet y Erik, a mis abuelos Benjamín y Concepción, gracias por siempre darme su cariño, amor y comprensión, a toda mi familia en general ya que de alguna manera aportaron directa o indirectamente algo positivo en mí, y me han permitido llegar hasta aquí.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero he logrado concluir con éxito un proyecto que en un principio podría parecer tarea titánica e interminable.

A Vanessa, Aitana, Gladis y Memo por los momentos que fueron, los que no, los que planeé, los que me sorprendieron, los que no sabía que existían, los que podrían ser, los que soñé, y los que me hicieron soñar. . . .

Finalmente quiero dedicar mi tesina con mucho cariño a Brenda, mi amiga, compañera, maestra y el amor de mi vida, gracias por tantas aventuras y aprendizaje.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.....	6
Propósito.....	7
Objetivos Específicos.....	8
Capítulo I	
1. Generalidades de la Diabetes.....	9
1.1. Anatomía Fisiológica del Páncreas.....	9
1.1.1 Función del Páncreas exocrino y endocrino.....	12
1.1.2 Fisiopatología.....	13
1.1.3 Resistencia a la Insulina.....	13
1.1.4 Metabolismo de Carbohidratos.....	13
Capítulo II	
2.1 Definición de la Diabetes.....	15
2.2 Clasificación de la diabetes.....	15
2.3 Signos y síntomas clásicos.....	15
2.3.1 Signos y síntomas orales.....	16
2.4 Diagnóstico.....	18
2.5 Hemoglobina Glucosilada.....	19
2.6 Tratamiento.....	20
2.7. La Insulina.....	21
2.7.1 Hipoglucemiantes orales.....	22
Biguanidas.....	22

Sulfonilureas	23
Glinidas.....	24
Tiazolidinedionas (Glitazonas): Pioglitazona.....	24
Inhibidores de la α glucosidasa.....	25
Análogos de las Incretinas.....	25
Fármacos orales; inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV.....	26
Capítulo III	
3.1 Principales complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2.....	27
3.2. Productos de glucosilación avanzada (AGEs).....	28
Capítulo IV	
4.1 Interacción medicamentosa.....	34
4.2 Farmacocinética.....	35
4.3 Farmacodinamia.....	35
4.4 Familias de receptores.....	36
4.5 Agonistas.....	37
4.6 Antagonistas.....	37
4.7 Sinergia Potenciación y Antagonismo.....	38
4.8 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.....	38
4.9 Interacciones medicamentosas.....	39
Capítulo V	
5.1 Epidemiología de la Diabetes.....	45

Capítulo VI

6.1 Consideraciones Farmacológicas en Odontología para el paciente con diabetes tipo 2.....	52
6.2 Recomendaciones para el manejo del paciente con diabetes tipo 2 en Odontología.....	54
CONCLUSIONES.....	57
Glosario.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	65



Introducción.

Es bien sabido que la Diabetes Mellitus es un problema de salud pública, desde el año 2000, la diabetes en México es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres (Rojas Martínez, María Rosalba, et al).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino ENSANUT 2016 reporta un aumento (9.4%) con respecto a ENSANUT 2012 (9.2%), este padecimiento está asociado a factores de riesgo como la mala alimentación, el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo que contribuyen al desarrollo de la Diabetes. Los sistemas de salud mexicanos gastan en promedio \$707 USD al año en el cuidado de una persona con diabetes (Arredondo & Aviles, 2014) y si la condición médica empeora la cifra aumenta hasta un 56% (Arredondo 2015). Existen acciones preventivas que ofrecen a la población herramientas para mejorar su salud integral y prevenir la aparición de esta enfermedad, así como mejorar la calidad de vida.

El modelo de tratamiento tradicional no ha sido eficaz para enfrentar la epidemia que hoy día azota no solo a nuestro país sino a el mundo por completo, siendo el principal problema que se trata a la diabetes como una enfermedad y no como una condición ya que requiere de un manejo continuo e integral en el cual se deben de integrar varios especialistas y subespecialistas entre los cuales, deberá estar el odontólogo de practica general y el periodoncista. Aunque la Diabetes esta categorizada entre las enfermedades crónicas no trasmisibles, es una condición que, aunque no es de carácter infeccioso si se puede transmitir de persona a persona, es decir, los hábitos y las tradiciones se transmiten a través de la familia, las comunidades o los vínculos sociales y estos pueden traer consigo factores de riesgo para desarrollar diabetes. Para fortalecer la educación en general y la capacitación del personal de salud sobre el manejo de la diabetes, es



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

necesario que se provea educación específica sobre diabetes al personal de salud para así lograr un adecuado manejo y éxito en los tratamientos que demanda. El objetivo del tratamiento odontológico estará encaminado a eliminar los procesos infecciosos para mantener un equilibrio en la salud del individuo, todos los pacientes con diabetes bien controlados se deberán tratar como a un paciente sano.

En la actualidad resulta muy común que los pacientes tomen más de un fármaco en combinación, en el entendido que a mayor número de combinaciones de medicamentos será más elevado el riesgo, de causar alguna interacción medicamentosa, la importancia de estas radica en que pueden tener un efecto nocivo sobre la salud, o por el contrario no tener un efecto apreciable, por esto se deberán abordar los beneficios y perjuicios de los medicamentos que se van a prescribir y las alternativas a estos, abordando de forma anticipada las interacciones que pudieran desencadenarse. En general se categorizan en tres grupos: interacciones de tipo fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Propósito.

El presente trabajo tiene por propósito proporcionar información reciente y a grandes rasgos sobre la diabetes mellitus tipo 2 así como las principales interacciones medicamentosas en el uso de fármacos hipoglucemiantes con la administración concomitante de otros, ya que un porcentaje importante de pacientes y profesionales de la salud incluyendo al odontólogo de practica general carecen de conocimientos y competencias suficientes para manejar la diabetes, al igual que la correcta prescripción y uso de medicamentos.



Objetivos Específicos

- 1.- Describir las generalidades de la Diabetes tipo 2.
- 2.- Mencionar la semiología de la Diabetes tipo 2
- 3.- Identificar las complicaciones de la diabetes tipo 2 y la interacción medicamentosa.
- 4.- Mencionar la prevalencia de la diabetes tipo 2.
- 5.- Identificar las consideraciones farmacológicas en odontología del paciente con Diabetes tipo 2.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

Capítulo I

1.- Generalidades de la Diabetes.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad con una alta prevalencia a nivel mundial, en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014.

El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, se estima que en el año 2012 la diabetes fue la causa de 1.5 millones de muertes, y que otros 2.2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia, según la Organización Mundial de la Salud.¹

La Diabetes se considera un síndrome con alta predilección genética, caracterizado por el aumento de la glucosa en la sangre, (hiperglucemia) las manifestaciones clínicas que de ello dependen y un conjunto de complicaciones neurológicas, microvasculares y macrovasculares. Existen varios tipos de Diabetes, resultado de la compleja interacción entre genética y factores ambientales, la tipo 2 comprende un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona, disminución de la utilización de glucosa y una mayor producción de esta. Defectos genéticos y metabólicos diversos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina originan el fenotipo común de hiperglucemia.²

1.1. Anatomía Fisiológica del Páncreas

En la cavidad abdominal por debajo y detrás del estómago, en la parte superior y central del abdomen se localiza el páncreas, se encuentra en posición retroperitoneal (de forma secundaria) excepto una pequeña porción

de la cola. Consta de las siguientes porciones cabeza, cuello, cuerpo, cola y el proceso unciforme.³

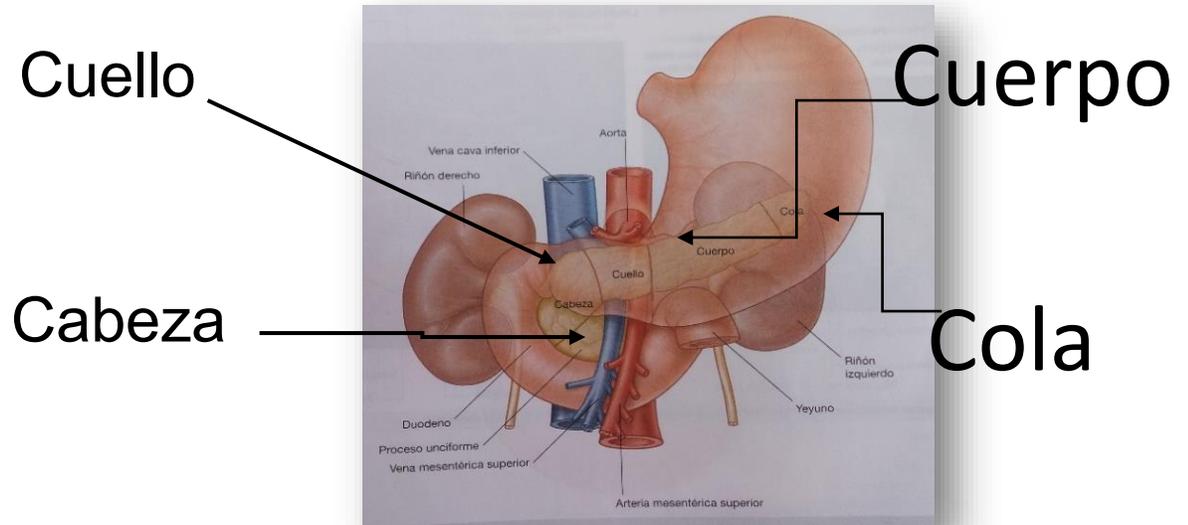


Fig 1. Fuente. Anatomía de Gray.

En esta glándula se secreta la insulina, una proteína que está formada por 2 cadenas de aminoácidos unidas a través de dos puentes disulfuro, se sintetiza en las células beta de los islotes de langerghans del páncreas; glándula de secreción mixta con dos funciones específicas.

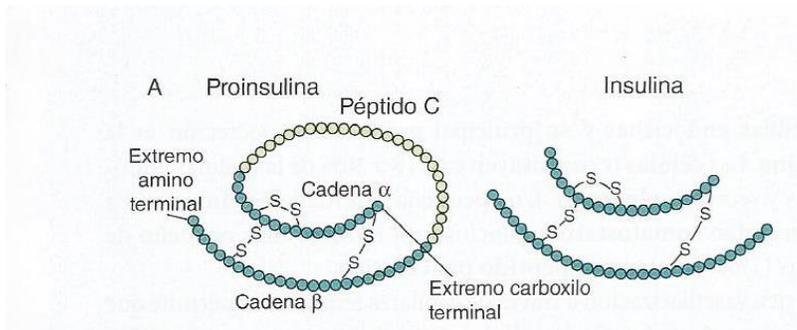


Fig. 2. Fuente. Fisiológica Medica un enfoque por aparatos y sistemas de Hershel R, Levitzky M.

1. Exocrina que corresponde a la digestiva, ya que secreta enzimas encargadas de la digestión como son la lipasa, amilasa pancreática y proteasas.
2. Endocrina que corresponde a la función hormonal, se envían hormonas a través de la circulación sanguínea como son (glucagón) en las células alfa, (insulina y amilina) en las células beta, (somatostatina) en las células delta, y (polipéptido pancreático) en las células PP.³

La homeostasis de la glucosa refleja un balance entre la producción hepática de glucosa, y la captación y utilización periféricas de la glucosa. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los impulsos neuronales, las señales metabólicas y otras hormonas (p. ej., glucagón) participan en el control integrado del suministro y utilización de la glucosa. La insulina tiene efectos anabólicos (síntesis) y efectos anti-catabólicos (inhibir la degradación). En los tejidos insulinosensibles se une a receptores específicos denominados “receptores de insulina” definidos como glucoproteínas las cuales estructuralmente constan de dos subunidades alfa y dos betas, unidas por puentes disulfuro. El resultado de la adherencia entre receptor e insulina da inicio a diferentes procesos químicos generando varios compuestos primordialmente la *Tirosina- cinasa*, que estimula el transporte de glucosa al interior de las células, almacenamiento y utilización de glucosa, inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis.

