

184
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EL USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES
EN EL TRATAMIENTO
DE DIABETES MELLITUS TIPO II

TESINA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
PRESENTAN:
MANUEL MIGUEL GASPAR CORTEZ

Y
RENE MARTINEZ HUERTA

U.B.

Martinez

ASESOR:

C.D. FRANCISCO. JAVIER SHIRAISHI RIVERA



MEXICO, D.F.

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

MANUEL MIGUEL GASPAR CORTEZ

*A la Universidad Nacional Autónoma
de México y a la Facultad de Odontología
por existir y darnos la oportunidad de aprender.*

*Al C.D. Fco. Javier Shiraishi Rivera
por su valiosa colaboración
que nos brindó al dirigir
esta tesina.*

*Agradezco con mucho cariño
a mis Padres Julián y Constanza
por el amor, apoyo y comprensión
que me han brindado en mi vida.*

*Doy Gracias a Dios por concederme
la meta que ilusionaba, a pesar de
los obstáculos que se han presentado
en el transcurso de mi vida.*

*A mis hermanos Solla, René, Aurelio
Berto, Lucrécia, Cuca, Gilberto, Josalath,
Otilio, María y Margarita,
así como a sus respectivas familias,
por estar siempre conmigo.*

*A mis tías Rosario, Honorina, Agustín y
Teresa por su apoyo que me han brindado
en todos mis estudios.*

*Agradezco a mi Novia Gaby por el amor
y apoyo que me brindó durante la carrera.*

AGRADECIMIENTOS

RENE MARTINEZ HUERTA

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por existir y darnos la oportunidad de aprender.

Al C.D. Fco. Javier Shiraishi Rivera por su valiosa colaboración que nos brindó al dirigir esta tesina.

A mi esposa y a mi hija que me dieron ánimo y fuerzas.

A mi madre, que en paz descansa, y que desde el cielo me ha guiado por el buen camino.

A mi Tía Nena que ha sido como mi segunda madre, le doy las gracias por su apoyo moral y económico.

Doy Gracias a Dios por haberme dado la firmeza y fuerza espirituales.

INDICE

INTRODUCCION E HISTORIA	1
LA GLUCOSA Y SU IMPORTANCIA	3
INSULINA Y SU FUNCION METABOLICA	5
FACTORES GENETICOS EN LA ETIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS	10
PERSONA CON ALTO RIESGO DE CONTRAER LA DIABETES MELLITUS	12
CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS	13
EL USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II	15
<i>a) Clasificación de las hipoglucemias. Signos y Sintomas.</i>	
<i>b) Efectos farmacológicos sobre las anomalías metabólicas.</i>	
<i>c) Hipoglucemiantes orales.</i>	
MANEJO DENTAL DEL PACIENTE DIABETICO	25
<i>a) En el momento operatorio.</i>	
<i>b) Acciones preventivas.</i>	
<i>c) Tratamiento de urgencia.</i>	
DIABETES Y CIRUGIA	31
<i>a) Recomendaciones preoperatorias para pacientes diabéticos controlados con hipoglucemiantes orales.</i>	
METODOS PARA LA DETERMINACION DE LA GLUCOSA EN LA SANGRE Y LA ORINA	33
CONCLUSIONES	36

INTRODUCCION E HISTORIA

La diabetes y sus complicaciones constituyen la tercera causa de muerte precedida sólo por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Cerca del 5% de la población pueden tener diabetes, incidencia que aumenta cada año. Los efectos directos e indirectos de la diabetes en la economía son enormes, los seres humanos que vengan hoy al mundo tendrá la posibilidad de un veinte por ciento de desarrollar dicha enfermedad.

La diabetes mellitus es una enfermedad conocida desde la antigüedad. La primera descripción de sus síntomas se encuentra en el papiro de Ebers (Egipto) que data del año 1500 A.C. en el siglo II D.C. Arateo de Capadecia la denominó diabetes, palabra griega que significa "comer a través de un sifón" "La diabetes" -escribe- es "un extraño mal que consiste en que la carne y los huesos fluyen juntos por la orina". Esta es una descripción imaginativa de los más notables síntomas de la diabetes: un gran flujo de orina acompañada por una sed extrema y gran apetito que sin embargo resultan en el desgaste de músculos y grasa y que a menudo termina en coma o muerte. En el siglo VI los médicos hindúes se dieron cuenta que la orina de los diabéticos tiene sabor dulce. Pero hasta el siglo XVIII el sabor dulce de la orina no se identificó como glucosa añadiéndose la palabra mellitus "sabor a miel".

Uno de los principales acontecimientos en la historia de la comprensión de la patología de la diabetes ocurrió en 1889, cuando Oscar Minkowski y el Barón Joseph Von Merig, trabajando en Estrasburgo intentaron ver si el páncreas era esencial para la vida. Mediante un cuidadoso procedimiento quirúrgico consiguieron extirpar totalmente páncreas de perros. Se dice y posiblemente se trate de una

historia, que al día siguiente el cuidador del laboratorio se dió cuenta de que la orina de los perros atraía a las moscas, que acudieron en tropel. Sea como fuere Minkowski y Von Merig analizaron la orina y encontraron en ella altos niveles de glucosa. Este descubrimiento implicaba que el páncreas secretaba una substancia capaz de regular el metabolismo de la glucosa.(4)

LA FARMACOLOGIA DEL METABOLISMO DE LOS HPOGLUCEMIANTES

La farmacología del metabolismo de los carbohidratos corresponde a dos tipos de agentes:

A) Drogas hipoglucemiantes que se aplican esencialmente en la hiperglucemia como tratamiento sustitutivo comprende: insulina y las drogas hipoglucemiantes sintéticas también denominadas agentes hipoglucemiantes orales debido a que son activas por vía oral, a diferencia con la insulina que sólo es por vía parenteral.

B) Drogas hiperglucemiantes que se aplican esencialmente en la hipoglucemia. Comprende: las aminos simpaticomiméticas o adrenérgicas; especialmente las catecolaminas, sobre todo la adrenalina, el glucagón hormona hiperglucemiante del páncreas que aunque se ha aislado y purificado no ha entrado ampliamente en la práctica médica.(7)

LA GLUCOSA Y SU IMPORTANCIA

ORIGEN Y QUIMICA

La glucosa o dextrosa es un azúcar, monosacárido que se obtiene por hidrólisis ácida del almidón de maíz. Está ampliamente distribuida en la naturaleza, especialmente en vegetales y constituye el azúcar existente en la sangre.

