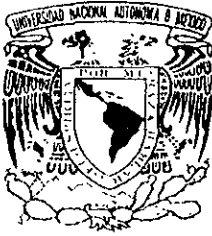


73
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA FARMACOTERÁPIA
EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS”**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:**

MARÍA CRISTINA SANTILLÁN SÁNCHEZ

ASESOR: QFB CECILA HERNÁNDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

266381



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilan, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria"

"Revisión Bibliográfica de la Farmacoterapia en los Pacientes Diabéticos"

que presenta la pasante: María Cristina Santillán Sánchez,
con número de cuenta: 8127820-6 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 12 de Junio de 19 98

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy

IV Q.F.B. Cecilia Hernández Barba

INDICE

	Pag.
1. INTRODUCCION	1
2. JUSTIFICACIÓN	3
3. OBJETIVO	4
4. GENERALIDADES	5
4.1. EL PANCREAS	5
4.2.1. Clasificación de la Enfermedad	9
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES	13
5.1. Insulina	13
5.1.2 Biosíntesis y metabolismo	15
5.1.3 Función y Efecto de la Insulina	17
5.1.4 Deficiencia de la Insulina	18
5.1.5 Farmacodinamia	19
5.1.6 Farmacocinética	20
5.1.7 Reglas Generales para el Uso de la Insulina	23
5.1.8 Diferentes Preparaciones de Insulina	23
5.1.9 Dosificación de Insulina	26
5.1.9.1 Prescripción de la Insulina	26
5.2 HIPOGLUCEMIANTES ORALES	28
5.2.1 Sulfonilureas	29
5.2.1.1 Metabolismo de las Sulfonilureas	31
5.2.1.2 Modo y Mecanismo de Acción	33
5.2.1.3 Farmacodinamia	34
5.2.1.4 Farmacocinética	35
5.2.1.5 Toxicidad	35
5.2.1.6 Usos Clínicos	36
5.2.1.7 Reacciones Adversas	37
5.2.2 BIGUANIDAS	38

5.2.2.1 Mecanismo de Acción Hipoglucemiante del Fenformin	40
6. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	42
6.1 La Dieta	43
6.1.1 Factores que Condicionan la Prescripción	43
6.1.2 Medidas Generales para la Prescripción Dietetica en el Enfermo Diabético	44
6.1.3 Prescripción de la Dieta por Raciones	47
6.2 Complicaciones Bucales	51
6.3 El Pie del Paciente Diabético	51
6.3.1 Cuidado de los Pies en el Paciente Diabético	52
7. METODOS DE DIAGNOSTICO DE LA DIABETES	54
7.1 Glucemia	54
7.2 Glucosuria	56
6.1 La Dieta	43
8. DISCUSIÓN	57
9. CONCLUSIONES	59
10. BIBLIOGRAFÍA	60

1. INTRODUCCIÓN

Diabetes, deriva del griego que significa SIFÓN, y está asociada con la copiosa producción de orina en los individuos que padecen esta enfermedad (6). El término **Diabetes Mellitus** (del griego miel), está relacionado con el grupo de desórdenes endocrinos asociados con la mala funcionalidad del **páncreas**, provocando como consecuencia de diversas y severas etiologías (11).

Como desorden metabólico, la Diabetes Mellitus se caracteriza por una elevación de los niveles de glucosa en la sangre y la presencia de este hidrato de carbono en la orina; procesos ocasionados por una alteración del catabolismo de proteínas y grasas. Llamada también Diabetes sacarina o Diabetes Vera, es una enfermedad muy compleja y de muy alta incidencia a nivel mundial, ya que existen alrededor de 150 millones de diabéticos. México no es la excepción, el problema es muy grave y va en aumento, por lo menos el 6% de la población adulta padece diabetes, así lo señalan especialistas de diferentes partes del mundo (24).

La Diabetes Mellitus en México se presenta de manera similar que en Estados Unidos de Norteamérica, salvo que allá es más frecuente la diabetes juvenil. En México se inicia entre los 20 y los 40 años, donde el 25% de los pacientes con diabetes estable desarrollarán a la larga daño renal, a diferencia del 10% o menos en Estados Unidos (23).

Respecto a los síntomas más comunes de la Diabetes Mellitus, se encuentran: boca seca, orinar con mayor frecuencia y cantidad así como

somnolencia, principalmente después de la comida; en ocasiones se presentan infecciones bacterianas o por hongos. Posteriormente, toda vez que el padecimiento está en su plenitud, surgen mucho más síntomas, como visión borrosa, debilidad y falta de elasticidad en la piel. Algunos síntomas típicos de las complicaciones de la diabetes, son el "ardor" en los miembros inferiores o sensación de hormigueo. (23).

En la Diabetes Mellitus no se puede hablar de predominio de sexo, ya que en diversos estudios la diferencia entre ambos es mínima. Por lo que respecta a la diabetes congénita, la prevalencia es muy rara, y en la mayoría de los casos sólo se trata de una hiperglucemia transitoria del recién nacido donde suben un poco los niveles de glucosa, pero también en un tiempo muy breve, siendo fenómenos extraordinariamente raros (27).

Es indudable que los factores hereditarios constituyen el terreno propicio para que el padecimiento se presente, pero también existen los factores ambientales o extrínsecos (costumbres de alimentación, falsa imagen de salud en la obesidad, situaciones de estrés emocional y físico, tendencia menor al ejercicio por los hábitos de la vida moderna, etc.); y factores intrínsecos (penetración del gen transmisor; tendencia a las infecciones, trastornos endocrinológicos asociados, etc.) que favorecen su aplicación clínica. (18).

Por otro lado, es de singular importancia recordar que la sintomatología previa a la enfermedad no se ha definido con precisión por ser multifactorial; además, existen estudios que señalan que el paciente puede pasar por un período hasta de siete años sin diagnóstico y enterarse de su enfermedad cuando va a ver al médico por otro padecimiento (26).

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, es múltiple el arsenal terapéutico con el que se cuenta para el control de la diabetes, asimismo ya existen algunas revisiones y recomendaciones muy importantes relacionadas con el paciente diabético (3; 9;10); luego entonces, surge la necesidad de realizar un breve bosquejo de los tratamientos indicados por parte del médico, para que de esta forma pueda proyectar una prescripción adecuada y óptima. Si bien es cierto que los aspectos fisiológicos y etiopatogénicos, así como su diagnóstico y complicaciones son de vital importancia para el mejor manejo del paciente diabético, un adecuado **tratamiento** , es sin lugar a duda , herramienta fundamental para preservar el estado de salud óptima en el individuo. A raíz de las consideraciones anteriores, en-el presente trabajo se pretende cumplir con el siguiente:

4. GENERALIDADES.

4.1. EL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula muy importante y de gran volúmen situada en la parte alta del abdomen y bajo el estómago ; la cabeza de éste órgano se halla colocada en la concavidad del duodeno , su cuerpo extendido hacia el bazo, que la cola llega a tocar **fig. 1** (13).

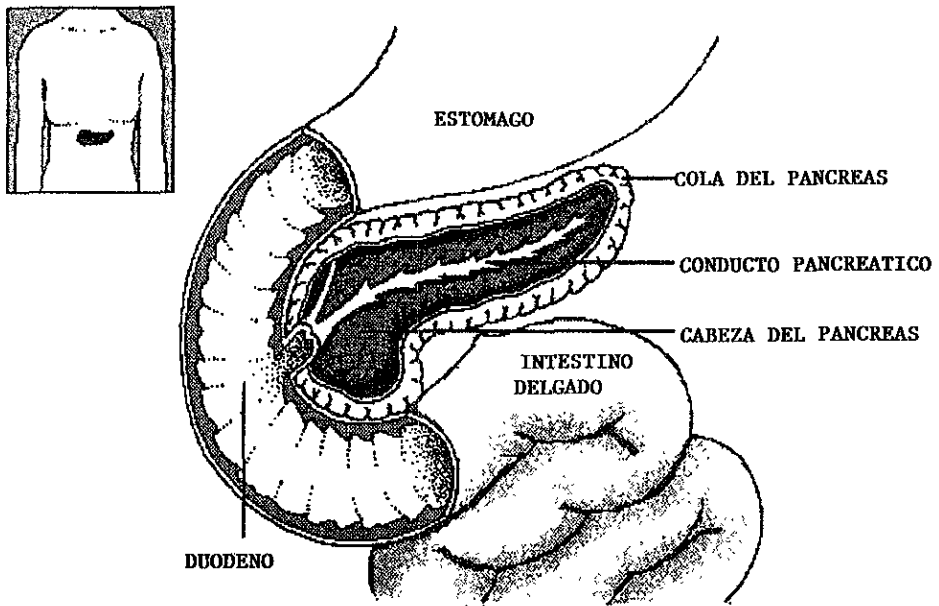


Fig. 1.

Se considera una glándula mixta por realizar funciones tanto exocrinas como endocrinas (6) . Como función exócrina, el páncreas secreta enzimas digestivas muy importantes como tripsina y quimotripsina , lipasa pancreática, amilasa pancreática , ribonucleasa y desoxirribonucleasa . Como glándula endocrina, secreta las hormonas **insulina** y **glucagon** , que son secretadas por células que forman pequeños racimos o **islotos** , dispersos por todo el páncreas . Estos islotos, descritos originalmente por el histólogo alemán Paul Langerhans, se denominan en su honor Islotes de Langerhans. **Fig. 2.**

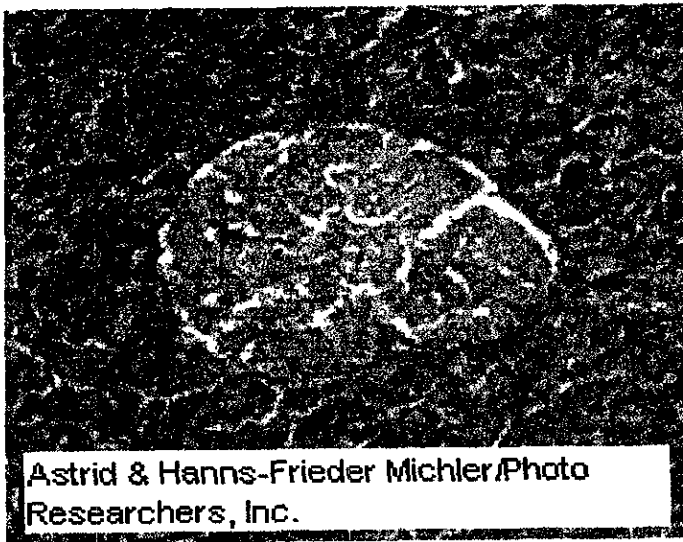


Fig. 2

hay alrededor de un millón de tales islotos en el páncreas humano ; están constituidos por células denominadas alfa y beta , las primeras secretan el glucagon; las células beta la insulina . Ambas hormonas actúan de manera

antagónica en la conservación de la homeostasia, relacionada con el mantenimiento de la concentración de glucosa en la sangre **fig. 3** (29).