Las proteínas transportadoras de glucosa (GLUTs) actúan de manera específica en cada tipo de célula, con una hexocinasa asociada que convierte a la glucosa en glucosa 6 fosfato.²

1.1.1 Función del Páncreas Exocrino y Endocrino.

El páncreas exocrino juega un papel importante en la función gastrointestinal, pero la influencia sobre el metabolismo corporal la ejerce el páncreas endocrino a través de las acciones del glucagón y la insulina.⁴

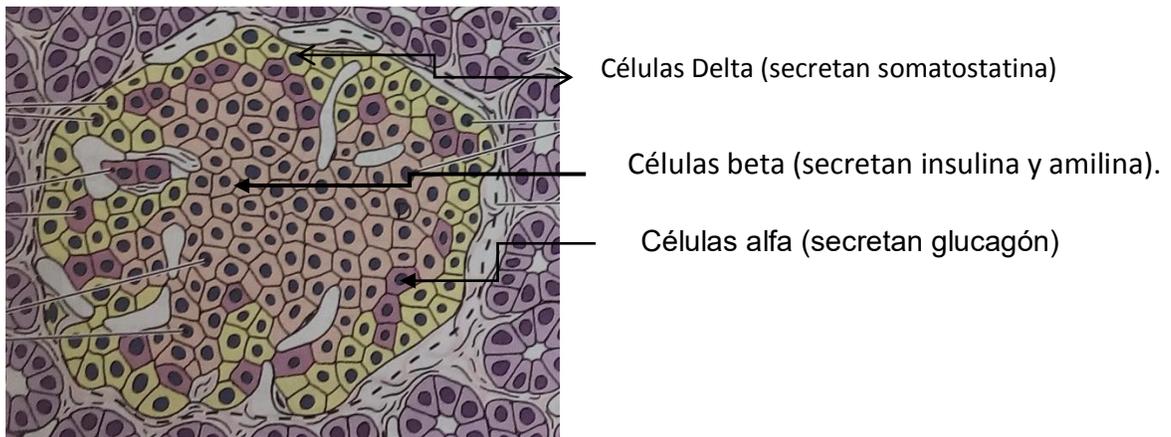


Fig.3. Fuente. Fisiología Humana un Enfoque integrado de Silverthorn D., J.

Los islotes de Langerhans, la parte endocrina del páncreas contienen cuatro tipos de células secretoras de hormonas peptídicas, el núcleo de cada islote contiene principalmente células beta, rodeadas por una capa de células alfa con células delta y PP intercaladas.

Las células beta secretan, además de insulina, un péptido conocido como polipéptido amiloide de los islotes o amilina, que retrasa el vaciamiento gástrico y se opone a la insulina al estimular la degradación de glucógeno en el músculo estriado, y péptido C. El glucagón también se opone a la insulina, de manera que aumenta la glucemia y estimula la degradación de proteínas en el músculo. La somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

actúa como un regulador local dentro del islote. Esta ampliamente distribuida fuera del páncreas y también es liberada por el hipotálamo, donde inhibe la liberación de hormona del crecimiento por la hipófisis.⁵

1.1.2 Fisiopatología.

La Diabetes Mellitus tipo 2, se caracteriza por una menor secreción de insulina, por resistencia a la insulina, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de grasa.²

1.1.3 Resistencia a la Insulina

Se define como la incapacidad de los tejidos periféricos (músculo, hígado, grasa) para responder apropiadamente y llevar a cabo sus efectos fisiológicos a concentraciones circulantes normales de insulina, y para mantener la euglucemia. En un principio el páncreas crea un estado de hiperinsulinemia para compensar, la resistencia a la insulina antecede al inicio de la enfermedad por varios años, la compensación de la resistencia a la insulina con un incremento en la liberación de la hormona es eficaz solo en forma transitoria. Conforme incrementa la resistencia a la insulina se desarrolla intolerancia a la glucosa y, por último, la incapacidad o agotamiento de las células Beta del páncreas ocasiona una disminución relativa en la secreción de insulina. La combinación de la resistencia a la insulina y alteración de la función de las células β es la característica clínica de la diabetes mellitus tipo 2.⁶

1.1.4 Metabolismo de Carbohidratos.

El metabolismo es la suma, de todas las reacciones químicas que se producen en el organismo y que constituyen las vías de:

1.-Extracción de energía de los nutrientes.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

2.-Uso de energía para realizar trabajo y

3.-Almacenamiento de la energía excedente de modo que pueda ser utilizada más adelante. Las vías anabólicas sintetizan grandes moléculas a partir de moléculas pequeñas, (ana-,fin, + metabole, cambio) y las vías que degradan moléculas grandes en moléculas más pequeñas corresponden a las Vías Catabólicas, (cata-,hacia abajo). Entre estas vías se encuentran la glucogenólisis, gluconeogénesis, glucogenogénesis, lipogénesis, lipólisis, Proteogénesis, cetogénesis.

La glucosa es el principal sustrato para producir Adenosin Trifosfato (ATP). La glucosa absorbida en el intestino ingresa en la vena porta, que la lleva directamente al hígado, donde se metaboliza alrededor del 30% de toda la glucosa ingerida. El restante 70% continua en el torrente circulatorio, que la distribuye en el cerebro, los músculos y otros órganos y tejidos. La glucosa que no se requiere para producir energía ni para sintetizar moléculas complejas se almacena como glucógeno o como grasa. La capacidad del organismo para almacenar glucógeno es limitada, de manera que la mayor parte del exceso de glucosa se convierte en triglicéridos y se almacena en el tejido adiposo.⁷

Capítulo II

2.1 Definición de la Diabetes.

La Diabetes Mellitus no es una enfermedad en el sentido clásico, puesto que carece de una patogenia claramente definible, así como de una etiología, hallazgos clínicos invariables, de laboratorio específicos, o un tratamiento curativo y definitivo. Por el contrario, debe considerarse un síndrome, una entidad clínica que puede mostrar una larga variedad de síntomas y hallazgos de laboratorio con una respuesta variable a el tratamiento.⁴

2.2 Clasificación de la Diabetes

Existen 4 tipos fundamentales de Diabetes

1.- Diabetes tipo 1. (Destrucción autoinmune de células beta que lleva a deficiencia absoluta de insulina).

2.- Diabetes tipo 2. (Defecto progresivo en la secreción de insulina, asociado a un aumento en la resistencia a la insulina).

3.-Diabetes Gestacional (Diagnosticada durante el embarazo, que no cumple criterios posteriores de diabetes)

4.- Otros tipos de diabetes.

La Diabetes tipo 2 representa alrededor del 90% de los casos en la población de personas con diabetes, la mayoría de estos pacientes cursan con sobrepeso u obesidad, lo que genera trastornos en el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina, y disminución en la secreción pancreática de esta.⁸

2.3 Signos y síntomas Clásicos.

Los síntomas clásicos de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia surge

en respuesta a la deficiencia de insulina, cuando los niveles de glucosa sobrepasan los 180 mg/dl, esta será eliminada a través de la orina de tal manera que el exceso de glucosa que no se absorbe en los túbulos renales necesita de gran cantidad de agua para eliminarse, esto conduce a micciones recurrentes (poliuria), la cual puede manifestarse como nicturia o enuresis. La pérdida de agua por la glucosuria se acompaña además de la pérdida de otras sustancias como el sodio y el potasio. La deshidratación es consecuencia de la pérdida de agua lo que desencadena a su vez sed intensa (polidipsia). La falta de glucosa incrementa el apetito (polifagia), lo cual indica que las células no están recibiendo glucosa a pesar de los niveles elevados en sangre. La degradación de las proteínas musculares, así como la degradación de las grasas y la pérdida de agua como consecuencia de la deficiencia de insulina, dan lugar a la pérdida rápida de peso corporal. La cual obedece a la pérdida exagerada de proteínas musculares, tejido graso y agua, así como la nula formación de proteínas y grasa, como consecuencia de la falta de insulina.

2.3.1 Signos y síntomas orales.

Herrera y cols, han señalado que la diabetes es un factor de riesgo importante para presentar periodontitis, especialmente si el control de la glucemia no es adecuado, de igual manera las enfermedades periodontales han mostrado un efecto negativo sobre el control de la glucosa tanto en pacientes con diabetes como en sujetos sanos. El tratamiento periodontal es capaz de mejorar el control de la glucemia, con un valor de reducción de la hemoglobina glucosilada de 0.4% a 2.0%.¹³

La salud bucal toma un papel importante, ya que el mejor tratamiento para los pacientes con diabetes es la prevención de las afecciones periodontales. Las personas con diabetes mal controlada pueden experimentar una reducción del flujo salival y ardor bucal o de la lengua, algunos pacientes pueden presentar xerostomía, que predispone a infecciones oportunistas por



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Candida albicans, esta ha sido reportada en pacientes con diabetes mal controlada (Ueta y col. 1993), vinculada con la supresión de la liberación de radicales del oxígeno libre por los polimorfo nucleares (PMN) y reducción de la fagocitosis. La pérdida de inserción periodontal se registra con mayor frecuencia en los pacientes que tienen un deficiente o escaso control. De igual manera en las personas con complicaciones sistémicas más avanzadas, la enfermedad periodontal es más frecuente y severa (Karjalainen y col. 1994).

Asimismo Preshaw y cols. hacen énfasis en la dirección entre diabetes y periodontitis, (bidireccional) esto es, que no sólo la diabetes es un factor de riesgo para periodontitis, sino que la periodontitis también puede tener un efecto negativo en el control glucémico.¹⁴

Se ha reportado que el riesgo de caries dental es aproximadamente tres veces mayor en los pacientes con diabetes en comparación con los pacientes sin diabetes. (Biesbrock et al., 2003). Jaweda y cols evaluaron a 793 pacientes con y sin diabetes, a quienes se aplicó el índice CPOD para indicar la gravedad de la caries dental. Se obtuvieron muestras de saliva para analizar el pH, las concentraciones de calcio, fosfato y fluoruro. Se corroboró que los índices CPOD eran significativamente más altos en los pacientes con diabetes en comparación con los pacientes sin diabetes, lo cual significa mayor deterioro de los dientes. Esto se vio determinado por la tasa de flujo salival y las concentraciones de calcio, fosfato y fluoruro en la saliva que fueron significativamente más bajas en pacientes con diabetes en comparación con los controles. La reducción del pH en la saliva de pacientes con diabetes claramente indicó la condición acidogénica de caries. Estas alteraciones en la saliva claramente revierten cuando mejora el control glucémico. Otros estudios señalan que la hiperglucemia reduce la reparación de la dentina y la remineralización. Del mismo modo, los pacientes con



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

hemoglobina glucosilada mayor a 8.5% tienen mayores concentraciones de *Streptococcus mutans*.¹⁵

2.4 Diagnóstico.

Ante la sospecha de diabetes, se debe realizar una anamnesis minuciosa enfocada en aspectos de relevancia para el diagnóstico como son, peso, antecedentes familiares de diabetes y sus complicaciones, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, ejercicio, tabaquismo y consumo de alcohol, así como tomar en cuenta los síntomas clásico de la enfermedad secundarios a la hiperglucemia, poliuria, polidipsia, polifagia, astenia, pérdida de peso sin causa aparente, visión borrosa, cicatrización retardada tras lesiones o traumatismos leves en superficies cutáneas, infecciones recurrentes, se deberá complementar el diagnóstico con pruebas bioquímicas para descartar o confirmar la presencia de diabetes.

Los valores normales de glucosa son los siguientes.

1. Glucosa en ayuno entre 70 y 100 mg/dl.
2. Glucosa dos horas después a una carga oral de glucosa anhidra, < 140 mg/dl.

Las pruebas diagnósticas de elección son:

1. Glucosa plasmática en ayuno (GPA): prueba de elección.
2. Glucosa de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Criterios diagnósticos de diabetes de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

1. Glucosa en ayuno¹ \geq **126 mg/dl.** *

2. Glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl, más la presencia de síntomas clásicos (en cualquier momento del día, con o sin alimentos).
3. Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl dos horas después de una carga oral de 75 mg de glucosa anhidra diluida en 300 ml de agua (PTOG).*
4. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera el diagnóstico de diabetes con un valor de HbA1c (Hemoglobina glucosilada) $\geq 6.5\%$.²

1. *Ayuno de al menos 8 horas.*

2. * *En ausencia de hiperglucemia inequívoca se puede confirmar repitiendo la prueba.*

Categorías intermedias entre normal y diabetes:

Se encuentran personas con cifras elevadas de glucosa, pero sin llegar a los niveles de diabetes; la glucosa alterada en ayuno y la intolerancia a la glucosa. Ambos estados se consideran “prediabetes” y este es considerado para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular.

Criterios para establecer el diagnóstico de prediabetes son:

1. Glucosa alterada en ayuno (GAA, IFG): ≥ 100 mg/dl pero < 126 mg/dl.
2. Intolerancia a la glucosa (IG, IGT): ≥ 140 mg/dl pero < 200 mg/dl (posterior a carga oral de glucosa).
3. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera que una HbA1c entre 5.7 y 6.4% entra en la categoría de prediabetes.⁹

En México no se ha validado ni estandarizado la HbA1c como prueba diagnóstica de diabetes.

2.5 Hemoglobina Glucosilada.

Dentro del eritrocito se encuentra la hemoglobina, la cual transporta oxígeno a células y tejidos del organismo. Su uso como herramienta de diagnóstico se fundamenta en que la cantidad de HbA1c que se forma es proporcional a

la concentración de glucosa plasmática a la que han estado expuestos los eritrocitos a lo largo de su vida, puesto que los hematíes son permeables a la glucosa. De manera irreversible se une la glucosa a la hemoglobina formando la Hemoglobina Glucosilada A1c o HbA1c, refleja en puntos porcentuales el promedio de glucosa en sangre de los últimos 2 a 3 meses. El estudio no tiene requisitos previos, se puede tomar en sangre venosa o capilar, es medible en cualquier momento del día, el resultado no se ve afectado por la ingesta de alimentos, ya que se debe entender que no se mide la glucosa, si no la hemoglobina glucosilada. Sus valores tienen relación directa con el riesgo de desarrollar una enfermedad micro/macrovascular.