ACCION FISIOLOGICA.

La glucosa constituye un alimento de primer orden; como todos los hidratos de carbono tiene la propiedad de disminuir el catabolismo protéico por lo que produce un ahorro de proteínas, de manera que el balance hidrogenado se mantiene con menos cantidad de las mismas por día. La administración de glucosa u otros carbohidratos suprime la cetosis (en la diabetes es necesaria la aplicación de la insulina) teniendo acción anticetógena. La glucosa es la única fuente de energía del sistema nervioso central y ayuda a corregir rápidamente a la hipoglucemia.

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

ABSORCION por la vía bucal la glucosa se absorbe rápidamente en el intestino delgado, por un mecanismo de transporte activo y no por difusión simple.

Por vía rectal parte de la glucosa es destruída por fermentación bacteriana; en soluciones diluídas, la absorción no es muy extensa, mientras que las concentraciones excesivas son irritantes por lo que esta vía no es utilizada.

Por la vía subcutánea la glucosa es bien absorbida (difusión), pero no se emplea sola; porque es irritante aún en solución isotónica.

Injectada debe agregársele cloruro de sodio a la glucosa para reposición de los electrolitos del líquido extracelular.

DESTINO Y EXCRECION

Una vez absorbida la glucosa es almacenada como glucógeno en el hígado y los músculos, esta es oxidada en los tejidos a dióxido de carbono y agua y es convertida en grasa y almacenada en los depósitos grasos. Cuando la glucemia alcanza el 170 mg/100 ml. parte de la glucosa es excretada por el riñón, para regularizar la glucemia por un mecanismo perfecto.(7)

INSULINA Y SU FUNCION METABOLICA

ANTECEDENTES

La insulina es la hormona hipoglucemiante del páncreas, descubierta por Banting y Best, producida por las células beta de los islotes de Langerhans.

La insulina químicamente es una proteína y es destruida por enzimas proteolíticas como la pepsina y la quimiotripsina, por lo que es inactiva si se administra por vía bucal (destrucción en el tracto digestivo), y debe administrarse por vía parenteral.

La insulina está constituida por aminoácidos que forman dos cadenas polipeptídicas, la cadena B o glicólica (posee el aminoácido glicina en un extremo) y la cadena A o fenilalanílica (posee el aminoácido fenilalanina en un extremo).

ACCION FARMACOLOGICA

Acciones metabólicas: la acción fundamental de la insulina es provocar un descenso de la glucemia tanto en animales o humanos diabéticos (hipoinsulinismo):

a) *Metabolismo de los hidratos de carbono:* en el diabético la formación de glucógeno en el hígado y el músculo está disminuida, así como el consumo de glucosa por los tejidos y su conversión en grasa; también existe un aumento de formación de glucosa a partir del glucógeno hepático.

b) *Metabolismo de los lípidos:* al restaurarse el metabolismo hidrocarbonado se detiene la lipólisis en el tejido adiposo, la movilización de la grasa y la formación excesiva de cuerpos cetónicos que existen en el organismo diabético la acción anticetogena

desaparece pues la hiperlipemia, disminuye la cetonemia y la cetonuria desaparece.

c) *Metabolismo de las proteínas:* en el organismo diabético existe una gluconeogénesis hepática exagerada o sea, una formación aumentada de glucosa a partir de los aminoácidos que por excesivo catabolismo existe junto con la disminución de la síntesis protéica, que lleva a un balance negativo de nitrógeno, todo lo que se corrige con la administración de insulina, debiendo señalarse el aumento de la síntesis protéica sobre todo en músculo.

MECANISMO DE ACCION DE LA INSULINA

Su mecanismo de acción es doble:

a) Facilita la entrada de la glucosa a la célula del tejido muscular y adiposo, no del hígado por aumento de la permeabilidad de la membrana celular para la misma, lo que aporta el sustrato para su metabolismo.

b) Tiene acción activadora o inhibidora sobre enzimas que intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono, pero también de las grasas y proteínas.

DIFERENCIA DE ACCION DE PREPARADOS DE INSULINA

Exclusivamente se diferencian en la rapidez y duración de acción, lo que está en relación con la mayor ó menor solubilidad que, a su vez, condiciona la absorción por vía parenteral. Así las insulinas más solubles son las de acción rápida y corta. Mientras que las insolubles son de acción lenta y prolongada.(7)

TIEMPOS DE ACCION DE DISTINTOS TIPOS DE INSULINA

Insulinas de accion corta.

a) *Insulina zinc cristalina*, de efecto más rápido y menos duradero (alrededor de 6 hrs.).

b) *Insulina zinc amorfa (semilenta)*, actúa alrededor de 12 hrs.).

Insulinas de acción intermedia.

a) *Insulina isofánica*, una mezcla de insulina e insulina zinc en proporción dos a uno posee la misma rapidez y duración de acción (alrededor de 20 hrs.).

b) *Insulina zinc (lenta)* de igual duración.

Insulinas de acción prolongada.

a) *Insulina zinc protamina* (30 horas de duración).

b) *Insulina zinc cristalizada (ultralenta)* es el preparado de mayor duración de efectos (36 hrs.).

Otras acciones farmacológicas involucran a los sistemas cardiovascular y digestivo.

a) *Sistema cardiovascular.*

Corazón. La insulina es un estimulante cardiaco en los animales y en el hombre; si se produce hipoglucemia la descarga de adrenalina provoca taquicardia y aumento en la fuerza de la contracción del corazón.

En los pacientes con lesiones coronarias la insulina puede precipitar un ataque anginoso así como puede provocar alteraciones electrocardiográficas de isquemia coronaria, depresión del segmento ST y de la onda T debido a la hipoglucemia; y la descarga de adrenalina es capaz de producir paroxismo en enfermos anginosos.

b) *Sistema Digestivo.*

En los estudios realizados se ha observado que la inyección de insulina estimula la secreción gástrica, con obtención de un jugo rico en ácido clorhídrico y pepsina, coincidente con la hipoglucemia que se produce. Si se administra insulina y glucosa a la vez, la hipersecreción se suprime con la administración de atropina o con la vagotomía débil en el hombre y se debe a la estimulación vagal de origen central, probablemente hipotalámica producida por el descenso de la glucemia. Por el mismo mecanismo se produce también estimulación del tono y de las contracciones del estómago, lo que es abolido también por la atropina.