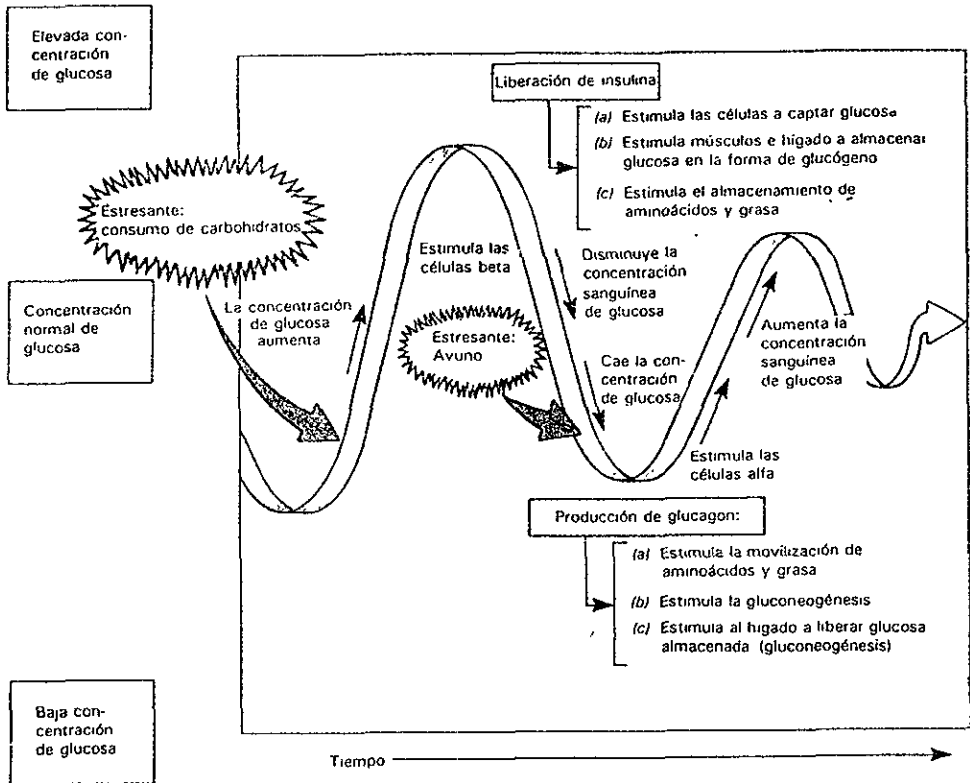


Fig. 3.

4.2 DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus es el principal trastorno relacionado con las hormonas pancreáticas; alteración metabólica genética caracterizada por la falta (absoluta o relativa) de insulina . La glucosa y los ácidos grasos libres , son las fuentes primarias e inmediatas de energía para el cuerpo ; en la diabetes sacarina, no solo se perturba gravemente el metabolismo de los hidratos de carbono, sino que simultáneamente está perturbada la síntesis de ácidos grasos . El diabético por sus necesidades energéticas tiene que confiar en el metabolismo de lípidos almacenados o dietéticos ; por lo tanto produce cantidades excesivas de acetil-Co-A y cuerpos cetónicos (ácidos acetoacéticos , ácido betahidroxiacético y acetona). La consecuencia es acetosis y acidosis , y para neutralizar y eliminar ácidos orgánicos se pierde potasio y sodio . Parte del acetil-Co-A acumulado se desvía provocando una síntesis excesiva de colesterol . Por lo tanto, la hipercolesteronemia es un signo manifiesto de diabetes sacarina , misma que se asocia con la grave consecuencia de la aterosclerosis acelerada. Procesos anabólicos, como la síntesis de glucógeno , proteínas y triglicéridos están disminuidos , mientras que se catabolizan proteínas y glucógeno para gluconeogénesis y como fuentes de energía . El trastorno del metabolismo de carbohidratos grasas y proteínas finalmente afecta todas las glándulas endocrinas, principalmente hipófisis anterior y suprarrenales. La hormona del crecimiento (GH) , es necesaria para movilizar los triglicéridos almacenados , pero los ácidos grasos liberados actúan como inhibidores de la insulina. Los esteroides suprarrenales (C) intervienen en la gluconeogénesis (12).

4.2.1 Clasificación de la enfermedad

El estado diabético varía mucho en amplitud de expresiones clínicas según la edad del comienzo, gravedad del defecto bioquímico, manifestaciones clínicas ritmo de progresión, y respuesta a la terapéutica. De hecho el genotipo básico puede no ser el mismo en todos los pacientes, y puede haber multiplicidad de factores (25).

Dentro del espectro de fenotipos claramente establecidos se observan dos formas de la enfermedad:

1) La diabetes insulino dependiente, denominada TIPO I (y antes conocida como diabetes de inicio juvenil), a menudo se desarrolla durante la adolescencia. En la Diabetes Tipo I hay un notable decremento en el número de células beta pancreáticas, lo que da por resultado deficiencia de insulina (29). Actualmente se piensa que la Diabetes Tipo I, es una enfermedad autoinmunitaria en la cual las células beta son marcadas por anticuerpos para su destrucción. Este trastorno puede ser causado por la combinación de predisposición genética y posiblemente un virus. Los pacientes con diabetes ven reducidas sus esperanzas de vida por el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, como resultado del trastorno en el metabolismo de los lípidos (28). La hiperlipidemia en esta condición, depende del grado de control glucémico. En la cetoacidosis diabética la dislipidemia más frecuente es la hipertrigliceridemia, con niveles de triglicéridos usualmente mayores a los 500 mg/dl (7). Otras sintomatologías asociadas a la Diabetes Mellitus insulino dependiente (D M I D), son la poliuria, la polidipsia y polifagia. El incremento en el volumen de orina (poliuria), se debe a la diuresis osmótica que resulta del incremento en la concentración de glucosa (hiperglucemia) y

posteriormente los cuerpos cetónicos también en la orina. La necesidad imperiosa y urgente de ingerir grandes cantidades de líquido (polidipsia o potomanía) y el aumento exagerado de la sensación de hambre (polifagia), son respuestas fisiológicas compensatorias a la pérdida de fluidos y a la incapacidad de utilizar los nutrientes (29).

2) La Diabetes no insulino dependiente (DMNID), que a menudo se denomina TIPO II (antes se le conocía como diabetes de inicio en la madurez), se desarrolla gradualmente por lo común en personas con peso excesivo de más de 30 años de edad , siendo más del 90% de los casos de este tipo de diabetes .

En muchos pacientes con Diabetes Tipo II , los islotes pancreáticos secretan insulina suficiente, pero los receptores de las células blanco no pueden unirse a ella (resistencia a la insulina). La presencia de insulina circulante y la habilidad de las sulfonilureas para estimular la liberación de la hormona, son un buen indicador de la DMNID. Debido a que sólo una pequeña cantidad de insulina se necesita para evitar la formación de cuerpos cetónicos, los diabéticos de tipo II rara vez desarrollan cetosis . En algunos casos de DMNID, las concentraciones de insulina son más altas de la normal. La aparente paradoja de hiperglucemia a pesar de la insulina elevada , se explica por el hecho de que las células blanco son relativamente insensibles a la hormona (7).

Tanto en la diabetes Tipo I y Tipo II no existe una edad arbitraria que las divida pero pueden separarse netamente por una diferencia en la función de la célula insular (25) . De alguna manera existen características clínicas que diferencian a los tipos de diabetes, I y II , **Cuadro A. (18)**

Por otro lado, cabe mencionar que la diabetes INSÍPIDA, traduce una lesión del lóbulo posterior de la hipófisis: se manifiesta por una sed intensa y orina

muy abundante, pero que no contiene azúcar. La diabetes insípida resulta de una deficiencia de la hormona antidiurética (vasopresina), una hormona necesaria para la reabsorción del agua en el riñón a nivel del túbulo colector de la nefrona **fig.4**

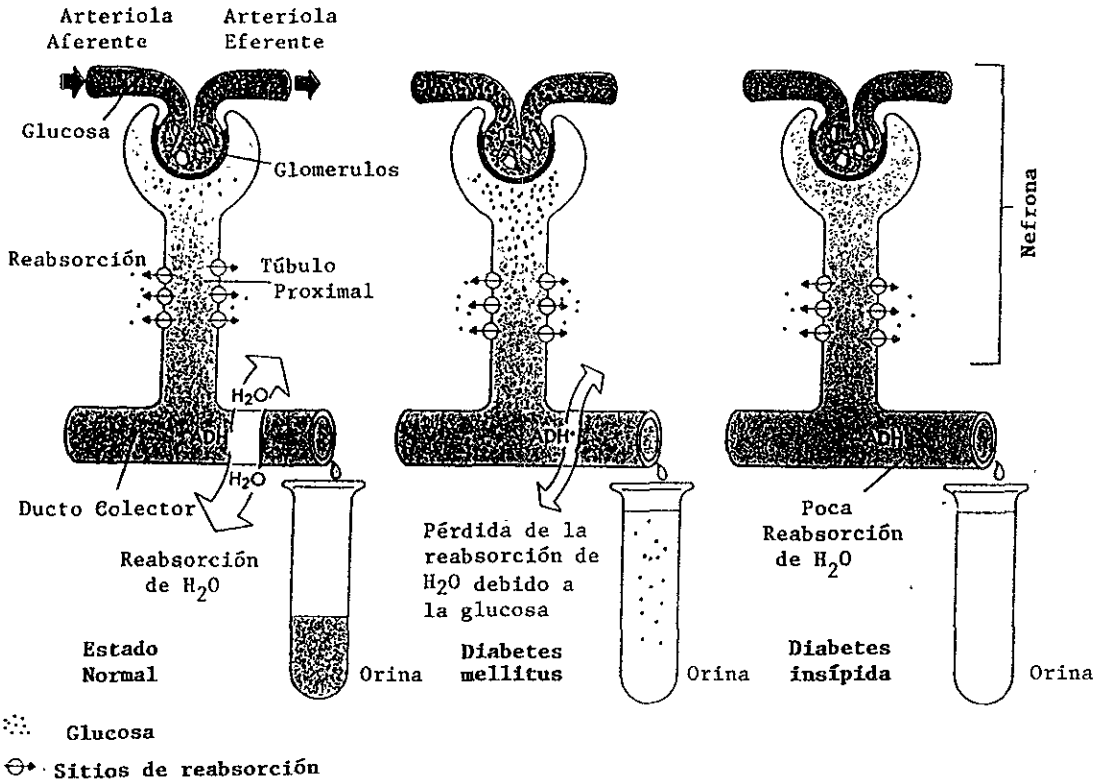


Fig. 4

La persona que carezca de esta hormona, puede producir litros de orina insípida cada día (30).

Cuadro A
Principales diferencias clínicas entre diabetes de tipo I y tipo II.