Los valores de referencia de la HbA1c son de acuerdo con la ADA.

Normal.	4 a 5.6 %
Prediabetes.	5.7 a 6.4 %
Diabetes.	≥ 6.5 %

2.6 Tratamiento.

La atención del paciente con Diabetes requiere de un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, de sus aportaciones y de su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes.²

El propósito del tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo, así como mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por las complicaciones. El plan de manejo debe incluir el establecimiento de las metas de tratamiento, el manejo no farmacológico, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente, el auto monitoreo y la vigilancia. Las metas básicas del tratamiento

incluyen el logro de niveles adecuados de glucosa, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, y la HbA1c. Estas metas serán objeto de vigilancia médica de manera periódica. La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-210, Para la Prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, recomienda en pacientes con prediabetes y diabetes un tratamiento no farmacológico, que consiste en; control de peso, plan de alimentación adecuado, ejercicio, así como motivar a la o el paciente en la adopción de medidas de carácter no farmacológico ya que son condiciones necesarias para el control de la enfermedad y retraso de complicaciones. Existe evidencia de que el uso de medicamentos en etapas tempranas siendo el caso prediabetes: (glucosa de ayuno anormal e intolerancia a la glucosa) pueden disminuir la progresión hacia la diabetes. En la Diabetes tipo 2 ante la falla de los antidiabéticos orales a dosis máximas, se utilizará insulina humana o análogo de insulina. (Tratamiento Farmacológico).¹⁰

2.7 La insulina.

Es la base de la terapéutica para pacientes con diabetes tipo 1 y eventualmente en pacientes con diabetes tipo 2, se administra cuando el sujeto no logra encontrar un equilibrio en sus niveles de glucosa y en general en su metabolismo, aun con dieta, ejercicio e hipoglucemiantes orales. La insulina se clasifica según origen en; humana, porcina, bovina, o una combinación de estas dos últimas.

Así como por acción: corta, intermedia y prolongada, la forma más común de administración es subcutánea, aunque también puede emplearse vía intravenosa e intramuscular, para propósitos terapéuticos las dosis de insulina y las concentraciones de la misma se expresan en unidades (U). la principal reacción adversa a la aplicación de esta es la hipoglucemia, que se manifiesta cuando la glucosa está por debajo de 70 mg/dl causada por ayunos prolongados, dosis inadecuadas o aumentadas de medicamentos así



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

como por realizar ejercicio en exceso y consumir bebidas alcohólicas; entre los síntomas se manifiestan; diaforesis, nerviosismo, temblores, visión borrosa, sensación de hambre y palpitaciones, cabe mencionarse que entre otras reacciones adversas a el uso de la insulina se encuentran la propia resistencia a la insulina, alergias, lipoatrofía, y edema por insulina.¹¹

Tratamiento Estándar y tratamiento intensivo.

La administración vía parenteral subcutánea de insulina, 2 veces al día, corresponde al tratamiento estándar, mientras que el intensivo corresponde a la aplicación de 2 a 3 veces. Sin embargo, en los pacientes que siguen un tratamiento intensivo se produce un número significativamente inferior de complicaciones a largo plazo de la diabetes (retinopatía, nefropatía y neuropatía), en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento estándar, en general no deberá recomendarse el tratamiento intensivo a pacientes con diabetes de larga evolución, complicaciones microvasculares significativas, edad avanzada o posible hipoglucemia inadvertida. No se ha demostrado que dicho tratamiento reduzca en grado significativo las complicaciones macrovasculares de la diabetes.¹²

2.7.1 Hipoglucemiantes Orales.

BIGUANIDAS.

Metformina. Considerada un sensibilizador de la insulina, es decir aumenta la captación y utilización de la glucosa en los tejidos blanco y disminuye la resistencia a la insulina.

Mecanismo de Acción. -Inhibición de la gluconeogénesis, con el descenso de la producción hepática de glucosa.

Acciones. -

1. Disminuyen las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (VDL, VLDL).
2. Incrementan la oxidación de ácidos grasos.
3. Disminuyen la absorción de hidratos de carbono en el intestino.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

4. Aumentan la captación y la utilización de glucosa por parte del musculo esquelético (por lo que reducen la resistencia a la insulina).
5. Reducen la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis, significativamente elevada en la diabetes tipo 2).

Efectos Adversos.

Aunque previene la hiperglucemia, no induce hipoglucemia, por lo que los eventos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos relacionados con la dosis (p.ej., anorexia, diarrea y náuseas), La acidosis láctica es un efecto tóxico poco habitual pero potencialmente mortal, por lo que la metformina no debe emplearse como tratamiento sistemático en pacientes con enfermedad renal o hepática, pulmonar, hipóxica. Su uso a largo plazo puede interferir con la absorción de la vitamina B₁₂.

SULFONILUREAS.

Se clasifican como secretagogos de insulina, debido a que promueven su liberación a partir de las células β del páncreas. Los fármacos primarios que se utilizan actualmente son la tolbutamida y los derivados de segunda generación glibenclamida, glipizida y glimepirida.

Mecanismo de Acción. - Estimulan la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas y reducen por tanto la glucosa plasmática.

Acciones. 1. Disminuyen la producción de glucosa en el hígado.

2. Aumentan la sensibilidad periférica a la insulina.

Efectos Adversos.- Estimulan el apetito, por lo que producen aumento de peso, hiperinsulinemia e hipoglucemia. Deben emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el retraso en la excreción de estos fármacos, con la consiguiente acumulación, puede desencadenar una hipoglucemia.

GLINIDAS.

Esta clase de agentes incluye **repaglinida y nateglidina**. Aunque no son sulfonilureas, tienen acciones en común.

Mecanismo de Acción. - Actúan bloqueando la acción del receptor de sulfonilureas sobre los canales K_{ATP} En las células β pancreáticas, aunque carecen de grupo sulfonilurea. Tienen inicio de acción rápido y efecto corto, por lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia. Tienen especial eficacia en la liberación inicial de insulina que ocurre después de una comida, y se clasifican como reguladores de la glucosa posprandial. No deben combinarse con sulfonilureas, debido a su superposición de los mecanismos de acción.

Efectos adversos. Pueden ocasionar hipoglucemia aunque en menor grado en comparación con las sulfonilureas.

TIAZOLIDINEDIONAS (GLITAZONAS): PIOGLITAZONA.

Grupo de fármacos sensibilizadores a la insulina son las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas. Aunque su acción requiere insulina, estos fármacos no promueven su liberación a partir de las células β del páncreas y no producen hiperinsulinemia. En la actualidad están disponibles dos miembros de esta clase: pioglitazona y rosiglitazona.

Mecanismo de Acción. Las tiazolidinedionas se unen a un receptor nuclear denominado *receptor activado por el proliferador de peroxisomas* ($PPAR\gamma$), que forma un complejo con el receptor X de retinoides (RXR). El $PPAR\gamma$ está presente sobre todo en el tejido adiposo, aunque también aparece en musculo e hígado. Los ligandos para el $PPAR\gamma$ regulan la producción de adipocitos, así como la secreción de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa, y aumentan la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, en el hígado y en los músculos esqueléticos.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Efectos. El efecto de las tiazolidinedionas sobre la glucemia es de comienzo lento y su efecto máximo no se consigue hasta después de 1-2 meses de tratamiento. Actúan aumentando la eficacia de la insulina endógena, reduciendo la síntesis hepática de glucosa e incrementando la captación de glucosa en el músculo.

Disminuyen en alrededor de un 30% la cantidad de insulina exógena necesaria para mantener un determinado nivel de glucosa. La reducción de la glucemia suele acompañarse de disminuciones de insulina y ácidos grasos libres. Los triglicéridos descienden, mientras que las LDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) permanecen igual o aumentan ligeramente. Disminuye la proporción de partículas LDL pequeñas densas, es frecuente un aumento de peso de 1-4 kg, que generalmente se estabiliza en 6-12 meses. Este incremento es en parte atribuible a una retención de líquidos, ya que se produce un aumento del volumen plasmático de hasta 500ml, con disminución correspondiente de la concentración de hemoglobina a causa de la hemodilución; se produce un aumento del líquido extravascular y de los depósitos de tejido adiposo subcutáneo (y no visceral).

Efectos Adversos. Los efectos más comunes son el aumento de peso y la retención de líquidos. Las glitazonas se han asociado con osteopenia e incremento del riesgo de fracturas. Se han descrito también síntomas inespecíficos como cefaleas, astenia y trastornos digestivos. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y TZD pueden quedar embarazadas, ya que las TZD reducen las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos que contienen estrógenos.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA.

Estos fármacos se toman al comienzo de las comidas.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Mecanismo de Acción. - Inhiben la α -glucosidasa intestinal. Su acción consiste en retrasar la digestión de los carbohidratos, y esto disminuye la glucemia posprandial.

Efecto. Frenan el ascenso posprandial de la glucemia. A diferencia de otros hipoglucemiantes orales, no estimulan la liberación de insulina ni potencian la acción de esta en los tejidos blanco, de modo que empleados como monoterapia no causan hipoglucemia.

Efectos Adversos. Los principales son Meteorismo, deposiciones blandas o diarrea y dolor e hinchazón, así como calambres abdominales.

ANALÓGOS DE LAS INCRETINAS

El efecto de la incretina se debe a que el intestino libera hormonas incretinas, notablemente GLP-1 polipéptido insulínico dependiente de glucosa, en respuesta a una comida. Las hormonas incretinas son responsables del 60 a 70 % de la secreción posprandial de insulina. La exenatida y liraglutida son miméticos de incretina inyectables empleados en pacientes con DMT 2.

Mecanismo de Acción. - Estos fármacos reducen la glucosa en sangre tras la ingesta por aumento de la secreción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón y ralentizando el vaciamiento gástrico. Disminuyen la ingesta de alimentos (inducen un efecto de saciedad) y se asocian a una leve pérdida de peso. Asimismo, aminoran la acumulación de grasa en el hígado. Reduce la hiperglucemia posprandial así como las concentraciones de HbA1c- Se administran por vía subcutánea.

Efectos Adversos. Consisten en náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento.

FARMACOS ORALES; INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA IV.

Son fármacos sintéticos que inhiben competitivamente la dipeptidasa 4 (DPP-4) y, en consecuencia, disminuyen la glucemia, potenciando las



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

incretinas endógenas (GLP-1 Y GIP) que estimulan la secreción de insulina. No inducen pérdida ni ganancia de peso.

Mecanismo de Acción. Estos fármacos inhiben la enzima DPP-IV, responsable de la desactivación de hormonas incretinas como el péptido glucanoide 1 (GLP-1). La prolongación de la actividad de las incretinas eleva la liberación de insulina en respuesta a los alimentos y reduce la secreción inapropiada de glucagón. Los inhibidores de DPP-IV pueden usarse como monoterapia o en combinación con una sulfonilurea, metformina, glitazonas o insulina.

Efectos Adversos. En general son bien tolerados, y los efectos más comunes son nasofaringitis y cefalea.⁵⁻¹²

Capítulo III

3.1 Principales complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2.

Es bien conocido que las complicaciones propias de la diabetes, se desencadenan a partir de la hiperglucemia crónica. Afectan numerosos sistemas como lo es el renal, cardiovascular, sudomotor, gastrointestinal, por mencionar algunos, además de influir de manera importante sobre la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad, se estima que las complicaciones no aparecen sino hasta la segunda década de hiperglucemia. Se categorizan en dos grandes grupos:

1. Vasculares
2. No vasculares

A si mismo dentro de las vasculares se subdividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad vascular cerebral. Las complicaciones no vasculares incluyen gastroparecia, infecciones, alteraciones cutáneas y perdida de la audición, así como amputación de miembros inferiores. La principal etiología de las complicaciones propias de la diabetes, se desencadenan a partir de la hiperglucemia crónica, se proponen algunas teorías para explicar cómo es que se generan y como efectos secundario los daños que se producen a nivel celular.²

3.2 Productos de glucosilación avanzada (AGEs).

Son moléculas que una vez formadas son altamente estables e irreversibles, se producen por reacciones no enzimáticas de glucosilación originadas no solo de la unión con proteínas sino también de ácidos nucleicos y lípidos. Se acumulan en proporción con la vida media de las proteínas. La colágena, elastina, las proteínas de la vaina de mielina y las del cristalino tienen un mayor acumulo de estos productos ya que su tiempo de recambio es más lento, la glucosilación induce cambios químicos, esto se asocia con el hecho

de que el mayor daño en pacientes con diabetes ocurre en tejidos y órganos ricos en colágena y donde la entrada de glucosa no es regulada por insulina, como el riñón, endotelio vascular y retina. ^{16-17.}

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* valoro la evolución de más de 5000 individuos con DM tipo 2 durante un lapso aproximado de 10 años cada tres meses. Se seleccionaron a Individuos recién diagnosticados con DM tipo 2, los cuales inicialmente tuvieron un tratamiento no farmacológico durante 3 meses, es decir únicamente dieta, de estos pacientes se seleccionaron al azar a los que presentaron niveles de glucemia fuera de lo normal, y se incorporaron a grupos de tratamiento convencional e intensivo, en donde se incorporaba el uso de sulfonilureas o insulinas y en el caso particular de los pacientes con sobrepeso se trataron de forma aleatorizada con metformina. Pacientes con presión arterial elevada, eran incorporados de manera aleatoria a los grupos de control de la tensión arterial, utilizando Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y beta-bloqueadores. Otros eran enviados a grupos con un menor control de la tensión arterial. Los resultados más importantes de este estudio fueron que el tratamiento intensificado redujo a 7% la HbA1c vs el tratamiento convencional a 7.9% de HbA1c. El análisis epidemiológico de los datos del estudio mostro que existe un relación entre la hiperglucemia crónica y las complicaciones microvasculares, siendo que por cada punto porcentual menos en la hemoglobina glucosilada se logra una reducción de hasta un 35% en el riesgo para presentarlas.