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

ABSORCION: Por vía bucal la insulina es destruida por las enzimas del tracto gastrointestinal (pépsina, quimotripsina).

Por vía subcutánea, siendo la más utilizada, la insulina es absorbida perfectamente, pero la velocidad de absorción depende de la solubilidad de la insulina utilizada. La insulina no modificada y la insulina zinc cristalina son solubles, se absorben velozmente y sus efectos son rápidos y de poca duración. La insulina zinc protámicica es insoluble, al inyectarse en suspensión acuosa, se disuelve muy lentamente en el lugar de la inyección (se libera la insulina por proteólisis, se absorbe de manera que su efecto es lento y prolongado. La insulina isofánica y la insulina de zinc (lenta) en suspensión, son de absorción y acción intermedia.

La insulina en la sangre, una vez absorbida circula por el torrente sanguíneo en dos formas: en forma libre y en forma combinada con las globulinas del plasma.

DESTINO Y EXCRECION

Desde la sangre la insulina pasa por los tejidos donde actúa fijándose especialmente en el músculo, hígado, riñón y tejido adiposo. En el organismo, especialmene en el hígado y riñón, la insulina es degradada por una enzima denominada insulinasa que es igual a la glutatationinsulina transhidrogenasa.(7)

FACTORES GENETICOS EN LA ETIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID) es la forma más frecuente de diabetes y se caracteriza clínicamente por los siguientes rasgos: alta frecuencia familiar, aparición clínica relativamente tardía por lo general en la edad adulta, asociación estadística con obesidad e hipertensión arterial, respuesta en la mayor parte de los casos a tratamientos exclusivamente dietéticos, también casi siempre suele haber respuesta positiva a los hipoglucemiantes orales.

A diferencia de la diabetes dependiente de insulina, en la DMNID aún no es posible un esquema unitario que considere todos los hechos conocidos para explicar el desarrollo de la enfermedad.(11).

La participación de factores genéticos en la patología de la DMNID parece indudable a juzgar por las marcadas diferencias raciales y étnicas en su prevalencia, por el alto grado de concordancia en gemelos monocigóticos y por la evidente agregación familiar de la enfermedad. Sin embargo, la búsqueda de genes específicos para la DMNID ha sido infructuosa a pesar de que hubo distintos candidatos a genes diabéticos. En particular se busca la relación con diversos genes que codifican proteínas y que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos, tales como el gen de la insulina, del receptor de insulina, de las proteínas transportadoras de glucosa o las que se encuentran en fragmentos de DNA cercanos al gen de insulina.

La búsqueda de estos genes reproduce la controversia en torno a cuál es el trastorno inicial que participa en la patogenia de la enfermedad en la que predominan dos corrientes: un defecto en la síntesis y secreción de insulina y un defecto en su acción a nivel celular.

Quienes proponen que el problema inicial es una resistencia a la insulina de las células se encaminan a la búsqueda de factores genéticos en relación con este defecto, mientras otros investigan los argumentos genéticos de la deficiente secreción.

El gen de la Insulina fué uno de los primeros genes clonados; se encuentra en brazo corto del cromosoma II y contiene tres exones y dos intrones. Se expresa en los islotes a través de la molécula de RNA mensajero para producir pre-proinsulina en el retículo endoplasmático rugoso. Los mecanismos implicados en la regulación de la expresión de este gen aún no se conocen del todo y su relación con la genética de la DMNID es todavía especulativa.

El receptor de insulina se conoce ya con cierto detalle y además varios síndromes genéticos relacionados con la resistencia a la insulina por deficiencias estructurales o funcionales del receptor. Aunque en la DMNID la resistencia a la insulina es un hallazgo característico, no se ha demostrado un gen de resistencia a la insulina, ni consistentemente una alteración estructural del receptor que se transmita de manera hereditaria. La resistencia a la insulina tiene una alta incidencia familiar entre los indios Pima, población de muy alto riesgo para DMNID más aún la distribución de la resistencia a la insulina de estos indios Pima tiene una curva que sugiere un modo autosómico de herencia. Otra población de alto riesgo de DMNID son los estadounidenses de ascendencia mexicana, en los que se encontró una alta frecuencia de un alelo C relacionado con el receptor de insulina al igual que los indios Pima.

En cuanto a los aspectos genéticos de la secreción de insulina tampoco es mucho lo que se sabe: sin embargo se ha demostrado que los familiares de los pacientes con DMNID tienen una anomalía en el patrón de secreción pulsátil de insulina.(5)

PERSONAS CON ALTO RIESGO DE CONTRAER LA DIABETES MELLITUS

Las llamadas "clases de riesgo estadístico" incluyen a los gemelos monocigóticos de pacientes con DMNID, a los familiares de primer grado de pacientes con DMNID, las madres de neonatos con más de cuatro kilogramos de peso y los miembros de grupos raciales o étnicos con alta prevalencia de diabetes. En los individuos de alto riesgo suele existir una alteración en la secreción de insulina y resistencia a la insulina sin hipoglucemia en ayunas. Algunos autores concluyen que aún en ausencia de intolerancia a la glucosa, los familiares en primer grado de los pacientes con DMNID tienen trastornos del metabolismo de glucosa.

Otras características de estado prediabético puede ser la hiperinsulinemia que caracteriza la resistencia a la insulina y que se observa en los obesos, los hipertensos esenciales, algunos pacientes con hipoglucemia reactiva y en ciertos estados fisiológicos como la senectud y el embarazo.

Muchos de estos signos, especialmente los de las encías, son muy semejantes a los que se encuentran en otras enfermedades generales y por eso es difícil diferenciarlos. El diagnóstico final de diabetes mellitus se hace mediante pruebas de laboratorio de sangre y orina.