Características clínicas	Tipo I	Tipo II
Porcentaje de los diabéticos	5 %	Más del 85 %
Historia familiar de DM	Frecuente	Menos frecuente
Edad de inicio	Antes de 15 años	40 años o más
Peso corporal	Normal a delgado	Obeso
Velocidad de inicio	Rápida	Lenta
Gravedad	Muy grave	Moderada
Tendencia a la cetosis	Muy frecuente	Ocasional
Control	Inestable	Estable
Dependencia de la insulina	Todos	Menos del 5 %
Sensibilidad a la insulina	Muy sensible	Poco sensible
Respuesta a hipoglucemiantes	Ninguna	Todos
Gravedad y frecuencia de las complicaciones	Alta	Menor
Secreción de insulina por el páncreas	Muy disminuida o nula	Normal o elevada
Velocidad de inicio	Rápida	Lenta

5. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES

La diabetes Mellitus es un grupo heterogéneo de trastornos hiperglucémicos. La hiperglucemia puede ser el resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina cuando existe un exceso relativo de glucagon. La elevación prolongada de la glucosa sanguínea de forma incontrolada conduce a la aparición de complicaciones que afectan la retina, el riñón, los nervios y los vasos sanguíneos (11).

Los medicamentos antidiabéticos suministran insulina exógena o estimulan la producción de insulina endógena en pacientes con diabetes Mellitus. La insulina endógena, producida por las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans, y la insulina comercial obtenida del páncreas bovino y porcino, bajan las concentraciones de glucosa. Los medicamentos antidiabéticos sintéticos (sulfonilureas), se administran por vía oral para estimular la secreción de insulina en pacientes con diabetes que tienen cierta actividad en sus células beta. Estos medicamentos sintéticos no tienen valor en pacientes cuyo tejido de células beta no es funcional. El glucagon, hormona normalmente producido por células alfa de los islotes pancreáticos, eleva las concentraciones sanguíneas de glucosa por estimulación de glucogenólisis. Por lo tanto, invierte la hipoglucemia inducida por insulina en pacientes con reservas glucogénicas hepáticas adecuadas. (28)

5.1 INSULINA.

5.1.1 Química.

La insulina es una proteína de peso molecular de 5700 Daltones, su estructura completa fue elucidada por Sanger entre los años 1945-55. La insulina consta de dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas por enlaces disulfuro **fig. 5;**

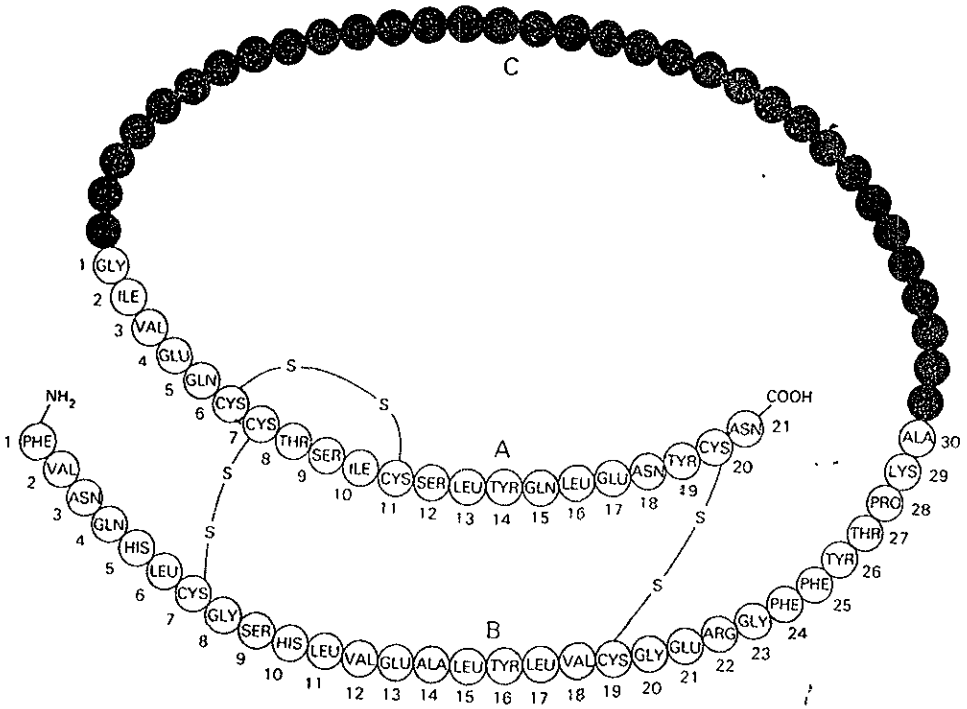


Fig. 5.

La cadena A tiene 21 aminoácidos y la cadena B tiene 30 de éstos residuos. Las secuencias de aminoácidos varían entre diferentes especies. Sin embargo, las insulinas obtenidas de bovino y cerdo difieren muy poco con respecto a la insulina humana y consecuentemente éstas insulinas tienen relativamente baja antigenicidad cuando son administradas al hombre. La insulina fue sintetizada por primera vez por Katsoyannis en 1964.

La insulina se puede extraer para fines farmacéuticos, usualmente se obtiene del páncreas de ternera o de cerdo. Cuando se purifica cristaliza en

presencia de zinc como un polvo blanco e inodoro insoluble a pH neutro, pero soluble en ácidos o álcalis minerales diluidos .

Las modificaciones estructurales que se han encontrado que destruyen la actividad biológica incluyen la esterificación de los grupos carboxilo. la oxidación o reducción de los grupos disulfuro; la degradación por la quimotripsina, la pepsina o la papaína y la eliminación del grupo C terminal de la cadena A; la modificación de los grupos aminos libres o de los grupos oxidrilos alifáticos; y la reducción con tioglicolato y la eliminación de la alanina de C terminal de la cadena B. Aunque la proteólisis limitada con carboxipeptidasa o tripsina no destruye la actividad biológica de la molécula de insulina, la destrucción debida a la actividad proteolítica en el sistema digestivo impide su uso por la vía oral (5).

5.1.2 BIOSINTESIS Y METABOLISMO.

La insulina sintetizada por las células beta de los islotes pancreáticos y almacenada en gránulos intracelulares como parte de una cadena molecular sencilla más grande llamada **proinsulina** .

Durante el proceso biosintético, la proinsulina es convertida en insulina por desdoblamiento del polipéptido que conecta el grupo amino terminal de la cadena A al carboxilo terminal de la cadena B.

Durante el proceso de secreción los gránulos que contienen insulina se desplazan hacia la membrana celular. Las membranas parecen romperse liberando los gránulos al espacio extracelular (emeiocitosis) .

En el hombre, el páncreas almacena cerca de 10 mg de insulina. Se estima que aproximadamente 2 mg (50 unidades) son liberadas hacia la vena porta diariamente.

Normalmente, la liberación de insulina está controlada por la concentración de glucosa del plasma que perfunde a la glándula. La glucosa estimula directamente la liberación de la insulina almacenada en el transcurso de 30 a 60 segundos. Esta fase inicial de la secreción de insulina es bloqueada por el dinitrofenilo pero no por la puromicina, la cual inhibe la síntesis de insulina. Si los niveles de glucosa que perfunden la glándula permanecen elevados, la glucosa estimula también la síntesis de insulina. Se desconoce si la glucosa por sí misma o algún metabolito proporciona la señal para la secreción o síntesis. La estimulación de la secreción de insulina por la glucosa puede ser bloqueada por la manoheptulosa, glucosamina y 2-desoxiglucosa (21).

Algunos agentes como los aminoácidos, productos gastrointestinales y los ácidos grasos, pueden estimular la liberación de insulina pero sólo en presencia de glucosa. Esto sugiere un mecanismo que requiere más de un sitio de activación. La manosa (y la fructuosa en menor grado), también estimula la liberación de insulina, mientras que los azúcares no metabolizables (por ejemplo, la galactosa, ribosa y xilosa) no lo hacen.

Se conocen otros estímulos que afectan la tasa de secreción; es aumentada por los productos secretorios del sistema digestivo como la secretina, la pancreozimina y un factor semejante al glucagon, así, como por algunos de los agentes hipoglucemiantes orales. Es inhibida por la epinefrina y compuestos relacionados con la actividad alfa-adrenérgica por la activación de los receptores alfa adrenérgicos.

El bloqueo de los receptores alfa por la fentolamina es consecuencia de la estimulación y de la liberación de insulina por la epinefrina producto de la activación de los receptores beta adrenérgicos. La estimulación del vago aumenta la liberación de insulina. Otras hormonas como la hormona del crecimiento y los glucocorticoesteroides, aumentan también los niveles de insulina circulante en el animal íntacto. No obstante, esto puede que no sea un efecto directo sobre el páncreas (23).

5.1.3 FUNCION Y EFECTOS DE LA INSULINA

En general la insulina se considera un regulador muy importante de los procesos metabólicos porque, estimula el transporte y metabolismo de la glucosa, potencia la síntesis de glucógeno y estimula la lipogénesis que favorece el almacenamiento de combustible para obtener energía. Desempeña un papel clave en el metabolismo intermediario del músculo y el tejido adiposo y tiene efectos importantes en el hígado.

La insulina es captada por una amplia variedad de células , excepto por los eritrocitos y algunas porciones del encéfalo. Se une a los receptores de la membrana celular y ejerce muchos de sus efectos en ese sitio, pero también puede entrar en la célula y actuar sobre algunos procesos uniéndose a los receptores intracelulares. Los medios por los cuales la insulina unida a la membrana estimula los procesos intracelulares y el transporte en la membrana aún no se conocen.

En el músculo y en el tejido adiposo, la insulina incrementa la captación celular la aminoácidos, nucleótidos, glucosa y otros monosacáridos junto con los iones de potasio y fosfato.Efectos semejantes ocurren en el tejido conjuntivo y en los leucocito, pero no en el encéfalo, riñón ni en eritrocitos (21).

Estos efectos anabólicos parecen tener especial importancia durante el crecimiento fetal y la organogénesis, así como en la reparación y regeneración tisular.

5.1.4 DEFICIENCIA DE LA INSULINA

Cuando la insulina de que se dispone no es la adecuada, como ocurre en la diabetes insulino dependiente, y la captación de glucosa está muy disminuida, otras hormonas actúan para proporcionar fuentes alternativas de combustible. La epinefrina, el glucagon, la hormona del crecimiento y la hidrocortisona movilizan los ácidos grasos libres, que se convierten en cuerpos cetónicos en el hígado. Estos agentes también aceleran la gluconeogénesis en el hígado. Los problemas principales surgen cuando estos mecanismos contrarreguladores son inadecuados o producen grandes cantidades de metabolitos nocivos. Cuando no hay glucosa disponible, la mayor conversión de proteína en glucosa aumenta la urea y el amoníaco. El aumento de lipólisis conduce a una elevación de los ácidos grasos, a la formación de cetonas y a la aparición de una acidosis metabólica (11).