Un resumen de las características importantes de las complicaciones relacionadas con la diabetes son:

1. La duración y el grado de hiperglucemia están correlacionados con las complicaciones.
2. El control intensivo de la glucemia es benéfico en todas las formas de DM.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

3. El manejo de la presión arterial es crítico (en particular en la DM tipo 2).
4. No todos los pacientes con DM experimentan complicaciones.

Se sabe que las complicaciones, aparecen hasta la segunda década de hiperglucemia crónica, además factores asociados como la dislipidemia y la hipertensión también participan de manera importante en el desarrollo de complicaciones macrovasculares.²

La retinopatía Diabética es la principal causa de ceguera en México, se estima un (31.5%) e internacionalmente del (43.6 %) la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012 revelo que la disminución de la visión y daño a la retina son la complicación más frecuente en DM2 que se caracteriza por extravasación u oclusión de los pequeños vasos. La hipoxia tisular, producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la extravasación de lípidos por falla vascular son factores desencadenantes. Desafortunadamente los síntomas se perciben cuando la enfermedad está avanzada. Los microaneurismas, hemorragias, exudados duros, manchas algodinosas, arrosariamento venoso, formación de neovasos y tejido fibroso son características de lesiones por retinopatía diabética, al igual que en otras complicaciones propias de la diabetes es necesario un control de la glucosa, sumando a esto triglicéridos y presión arterial.¹⁸

La nefropatía Diabética, tiene repercusiones en la calidad de vida de las personas, ya que la percepción de la persona sobre su propia enfermedad y el valor del tiempo de su vida está asociado a limitaciones o discapacidades de índole física, psicológica, social y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuela, tratamiento, accidentes o determinadas políticas y no solo cuanto le queda de vida. La hiperglucemia crónica y la hipertensión arterial son causas del daño estructural sobre las nefronas en un inicio a nivel mesangial para después tornarse en un daño más extenso, que culminan en insuficiencia renal. El primer indicador es la microalbuminuria, una vez que se establece, la presión arterial aumenta de

forma moderada y los cambios patológicos son potencialmente irreversibles, entre los factores de riesgo se encuentran el tabaquismo y las hiperlipidemias. La terapia óptima es la prevención a través del control de la glucemia, manejo estricto de la presión arterial (por debajo de 130/80 mmHg) y administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que han demostrado la capacidad de prevenir o retardar la progresión del daño renal en pacientes con diabetes. De igual manera es importante tratar las dislipidemias.

La Neuropatía ocurre en alrededor del 50 % de los individuos con Diabetes de larga evolución se clasifica en

- 1.- Polineuropatía
- 2.- Mononeuropatía
- 3.- Neuropatía autónoma.

1. La Polineuropatía. Se presenta con mayor frecuencia con pérdida sensorial distal y dolor, entre los síntomas se incluyen adormecimiento, hormigueo, hipersensibilidad o sensación quemante que comienza en los pies y se dispersa de manera proximal. El dolor por lo general involucra las extremidades inferiores, se presenta de forma típica durante el reposo y empeora en la noche, con el progreso de la neuropatía, remite el dolor.
2. Mononeuropatía. (Disfunción de los nervios periféricos o craneales aislados), se localiza en un solo nervio con debilidad motora y dolor.
3. Neuropatía autónoma. Involucra a varios sistemas, entre estos el cardiovascular, el gastrointestinal, el genitourinario, al sudomotor y al metabólico. Por ejemplo, la anhidrosis de los pies genera sequedad de la piel con formación de fisuras, que incrementa el riesgo de desarrollar úlceras, resultado de la disfunción del sistema nervioso simpático. El Sistema cardiovascular presenta síntomas como taquicardias en reposo e hipotensión ortostática. Los síntomas más

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

comunes a nivel gastrointestinal son la gastroparesia, alteraciones en la motilidad de los intestinos, manifestándose como diarrea o constipación. La neuropatía autónoma es capaz de inducir disfunción genitourinaria, incluyendo cistopatía y disfunción sexual femenina (disminución del deseo sexual, dispareunia y lubricación vaginal escasa), de igual manera es muy común la disfunción eréctil y la eyaculación retrograda estos pueden ser de los signos más tempranos de la neuropatía.

El incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en personas con diabetes parece relacionarse con la sinergia entre la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular. Entre estos se citan dislipidemia, hipertensión, obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Factores de riesgo adicionales más prevalentes en personas con diabetes incluyen microalbuminuria, macroalbuminuria, elevación de la creatinina sérica, función plaquetaria anormal y disfunción endotelial.

Entre otras complicaciones se pueden mencionar la amputación de miembros inferiores, que se originan a partir de una cinestesia alterada que provoca una carga desigual del peso corporal durante la marcha generando callos y posteriormente ulceraciones, la cicatrización deficiente de estas lesiones que se extienden e infectan culminan en amputación.

Las infecciones son más comunes y graves ya que la vascularidad está comprometida y es deficiente en estos pacientes, de igual modo la glucosa en sangre promueve la colonización y el crecimiento de varios microorganismos (hongos).²



Fig.4. Fuente Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Pie Diabético. Fisiopatología y consecuencias. ELSEVIER. Rodrigo Triana Ricci. 2015

Capítulo IV

4.1 Interacción Medicamentosa.

El objetivo de la terapéutica farmacológica es lograr el control de los padecimientos sin causar riesgos, aunque algunas veces no sea así. Sin embargo, nunca se debe perder de vista que la respuesta a un determinado medicamento se puede modificar por varias situaciones, entre ellas se pueden citar, un fármaco con la presencia de otro en el organismo ya sea administrado con anterioridad o simultáneamente. De manera general se pueden clasificar en dos categorías los factores que modifican la respuesta farmacológica.

1. Sistema Biológico. Es decir, las propias características del individuo, entre ellas; Peso, talla, edad, género, herencia y el estado general de salud.
2. Condiciones de administración del fármaco. Dosis, forma farmacéutica, vía de administración, el suministro previo del mismo u otro fármaco, de igual modo la interacción farmacológica en administración concomitante.

Las interacciones farmacológicas pueden aumentar o disminuir un efecto terapéutico, o pueden favorecer o evitar la presencia de reacciones adversas. Cuando se administran dos principios activos de forma simultánea, el efecto combinado puede ser mayor, igual o menor que la suma de los efectos que se producen con la administración individual.

Entre algunas definiciones se puede hacer mención de las siguientes:

1. La modificación de los efectos de un fármaco cuando se administra conjuntamente con otro, siendo esta modificación por potenciación o por antagonismo.²²

2. Efecto nuevo o indeseado que aparece después de la asociación de al menos dos fármacos.²²
3. La acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que este experimenta un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. Dando como resultado que en toda interacción hay, pues un fármaco cuya acción es modificada (Fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción.²³

4.2 Farmacocinética

Todos los fármacos deben satisfacer requerimientos mínimos para tener eficacia clínica, para cumplir con este requisito deben atravesar las barreras fisiológicas, la absorción de fármacos puede producirse mediante una serie de mecanismos diseñados para aprovechar o franquear estas barreras. Tras la absorción, el fármaco utiliza los sistemas de distribución del organismo, como son los vasos sanguíneos y linfáticos, para alcanzar el organismo diana a la concentración apropiada, la capacidad del fármaco de acceder a su sitio de acción o diana está limitada también por varios procesos que tiene lugar en el interior del organismo, procesos que se encuadran en general en dos categorías; el metabolismo, mediante el cual el organismo inactiva el fármaco por medio de degradación enzimática (principalmente en el hígado) y la excreción, por la que el fármaco se elimina del organismo (riñones, hígado y heces).²⁴

4.3 Farmacodinamia

La farmacodinamia es el término con el que se describen los efectos de un fármaco en el organismo y la influencia de las concentraciones plasmáticas en la magnitud de la respuesta. La mayoría de los fármacos ejercen sus efectos, tanto benéficos como perjudiciales, debido a su interacción con receptores, es decir, macromoléculas blanco especializadas, presentes en la superficie o en interior de las células, a partir de la unión fármaco-receptor se

originan una serie de modificaciones en la actividad bioquímica de las células mediante la transducción de señales, es decir los fármacos actúan como señales, y los receptores como detectores de señales.

Fármaco + Receptor = **COMPLEJO Fármaco-Receptor** = Efecto biológico

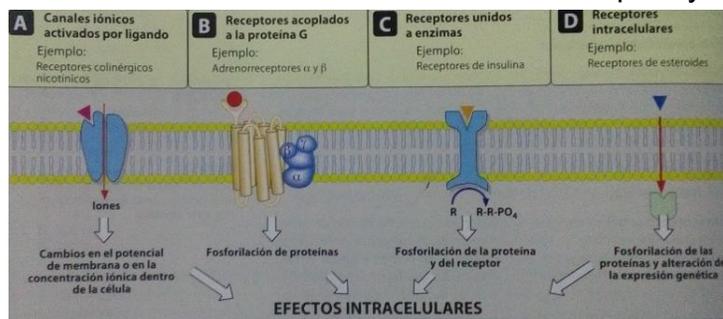
4.4 Familias de receptores

Se entiende por receptor a toda molécula biológica que provoca una respuesta medible una vez que se une con un fármaco.

Se describen 4 tipos de receptores que transducen señales extracelulares en intracelulares.

1. Canales iónicos activados por ligandos
2. Receptores acoplados a proteína G
3. Receptores ligados a las enzimas
4. Receptores intracelulares.

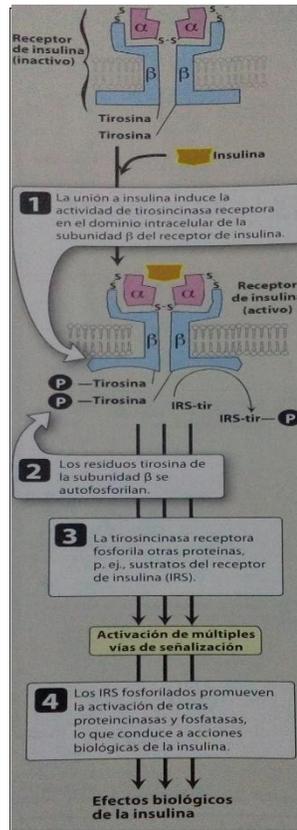
Así mismo dentro los receptores ligados a las enzimas se pueden agrupar en 5 grandes clases según se mecanismo citoplasmático de acción, siendo el receptor con actividad tirosina-cinasa de particular interés, el receptor de insulina es de este tipo y consta de dos subunidades α extracelulares unidas mediante enlaces covalentes a dos subunidades β insertadas en la membrana. La unión de la insulina a las subunidades α provoca un cambio en la conformación de las subunidades β adyacentes, que hace que las



subunidades β se aproximen una a otra en la cara intracelular de la membrana. La proximidad de las dos

Fig. 5. Fuente Farmacología de Harvey A. Richard.

promueve una reacción de transfosforilación, en la que una subunidad β fosforila a la otra (autofosforilación).¹²⁻²⁴



4.5 Agonistas. Es la molécula con la capacidad de unirse a un receptor y dependiendo de este receptor, los fármacos o ligandos endógenos pueden ser llamados agonistas.

Agonistas Completos.

Cuando un fármaco se une a un receptor y produce una respuesta biológica máxima que imita la respuesta al ligando endógeno, se le conoce como agonista completo. Poseen una fuerte afinidad por su receptor y una buena eficacia.

Agonistas Parciales.