Las disestesias del tipo de disgeusia, piroestomatitis en la boca del paciente son secundarias, xerostomía, mala nutrición y neuropatía periférica en boca.(5)

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS (DMNID)

Tipo I Insulinodependiente (IDDM)	Diabetes juvenil
	Diabetes de inicio juvenil
	Diabetes que tiende a cetosis
	Diabetes inestable
Tipo II No Insulinodependiente (NIDDM)	D. de inicio en vida adulta
	D. de inicio en vida madura
	D. de tipo maduro (MOD)
	D. resistente a la cetosis
	D. de los jóvenes tipo inicio
	D. en la vida madura (MODY)
D. secundaria	

COMPARACION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I Y II

TIPO I

EDAD DE INICIO más a menudo en la lactancia, pero puede ocurrir durante la vida adulta.

SINTOMAS polidipsia, polifagia y poliuria.

ETIOLOGIA genética, viral y autoinmune.

INSULINA PLASMATICA de insuficiente a inexistente.

GLUCAGON PLASMATICO alto, se puede suprimir.

COMPLICACION AGUDA cetoacidosis.

TRATAMIENTO CON INSULINA esencial.

TRATAMIENTO DIETETICO conservar el peso ideal en relación con la estatura, prevenir la hipoglucemia, conservar un adecuado control de la glucemia, prevenir la hiperlipidemia.

EJERCICIO es importante en el tratamiento diario.

TIPO II

EDAD DE INICIO con frecuencia después de los 40 años pero puede ocurrir en niños.

CONFORMACION CORPORAL por lo regular obesa.

SINTOMAS puede ser asintomático o sintomático.

ETIOLOGIA obesidad, genética, receptores de insulina.

COMPLICACION AGUDA coma hiperosmolar.

TRATAMIENTO CON INSULINA algunos lo requieren.

TRATAMIENTO DIETETICO reducir el peso, conservar control adecuado de la glucocemia, prevenir la hiperlipidemia.

EJERCICIO necesario para reducción de peso. (8)

EL USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO II

A la hipoglucemia se le puede clasificar sobre la base de la cinética de la glucosa, mecanismos patógenos o grupo de enfermedades. A la hipoglucemia se le divide en posabsortiva y posprandial.

La hipoglucemia posabsortiva o en ayunas puede deberse a hiperinsulinismo endógeno (incluso a tumores pancreáticos de las células beta o de células no beta), deficiencias hormonales u otros trastornos, como la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y la inanición en adultos o trastornos específicos de la lactancia y niñez.

En casos raros puede ocurrir hipoglucemia posprandial o reactiva por defectos enzimáticos congénitos, después de una gastrectomía y con muy poca frecuencia, como trastornos ideopáticos.

I. HIPOGLUCEMIA POSABSORTIVA (EN AYUNAS)

A. Por drogas

1. Insulina (exógena)
2. Sulfonilureas
3. Alcohol
4. Otras

B. Hiperinsulinismo endógeno

1. Trastornos de las células beta pancreáticas:
 - a. Tumor (insulinoma), adenoma solitario, carcinoma, adenoma múltiple y microadenomatosis

- b. Sin tumor.
- 2. Secretación de células beta pancreáticas.
- 3. Hipoglucemia autoinmune:
 - a. Anticuerpos contra la insulina.
 - b. Anticuerpos contra el receptor de la insulina.
- 4. Secreción ectópica de insulina.
- C. Tumores de células no beta*
 - 1. Mesenquimático.
 - 2. Epiteliales.
 - 3. Otros.
- D. Deficiencias hormonales*
 - 1. Cortisol.
 - 2. Hormona de crecimiento.
 - 3. Glucagon y adrenalina.
 - 4. Otras.
- E. Trastornos varios*
 - 1. Inanición.
 - 2. Enfermedad hepática.
 - 3. Enfermedad renal
 - 4. Insuficiencia cardíaca.
 - 5. Sepsis.
- F. Hipoglucemias de la lactancia y la niñez.*
 - 1. Hipoglucemias neonatales.
 - 2. Deficiencia congénita de enzimas glucogénicas.
 - 3. Hipoglucemia cetósica de la niñez.

II. HIPOGLUCEMIA POSPRANDIAL (REACTIVA)

A. Deliciencias congénitas de enzimas del metabolismo de los carbohidratos.

1. Galactosemia.
2. Intolerancia hereditaria a la fructuosa.

B. Hipoglucemia alimenticia.

C. Hipoglucemia posprandial ideopática (funcional).(9)

a). CLASIFICACION DE LAS HIPOGLUCEMIAS SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas pueden dividirse en trastornos nerviosos, gastro-intestinales y cardiovasculares; y se deben tanto a la hipoglucemia como a la descarga de adrenalina compensadora que se produce durante la misma.

Las manifestaciones nerviosas consisten en debilidad muscular, ansiedad, irritabilidad, violencia (semejante a la de la intoxicación alcohólica), cefalea, vértigos, nistagmo, ataxia, disartria, diplopia, parálisis transitorias, monoplajias y afasia; ya avanzada la enfermedad hay trastornos mentales graves con desorientación y delirio, convulsiones epilépticas, que pueden llevar a la muerte.

Los síntomas gastrointestinales son: sensación de hambre y de "vacío" en el estómago, náusea y rara vez vómito.

Los trastornos cardiovasculares consisten en taquicardia, palpitaciones, extrasistolia, elevación tensional, dolor anginoso en los pacientes con enfermedad coronaria, palidez o rubicundez, sensación de frío y sudoración profusa. Estas manifestaciones son de aparición más brusca y frecuente con las insulinas de acción corta que con las defectos prolongados.(1).

b). EFECTOS FARMACOLOGICOS SOBRE LAS ANORMALIDADES METABOLICAS

La anormalidades metabólicas propias de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina se conocen bien:

Un defecto en la secreción pancreática de insulina para el nivel de glucosa, pero normal de otros secretagogos, como glucagón, aminoácidos, secretina.

Un incremento de la secreción hepática de glucosa, fundamental en el desarrollo de la hiperglucemia de ayuno.

Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos sobre todo músculo y grasa.