La deficiencia de insulina sucede más comúnmente en la *diabetes mellitus*. Pero puede seguir a la pancreatectomía o a la destrucción del órgano por pancreatitis o un tumor. Se puede inducir experimentalmente por sustancias como aloxan y se puede observar con la producción excesiva de glucosa (por ejemplo, en la terapéutica con glucocorticoides o en el síndrome

de Cushing), en cuyo caso la deficiencia es relativa a la necesidad más absoluta (21).

5.1.5 FARMACODINAMIA

La acción más importante de la insulina es provocar un descenso de la glucemia, tanto en pacientes diabéticos como en sujetos normales.

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; además existe un aumento en la formación de glucosa a partir del glucógeno hepático (glucogenólisis) y de las proteínas o sea la glucogénesis. La insulina facilita la utilización de la glucosa, la formación de glucógeno y la transformación de aquella en grasa (acción lipogénica), inhibe la glucogenólisis y la glucogénesis, y normaliza todos esos trastornos. En esta forma la glucemia desciende a lo normal, desaparece la glucosuria cuando aquélla llega por debajo del umbral renal (170 mg/dl), el cociente respiratorio aumenta y se normaliza (0.82).

Al restaurarse el metabolismo hidrocarbonado, se detiene la lipólisis en el tejido adiposo (adipocitos) y existe además una acción inhibitoria directa de la lipólisis por insulina. Se detiene asimismo la movilización de grasa y la formación excesiva de cuerpos cetónicos que existen en el diabético grave (acción anticetogena), disminuye la cetonuria, así como la acidosis. La reserva alcalina o bicarbonato plasmático y el pH sanguíneo arterial alcanzan sus valores normales, (16).

5.1.6 FARMACOCINÉTICA

Por vía oral la insulina se destruye y no se absorbe. Por vía subcutánea (la más comunmente utilizada), se absorbe perfectamente, pero la velocidad de absorción depende de la solubilidad de la insulina utilizada. La insulina no modificada zinc cristalina soluble, se absorbe rápidamente y sus efectos son inatantáneos y de poca duración. La insulina zinc protamina en cambio, siendo insoluble, al inyectarse en suspensión acuosa, se disuelve muy lentamente en el lugar de la aplicación y así se absorbe, de manera que sus efectos son lentos y prolongados. La insulina isófana y la insulina zinc (lenta), en suspension, son de absorción intermedias. **Cuadro B.**

Una vez absorbida, la insulina pasa al torrente sanguíneo, donde circula *al igual que la insulina endógena producida por el páncreas del individuo* en dos formas:

- a) De forma libre;
- b) La forma combinada con las globulinas beta y gamma del plasma.

Desde la sangre, la insulina pasa a los tejidos, especialmente músculo, hígado, riñón y tejido adiposo; el volúmen de distribución es de 0.1 l/Kg.

En el organismo, en todos los tejidos, pero esencialmente en el hígado y riñón, la insulina es degradada por una enzima denominada antes insulinasa que hoy se sabe que es idéntica a la glutatióninsulinatranshidrogenasa . El proceso consta de tres pasos:

- a) La enzima glutathionreductasa destruye los enlaces disulfuro del glutatión;
- b) La glutathioninsulinatranshidrogenasa cataliza la transferencia de hidrógeno del glutatión reducido a insulina, con ruptura de los puentes disulfuro entre las cadenas A y B y la liberación de éstas en su forma reducida, mientras que el glutatión es oxidado;
- c) Las cadenas A y B se degradan rápidamente por proteólisis. Todo este proceso lleva a la pérdida de la actividad farmacológica de la insulina. De esta forma, la mayor parte de la insulina inyectada por vía subcutánea se degrada y alrededor del 10 % se excreta en orina. Esta excreción se efectúa por filtración glomerular y secreción tubular.

Si se inyecta insulina por vía intravenosa (únicamente posible con la insulina cristalina, soluble), su acción es casi instantánea, pero su duración es muy fugaz (apenas dos horas), puesto que se excreta en la orina, mientras que si se inyecta por vía subcutánea, dicha duración de acción es de 6 a 8 horas. Si se emplean las insulinas de acción prolongada, debe suministrarse un 80 % de la dosis, dado que sus efectos son muy potentes. La biotransformación de la insulina es rápida y la vida media de alrededor de 20 minutos (vía subcutánea), (16).

Cuadro B.
Tiempo y Velocidad de acción de los distintos tipos de insulina

Clase de insulina	Tipo de insulina	Comienzo de acción (horas)	Acción máxima (horas)	Duración de acción (horas)
Acción corta	Insulina zinc cristalina (corriente)	½ a 1	2 - 4	6 - 8
	Insulina zinc amorfa (semilenta)	1 - 2	4 - 6	12 - 16
Acción intermedia	Insulina isofánica (NPH) e	1 - 3	8 - 12	18- 24
	Insulina zinc (lenta)			
Acción prolongada	Insulina zinc protamina	4 - 7	16 - 24	24 - 36
	Insulina zinc cristalizada (ultralenta)	5 - 8	20 - 26	30 - 40

5.1.7 REGLAS GENERALES PARA EL USO DE LA INSULINA:

1.- La insulina está indicada :

- a) Cuando el régimen dietético por sí sólo no es capaz de normalizar la glucemia y mantener al individuo en condiciones normales de peso y energía.
- b) Cuando no hay respuesta a los fármacos hipoglucemiantes.
- c) En estados de acidosis su uso es indispensable, en la diabetes juvenil, o diabetes "lábil", en la diabetes complicada con el embarazo, en el pre y postoperatorio, y cuando el diabético tiene enfermedades intercurrentes, principalmente infecciones, (21).

5.1.8 DIFERENTES PREPARACIONES DE INSULINA

a) *Insulina simple amorfa, cristalina o regular.*

Está indicada en los casos en que se desea un control rápido de la glucemia. Su efecto se inicia rápidamente, su máxima acción se registra entre 2 y 4 horas, y persiste en menor grado a las 6 horas. Se utiliza en los casos de:

- Acidosis y coma diabético.
- Infecciones agudas.
- Infecciones crónicas con fluctuaciones en las necesidades de insulina.
- Pre y postoperatorio
- Complemento de las insulinas de acción retardada.

b) *Insulina N.P.H.*

Contiene 0.50 mg de protamina por 100 unidades de insulina y está preparada a un pH de 7.2. Su efecto se inicia a las dos horas y su acción máxima se registra entre las 10 y 12 horas persistiendo aproximadamente las 24 horas. Durante su administración la dieta deberá dividirse en cuartos (1/4 - 2/4 -1/4) respectivamente en desayuno, comida y cena.

c) *insulina Z.N.*

Está preparada con la adición de pequeñas cantidades de zinc, 2 mg por 1000 unidades de insulina o glicina. Su efecto se inicia a las 4 horas; su acción máxima se registra entre 8 y 12 horas y se prolonga hasta las 20 horas. Tiene acción similar a la N.P.H. La dieta deberá distribuirse en forma similar.

d) *Insulina Lenta*

También contiene cantidades pequeñas de zinc, (2 mg por 1000 unidades de insulina) en amortiguador de acetatos. Se obtiene de la mezcla de 70 por ciento de ultralenta y 30 por ciento de semilenta. Su acción principia a las 4 horas, su máximo efecto es a las 8 horas y su acción dura 24 horas.

Estos dos últimos tipos de insulina muestran algunas ventajas:

- Su acción se inicia más o menos a las 24 horas y persiste durante 24 horas.
- No contiene proteínas extrañas (protamina) que puedan originar ocasionalmente reacciones de intolerancia y, además, como la

protamina es antagonista de la heparina, no debe ser utilizada en forma conjunta.

Estos tipos son convenientes para la clase de alimentación de México, ya que la comida más abundante, que es la del mediodía, concuerda con el máximo efecto hipoglucemiante y no requiere usualmente la administración de colación nocturna (4).

e) *Insulina protamina zinc*

Contiene 1.25 mg de protamina por cada 100 unidades de insulina. Su acción se inicia cada 8 horas después de su aplicación; su efecto máximo se realiza alrededor de las 16 horas, y su acción persiste más de 24 horas. Cuando se emplee este tipo de insulina, el contenido de hidratos de carbono de la dieta deberá ser repartido administrando $1/5$ del total en el desayuno, $2/5$ en la comida y $2/5$ en la cena. Se dará además una colación nocturna, puesto que su máximo efecto se presentara durante la noche.

f) *Ultralenta*

Similar a la insulina protamina zinc

- g) En casos especiales pueden utilizarse combinaciones de diferentes tipos de insulina como intermedia y rápida o intermedia y lenta (29).

5.1.9. Dosificación de Insulina

La insulina generalmente se administra SC . La única que puede administrarse IV , es la inyección de insulina (insulina simple). Esta vía debe usarse solamente para pacientes con cetoacidosis severa o coma diabético. La dosificación de la insulina siempre se expresa en unidades USP . Se establece la dosis y se vigilan la glucosa sanguínea y urinaria , así como las pruebas cetónicas .

La dosis es altamente individualizada además, ya que los requerimientos del paciente pueden cambiar de un momento a otro, se deben revisar las dosis a intervalos regulares. Es recomendable mantener hospitalizado al paciente hasta que se establezcan los requerimientos diarios de insulina y calorías (18).

5.1.9.1 Prescripción de la insulina

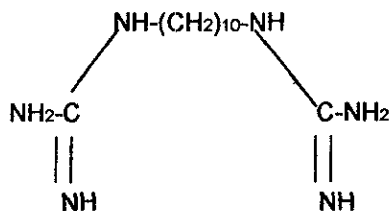
En los casos indicados se administrará la insulina observando las reglas siguientes.

- a) Cada paciente requiere un tipo determinado de insulina, pero se deben utilizar de preferencia las insulinas de acción intermedia por las razones expuestas anteriormente.
- b) Las insulinas de acción lenta se aconseja reservarlas para los diabéticos juveniles. Es conveniente prescribir una colación nocturna durante su uso.

- c) En pacientes de edad avanzada, desnutridos y con complicaciones vasculares avanzadas, debe evitarse la prescripción de insulinas lentas.
- d) Los resultados del tratamiento deben controlarse por medio de exámenes frecuentes de glucemia y glucosuria, lípidos totales y colesterol.
- e) El equilibrio del metabolismo de las grasas y la estabilidad del peso en límites ideales son índices de control tan importantes como la glucemia y la glucosuria.
- f) Los exámenes periódicos permiten realizar las modificaciones necesarias para alcanzar la dosis ideal de insulina.
- g) Aunque es muy difícil establecer reglas generales porque la dosis debe ser *individualizada*, se ha intentado sugerir el siguiente esquema: de 20 a 10 U, para diabéticos estables con glucemias inferiores a 250 mg.; 30 a 20 U, en los mismos casos con glucemias superiores a 250 mg; hasta 40 U, en pacientes lábiles con cifras superiores a 250 mg.
- h) Se considera preferible iniciar el tratamiento con las dosis altas para corregir rápidamente la sintomatología y detener el catabolismo proteico y graso. Esto permite reducir las dosis gradualmente, de acuerdo con los resultados diarios de glucosurias preprandiales. Este método tiene un efecto psicológico favorable, ya que la reducción de insulina es una causa de optimismo para el paciente (27).