Se dice que activan al receptor, pero no con la máxima eficacia que un agonista completo, no pueden producir una E_{max} .

Fig. 6 Fuente. Farmacología de Harvey A. Richard.

Agonistas inversos.

Activan un receptor constitutivamente activo, revierten la actividad constitutiva de los receptores y tienen el efecto farmacológico opuesto al de los agonistas receptores.

4.6 Antagonistas

Es la molécula que carece de actividad intrínseca, no tiene ningún efecto por si mismo, aunque puede inhibir la acción de un agonista.

Antagonistas competitivos.

Si el antagonista y el agonista se unen en el mismo lugar del receptor se dice que son competitivos, impide que el agonista se una a su receptor y mantiene al receptor en estado conformacional inactivo.

Antagonistas irreversibles.

Causan un desplazamiento a la baja respecto al máximo, sin desplazarlo de la curva en el eje de la dosis a menos que estén presentes receptores de repuesto.

Antagonismo funcional y químico.

También conocido como antagonismo fisiológico, activan o bloquean un receptor que media una respuesta fisiológicamente opuesta a la del receptor agonista, mientras que un antagonista químico impide las acciones de un agonista modificándolo o secuestrándolo de modo que sea incapaz de unirse a su receptor y activarlo.

4.7 Sinergia Potenciación y Antagonismo.

Se dice que existe sinergismo, cuando la respuesta es mayor que la suma de los efectos producidos por cada uno de ellos. Sin embargo, hablamos de potenciación cuando la combinación de un fármaco activo y uno sin la misma propiedad farmacológica produce un aumento significativo en la respuesta farmacológica del primero. El efecto que se observa cuando se administra un fármaco e interfiere en la respuesta biológica de otro se denomina antagonismo.

4.8 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Se dice que las interacciones farmacocinéticas o de tipo cinético, son cuando una sustancia interfiere o favorece la llegada del fármaco a su sitio de acción.

Mientras que las interacciones farmacodinámicas o de tipo dinámico, pueden resultar clínicamente favorables puesto que los efectos combinados de dos fármacos son mayores que la suma de sus efectos individuales.

Se sabe que la polifarmacia se debe considerar como un posible factor en las interacciones farmacológicas, puesto que muchos pacientes consumen varios principios activos para sus padecimientos crónicos, (personas de la tercera edad). Resulta imprescindible que el odontólogo en el consultorio realice un minucioso interrogatorio que le permitirá tomar la mejor decisión terapéutica para cada caso en particular, de tal suerte que se podrá evitar el riesgo de presentar alguno de estos fenómenos, que pueden llegar a ser potencialmente peligrosos.¹⁹

4.9 Interacciones medicamentosas.

INSULINA Y ALCOHOL.

La insulina con el consumo de alcohol puede aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina, que predispone a la hipoglucemia por exceso de inhibición de la gluconeogénesis hepática. De hecho, los episodios de hipoglucemia severa se han reportado en los pacientes con diabetes tipo 1 tras exceso de alcohol.

Cuando la insulina se administra conjuntamente con fármacos que bloquean la transmisión simpática, los signos de hipoglucemia causada por sobredosis de insulina podrían ser enmascarados por

1. Bloqueadores beta-adrenérgicos.

Bloqueadores beta-1 selectivos (o cardio-selectivos) incluyen: clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, halazepam, Lorazepam, nitrazepam, oxazepam y prazepam.

2. ***Activadores alfa-2.***

Incluyen: **Clonidia** principalmente, guanfacina y metildopa (Aldomet).

3. ***Bloqueadores glangionares.***

Incluye: **Guanetidina** principalmente.

El efecto hipoglucemiante puede ser exacerbado por las drogas que tienden a reducir los niveles de glucosa en sangre como son; **ácido alfa lipoico**, el (ajo) que puede aumentar la liberación de insulina; **gingeng y magnesio** que mejoran la sensibilidad y la secreción de la insulina.

Cuando la insulina se toma con otras drogas que aumentan los niveles de glucosa en sangre, la eficacia terapéutica puede estar comprometida, entre estos medicamentos se incluyen, **glucocorticoides** incluyendo fludrocortisona y **diuréticos de tiazida** que incluyen: clorotiazida (Diuril), clortalidona, hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn), y politiazida.

SULFONILUREAS.

Glimepirida, glipizida y gliburida reducen los niveles de glucosa en sangre, pero cuando se usa con drogas que aumentan los niveles de glucosa en la sangre, el valor terapéutico de estos fármacos puede verse comprometido. Estos incluyen: **blacofenaco, glucocorticoides, fármacos simpaticomiméticos** incluyendo dopamina y **diuréticos de tiazida**.

La glimepirida glipizida y gliburida se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y cuando se usan con drogas que tiene una mayor afinidad para unirse a las mismas se desplazan a estos agentes generando hipoglucemias excesivas como el uso de

1. **Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)** incluyen: diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, ibuprofeno, indometaciana, ketoprofeno, ketorolac (toradol) meclofenamato (meclomen), meloxicam,

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

nabumetona, naproxeno, oxaprozina, penbutolol, piroxicam, sulindac (Clinoril) y tolmetin.

2. **Salicilatos** incluyen: Aspirina, diflunisal, mesalamina, mesalazina, olsalazina, y sulfasalazina. Algunos alimentos que contienen altos niveles de salicilatos incluyen: almendras, café, quesos, cerezas, menta, pistachos, ciruelas pasas y espinacas.
3. **Quimioterapia sulfonamida**, tales como el cotrimozazol.

La tendencia a la hipoglucemia de las sulfonilureas, puede ser exacerbada por el uso en combinación con fármacos que tienden a reducir los niveles de glucosa en la sangre. Estas drogas incluyen: ácido alfa lipoico que aumenta la utilización de la glucosa en las células musculares ajo, ginseng y magnesio. La sobredosis de estas sulfonilureas puede provocar hipoglucemia que a su vez desencadena la activación del sistema simpático, generando síntomas desagradables como ansiedad, sudoración, temblor y palpitaciones, pero cuando se administra conjuntamente con fármacos que bloquean la transmisión simpática, aumentan estos signos de hipoglucemia. Estas incluyen: **bloqueadores beta-adrenérgicos, activadores alfa-2 , guanetidina**, bloqueador ganglionar.

Interacciones varias con **glimepirida, glipizida y gliburida. (GPV)**

GPV-ACITRETINA. La Acitretina puede influir en los niveles de glucosa en la sangre, ya sea la generación de hipoglucemia o hiperglucemia. Cuando se toma en combinación con un agente hipoglucemiante oral, como la gliburida, existe la posibilidad que pueda mejorar la hipoglucemia.

GPV-ALCOHOL. El alcohol puede producir reacciones de tipo disulfiram, tal como dificultad para respirar, enrojecimiento facial, hipotensión y dolor de cabeza.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

GPV-CLARITROMICINA. La claritromicina puede inhibir a los transportadores de P-glicoproteína de flujo de salida de las sulfonilureas y por lo tanto, puede aumentar la concentración sérica y los efectos adversos de las sulfonilureas.

GPV-DISOPIRAMIDA. La disopiramida puede disminuir los niveles de glucosa sérica en ayunas en hombres, y su administración concomitante con agentes antidiabéticos orales puede aumentar el riesgo de hipoglucemia excesiva.

GPV-INHIBIDORES DE LA MAO. Mejoran la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas. Una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre se recomienda, cuando un inhibidor de la MAO se añade o se suspendió.

GVP-MEDROXIPROGESTERONA. Puede provocar aumento de peso, y disminuye de forma independiente de sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, el uso de medroxiprogesterona, un anticonceptivo de uso común, puede empeorar la tolerancia a la glucosa en los diabéticos y en pacientes con lipodistrofia (Trastorno del metabolismo de las grasas). Por lo tanto, se recomienda el control de azúcar en sangre, al tomar medroxiprogesterona para evitar hiperglucemia grave.

GPV- TETRACICLINAS. Las tetraciclinas inducen hipoglucemia, pero su mecanismo no está claro, a pesar que se han sugerido la sensibilidad a la insulina y el aumento de disminución del aclaramiento de la insulina. Cuando se utilizan en combinación con las sulfonilureas, pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas, dando lugar a la hipoglucemia excesiva.

METFORMINA (MTM)

MTM—ALCOHOL. Evite beber alcohol mientras esté tomando metformina, ya que el alcohol reduce el azúcar en la sangre y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica causada por la metformina.

MTM—CEFALEXINA. Si la cefalexina se coadministra con metformina, se disminuye el aclaramiento renal de este último y se elevan los niveles en sangre y aumentan los efectos adversos de la metformina.

MTM—ENZIMAS CYP. La metformina no es metabolizada por las enzimas del CYP en los seres humanos, pero se excreta sin cambio en la orina. Por lo tanto, inductores o inhibidores de la CYP, es poco probable, que influyan en la eliminación del este fármaco.

MTM---NIFEDIPINA. La nifedipina, un bloqueador del canal de calcio, parece mejorar la absorción gastrointestinal de la metformina, elevando sus niveles plasmáticos hasta un 20% y el aumento de la probabilidad de desarrollar acidosis láctica.

MTM—DROGAS DE UNIÓN A PROTEÍNAS. La metformina, a diferencia de los antidiabéticos sulfonilureas, tiene poca afinidad a las proteínas plasmáticas, y es, por tanto, improbable que interaccionen con gran afinidad a las proteínas de las drogas, como cloranfenicol, salicilatos y sulfonamidas.

ACTIVADORES PPAR-GAMMA.

PRZ.GEMFIBROZILO. Puede aumentar los niveles en sangre y aumentar los efectos adversos de ambas, pioglitazona y rosiglitazona. Un posible mecanismo de esta interacción es que tanto la pioglitazona como la rosiglitazona son, al menos parcialmente, despejadas a través de la CYP2C8, y el gemfibrozilo es inhibidor de esta enzima, y se opone a su depuración metabólica.

PRZ-PROPANOLOL. El propranolol interfiere con la glucogenólisis beta-2 mediada por retrasar la recuperación de la hipoglucemia raramente causada por pioglitazona o rosiglitazona.

PRZ-SALICILATOS. Los salicilatos pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre, por los mecanismos en controversia, que incluyen: (1) remoción



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

reducida de insulina, (2) inhibe la gluconeogénesis, y (3) glicólisis potenciada. Por lo tanto, el uso de salicilatos en conjunción con pioglitazona o rosiglitazona puede resultar en una disminución excesiva de azúcar en sangre

EXEDENTINA.

Puede retrasar el vaciado gástrico de los otros medicamentos que son absorbidos principalmente en el intestino, impidiendo su absorción, la reducción de sus concentraciones plasmáticas, y comprometer su valor terapéutico. Los fármacos afectados se incluyen:

ACETAMINOFENO, LOVASTATINA, CIPROFLOXACINA, LEVOFLOXACINA Y OFLOXACINA.

La sobredosis de exedentina puede provocar hipoglucemia, cuando se administra con fármacos que bloquean la transmisión simpática, enmascara los signos de la hipoglucemia, tales fármacos son; bloqueadores beta-adrenérgicos, activadores alfa-2 y guanetidina

Cuando se administra con fármacos como glucocorticoides y diuréticos de tiazida, la eficacia terapéutica puede verse comprometida ya que los fármacos mencionados con anterioridad aumentan los niveles de glucosa en sangre.²⁵

Capítulo V

5.1 Epidemiología de la Diabetes.

En la actualidad se sabe que muchos países no tienen estudios recientes sobre la prevalencia de esta condición, lo que obliga a extrapolar los datos a partir de datos de otros países muy similares. La lucha contra esta epidemia resulta ser monumental, puesto que muchos de estos países no son conscientes del impacto social y económico. Cada año incrementa, la Federación Internacional de Diabetes (FDI) estima que 193 millones de personas con diabetes no están diagnosticadas y tienen, por tanto, un mayor riesgo de desarrollar complicaciones a través de la vida. Además, 1 de cada 15 adultos tiene tolerancia a la glucosa alterada. México ocupa el 6 lugar mundial en número de personas con diabetes, se estima que el 77% de las personas con esta condición viven en países de ingresos bajos y medios. Una persona fallece cada 6 segundos a causa de las complicaciones de las diabetes.²⁰

La prevalencia de la diabetes

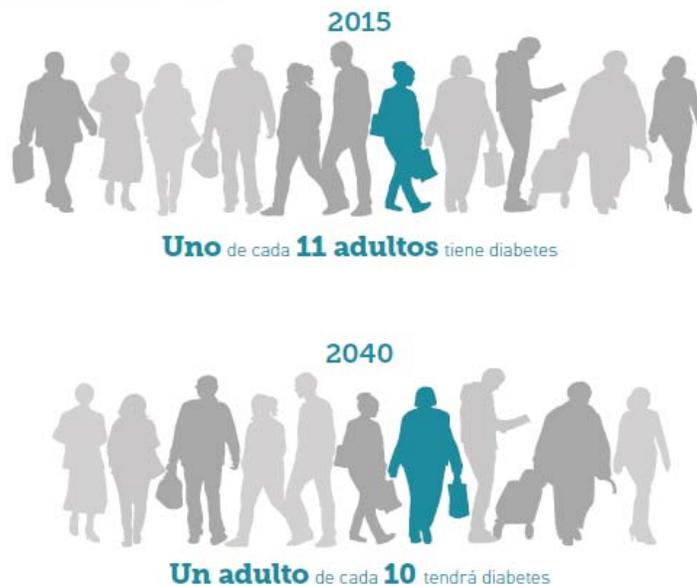


Fig. 7. Fuente. Atlas de la Federación Internacional de Diabetes; 2015



Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años).