Hasta el momento no es posible identificar el trastorno metabólico o genético inicial en el desarrollo de la DMNID, sin embargo una manifestación temprana de la enfermedad es la resistencia a la insulina. Mientras se compensen adecuadamente los requerimientos de insulina no aparecerá hiperglucemia, no obstante en forma paulatina se pierde su primera fase de secreción, existe un trastorno glucosensor y se incrementa la resistencia a la insulina.

La obesidad que en forma significativa se agrega en los pacientes con DMNID es por sí sola causa de resistencia a la insulina.

Existen razones para aceptar que la hiperglucemia lleva a un círculo vicioso de disminución en la secreción y efectividad de la insulina, este es un sólido argumento para tratar de normalizar la concentración de glucosa en forma temprana: el manejo inicial consistirá en restricción calórica y ejercicio regular, si con estas medidas no se logre un control adecuado en un promedio de seis a ocho semanas, se indica el tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes oral o insulina.

c). HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Los hipoglucemiantes orales se dividen en dos grupos: las sulfonilureas y las biguanidas.

SULFONILUREAS

El uso clínico de estos fármacos se inició a mediados de los años cincuenta: 10 años después existían cuatro compuestos que se conocen como de primera generación (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida). En los últimos años aparecieron medicamentos de esta familia mucho más potentes y se conocen como de segunda generación (Glibenclamida, Gliclazida y Glipizida). El grupo $\text{R}_1\text{SO}_2\text{NHCONH R}_2$ es una estructura común en todas las sulfonilureas.

MECANISMOS DE ACCION

Reducen los niveles de glucosa al aumentar la sensibilidad de la célula beta a la hiperglucemia y en forma secundaria incrementando la secreción de insulina. Si el tratamiento se prolonga por días o semanas, las cuantificaciones de insulina disminuyen al nivel inicial, a pesar de mantener la glucosa dentro de límites normales.

EFEECTO CRONICO

Aumenta la sensibilidad de los receptores de membrana a la insulina y favorecen su actividad de segundo mensajero.

Inhiben la producción hepática de glucosa al disminuir la gluconeogénesis y la cetogénesis e incrementar la glucólisis y la fructuosa 2,6 difosfato.

Ejercen acción mimética sobre otras hormonas gastrointestinales de efectos similares a la insulina.

Los HGO de segunda generación tienen un efecto hipoglucemiante 25 a 100 veces mayor que los de primera generación: sin embargo, se parecen mucho en cuanto a la efectividad para disminuir los niveles de glucosa.

Se absorben bien por el tracto gastrointestinal y alcanzan un nivel plasmático adecuado al cabo de 2 a 4 hrs. Se unen en forma extensa a las proteínas plasmáticas y un buen número de medicamentos los pueden desplazar, algunos de los cuales trastornan el metabolismo de la glucosa.

En su paso por el hígado generalmente se convierten en compuestos inactivos a excepción de la acetohexamida que se activa. Los metabolitos se eliminan por orina y heces.

Las sulfonilureas difieren en su vida media, metabolismo, unión a proteínas, metabolitos activos, excreción y efectos secundarios.

La elección de uno u otro fármaco dependerá del caso individual y del conocimiento de estas diferencias ya que todas pueden ser convincentes, efectivas y seguras si se eligen con criterio, en general se recomienda utilizar el medicamento con el que más experiencia se tenga.

Las sulfonilureas constituyen las drogas más empleadas y son en realidad sulfononamidas modificadas, siendo las principales:

Primera generación:

TOLBUTAMIDA Es el HGO de acción más corta, menos potente y tiene efectos secundarios importantes, se une a proteínas plasmáticas en un 98% y se metaboliza en el hígado a hidroxitolbutamida para eliminarse 50% por vía renal.

Su acción efectiva es de 6 a 10 hrs. lo que debe darse dos ó más veces por día. La dosis máxima que se recomienda es de 2 grs.

ACETOHEXAMIDA Nunca se utilizó en México y cedió su lugar a medicamentos más potentes y menos tóxicos.

TOLAZAMIDA Su metabolismo es similar al de la tolbutamida se absorbe con lentitud por lo que la duración de su acción es mayor y puede ser efectiva con una sola administración diaria. Ya no existe en México.

CLORPROPAMIDA Es de acción prolongada la cual puede llegar a 72 hrs. El 95% del fármaco se une a proteínas, excretándose sin modificación por vía renal en un 20%, debe administrarse una vez al día y la dosis máxima que se recomienda es de 750 mg. Es el medicamento con más efectos secundarios como hipoglucemia acentuada, ó efecto antabuse. No está indicado en pacientes con reserva renal disminuída.

Segunda generación
GLIBENCLAMIDA La mitad se excreta por heces, su absorción es lenta y en algunos casos inefectiva para controlar la hiperglucemia. En muchos países es el medicamento de mayor uso. La duración de su acción es de 24 hrs. y puede administrarse en una sola dosis. Esta no debe ser mayor de 20 mgs.

GLICLAZIDA Tiene similitud en su metabolismo con la

glibenclamida pero su vida media es más corta, por esa razón la dosis deberá fraccionarse y no superar los 240 mgs. en 24 hrs.

GLIPIZIDA De reciente reincorporación al mercado mexicano es junto con la glibenclamida la que mayor potencia ha demostrado. Se absorbe con rapidez mejorando la hipoglucemia posprandial. Su límite de acción es hasta 24 hrs. por lo que puede administrarse en una sola dosis que no sobrepase los 20 mg.

BIGUANIDAS

Las biguanidas son medicamentos que no guardan ninguna relación química con las sulfonilureas, son efectivas en el control de la hiperglucemia del enfermo con DMNID obeso y no obeso y pueden utilizarse solas o en combinación con sulfonilureas e incluso con insulina. La reducción de la glucemia es de 15 a 45% según el criterio que se utilice. Su acción se evidencia desde el primer día de tratamiento.

No se unen a las proteínas plasmáticas, no requieren biotransformación, se eliminan por vía renal y 90% se excreta a las 12 hrs. siguientes: por lo general la dosis tiene que dividirse.

En 1977 se retiraron del mercado de Estados Unidos por la aparición de acidosis láctica. Sin embargo se siguen utilizando en Europa, Canadá y en México, en donde se consiguen diversos preparados, tanto solas como en combinación con sulfonilureas de primera y segunda generación.