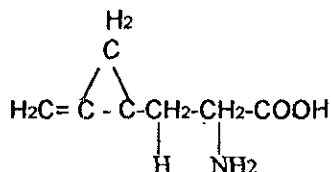
5.2 HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Una extensa variedad de compuestos son capaces de causar una reducción de la glucemia. Estos incluyen a las sulfonamidas, los salicilatos y diversas sustancias vegetales, así como otros compuestos. Un agente antidiabético oral muy importante es la TROGLITAZONA (CS-045) ya que puede reducir anormalidades del metabolismo de glucosa y lípidos en pacientes diabéticos. Aunque la insulina es un agente práctico y satisfactorio para el tratamiento de la diabetes, tiene la desventaja de requerir de la administración parenteral una o más veces al día. Continúa la búsqueda de un medio para controlar la hiperglucemia en la diabetes por el uso de preparaciones orales de insulina o agentes terapéuticos distintos de ella. Los primeros intentos para tratar a los pacientes con derivados de la guanidina *sintalina* e *hipoglicina*, **Figs. 6 y 7** (un derivado de una planta antillana) fueron un fracaso debido a la toxicidad de estos agentes. (23).



Sintalina A
(decametilendiguandina)

Fig. 6



Hipoglicina A
(Acido- α - amino- β -(2-metilenciclopropil) propiónico)

Fig. 7

5.2.1 SULFONILUREAS

La introducción de las sulfonilureas fue un avance importante en el tratamiento de la diabetes. Loubatières observó en 1942, que algunas sulfamidas, administradas a pacientes con fiebre tifoidea, producían síntomas y signos de hipoglucemia. Una amplia investigación estableció que ciertas sulfonilureas producen hipoglucemia en animales normales, pero no en los convertidos en diabéticos por administración de aloxano. Dado que casi todos los diabéticos tienen DMNID sin pérdida de células β , la búsqueda de hipogluceantes adicionales ha sido amplia. Los compuestos de segunda generación son más potentes, pero no proporcionan una mejoría importante de la eficacia o diferencias en el mecanismo de acción. Su principal ventaja es que amplían el espectro de opciones y algunos producen menos efectos secundarios. Además, algunos pacientes que no responden a las sulfonilureas de primera generación pueden hacerlo con sustancias más modernas.

Las sulfonilureas no afectan a la síntesis de insulina. Las células β contienen receptores de sulfonilurea que parecen estar relacionados con el canal de K^+ sensible a la ATPasa. La inhibición del flujo de K^+ conduce a la despolarización de la membrana de la célula β y abre los canales de Ca^{++} dependiente de voltaje. El aumento de la entrada de Ca^+ y la unión

intracelular a la calmodulina puede activar las cinasas implicadas en la exocitosis de los gránulos secretores **fig. 6.** (11)

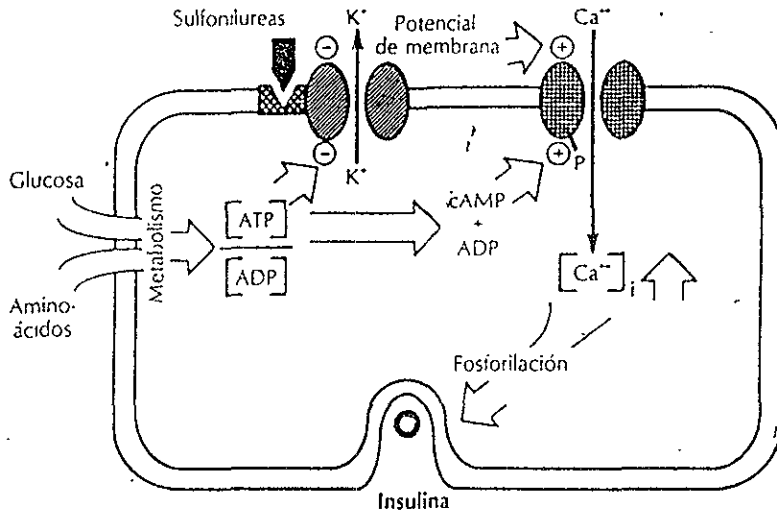


Fig. 6 Mecanismo propuesto para la acción de las sulfonilureas sobre la secreción de insulina, ADP, Adenosin Difosfato; cAMP, AMP ciclico

También se sabe que las sulfonilureas suprimen la secreción de glucagon al aumentar la secreción de insulina, un efecto que baja los niveles de glucosa; un ejemplo es el efecto de la *Tolbutamida* que suprime la secreción del glucagon en sujetos diabéticos no insulino dependientes (24).

No obstante las sulfonilureas están implicadas en el daño causado a pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, ya que el pre-tratamiento con

estos fármacos, parece que agrava el daño hipoxico al miocardio en el caso de oclusión coronaria (22).

5.2.1.1 Metabolismo de las Sulfonilureas

Las sulfonilureas son absorbidas pronta y completamente en el intestino después de su administración oral. Se distribuyen en todo el compartimiento del líquido extracelular. En el plasma están parcialmente unidas a las proteínas séricas. La tasa y medios de la degradación de estos medicamentos varían.

La **tolbutamida**, el medicamento de acción más corta, es fácilmente convertido en el hígado en hidroxí y carboxitolbutamida, las cuales son rápidamente excretadas por el riñón. Su vida media en el cuerpo es de 4 a 6 horas. La **carbutamida**, es acetilada en el hígado y excretada en la orina. Casi toda ella es eliminada del cuerpo en 36 horas. El efecto hipoglucemiante máximo sucede cerca de 5 horas.

La **acetoexamida** tiene una vida media muy corta en la circulación ($\frac{1}{2}$ - 2 horas). Sin embargo, es metabolizada a 1-hidroxihexamida, que es todavía más potente que su precursora. La vida media combinada de la acetoexamida y su compuesto reducido es de 5 a 7 horas, de manera que la acción del medicamento tiene un curso temporal más lento que el de la tolbutamida. También difiere de ésta en que cerca del 10 % de los metabolitos son excretados en la bilis y aparecen en las heces.

La **tolazamida** es más lentamente absorbida que las otras sulfonilureas y sus efectos sobre la glucemia no son aparentes durante varias horas. Su vida media es aproximadamente de 7 horas. Es metabolizada a *p*-carboxitolazamida, 4-hidroximetiltolazamida y otros compuestos, algunos de los cuales tienen potentes efectos hipoglucemiantes.

La vida media de la **cloropropamida** en la circulación es de 36 horas, de manera que sus efectos duran varios días. La mayor parte de este medicamento es lentamente excretado por el riñón sin alteración importante; se une a la albúmina del plasma y no se alcanza un nivel máximo sanguíneo hasta después de 4 días de tratamiento. Debido a que no se alcanza una meseta por algún tiempo, la dosis no debe aumentarse antes de 7 – 10 días de haber iniciado el tratamiento (con ninguna dosis). Se pueden requerir semanas para eliminar este medicamento del cuerpo. El máximo de su efecto hipoglucemiante se logra 10 horas después de la ingestión.

La **gliburida** (Glibenclamide), un derivado oral de la sulfonilurea, parece ser muy adecuado para usarse en el tratamiento de pacientes diabéticos. Es un compuesto muy activo y los pacientes se pueden mantener con tan solo 2.5 mg diariamente. Cuando se administra por la vía oral, las concentraciones máximas se presentan a las 4 horas. Más del 95 % del fármaco es eliminado de la circulación en 24 horas. Después de una dosis única de 5 mg los niveles de glucosa plasmáticos son inferiores a los testigos durante más de 15 horas. La experiencia no ha sido suficiente para evaluar la toxicidad por uso prolongado. Este compuesto tiene un inicio rápido de acción y puede causar hipoglucemia a menos que se dé inmediatamente antes de comer.

La **glipizida**, otra sulfonilurea, es rápidamente absorbida en el sistema digestivo. Se une a una o más proteínas plasmáticas y desaparece con una vida media de 2 – 4 horas. Sus metabolitos son rápidamente excretados por el riñón.

Aunque la tasa del metabolito de los medicamentos antes citados tiende a ceder a medida que progresa el tratamiento, en presencia de disfunción hepática y, particularmente, con insuficiencia renal, se ha observado una

marcada reducción en la eliminación de estos medicamentos, lo que conduce a serias reacciones.

La **glimidina** sódica (gliadiacina, glicodiacina), aunque no es un derivado de la sulfonilurea, está íntimamente relacionada con este grupo de compuestos. Es una sulfaprimidina sin actividad antibacteriana y su mecanismo de acción es semejante al de las sulfonilureas. En el mercado europeo se encuentra con los siguientes nombres comerciales: Glycanol, Glyconormal, Lyncanol, Gondafon y Redul. Se usa en dosis de 0.5 a 2 g/día. Tiene una vida media de 4 horas y es generalmente bien tolerada. Parece no haber alergia cruzada con las sulfonilureas y este agente puede ser útil en pacientes sensibles a otras preparaciones (16).

5.2.1.2 MODO Y MECANISMO DE ACCION

Las sulfonilureas actúan estimulando la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans (acción pancreática betacitotrópica), por lo que es necesario que dichos islotes puedan responder con la citada secreción insulínica, como sucede en la diabetes no insulino dependiente Tipo II. Estos fármacos no actúan en personas pancreatoprivas ni en la diabetes juvenil o del tipo I, o la que se presenta en pacientes con destrucción de los islotes de Langerhans por hemocromatosis o pancreatitis crónica.

La administración aguda de estos fármacos estimula la liberación de insulina, que se relaciona con la degranulación en las células beta.

El mecanismo de acción de las sulfonilureas consiste en reducir el umbral glucémico o de la respuesta secretora de las células beta ; con un considerable incremento en los niveles de glucosa sanguínea y liberación de más insulina (11).

Evidencias recientes (20), han mostrado que la **tolbutamida** estimula directamente la secreción de insulina pancreática , y por consiguiente inhibe la producción de glucosa hepática (HGP), asimismo, disminuye la concentración de glucosa plasmática en ausencia de cualquier incremento en la concentración de insulina plasmática periférica.

5.2.1.3 FARMACODINAMIA

La administración de las sulfonilureas y de las biguanidas en animales de experimentación, en el hombre sano (excepto las biguanidas que no actúan en este caso), y en pacientes diabéticos, por vía oral o intravenosa, provoca un descenso de la glucemia que, después de una dosis por la primera de esas vías (la habitualmente utilizada), comienza de los 30 a los 60 minutos, llega a su máximo de las 4 a 12 horas y termina a las 24 a 48 horas, aunque a veces puede durar varios días. La caída del nivel glucémico depende de la dosis administrada, pero nunca es muy intensa y las curvas dosis respuesta demuestran que se alcanza un máximo de descenso de la glucemia, que no puede ser sobrepasado al aumentar la dosis. Estos fármacos son mucho menos potentes y eficaces que la insulina y se necesitan dosis algo elevadas para producir trastornos hipoglucémicos (16).