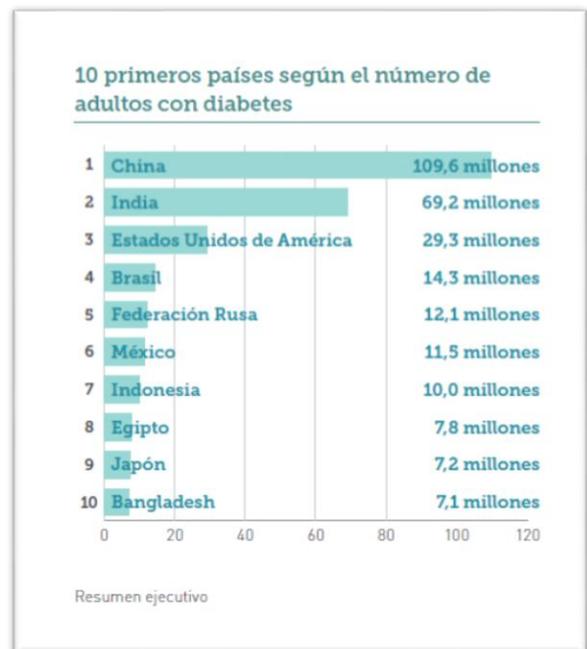
2015.- 415 MILLONES

2040.- 642 MILLONES

Fig. 8. Fuente. Atlas de la Federación Internacional de Diabetes, 2015.

Gráfica 1. Fuente. Atlas de la Federación Internacional de Diabetes; 2015.

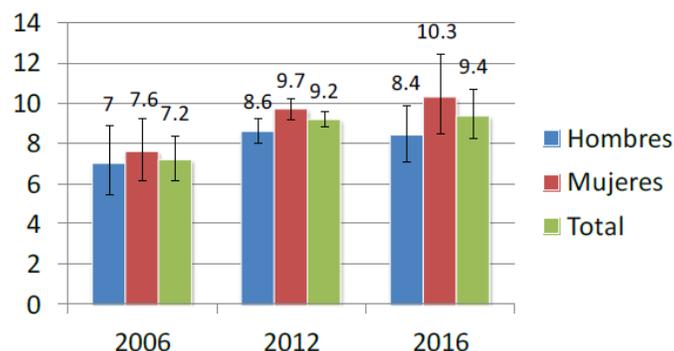
El panorama mundial estimado por la FDI es que 1 de cada 11 adultos tiene diabetes (415 millones), uno de cada dos (46.5%) adultos con diabetes está sin diagnosticar, el 12% del gasto de salud mundial se destina a la diabetes (673.000 millones de USD).



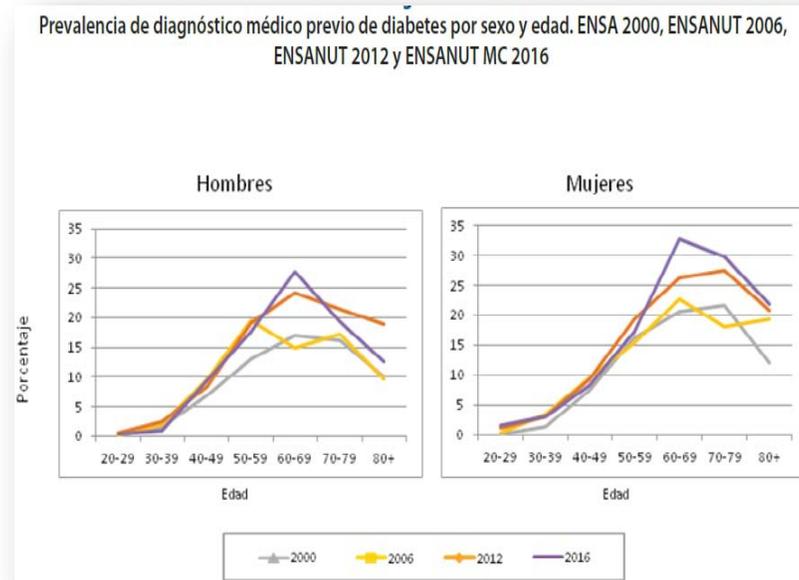
En países de renta alta, se estima que entre el 87% y el 91% de las personas con diabetes tienen diabetes tipo 2, del 7% al 12% tienen diabetes tipo 1 y del 1% al 3% tienen otros tipos de diabetes.²⁰

Según la OMS estima que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de muertes en el mundo. Otros 2.2 millones fueron atribuibles a la hiperglucemia en 2012. Las proyecciones posicionan en séptimo lugar a la diabetes como causa de mortalidad para el 2030.¹ La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) menciona que los estados con mayor prevalencia de Diabetes son; Distrito Federal, (12.26 %) actualmente Ciudad de México, Nuevo León (11.39%) Veracruz (10.56%) Tamaulipas (10.34%) Durango (10.20%) y San Luis Potosí (10.01%). En La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), se observa un discreto aumento en la prevalencia de diabetes (9.4%) por diagnóstico médico previo con respecto a la ENSANUT 2012 (9.2%) y un mayor aumento con respecto a la ENSANUT 2006 (7.2%). Para el año 2016 se observa mayor prevalencia en mujeres en las localidades urbanas. El 87.8 % de los pacientes con diabetes está bajo tratamiento médico para controlar su enfermedad. La visión disminuida (54.46%), ardor, dolor o pérdida de la sensibilidad en la planta de los pies (41.17%) son las principales complicaciones.²¹

Prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes por sexo y edad.
ENSANUT 2006, ENSANUT 2012 y ENSANUT MC 2016



Gráfica 2.
Fuente.
ENSANUT
Medio
Camino
2016.



Gráfica 3.
Fuente
ENSANUT
Medio Camino
2016.

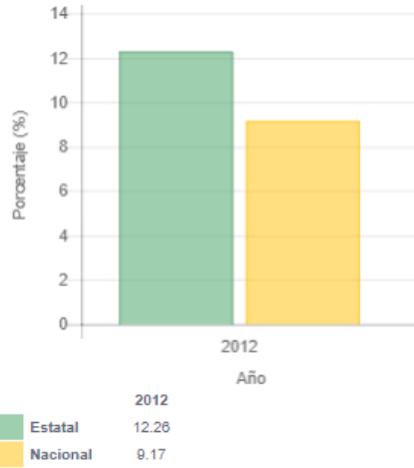
En relación con la ENSANUT 2012 y la ENSANUT 2016 Se observa una mayor prevalencia entre hombres de 60 a 90 años, y para las mujeres de 60 o más años.

En Latinoamérica hay 25 millones de personas viviendo con diabetes, que representan alrededor de 8.1% de la población adulta total y se espera que esta prevalencia incremente a 9.8% para el año 2015 (International Diabetes Federation, 2014). Para 2030, los gastos globales en salud motivados por la diabetes serán 30-34% más altos de lo que eran en 2010. Sin embargo, la tasa de crecimiento del gasto relacionado a la diabetes variara según cada región: los países en desarrollo tendrán una tasa de crecimiento de 67% por 20 años, mientras que en los países desarrollados será de 27% (Zhang, et al., 2010). El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reporto en 2015, 98 mil 521 personas fallecidas a causa de la diabetes.³²

Es necesario implementar un cambio en la atención de la diabetes para hacer frente a la epidemia, se deben ofrecer a las personas con esta condición y otras enfermedades crónicas no transmisibles información y apoyo para una correcta toma de decisiones informadas, de igual manera servicios continuos de los sistemas de salud de primer nivel.

**PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE 20 AÑOS
O MÁS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

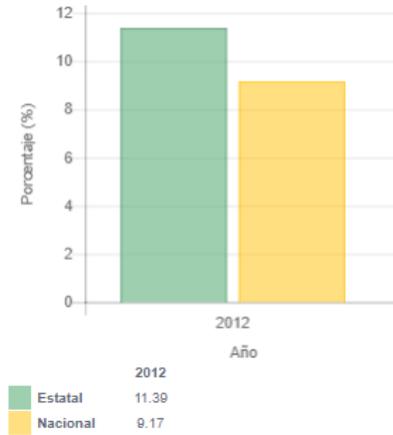
Distrito Federal 2012.



Gráfica 4. Fuente ENSANUT 2012

**PORCENTAJE DE POBLACION DE 20 AÑOS
O MÁS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

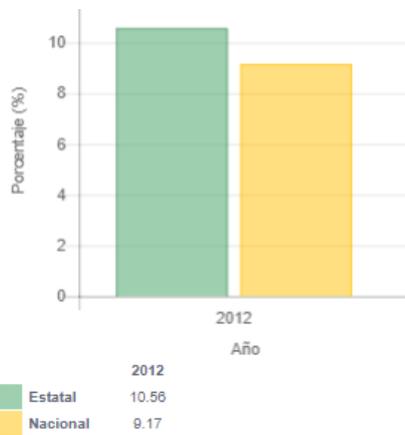
Nuevo León 2012



Gráfica 5. Fuente ENSANUT 2012

**PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE 20 AÑOS
O MÁS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

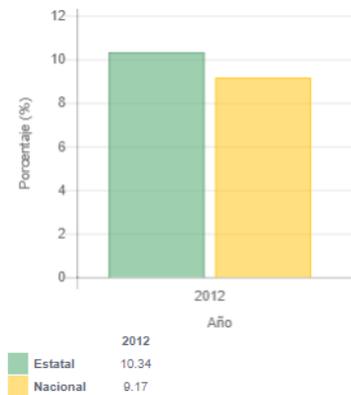
Veracruz 2012.



Gráfica 6.. Fuente ENSANUT 2012

**PORCENTAJE DE POBLACION DE 20 AÑOS
O MÁS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

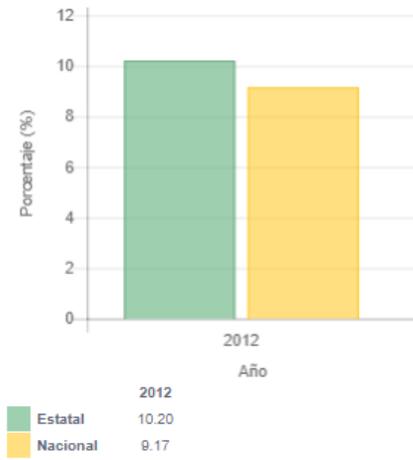
Tamaulipas 2012



Gráfica 7.. Fuente ENSANUT 2012

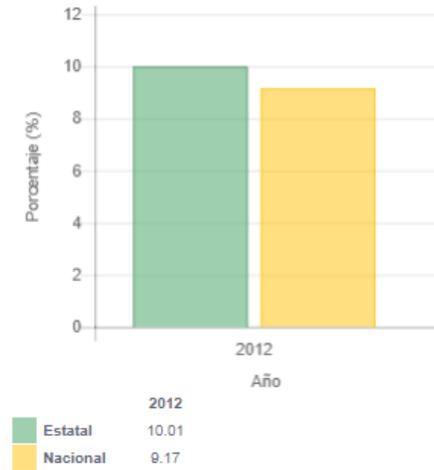
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

**PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE 20 AÑOS
O MÁS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
Durango 2012.**