Las drogas sintéticas básicas derivadas de las biguanidas son::

- FENFORMINA** Se oxida en el organismo parcialmente, y la droga y su metabolito se excreta en la orina, su vida media es de 7 hrs. y se emplean cápsulas de acción sostenida su duración es de 14 hrs.
- BUFORMINA** No se metaboliza y se excreta en la orina como tal.
- METAMORFINA** Se metaboliza pero no se conoce su biotransformación, son drogas de acción fugaz y requieren la administración de preparados de acción prolongada para poder realizar sólo una toma al día.(7)

MANEJO DENTAL DE PACIENTES DIABETICOS

En el paciente diabético deben evitarse infecciones agudas o crónicas en cualquier parte del cuerpo, pues se aumentan los niveles de glucemia.

En este punto juega un papel muy importante el cirujano dentista que a través de sus acciones curativas o preventivas puede eliminar y mantener libre de focos infecciosos al paciente.

En estudios realizados en pacientes adultos solicitantes de servicio dental en la Universidad del Bajío se encontró a la diabetes mellitus como la tercera enfermedad sistemática con mayor prevalencia, 2.7% fué el porcentaje encontrado en este grupo.

La diabetes juvenil afecta al 10% de todos los diabéticos mientras que el otro 90% son diabéticos adultos. La diabetes juvenil comienza generalmente antes de los 25 años. Son pacientes delgados tanto antes como después de iniciarse la enfermedad. Por lo general existen antecedentes familiares, tiene un comienzo rápido con pérdida de peso, es un padecimiento inestable. En esta fase existe ausencia total de insulina por lo tanto el uso de insulina exógena es lo más indicado; y las secuelas más frecuentes son la cetoacidosis y los efectos cardiovasculares y renales.

La diabetes del adulto o de la madurez comúnmente se inicia después de los 40 años. El paciente suele ser obeso antes de iniciada la enfermedad, sin embargo, se controla mejor que la forma juvenil y las complicaciones son menos severas o bien se presentan lentamente, siendo la más frecuente el síndrome vascular. El tratamiento de estos pacientes está generalmente sujeto a dietas e hipoglucemias generales.

Existen varios procedimientos que deben seguirse para valorar al diabético cuando acude al consultorio dental. Si no se encuentran datos que pongan en peligro al paciente, entonces se puede tratar odontológicamente.

La mayoría de los diabéticos reciben instrucciones de sus médicos para que verifiquen diariamente si su orina contiene azúcar. Hay varios tipos sencillos para hacerlo y pueden consistir en sumergir una tira de papel o indicador en la orina de un individuo, esta tira de papel adoptará varios colores dependiendo de si la orina tiene o no azúcar o si la tiene en cantidad moderada o abundante.

Los diabéticos se vuelven a veces apáticos para verificar diariamente su orina, debido a que han seguido las instrucciones por largo tiempo y han encontrado que ha sido normal, luego comienzan a omitir estas indicaciones un día, dos días y luego quizá una semana.

Si el paciente no ha verificado su orina y si al valorarlo en el consultorio dental, esta ha sido anormal, no se le dará tratamiento.

En todos los consultorios debe tenerse indicadores para prueba de manera que el paciente pueda hacerse la prueba en el consultorio, si después de practicar ésta, la orina es normal, entonces se prosigue con la consulta.

Si el paciente encontró su orina normal, entonces se le interroga en qué forma se le ésta controlando su padecimiento. Si está siendo controlado sólo con dieta, entonces se puede proseguir con el tratamiento dental. Si está siendo controlado con agentes hipoglucemiantes orales o insulina, hay que asegurarse de que ha tomado su medicación habitual para ese día. Si no lo ha hecho, no se le dará tratamiento. Se sabe que una visita al consultorio dental es una situación que provoca tensión que produce que la médula suprarrenal

libere epinefrina a la sangre. Además muchos de los anestésicos utilizados en el consultorio dental también contienen epinefrina o adrenalina en diversas concentraciones. Una de las propiedades de la adrenalina es producir la transformación del glucógeno en glucosa. Es básicamente un antagonista de la insulina; por lo tanto el individuo que acude al consultorio si no está tomando su medicación, la cantidad de adrenalina circulante puede ser suficiente para ocasionar coma diabético.

Es muy importante que el Cirujano Dentista tenga cuidado de observar los signos bucales de la diabetes; ya que puede ser quien note algunas de estas manifestaciones bucales y remita al paciente con el médico para confirmar el diagnóstico de diabetes.

El paciente diabético presenta xerostomía como consecuencia de una deshidratación secundaria al aumento de secreción urinaria. La xerostomía en sí misma es una condición desagradable que afecta la adecuada lubricación de las mucosas, lo cual puede hacerlos irritables y el paciente aquejar el síndrome de "boca seca". La ausencia de saliva trae implicaciones como el aumento de susceptibilidad y estomatitis infecciosa (de origen micótico). La saliva también es un vehículo para las papilas gustativas. Lo que puede ocasionar estado de desgeusia y contribuir con ello a cambios en la calidad y cantidad de la dieta lo que puede afectar local y sistemáticamente.

La susceptibilidad a la enfermedad parodontal es otra consecuencia bien documentada en los pacientes diabéticos. Con respecto a ello bien se conoce la capacidad de reparación disminuida de los diabéticos, los procesos reparativos posoperatorios quirúrgicos pueden ser más lentos e imperfectos lo que secundariamente predispone a un mayor riesgo infeccioso. Clínicamente se observa una marcada

destrucción del hueso alveolar, movilidad dental, formación de bolsas y frecuentemente aparición de absesos paradontales múltiples.