5.2.1.4 FARMACOCINÉTICA

Los fármacos hipoglucemiantes se absorben sin dificultad por todas las vías, por lo que actúan bien y de manera rápida cuando se administran por vía bucal (agentes hipoglucemiantes orales). Una vez ingeridos éstos, existe una concentración evidente en el plasma sanguíneo de los 30 a 60 minutos, para llegar al máximo a las 3 a 5 horas y descender luego en forma lenta.

El volumen de distribución de las sulfonilureas es alrededor de 0.15 l/kg. En cuanto a las biguanidas su absorción es igual pero su volumen de distribución es de 0.1 l/kg (16).

La biotransformación y excreción varían para los distintos compuestos.

5.2.1.5 TOXICIDAD

Las sulfonilureas son capaces de producir anorexia, molestias epigástricas, náuseas, vómito, diarrea, alteraciones hepáticas (como ictericia hepatocelular; sobre todo Carbutamida), erupciones urticarianas de origen alérgico Tipo II y IV, morbiliformes ó maculopapulosas, leucopenia que puede llegar a granulocitosis, y anemia aplástica, (21).

Recientemente, se ha comunicado que las sulfonilureas, están implicadas en los daño a pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, del mismo modo, el pre-tratamiento con éstos fármacos, agrava el daño hipóxico al miocardio en el caso de oclusión coronaria (15).

5.2.1.6 Usos clínicos

Estos medicamentos encuentran su principal uso en el tratamiento de la diabetes que se inicia en la madurez, en enfermos cuyo páncreas todavía tiene la capacidad de producir insulina. Usualmente son inefectivos aún en este grupo cuando se requiere más de 25 a 35 unidades de insulina para el mantenimiento. El uso prolongado de los agentes hipoglucemiantes orales en la diabetes mellitus es extenso en la actualidad.

El fracaso de la terapéutica después de un periodo de tratamiento puede estar relacionado a una alteración en el metabolismo del medicamento. Se ha encontrado que algunos pacientes, en quienes la tasa de la degradación de tolbutamida puede estar aumentada, responden a la cloropramida.

Si la terapéutica no se puede mantener con 0.5 g de cloropramida, 2 g de tolbutamida, 125 g de acetohexamida ó 0.75 g de tolazamida diariamente, no se deben usar dosis mayores. Los efectos de estos medicamentos son aditivos cuando se combinan con insulina y fenformín, y pueden ser usados en combinación.

La efectividad de estos medicamentos varía con el tiempo. Puede haber un aumento del efecto durante las 4 a 6 primeras semanas de tratamiento, o un fracaso secundario del medicamento después de 6 a 12 meses de terapéutica. La falta de observación médica continua puede, por lo tanto, llevar a la muerte por hipoglucemia o cetoacidosis.

Los efectos de estos medicamentos pueden ser alterados mediante interacciones con otros agentes. Grandes dosis de corticosteroides, hormona tiroidea, anticonceptivos orales, furosemida y tiacidas, antagonizan a los agentes hipoglucémicos. Grandes dosis de ácido nicotínico también tienen este efecto (19).

La potenciación de estos medicamentos ocurre también mediante toda una gama de mecanismos. Agentes como el alcohol y los salicilatos tienen efectos hipoglucemiantes por sí mismos también que son aditivos. La fenilbutazona prolonga la vida media biológica de la tolbutamida inhibiendo su oxidación e interfiere con la excreción urinaria de la hidroxihexamida. El dicumacol y el sulfafenazol prolongan también la vida media biológica de la tolbutamida , inhibiendo su oxidación. La aspirina interfiere con la excreción urinaria de clorpropamida y aumenta los niveles sanguíneos de este medicamento. Estas acciones probablemente no son importantes con los niveles de salicilato alcanzados después de las dosis usadas para el dolor de cabeza y los dolores menores (19).

5.2.1.7 REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales indeseables de estos medicamentos se deben a su toxicidad; las reacciones alérgicas son raras. Todas las sulfonilureas causan reacciones tóxicas semejantes, pero la frecuencia de reacciones desagradables varía. Usualmente es posible reducir la dosis o recurrir a otro medicamento cuando se presentan reacciones tóxicas.

La frecuencia de los efectos indeseables se estima en cerca de 5 % para este grupo de medicamentos ; un poco menor para la tolbutamida que para la carbutamida y los agentes de acción más prolongada. El aumento de secreción gástrica producido por estos medicamentos puede conducir a pirosis, náusea, dolor abdominal y diarrea. Estos efectos están relacionados con la dosis y son tratados por reducción de la misma, administración de antiácidos y el uso de una dieta blanda (16).

5.2.2. BIGUANIDAS

La acción hipoglucémica de la **guanidina** se delucidó desde 1918. Sin embargo se ha encontrado que estos fármacos y sus derivados, son tóxicos durante su uso en el hombre. Las **diguanidas** (dos moléculas de guanidina separadas por una cadena de grupos metileno), fueron subsecuentemente usadas , siendo más potentes y menos tóxicas.

La diguanida, **Syntalin A** , que se usó por primera vez en clínica desde 1926, también se encontró que es muy tóxico para su uso en terapéutica.

Las **biguanidas** (derivadas de dos moléculas de guanidina con eliminación de amonio), fueron sintetizadas, tres de las cuales (Buformin, Metformin y Fenformin), encontrándose que tienen toxicidad aceptable ; siendo fenformin el agente más ampliamente usado . Metformin y buformin , muestran algunas propiedades farmacológicas similares.

Las biguanidas no actúan estimulando la liberación de insulina . El mecanismo de acción de éstos fármacos involucra la reducción en la absorción de la glucosa , incrementando la glucólisis y reduciendo la gluconeogénesis. Durante el tratamiento de biguanidas, usualmente hay una disminución en los triglicéridos plasmáticos , en el colesterol y fibrinógeno , así como una disminución en la cuenta plaquetaria; frecuentemente éstos fármacos causan pérdida de peso (5).

El **fenformin** se une a las proteínas del plasma cuando se incuba a 37°C. Desaparece de la circulación con una vida media de 11 horas. Cerca de una tercera parte del medicamento es excretada sin cambio en la orina en un periodo de varios días después de una dosis oral única de 100 mg.

El fenformin (DBI) es distribuido como tabletas de 25 mg que se desintegran rápidamente o como cápsulas de 50 mg de liberación lenta (DBI-TD) proyectadas para poner en libertad una tercera parte del medicamento durante la primeras horas, dos terceras partes en la cuarta hora y el resto dentro de las 8 horas siguientes. La cápsula de liberación lenta son más fáciles de usar en la mayor parte de los pacientes. La mitad o dos tercios de la dosis se pueden dar por la mañana y el resto con la merienda. La dosis promedio es ligeramente menor que 0.5 mg/kg de peso corporal. Los síntomas de una dosis excesiva incluyen náusea, anorexia, aliento fétido, vómito, diarrea y calambres abdominales. Se puede notar un sabor metálico, así como malestar. Estos síntomas son menos comunes con dosis de 100 mg/día o menores y pueden ser controlados por reducción de la dosis o cesación de la terapéutica. Se ha observado acidosis láctica, particularmente en pacientes con enfermedad grave hepática, renal o cardíaca y cuando otros síntomas de toxicidad han estado presentes durante varios días.

Algunos investigadores han comunicado que el fenformin conduce a una pérdida de peso lenta, pero constante. Esta observación no ha sido confirmada con estudios cuidadosamente controlados. Sin embargo, este agente abate la glucemia sin promover la liberación de insulina. Por lo tanto, además de reducir la necesidad postprandial de insulina pancreática, podría reducir el depósito de grasa.

El fenformin se usa a menudo en combinación con sulfonilureas o insulina. Cerca de la mitad de pacientes con sulfonilureas solas se vuelven insensibles a la terapéutica en 4 años, y la mayoría de ellos pueden ser controlados por un período variable de tiempo agregando fenformin.

En pacientes en quienes la diabetes es difícil de controlar, aún con grandes dosis de insulina, la adición de fenformin al régimen terapéutico ha mejorado el control de la glucemia ; no así para diabéticos ligeros en los cuales éste fármaco ocasiona reacciones secundarias indeseables. Así mismo se ha hecho aparente que la acidosis láctica asociada al fenformin ocurre con mayor frecuencia de lo que se había apreciado. Se calcula que la frecuencia sea de 0.25 a 4 sujetos por cada 1000 usuarios cada año, con una tasa de fallecimientos de 50%. También se ha hecho aparente que la acidosis láctica puede ocurrir inclusive en enfermos que están tomando dosis de 100 mg o menos y que no tienen ninguno de los factores subyacentes de riesgo descritos. Por lo tanto se recomienda que el uso de fenformin se limite a un grupo pequeño de pacientes con diabetes no cetónica de aparición en la edad madura, en los cuales el uso de insulina plantea problemas especiales(21).

5.2.2.1 MECANISMO DE ACCION HIPOGLUCEMIANTE DEL FENFORMIN

Concretamente, el fenformin parece inhibir los procesos oxidativos y el transporte electrolítico a nivel enzimático, del hígado del tejido adiposo y del músculo, y, también, parece favorecer la glicolisis anaeróbica; ambos fenómenos por caminos diferentes (disminución de la gluconeogénesis y aumento del aprovechamiento de la glucosa), abaten los niveles de glucemia, produciéndose hipoglucemia transitoria, mientras dura la acción del medicamento. Concretamente este fármaco inhibe ciertos procesos oxidativos de fosforilación que inducen a la anoxia tisular, causando al mismo tiempo inhibición de los procesos oxidativos que tienen lugar en las mitocondrias, por bloqueo de algunos sistemas enzimáticos como la oxidasa del citocromo y la deshidrogenasa succínica **fig. 7** (28).