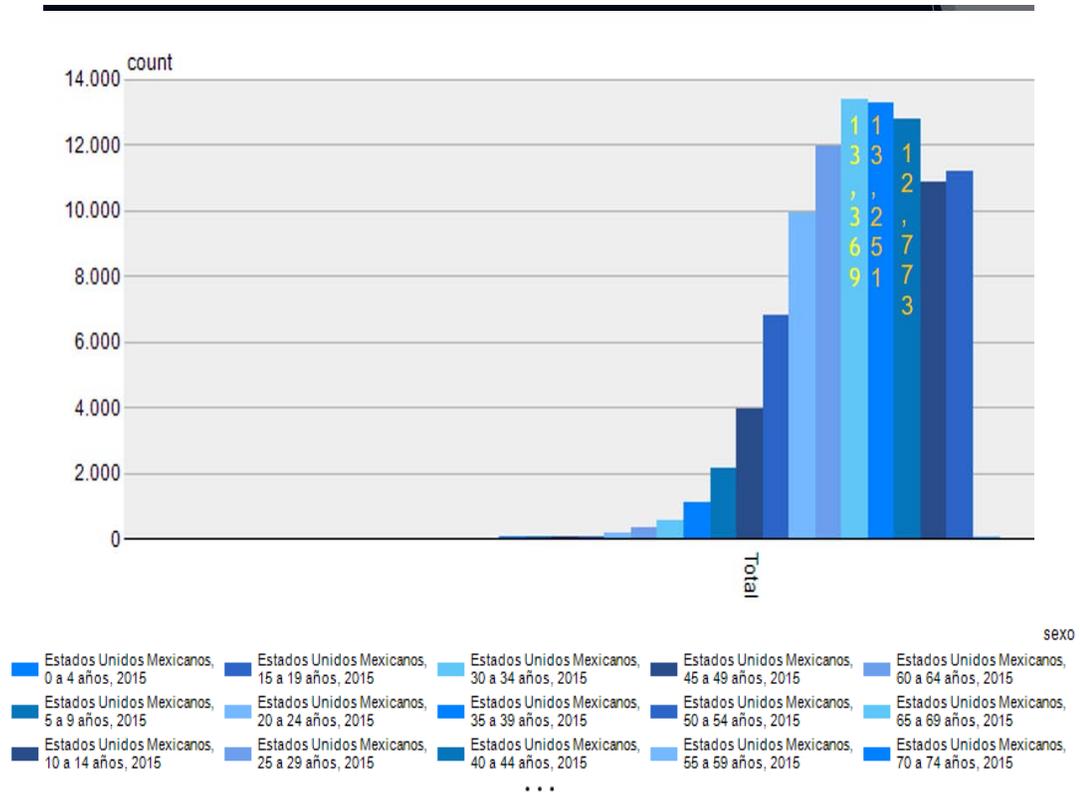
Gráfica 8. Fuentes ENSANUT 2012

**PORCENTAJE DE POBLACION DE 20 AÑOS
O MÀS CON DIABETES MELLITUS 2
San Luis Potosí 2012**



Gráfica 9. Fuente ENSANUT 2012.

Defunciones por Diabetes Mellitus por entidad Federativa, grupo quinquenal de edad, año, y sexo.



Gráfica 10. Fuente. INEGI. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/>.

En la gráfica se puede apreciar el número de defunciones registradas en 2015 en los Estados Unidos Mexicanos. Con las frecuencias más representativas de entre 65 a 69 años, con un total de (13,369), seguido de 70 a 74 años (13,251), y de 75 a 79 años con (12, 773) así como de 60 a 64 años con (11,971). En donde el índice de mortalidad fue de 98 mil 521 personas en 2015.

Capítulo VI

6.1 Consideraciones Farmacológicas en Odontología para el paciente con diabetes tipo 2.

Una adecuada anamnesis al paciente nos permitirá conocer la historia farmacológica actual, en el entendido que los sujetos con diabetes no son la excepción, el odontólogo podrá saber las posibles interacciones medicamentosas que pudieran desencadenarse con el uso concomitante de los medicamentos de uso odontológico.

Los pacientes con tratamiento activo con sulfonilureas, no podrá emplearse el uso de AINE, Sulfonamidas y barbitúricos, ya que sus interacciones culminan en hipoglucemia.²⁶

Respecto al uso en particular de los AINE, no sé ha encontrada evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes, ya que no parece que produzca importantes alteraciones en el control glucémico de los pacientes ni en su función renal. El ensayo Clínico de (Cohen et al) reporto que el uso de ibuprofeno con antidiabéticos orales o insulina no causo cambios en la glucemia, glucohemoglobina, colesterol, ni pruebas de función renal y hepática. Por otro lado no hubo diferencias en cuanto al número de eventos adversos graves con los AINE e insulina.²⁷⁻²⁸ Al realizar una revisión en el diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM) en relación a el ibuprofeno (Advil, motrin) coinciden con el ensayo clínico de Cohen, ya que reporta que no existe evidencia de que el ibuprofeno interfiera o potencialice la acción de hipoglucemiantes.²⁹ Sin embargo el vademécum Académico de medicamentos reporta que puede incrementar el efecto hipoglucémico de la insulina.³⁰ Por otro lado en el formulario de la OMS, se encuentra a el ibuprofeno como posible medicamento desencadenante de hipoglucemia en combinación con glibenclamida (Hipoglucemiante).³¹

Los pacientes con tratamiento activo con diuréticos como las tiazidas, no podrá emplearse el uso de corticoesteroides ya que generan hiperglucemia. En relación con el anestésico de elección para el paciente con diabetes, no existe tal cosa como el ideal, anestésicos locales con vasoconstrictor adrenérgicos no están contraindicados, el requisito es el mismo que para otros, dosis y concentraciones correctas para cada paciente. Es importante aclarar que, aunque la adrenalina es un antagonista de la insulina este induce la liberación de glucosa a partir de glucógeno almacenado, esta respuesta siempre será esperada al administrar un vasoconstrictor adrenérgico, la concentración empleada resulta ser minúscula (1:100 000 a 1:250 000) ya que el estrés y temor a la propia consulta genera una cantidad mayor de epinefrina endógena, que la que se puede administrar incluso en más de 10 cartuchos.²⁶

Cuando el paciente acude a consulta dental con una urgencia como lo es una infección que con el paso del tiempo comprometa su vida, debe tratarse sin importar las cifras de HbA_{1c}, o de glucosa en ayunas que presente, la administración del anestésico local con vasoconstrictor adrenérgico no empeorara la glucemia.

La situación y el criterio cambia para los pacientes con Diabetes Mellitus y enfermedades cardiovasculares, si el sujeto tiene tratamiento activo con β -bloqueadores adrenérgicos para tratamiento de hipertensión o enfermedad coronaria, estará indicado el uso de anestésicos con vasoconstrictor no adrenérgico, siendo el de elección felipresina junto con prilocaina.

Pacientes que requieren tratamientos más invasivos como son cirugías, y que reciben ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario, deberá suspenderse 3 días el esquema farmacológico antes del procedimiento, y después de ello en cuanto sea posible reincorporarlo.²⁶



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Pacientes con insuficiencia renal deberá evitarse la prescripción de AINE, ácido acetilsalicílico, paracetamol, y aciclovir por ser nefrotóxicos. Las opciones terapéuticas son, Antiinflamatorios enzimáticos (Danzen, wobenzym). y analgésicos opioides (Tramadol). En el caso de lesiones cutáneas causadas por virus herpes simple (VH-1) o recurrente se tendrá que dejar que inicie y culmine el proceso natural de la enfermedad, ya que el grupo de antivirales para este virus (Fanciclovir, Valaciclovir) han reportado casos de insuficiencia renal aguda. ²⁶⁻³⁰

6.2 Recomendaciones para el manejo del paciente con diabetes tipo 2 en odontología.

Todos los procedimientos odontológicos están indicados siempre y cuando el paciente este controlado, y en metas es decir HbA1c, Colesterol, LDL, HDL, Glucemia en ayuno, posprandial, presión arterial y triglicéridos, estén en valores normales, establecidos en la NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, tanto en sujetos con DM2 de larga evolución como individuos de recién diagnóstico, los procedimientos dentales y quirúrgicos, incluido el tratamiento de ortodoncia o colocaciones de implantes no representaran mayor amenaza para el paciente.

Los valores reportados para pacientes controlados serian 6 a 6.5% de HbA1c, sin embargo, en función del procedimiento, la atención bucal electiva puede proporcionarse en pacientes con 7 a 9 % HbA1c. Pacientes que reportan ≥ 10 % está contraindicado el tratamiento, por el riesgo incrementado de complicaciones macro y microvasculares.²⁶

Preferir citas por la mañana para evitar el estrés y la liberación de epinefrina endógena, y evitar hiperglucemia, aunque existe mayor riesgo de un evento de hipoglucemia en el consultorio dental, por tal motivo es importante interrogar al paciente antes de la intervención para corroborar que ha tomado

sus medicamentos o administrado la insulina e ingerido alimentos. Tomar presión arterial y pulso, ante lecturas por encima de 180/110 mmHg estaría contraindicado el procedimiento dental y deberá remitirse con su médico tratante.

Ante situaciones de infecciones dentales agudas, traumatismo y dolor, la toma de decisiones en relación al control glucémico será distinta. Sin considerar las cifras de glucemia que presente, debe recibir atención, ya que estas condiciones generan liberación de epinefrina endógena, cuyo efecto sería la liberación de glucosa, por lo que no podría esperarse que ante procesos infecciosos serios, las cifras de glucemia estén dentro de valores normales, todo lo contrario, se podrían reportar cifras muy altas y de difícil regulación aun con ajuste de medicamentos, por eso debe eliminarse la causa. Se debe decidir si la atención se realizara en el consultorio o a nivel intrahospitalario.²⁶

Fármaco Administrado cotidianamente HIPOGLUCEMIANTES	Fármaco Administrado ocasionalmente por el Odontólogo	Posible resultado de la interacción
<i>Sulfonilureas</i> Glimepirida Glipizida Glibenclamida o Gliburida	Corticoesteroides Dexametaxona Hidrocortisona	Antagonismo del Efecto Hipoglucemiante. Hiperglucemia
<i>Sulfonilureas</i> Glibenclamida	Antimicóticos Azoles Fluconazol Ketoconazol	Hipoglucemia
<i>Sulfonilureas</i> Glibenclamida Glimepirida	Tetraciclina	Hipoglucemia

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Sulfonilureas Glibenclamida)	AINE Ibuprofeno	Hipoglucemia
Sulfonilureas Glibenclamida Glicazida	Macrólido Eritromicina	Potenciación de la toxicidad Hepática
Sulfonilureas	Barbitúricos Tiopental	Hipoglucemia
Sulfonilureas Glibenclamida Glipizida	Sulfamidas Clotrimozazol (Sulfametoxazol+Trimetropin)	Hipoglucemia
Sulfonilureas Glibenclamida	Fluoroquinolonas Ciprofloxacino	Hipoglucemia
Glinidas Repaglinida y nateglinida.	Macrólidos Claritromicina Eritromicina	Hipoglucemia
Glinidas Repaglinida y nateglinida	Antimicóticos Fluconazol y ketoconazol	Hipoglucemia
Metformina	Cefalosporinas Cefalexina	Aumentan efectos adversos de la metformina.
Metformina	Tetraciclina	Más riesgo de sufrir acidosis metabólica.
Metformina	Corticoides Desametaxona Hidrocortisona Prednisona	Antagonismo del efecto hipoglucemiante. HIPERGLUCEMIA
Tiazolidinedionas (Glitazonas) Pioglitazona	Antimicóticos Azoles Ketoconazol	Inhibe el metabolismo de la pioglitazona.
Inhibidores de la α glucosidasa Acarbosa	Corticoesteroides	Hiperoglucemia

Fuente Adaptado de. Florès J, y col., Farmacología Humana, Organización Mundial de la Salud, Vademécum Académico de Medicamentos, Jae Y. y col. Acciones e interacciones de los medicamentos



Conclusiones

La diabetes mellitus está aumentando su prevalencia e incidencia en México y el Mundo por lo que existe una alta probabilidad de que podamos encontrar pacientes que la padezcan, y que acudan a el consultorio dental en la práctica profesional.

Es importante contar con los conocimientos sobre las enfermedades sistémicas para prevenir y predecir los riesgos que podrían aparecer y manifestarse entre una incorrecta asociación de medicamentos. Hacer la distinción de que un paciente que reporta ingesta irregular de medicamentos hipoglucemiantes no está controlado, tan solo esta medicado.

El grupo terapéutico de antidiabéticos orales con más interacciones medicamentos son las glibenclamidas. Con respecto a el uso de algunos AINE en particular el uso del Ibuprofeno con glibenclamida (Sulfonilurea) podemos concluir que no está contraindicado, pero se debe tenerse cautela ya que la literatura médica reporta posibles efectos hipoglucemiantes, por lo que tendremos la obligación de buscar otras alternativas, en los distintos grupos terapéuticos, algunas opciones son paracetamol (acetaminofen) tramadol, wobenzym,y Danzen. Es claro que existe discrepancia en la información y esto puede generar confusión, no solo al médico sino en general a el personal de salud, que hace uso de los medicamentos por lo que es necesario realizar estudios con mayor calidad metodológica que permitan realmente conocer los efectos entre la asociación de estos grupos terapéuticos.

Una opción farmacológica para pacientes con DM2 y enfermedad periodontal es el uso de la Doxiciclina, ya que inhibe las metaloproteinasas y evita la degradación del colágeno.

Estar preparados ante posible evento de hipoglucemia, para esto se deberá contar con jugo de fruta y administrar 150 ml, (si hubiera manifestaciones),



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

posterior a esto contabilizar 15 minutos y hacer la medición de la glucosa, que tendrá que reportar cifras por encima de 70 mg/dl, de no ser así se repite el procedimiento y se verifican los niveles, es importante definir siempre la causa del evento y remitir con el médico tratante.