Otro de los cambios bucales observados en los diabéticos es el aliento cetónico, mismo que se asocia a un estado de cetosis metabólico leve o severa. La macroglosia con indentaciones en el borde de la lengua es un signo que junto con la aparición de absesos paradontales y el aumento de la movilidad dental en ausencia de carga funcional, puede estar asociado a diabetes química o latente, lo cual pone en excelente posición al dentista para hacer diagnóstico temprano de esta entidad metabólica.(10)

Las manifestaciones bucales de la diabetes pueden variar desde relativamente simples en el diabético bien controlado hasta graves en el no controlado y pueden consistir en:

- 1) Gingivitis con dolor.
- 2) Destrucción notable del hueso que sostiene los dientes. Lo cual produce movilidad y migración dentaria.
- 3) Xerostomía (sequedad de la boca).
- 4) Ulceraciones en la mucosa bucal.
- 5) Pulpitis, en la cual el diente afectado puede no estar cariado, se cree que es debido a la inflamación de la arteria que irriga al diente.
- 6) Cicatrización retardada, debido a la circulación deficiente por la esclerosis arterial.
- 7) Aliento con olor a acetona en diabético no controlado.

Las disestesias del tipo de disgeusia, piroestomatitis en la boca del paciente son secundarias a la xerostomía, la mala nutrición y la neuropatía periférica en boca.

Muchos de estos signos, especialmente los de las encías, son muy

semejantes a los que se encuentran en otras enfermedades generales y por eso es difícil diferenciarlos. El diagnóstico final de diabetes mellitus se hace mediante pruebas de laboratorio de sangre y orina.(2)

a) En el momento operatorio.

Un paciente diabético controlado, no requiere de consideraciones especiales respecto a la duración de la consulta o tipo de procedimiento dental cotidiano y puede ser manejado como otros pacientes aparentemente sanos. Pero cuando las citas sean planeadas para extracciones, cirugía bucal o cirugía parodontal, es indispensable tener cifras de glucosa, el juicio y la experiencia clínica determinarán la pertenencia con éxito de la intervención.

Se debe recordar al paciente que su esquema de alimentación y terapia antidiabética no deben ser alteradas, si las intervenciones operatorias limitan la capacidad masticatoria del paciente deben ser incluidos suplementos alimenticios líquidos. Se debe tener cuidado de que las citas de atención dental no interfieran con el horario alimenticio del paciente. Las citas por la mañana son preferibles a las citas vespertinas o nocturnas, para no abusar del cansancio físico del paciente en las horas posteriores del día.

El cuidado posoperatorio típico debe ser el instruir al paciente para que reporte inmediatamente cualquier alteración evolutiva. Los apósitos quirúrgicos deben evitarse ya que interfieren con la cicatrización, aumentan la respuesta inflamatoria y retienen desechos alimenticios y bacterias que pueden infectar las heridas quirúrgicas.

b) Acciones preventivas.

Un paciente diabético debe como norma mantenerse libre de sepsis de cualquier origen, el dentista es el encargado de eliminar y controlar los focos infecciosos bucales locales.

Los programas preventivos bucales deben enfatizarse en el paciente diabético durante su tratamiento dental y, de manera permanente, después del mismo es necesario que el dentista además de resolver los problemas de caries, endodoncia y de estos problemas estomatológicos como: xerostomía, estomatitis infecciosa y disestesias; remita al paciente a especialistas capacitados para resolver otros problemas.

c) Tratamiento de urgencia.

Las urgencias dentales en los pacientes diabéticos deben ser atendidas inmediatamente sin importar las cifras de glucosa presente, siempre y cuando el paciente no dé muestras de cetosis metabólica, situación en la cual es preferible hacer prescripciones medicamentosas y remitir a estos pacientes a un control médico inmediato. Esta situación puede ocurrir con cierta frecuencia en la interconsulta hospitalaria. Aunque en estos casos el drenado de absesos pulpares y parodontales puede intentarse.

La razón de intentar la atención inmediata de pacientes diabéticos con estados bucodentales agudos, es que el dolor, la infección y la respuesta física a estos, pueden incrementar las cifras de glicemia que puede llevar a descomposición en el manejo diabético y cetosis metabólica.

En los casos en que las urgencias sean solucionadas por medio de extracciones, drenaje o pulpectomía ó pulpotomía, el uso de antibióticos y analgésicos (acetaminofen) como complemento curativo están indicados.(3)

DIABETES Y CIRUGIA

En la evaluación preoperatoria del paciente diabético debe incluir una valoración del sistema cardiovascular, de la función renal y de los sistemas inmunitario, nutricional y metabólico. Ya que toda intervención quirúrgica implica la probabilidad de que se presenten complicaciones y la identificación oportuna de algunos síntomas permite precedir la magnitud de aquellas.

Conforme se utilizan procedimientos de análisis más precisos, de las diversas variables fisiológicas, el estudio preoperatorio de los pacientes alcanza niveles de complejidad cada vez mayores. No obstante, en la mayoría de los casos es innecesario recurrir a procedimientos complejos o costosos. Una preocupación primordial en los pacientes diabéticos que se van a operar es la conservación del metabolismo. La hiperglucemia se asocia con alteraciones en la cicatrización de las heridas con aumento del riesgo de infección.

Otros factores de desequilibrio son el propio estrés preoperatorio, algunos tipos de anestésicos, transgresiones dietéticas o medicamentosas, además de infecciones agudas o crónicas, que se deben resolver antes del acto quirúrgico. Puede ser necesario realizar exámenes complementarios que apoyan o refuten las hipótesis clínicas.

Es muy importante indagar sobre la función renal, ya que existe relación entre esta y las complicaciones o secuelas de la diabetes. Este trastorno puede condicionar hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipertensión arterial y síndrome urémico. Además se deben adecuar los fármacos de acuerdo con los niveles séricos de creatinina. En caso de síndrome urémico se indica la hemodiálisis preoperatoria. Las principales causas de muerte entre pacientes quirúrgicos diabéticos son:

el infarto al miocardio, los accidentes vasculares cerebrales y las complicaciones isquémicas en las extremidades inferiores.(5)

**RECOMENDACIONES PREOPERATORIAS EN PACIENTES
DIABETICOS CONTROLADOS CON HIPOGLUCEMIANTES
ORALES**

1. Suspender los hipoglucemiantes orales 24 hrs. antes de la operación (en caso de controlarse con clorpropramida, suspenderla 48 hrs. antes).
2. Continuar el control de la glucemia con Dextroxtix o glucosurias aplicando insulina de acción rápida. Se deberá buscar que el paciente tenga y conserve un control aceptable de la glucemia.
3. En el posoperatorio inmediato se continuará el control de la hiperglucemia con insulina de acción rápida cada 4 hrs. de acuerdo con los requerimientos que el paciente tenga.
4. En cuanto tolere la vía cubal deberán reinstalarse los hipoglucemiantes.
5. En todo el periodo preoperatorio deberá vigilarse la frecuencia cardíaca la tensión arterial, los electrolitos séricos y la función renal.