**MECANISMO de la HIPOGLICEMIA PROVOCADA por el FENFORMIN
INHIBICION DE CIERTAS ENZIMAS OXIDATIVAS
(EJEM. DESHIDROGENASA SUCCINICA)**

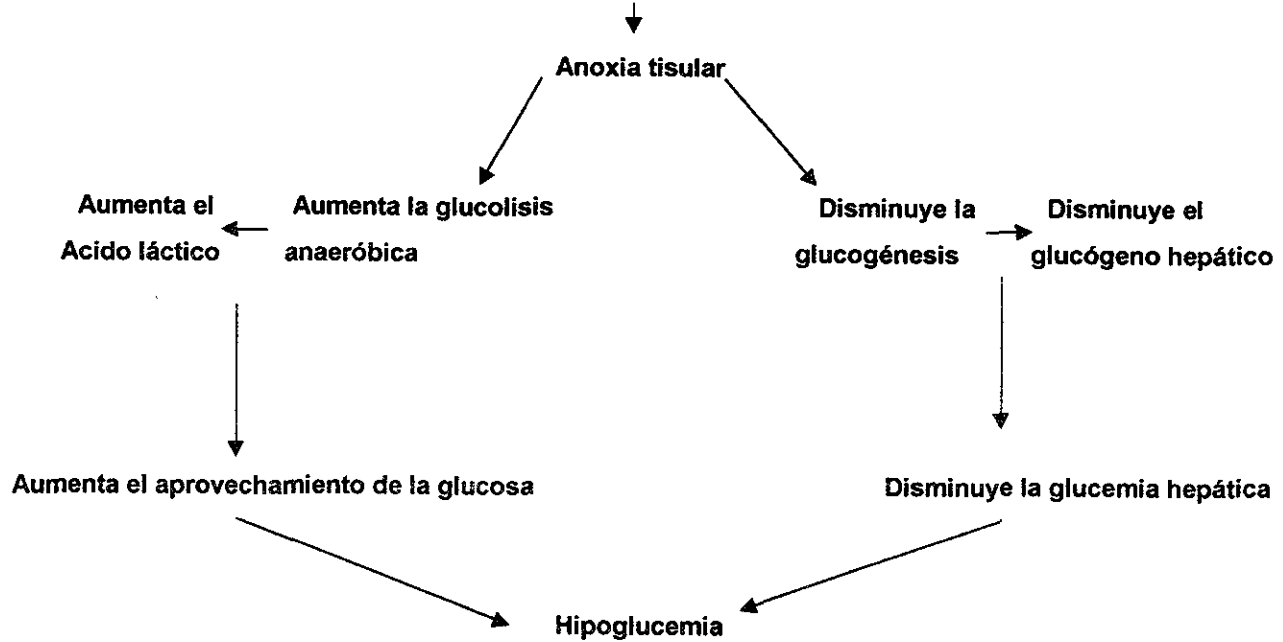


Fig. 7

6. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Son diferentes los aspectos que deben de vigilarse para obtener un estado físico y mental óptimo, que permitan al paciente desarrollar sus actividades habituales. De gran importancia es el conocimiento, por parte del paciente, del porqué de su enfermedad, así como de cada uno de los detalles relacionados con su control, tanto de los factores desencadenantes como de las medidas adecuadas para corregir aquellas variaciones en su estado de salud. La comunicación entre paciente y médico debe ser constante y amistosa, ya que esto permitirá conocer en forma detallada el tipo de vida, actos y costumbres de cada caso particular.

Las medidas terapéuticas a llevar a cabo dependerán fundamentalmente del tipo de diabetes de que se trate, ya sea hereditaria o secundaria, juvenil o estable, de la edad del paciente, de su peso, de su actividad física diaria, de su situación emocional y personal, y de factores secundarios agregados y complicaciones del padecimiento.

Existen sin embargo, medidas que se pueden considerar generales y aplicables a todos los casos, entre las cuales se pueden considerar:

- a) Los hábitos de higiene física y mental .
- b) Descanso apropiado, horas de sueño necesarias.
- c) *Ejercicio físico rutinario.*
- d) Horario de los alimentos , alimentos adecuados.
- e) Tratamiento oportuno de procesos patológicos intercurrentes capaces de modificar el curso natural de la enfermedad, (1).

6.1 LA DIETA

La alimentación es la base de la terapéutica; una dieta adecuada constituye la piedra angular , y en muchos pacientes con Diabetes mellitus tipo II , es la única intervención terapéutica.

El punto básico de la dieta indicada a un paciente diabético radica en proporcionarle la cantidad de energía necesaria para mantener un equilibrio satisfactorio entre sus procesos metabólicos y su actividad física, lo cual permitirá mantenerlo en un estado ideal. Durante las etapas de crecimiento y desarrollo es indispensable permitir que éstos objetivos se alcancen en forma adecuada (14).

6.1.1 FACTORES QUE CONDICIONAN LA PRESCRIPCION

Al prescribir la alimentación del enfermo diabético es muy importante tener en cuenta los siguientes datos:

- 1.- Hábitos especiales de alimentación .
2. El paciente debe recibir instrucciones en el manejo de la dieta , ya que la falta de adaptación personal es la causa más frecuente de que el enfermo no coopere al tratamiento.
3. Es indispensable la enseñanza apropiada en el empleo de los equivalentes alimenticios
4. Al hacer la historia clínica del paciente es indispensable hacer cálculo rápido de su dieta habitual que servirá de orientación para escoger la alimentación (27).

6.1.2. MEDIDAS GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DIETÉTICA EN EL ENFERMO DIABÉTICO (27).

1. El aporte calórico total se calcula de acuerdo con el sexo, edad, actividad y principalmente con el peso del enfermo, (el peso teórico recomendable para el enfermo diabético es aproximadamente 5 por ciento menos del indicado en las tablas).
2. Se recomienda proporcionar para adultos de vida moderadamente activa:
15 a 20 cal/kg de peso deseable, en enfermos obesos.
25 cal/kg de peso deseable, en enfermos dentro de un peso aceptable.
30 cal/kg de peso deseable, en enfermos delgados.
3. Es común distribuir el valor calórico total resultante en:

Hidratos de carbono	40 %
Proteínas	20 %
Grasas	40 %

4. Para hacer rápidamente esta distribución se recomienda seguir el siguiente método:

El 10 % de la cifra de calorías en *gramos* de hidratos de carbono.

La mitad de esta cifra en *gramos* de proteínas.

Los nueve décimos de la última cifra en *gramos* de grasas.

Ejemplo:

1200 calorías

120 g de hidratos de carbono	(40 %)
60 g de proteínas	(20 %)
54 g de grasas	(40 %)

5. Estos elementos se reparten durante el día, según el tipo de medicamento hipoglucemiante empleado (insulina, fármacos hipoglucemiantes)

- a) Insulinas de acción prolongada: en quintos ($1/5 - 2/5 - 2/5$) con o sin colación nocturna; o en octavos, incluyendo colaciones matutinas y vespertinas ($2/8 - 1/8 - 2/8 - 1/8 - 2/8$).
- b) Insulina de acción intermedia : En cuartos ($1/4 - 2/4 - 1/4$).
- c) Fármacos hipoglucemiantes por vía oral : en cuartos o tercios ($1/3 - 1/3 - 1/3$).

Al hacer este reparto hay que tomar en cuenta la distribución habitual de la dieta del enfermo.

1. En pacientes juveniles el aporte calórico debe ser mayor y debe calcularse con las tablas apropiadas que dan las necesidades calóricas según la edad; un ejemplo lo tenemos en el siguiente cuadro:

Cuadro C

Valores promedios para el cálculo rápido de una dieta*

Alimentos	Medida casera habitual	Hidratos de carbono	Proteínas	Grasas	Calorías
Leche sola	Un vaso	10	8	8	144
Café con leche y azúcar	Una taza	18	6	6	150
Chocolate con leche	Una taza	27	8	16	284
Atole de leche con azúcar	Una taza	30	7	6	202
Atole sin leche y sin azúcar	Una taza	10	1	0	44
Azúcar	Cucharada grande	12	0	0	48
	Cucharada chica	5	0	0	20

Continuación...

Bolillo o telera	Una pieza	24	4	2	130
Biscocho	Una pieza	18	4	3	115
Pan de caja	1 rebanada	12	2	1	65
Tortilla	1 pieza	11	1	0	48
Mantequilla	1 cuadrito	0	0	5	45
Frutas jugosas (cítricas, fresas, piña, papaya, melón).	1 ración o un vaso pequeño	10	0	0	40
Plátano	1 pieza	23	1	0	96
Gelatina	1 molde chico	12	1	0	52
Refrescos gaseosos	1 botella chica	20	0	0	80
Huevo	1 pieza	0	7	5	73
Came guisada (100 g)	1 ración	5	22	20	288
Ate	30 gramos	18	0	0	72
Arroz	1 plato	16	1	6	122
Sopa seca de pata	1 plato	15	1	6	118
Sopa aguada de pasta	1 plato	8	1	5	81
Verduras 3 al 5 % (promedio)	1 plato	5	1	0	24
Papa o camote	1 medida	19	1	0	80
Queso	30 a 40 gr	0	7	9	109
Legumbres cocidas (frijol, garbanzo, lenteja)	1 plato	19	7	4	140
Helado de crema	1 ración	16	3	10	166
Pastel simple	1 ración	40	5	8	252

* Se acepta un error del 10 %

2. El objetivo de la dieta en el paciente juvenil es, fundamentalmente, obtener un estado nutricional óptimo con desarrollo y crecimiento

normales, más bien que restringir la ingestión de hidratos de carbono para poder utilizar dosis pequeñas de insulina.

6.1.3 PRESCRIPCIÓN DE LA DIETA POR RACIONES (27).

Para calcular las raciones que se van a prescribir se recomienda;

- A) Una ración y sus equivalentes tienen aproximadamente el mismo contenido de hidratos de carbono, grasas y proteínas.
- B) El médico o la dietista indican la cantidad de raciones necesarias, y el enfermo puede tomar el tipo de alimentos que acostumbra y puede conseguir.
- C) Debe explicarse adecuadamente el manejo de las listas de sustitutos al paciente y, de ser posible, a la persona que le prepara los alimentos.
- D) El tamaño y el contenido de cada tipo de nutrientes en las raciones puede verse en el cuadro correspondiente.
- E) El adecuado valor nutritivo de la dieta se asegura incluyendo en ella los mismos alimentos básicos que se recomiendan para individuos normales o sea:

<i>Alimento</i>	<i>cantidad</i>
Leche	2 raciones
Carne, pescado. Huevos o queso	1 a 1 ½ raciones
Fruta	2 raciones
Verduras	1 ó 2 raciones
Cereales o pan	hasta completar los requerimientos calóricos
Grasa	hasta completar los requerimientos calóricos

Procedimiento:

- I. Prescribese la leche, las verduras, y la fruta cubriendo los requerimientos necesarios.
- II. Calcúlese por diferencia el número de raciones de pan.
- III. Calcúlese por diferencia el número de raciones de carne
- IV. Calcúlese por diferencia el número de raciones de grasa
- V. Distribuyanse los alimentos durante el día, teniendo en cuenta el tipo de insulina prescrita y la ocupación del enfermo, (CUADROS D.E.F.)

Cuadro D

Calculo de la dieta. Valores aproximados de las raciones.