Es importante que el consultorio dental cuente con glucómetro para conocer los valores actuales de glucosa en sangre antes de la consulta y como medida preventiva para apoyarnos en la correcta toma de decisiones de cómo debemos actuar.



GLOSARIO

Astenia. Estado de cansancio y falta de fuerza general, cuyo origen puede ser físico o psíquico.

Arrosamiento Venoso. Vénulas retinales de calibre irregular con zonas sucesivas de dilatación y estenosis tomando apariencia característica en forma de salchicha o de rosario, se asocia con alta probabilidad de progresión a Retinopatía Diabética Proliferativa.

Bioequivalencia. Dos preparaciones de fármacos similares son bioequivalentes si su biodisponibilidad es comparable y si el tiempo que tardan en alcanzar unas concentraciones sanguíneas máximas es similar.

Biodisponibilidad. Es la fracción del fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica.

Cetogénesis. Formación de cuerpos cetónicos.

Cistopatía. Fijación de la vejiga a la pared abdominal por encima de la sínfisis púbica en los casos de cistocele.

Cinestesia. Sensibilidad del organismo que permite percibir la posición de nuestro cuerpo o de alguna extremidad en el espacio.

Diabetes Mellitus tipo 2: Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina.

Dislipidemia. Alteración de los niveles de lípidos en la sangre. Los lípidos son un conjunto de moléculas que circulan en la sangre, dentro de las que se encuentran el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y los triglicéridos.

Efecto Colateral. Efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

aplicación (p.ej., La sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

Efecto Secundario. Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p.ej., hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.

Eficacia. (*E_{max}*) Es la respuesta máxima que produce un fármaco.

Euglucemia. Nivel normal de glucosa (azúcar) en sangre.

Epidemiología. Es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes.

Enuresis. Micción involuntaria, (incontinencia) suele ocurrir durante el sueño.

Exudados Duros. Depósitos blancos o blanco amarillentos (céreos) con límites irregulares pero precisos, de tamaño variable se localizan entre la capa plexiforme externa y la nuclear interna. Depósitos extracelulares de lípidos y lipoproteínas. Se ven aislados o agrupados, en forma de estrella, anillo (parcial o completo) o placas compactas.

Exudados Blandos (Depósitos Algodonosos). Redondeados u ovals, blanco amarillentos, de bordes imprecisos, localizados superficialmente en capa de fibras nerviosas, causadas por oclusión capilar a ese nivel, que determina la interrupción del flujo axoplásmico originado por la isquemia y la



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

acumulación subsiguiente del material transportado, son en realidad microinfartos.

Fenotipo. Conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio.

Gastroparecia. Enfermedad neuromuscular gástrica con disfunción motora y sensitiva. Se define como un síndrome caracterizado por retraso del vaciamiento gástrico (VG) en ausencia de obstrucción mecánica.

Glucosa. Es un azúcar de composición simple. Los alimentos compuestos de Hidratos de Carbono, con la digestión se transforman en elementos más simples, es decir, en glucosa. La glucosa es la principal fuente de energía del organismo.

Glucosuria. Es la presencia de glucosa en la orina. En situación de normalidad la orina no contiene glucosa.

Glucosa anormal de ayuno: Se refiere al hallazgo de concentración de glucosa en ayuno, por arriba del valor normal ($\geq 100\text{mg/dL}$); pero, por debajo del valor necesario para diagnosticar la diabetes (menor a 126mg/dl).

Glucosa posprandial: Presencia de la concentración de glucosa capilar 2 horas después de la ingesta de alimento, inicia desde el momento de la ingerir el primer bocado ($\leq 140\text{ mg/dL}$).

Glucogenólisis. Degradación de glucógeno hepático o muscular en glucosa.

Glucogenogénesis. Síntesis y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.

Gluconeogénesis. Formación de glucosa a partir de grasas y proteínas.

Hexocinasa. Enzima que cataliza reacciones donde se hacen transferencias de grupos fosfatos, específicamente la hexocinasa trabaja en la fosforilación de la glucosa para formar glucosa 6-fosfato.

Hidratos de carbono (o glúcidos). Son uno de los principios inmediatos que se encuentran en la naturaleza. Su estructura química básica es el carbono, formando cadenas más o menos largas que se combinan con oxígeno e hidrógeno con enlaces de diferente consistencia. Constituyen uno de los nutrientes básicos que está presente en la composición de los alimentos. Los Hidratos de Carbono se encuentran principalmente en cereales legumbres, féculas, frutas y la leche. En el proceso de la digestión estos alimentos se convierten en glucosa, fructosa, lactosa.

Hiperglucemia. Situación en la que los valores de glucosa en sangre (glucemia) están por encima de lo normal.

Hipoglucemia. Situación en la que los valores de glucosa en sangre (glucemia) están por debajo de lo normal.

Hipotensión Ortostática. Presión sanguínea mucho más baja de lo normal. Los síntomas son vértigo y mareo. Si la enfermedad es de tipo cardíaco puede conllevar una oxigenación inadecuada de los tejidos.

Incidencia. Es una palabra que en epidemiología se refiere a la proporción de personas, previamente sanas para esta patología, que desarrollan la enfermedad en una población determinada y durante un periodo determinado, generalmente un año.

Intolerancia a la glucosa: Hallazgo de concentración elevada de glucosa plasmática, 2 horas después de tomar una carga de 75 g de glucosa en agua, por arriba del valor normal (≥ 140 mg/dL); pero por debajo del valor necesario para diagnosticar diabetes (menor 200 mg/dl).

Lipoatrofía. Se define como la atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección de insulina.

Lipogénesis. Síntesis de triglicéridos.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Lipólisis. Degradación de triglicéridos.

Microaneurismas (MA): Primeros signos oftalmoscópicos de la Retinopatía Diabética se localizan en la capa nuclear interna de la retina, se observan como pequeños puntos rojos, redondeados, con bordes lisos bien definidos. Miden entre 15 y 125 micras. Localizados con mayor frecuencia en el lado temporal de la mácula. Se forman de capilares venosos y con mayor frecuencia de los arteriales.

Motilidad. Movimientos peristálticos espontáneos que realiza el estómago para facilitar la digestión y hacer avanzar la comida hacia el duodeno.

Morbilidad. Proporción de personas que padecen una enfermedad o un trastorno en una zona o en un grupo de población determinado.

Mortalidad. Tasa de muertes por unidad de población durante un determinado periodo de tiempo. En general se expresa en tanto por mil ‰. También se puede expresar la mortalidad para unidades de población de una determinada región geográfica, grupo de edad, grupo de riesgo de padecer una enfermedad, etc.

Prediabetes: Se considera a la glucosa anormal de ayuno y la intolerancia a la glucosa, ya sea de manera aislada o combinados.

Proteogénesis. Síntesis de proteínas.

Prevalencia. Es un término que en epidemiología se refiere a la proporción de personas que, en una población determinada y un tiempo concreto, están afectados por la enfermedad sujeta a estudio.

Poliuria. Excreción muy abundante de orina.

Polidipsia. Necesidad exagerada y urgente de beber, que suele ser patológica.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Polifagia. Sensación imperiosa e incontrolable de hambre que se presenta en determinadas enfermedades.

Potencia. (CE₅₀). La concentración a la que un fármaco provoca el 50% de su respuesta máxima.

Reacción Alérgica. Es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otra estructura parecida (Sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Reacción idiosincrásica. Es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta “anormal” cualitativa o cuantitativa, que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, incluso administrado a dosis pequeñas. En sentido estricto, las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo, pero este término se utiliza más comúnmente para designar las reacciones provocadas por la singular dotación enzimática de un individuo.

Nicturia. Expulsión involuntaria de orina durante la noche.

Síndrome. Conjunto de síntomas que se presentan juntos y son característicos de una enfermedad o de un cuadro patológico determinado provocado, en ocasiones, por la concurrencia de más de una enfermedad.

Referencias.

- ❖ <http://clinidiabet.com/es/infodiabetes/educacion/diccionario/diccionario.htm>
- ❖ Guía tratamiento de diabetes 2014 secretaria de salud.
- ❖ <http://www.fundaciondiabetes.org/general/196/glosario-de-terminos-diabetes>
- ❖ <https://www.google.com.mx/search?site=async/dictw&q=Diccionario>
- ❖ <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/gastroparesia/articulo/S0375090612000596>
- ❖ <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones>
- ❖ http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/Medicina/cirugia/Tomo_IV/ofal_med1.htm



Bibliografía.

1. Organización Mundial de la Salud; Nota descriptiva 312 ,Diabetes, Julio de 2017.
2. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, 1 Stephen L. Jauser, Joseph Loscalzo, Harrison Principios de medicina interna. 19ª. Editorial Mc Graw Hill interamericana, 2016. VOL. II. Pp. 2399-2404.
3. Drake R. L, Vogl A. Wayne, Mitchell A. W. M, Gray Anatomía para Estudiantes. 3ª. Editorial Elsevier. 2015 Pp. 333-335.
4. Williams R.H. Tratado de Endocrinología, 6ª. Editorial Interamericana. 1984 Pp 775. 819.
5. Rang H.P, Dale M. M, Ritter J.M, Flower R.J, Henderson G, RANG Y DALE Farmacología. 8ª. Editorial Elsevier, 2016. Pp. 380, 386-392.
6. Hershel R, Levitzky M. Fisiología Médica. Un enfoque por Aparatos y Sistemas. 1ª. Editorial McGraw Hill Education, 2013. Pp 679.
7. Silverthorn D. U. Johnson B, William C. O. Garrison C. W. Fisiología Humana un enfoque Integral. 6ª Editorial Medica Panamericana. 2014. Pp. 742-745.
8. Classification and Diagnosis of Diabetes, Diabetes care; American Diabetes Association: 2017; volumen 40, supplement 1, January S11-SS22.
9. Standards of Medical care in diabetes 2015, Diabetes care Volume 38, supplement 1, January 2015, American Diabetes Association.
10. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
11. Hardman Joel G, Limbird Lee E. Goodman A. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 10ª.ed. Editorial McGrawhill, 2003. Vol. II, Pp. 1710-1717.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

12. Clark M. A, Finkel R, Rey J. A, Whalen K. Farmacología. 5ª.ed. : España: Editorial Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Pp. 306. 306-315.
13. Herrera D, Goday A, Faria R, López A, Rodríguez HJ, Herrera JL, I workshop ibérico sobre la asociación entre diabetes y enfermedades periodontales. Documento de consenso. AvDiabetol.2014; 30(2):25-56.
14. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes:a two-way relationship. Diabetologia, 2012 55:21–31.
15. Muhammad Jaweda, Syed M. Shahidb, Shah A. Qaderb, Abid Azharb. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. Journal of Diabetes and Its Complications 2011, 25: 183–186
16. Carvajal C, Productos finales de glicación (AGEs) y la Nefropatía Diabética, Medicina Legal de Costa Rica-Edición Virtual 2015; 32 ; 1409-0015.
17. Méndez J. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Gaceta Médica México 2003; 139; 49-55.
18. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. CAIPADI, Departamento de Oftalmología: 2016.
19. Meléndez E. Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica. 1ª edición, Editorial Médica Panamericana; 2012. Pp.31-33.
20. Atlas de la Federación Internacional de Diabetes: séptima edición; 2015.
21. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 - Informe final de resultados. Salud Pública México. 2016.
22. Zabalegui Y. A, Manguers, J.V, Tuneu L, Administración de medicamentos y cálculo de dosis 1ªedición, Editorial ELSEVIERMASSON; 2005. Pp 169-178, 46-48.
23. Florès J, Armijo J,A. Mediavilla A, Farmacología Humana; 5ªedición, Editorial ELSEVIERMASSON; 2008. Pp.213,



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

24. Golan E, D. Tashjian H, A. Armstrong E. J. Armstrong A. W. Principios de Farmacología Bases Fisiopatológicas del tratamiento farmacológico, 3ª edición, Editorial Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins; 2012. Pp. 27-37, 10-12.
25. Jae Y. Choe, Acciones e interacciones de los medicamentos, 1ª edición, Editorial AMOLCA; 2012. Pp.349-359.
26. Castellanos, J. L. Díaz, L. M. Lee, E. A. Medicina en Odontología, manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3ª edición, Editorial, Manual Moderno, 2015. Pp.197-216.
27. Loza E, Revisión Sistemática sobre la seguridad del uso concomitante de fármacos hipoglucemiantes y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedad reumática. Reumatol Clin. 2008; 4 (6):232-239. IO
28. Loza. E. AINEs en la práctica clínica lo que hay que saber: Del sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N3: 2011: 88-95.
29. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM. Thomson, edición 51: 2005
30. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos, 5ª edición, Editorial, McGraw-Hill, 2009. Pp.390-391.
31. Organización Mundial de Salud; Apéndice 1: Interacciones. Formulario Modelo de la OMS 2004
32. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Mortalidad: 2015.