METODOS PARA LA DETERMINACION DE GLUCOSA EN SANGRE Y ORINA

Existen diferentes métodos físicos, que se pueden utilizar en el consultorio dental para la determinación de glucosa en sangre y orina:

- | | | |
|--------------------------|-----------|-----------------|
| a) Sangre: Haemo glukost | b) Orina: | 1) Cobur 8 Test |
| 2) Destrotix | | 2) Clinitest |
| | | 3) Gluco-cinta |

DETERMINACION DE VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE:

1. Haemo-glukotest (tiras reactivas)

La determinación de la glucosa con haemo glukotest se basa en la reacción de la glucosa oxidosa-peroxidasa y un sistema especial de Indicadores que permiten diferenciar valores bajos, intermedios y altos diferenciándose así en la interpretación cromática.

La etiqueta cromática de comparación abarca un rango correspondiente a los siguientes valores: 60, 120, 180, 240, 400 y 800 mg. de glucosa en 100 ml. de sangre.

Cuando el color desarrollado no coincide exactamente con los valores cromáticos de la escala, se puede interpolar e interpretar con valores comprendidos entre uno y otro valor tipo de la escala.

En nivel de glucosa en ayunas normalmente está comprendido entre 70 y 100 mg. de glucosa en 100 ml. de sangre, lo cual corresponde en la práctica utilizando Haemo-glukotest a un valor de reacción entre 60 y 120 mg. en 100 ml. de sangre.

2. Destrostix (tiras reactivas).

Consiste en una tira de material transparente con un cuadrito absorbente adherido a un extremo impregnado con reactivos para la determinación aproximada de glucosa en sangre, con carácter semicuantitativo.

Los colores desarrollados de la reacción enzimática varían desde tonos claros de gris, pasando por el azul, hasta el azul oscuro.

DETERMINACION DE VALORES DE GLUCOSA EN ORINA

1. Combu 8 Test (tiras reactivas).

No registra la insignificante cantidad de glucosa (fisiología) existente en la orina. Sólo contenidos de glucosa mayores de 30 mg/100 ml. producen un cambio cromático de ocre a diferentes tonalidades de café.

La lectura al cabo de 60 segundos permite una mayor clasificación del valor cromático. Las graduaciones de color en la etiqueta corresponden aproximadamente a los siguientes valores de concentración:

- (+) 100 mg/100 ml.
- (++) 300 mg/100 ml.
- (+++) 1000 mg/100 ml. de glucosa en orina

Los valores alterados de la glucosa en orina pueden producirse no sólo en caso de diabetes mellitus, sino también en caso de Diabetes Renal, durante el embarazo y después de comidas ricas en hidratos de carbono y después de pruebas de tolerancia a la glucosa.

La prueba de glucosa es independiente del valor del pH de la orina y no heces perturbada por cuerpos cetónicos.

2. Gluco-Cinta (cinta reactiva).

La gluco-cinta (cinta medio-reactivo para la determinación de glucosa en orina) consiste en tiras de papel reactivo especialmente impregnado para determinar de modo rápido, específico y conveniente, la presencia de glucosa en orina.

La reacción con gluco-cinta es cualitativa.

3. Clinitest (tabletas reactivas).

Son tabletas que al disolverse en la orina determinan cualitativamente el contenido de glucosa en la orina.

Como sucede con otras pruebas de laboratorio, la decisión diagnóstica o terapéutica no deberá basarse en el resultado obtenido, sino en la integración de la Historia Clínica, el examen físico y los resultados de laboratorio.(3)

CONCLUSION

La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por la elevada cantidad de glucosa en la sangre, debido a una falla en la producción de insulina. No es curable pero sí controlable.

Es una enfermedad que si no se controla adecuadamente provoca complicaciones que pueden ser mortales. Es una enfermedad que en la mayoría de los casos es heredada de padres a hijos.

Por lo tanto la odontología es de vital importancia en el tratamiento de la hipoglucemia por sus complicaciones en el organismo del paciente.

El éxito de la continuidad del auto control del paciente hipoglucémico traerá como consecuencia un mejor tratamiento dental y un beneficio general de su salud.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MANUEL, De Santiago., *Diabetes Mellitus. En la práctica médica Tomo II* Editorial Ela, 1992,pág. 439-452.
- (2) DRURY M.I., *Diabetes Mellitus*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1991, pág. 83-97.
- (3) Dr. José Luis Herrera Rombo. *Diabetes Mellitus, Bases Patogénicas, clínicas y terapéuticas*, Editorial Científico médica 1981, pág. 123-130.
- (4) Figmerola Daniel., *Diabetes*, Segunda Edición, Editorial Salvat Editores, S.A. 1990, pág. 93-94.
- (5) Dr. Islas Andrade Sergio, Lifshitz Guinzberg Alberto, *Diabetes Mellitus* 1993, Primera Edición 1993, Nueva Editorial Interamericana, pág. 67-257.
- (6) Stanley L. Robbins, Mod. R.S. Cotran *Patología estructural y funcional*, Tercera Edición, 1987 Editorial Interamericana, pág. 1970-1971.
- (7) Litter M. *Compendio de Farmacología*, cuarta edición 1988. Editorial El Ateneo, pág. 425-444.
- (8) Williams Foster Daniel y colaboradores. *Endocrinología*, Séptima Edición año 1989, Editorial Médica Panamericana, pág. 1426-1450.
- (9) Louis F. Rose D.D.S., M.D., Donald Kaye, M.D., *Medicina Interna en Odontología Tomo II* 1992, Editorial Salvat pág. 1379-1401.

(10) Stephen Cohen, Richard C. Burns *Los Caminos de la pulpa*, cuarta edición, año 1988 Editorial Médica Panamericana, pág. 88.

(11) Glickman, Fermina. Carranza, Jr., Dr. Odont. *Periodontología clínica*, Séptima Edición 1990. Editorial Interamericana, pág. 481-621.