<i>Alimento</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Hidratos de Carbono</i>	<i>Proteinas</i>	<i>Grasas</i>
Leche	250 cc	10	8	8
Pan	20 g	12	2	1
Carne	100g	0	21	15
Verdura II ó III	1 ración de la lista	10	2	0
Fruta	1 ración de la lista	10	0	0
Grasa	5 g	0	0	5

CUADRO E

Valores aproximados para poder calcular la dieta habitual

Alimento	Medida usual	Hidratos de carbono (g)	Proteínas	Grasas (g)
Pan de bolillo	1 pieza	20	4	2
Pan de bizcocho	1 pieza	20-24	4	4
Pan de caja	1 rebanada	12-14	2	1
Tortilla	1 pieza	14-16	1	0
Arroz	1 ración	20-30	2-4	6-8
Sopa de pasta	1 ración	10-15	1	6-8
Papa	1 mediana	20-24	1	0
Frijoles cocidos	1 ración	20	8-10	4-6
Piátano	1 pieza	20-30	1	0
Huevo	1 pieza	0	7	5
Carne-pescado	1 ración	5	22-26	20-24
Leche	1 vaso	10-12	8-10	8-10
Café con leche y azúcar	1 taza std.	18-22	6-8	6-8
Chocolate con leche	1 taza std.	27-35	8-10	16-18
Atole con leche	1 taza std.	30-35	8-10	8
Azúcar	1 cucharadita	5	0	0
	1 c. Sopera	12	0	0
Refrescos embotellados	1 botella std.	20-22	0	0
Verduras al 5 %	1 porción	5	1	0
Frutas cítricas – papaya	1 porción 100 g	10	0	0
Helado de crema	1 medida	16-20	5	10-12
Mantequilla	1 cuadrito	0	0	8-12

CUADRO F.

Verduras. Equivalentes y sustitutos

A. Verduras Grupo I (Hidratos de carbono 3 a 5 g por ciento)			
Pueden tomarse en cantidades usuales:			
Acelgas	Colinabo	Espinacas	Pepinos
Alcachofas	Cresón o berro	Flor de calabaza	Perejil
Apio	Culantro	Hongos	Pimientos morrones
Berenjena	Chayote	Jitomate	Quelites
Berro	Chilacayote	Lechuga	Rabanitos
Calabacitas	Ejotes tiernos	Nabo	Romeritos
Col	Escarola	Nopales	Tomate
Coliflor	Esparragos	Papaloquelites	Verdolagas
B. Verduras Grupo II. Hidratos de carbono 10 g %			
Una ración es igual a 100 g o:			
Aguacate	1 grande	Betabel	1 mediano
Pagua	1 mediano	Col de Bruselas	15 a 20 piezas
Cebolla	2 medianas	Chiles poblanos	2 medianos
Habas verdes	15 piezas	Semilla de guaje fresco	1 taza
Huauzontle	3 grandes	Calabaza de Castilla	1 trozo chico
Zanahoria	2 chicas		
C. Verduras. Grupo III			
Papa	1 chica (50 g)	Camote	1 pequeño (50 g)
Chicharos	½ taza	Elote	1 chico (40 g)
Yuca	1 trozo pequeño		
<i>Las verduras pueden tomarse en sopa, en ensaladas, cocidas o guisadas con otros alimentos de la dieta.</i>			

6.2 COMPLICACIONES BUCALES

La diabetes mellitus, es un desorden metabólico que afecta toda la economía del cuerpo, incluyendo la cavidad bucal. La salud bucal es básica para una óptima alimentación, que en los pacientes diabéticos es de relevancia metabólica, ya que los que están bien controlados y mantienen una higiene bucal adecuada, no presentan manifestaciones severas, y en caso de haberlas, con una atención oportuna y eficaz se resolverán favorablemente.

Los pacientes con Diabetes mellitus no tratada o controlada inadecuadamente, presentan una disminución de la resistencia de los tejidos, que aunado a una higiene pobre o deficiente de la cavidad bucal, trae como consecuencia alteraciones con diferentes grados de severidad en las estructuras que conforman al aparato estomatológico (1),

6.3 EL PIE DEL PACIENTE DIABETICO

A pesar de los adelantos en las investigaciones relacionadas con la diabetes, el manejo de los problemas del pie sigue siendo capital.

El número de diabéticos sigue aumentando y su esperanza de vida se ha prolongado, aunque su circulación periférica y su sensibilidad cutánea disminuidas se combinan para hacerlos más susceptibles a una mayor incidencia de infecciones en sus extremidades inferiores.

La lesión isquémica de los pies, consecuencia de las complicaciones vasculares, aunado a los trastornos sensoriales, constituye un problema muy frecuente y difícil.

Antes de que se presenten las complicaciones graves como la gangrena isquémica y las infecciones, deben investigarse cuidadosamente las siguientes manifestaciones, (2):

1. Claudicación intermitente
2. Dolor de reposo, isquemia grave
3. Plétora gravitacional
4. Palidez al elevar el miembro
5. Escasez de vello
6. Alargamiento del tiempo de repleción venosa (mayor de 20 segundos)
7. Piel atrófica lustrosa
8. Pulsos periféricos atenuados o ausentes
9. Lectura oscilométrica baja
10. Atrofia de la musculatura de la pierna
11. Reducción de la temperatura cutánea

Tanto para el médico general, como para el especialista, les es necesario conocer una serie de normas elementales que representan medidas preventivas de gran importancia para el paciente, que es lo que debe hacerse y lo que debe evitarse en el pie del paciente diabético(19).

6.3.1 Cuidado de los pies en el paciente diabético (27)

-LO QUE DEBE HACERSE:

- 1.- Usar zapatos de pies suave
- 2.- Limar las uñas periódicamente
- 3.- Lavar los pies todas las mañanas y secarlos perfectamente (favorece las infecciones por hongos).

- LO QUE NO DEBE HACERSE:

- 1.- Cortar las uñas exageradamente
- 2.- Usar ligaduras ajustadas
- 3.- Cruzar las piernas por largo tiempo (dificulta la circulación).

Aplicar la mezcla siguiente;

Talco70 g.

Acido bórico 30 g

4.- En la noche dar masaje con lanolina.

5.- Practicar los ejercicios de Búerger.

6.- Acudir al médico al presentarse cualquier lesión.

4.- Usar zapatos apretados.

5.- Cortar los callos.

6.- Utilizar calor local.

7.- Descuidar cualquier lesión por Pequeña que sea.

8.- Emplear antisépticos irritantes.

Una vez que el problema isquémico se encuentra presente, bien sea solo o asociado a infecciones, las medidas terapéuticas deben ser inmediatas y encaminadas a resolver el problema en forma definitiva. Se deben de seguir las siguientes normas:

1. Reposo absoluto en cama
2. Control cuidadoso de la diabetes
3. Practicar cultivo de la secreción en caso de infección
4. Administrar el antibiótico adecuado
5. Drenaje de infecciones sencillas; evitar las intervenciones quirúrgicas de consultorio en los casos complejos.
6. No fumar
7. Los ejercicios de Búerger pueden ser útiles Vendas secas y estériles; deben cambiarse con frecuencia

7. METODOS DE DIAGNOSTICO DE LA DIABETES (19)

7.1 GLUCEMIA

El cuadro clínico descrito representa el elemento más valioso para establecer el diagnóstico; sin embargo, es indispensable confirmarlo mediante exámenes de laboratorio, que tienen por objeto demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. La prueba más sencilla es la determinación de glucosa en ayunas y dos horas después de un alimento (posprandial). Los valores normales dependerán de la técnica de laboratorio usada. Se considerará como anormal cuando las cifras sobrepasen los valores indicados, (Cuadro G).

Cuadro G
Valores normales de glucemia con diferentes técnicas

	Valores Plasma venoso	Sangre venosa	Sangre capilar (o arterial)
Folin-Wu		80-120 mg/dl	80-120 +5-10% (sangre arterial mg/dl)
Somogy-Nelson	71-100 mg/dl	60/100 mg/dl	70-120 mg/dl
Ortotoluidina	60-110 mg/dl	60 -100 mg/dl	70 -110 + 5-10 % (capilar arterial)
Tiras reactivas	60-120 ± mg/dl	60-120 ± mg/dl	60-120 ± mg/dl

Antes de dar el diagnóstico definitivo, debe confirmarse siempre la anomalía en las cifras de glucemia con una nueva determinación. El empleo de cintas diagnósticas para la sangre capilar no se recomienda cuando se trata de establecer si existe o no el padecimiento; su utilidad se limita para aquellos casos conocidos de diabetes, en los cuales interesa, en un momento dado, conocer los niveles aproximados de glucosa, (**Cuadro H**)

Cuadro H

Valores normales para la glucosa en el adulto

Ayunas

Plasma venoso	115 mg/dl
Sangre venosa	100 mg/dl
Sangre capilar	100 mg/dl

Curva de tolerancia valor de 2 horas:

Plasma venoso	140 mg/dl
Sangre venosa	120 mg/dl
Sangre capilar	140 mg/dl

Valores a la ½ h 1 h ó 1 ½ h

Plasma venoso	200 mg/dl
Sangre venosa	180 mg/dl
Sangre capilar	200 mg/dl

7.2 GLUCOSURIA

La presencia de glucosa en la orina puede ser detectada por diversos métodos de laboratorio; sin embargo, el hecho de encontrarla no indica necesariamente que exista *diabetes mellitus*. Hay un grupo de padecimientos que se han encuadrado dentro de la llamada glucosuria renal, en los cuales el defecto primario no involucra el metabolismo de los hidratos de carbono, sino una anomalía en el manejo de éstos por el riñón. Hay, además, un grupo de medicamentos que, al ser excretados por la orina, pueden provocar reacciones falsas de glucosuria con los reactivos empleados, principalmente cuando se usan tiras o pastillas.

8. DISCUSIÓN

Contrariamente a la opinión que antes se tenía en el ambiente médico, hoy se sabe que la Diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, que constituye un grave problema para la nación por su prevalencia cada vez mayor, y por la incapacidad física y social que ocasiona.

A pesar de los avances terapéuticos recientes, los pacientes con Diabetes mellitus continúan desarrollando complicaciones que producen una morbilidad y mortalidad importantes. Existen varias pruebas de la asociación entre hiperglucemia crónica y el desarrollo de complicaciones microvasculares y neurológicas.

Los aspectos fisiológicos y etiopatogénicos, así como su diagnóstico y complicaciones son de vital importancia para el mejor manejo del enfermo diabético, sin embargo, un adecuado tratamiento es sin lugar a duda herramienta fundamental en la salud del individuo.

El objetivo principal de todo tratamiento antidiabético es alcanzar un estricto control metabólico que prevenga o posponga el desarrollo de complicaciones tales como: las musculares tardías, retinopatías, insuficiencia renal, etc., causadas principalmente por los valores crecientes de albúmina, glucosa y presión arterial. Específicamente la insuficiencia renal afecta en los casos muy graves a más del 40% de pacientes con diabetes Tipo I y II.

Los aspectos del tratamiento de la diabetes inherentes a la dieta, han sido reevaluados en los últimos años. Algunos pacientes con DMNID pueden ser controlados con medidas dietéticas solamente, en especial si se corrige la obesidad. Aunque durante muchos años se consideró obligada una dieta baja en carbohidratos para el control diabético, es aceptable una dieta que contenga hasta el 60% de las calorías totales en forma de hidratos de carbono, siempre que se eviten los azúcares simples. La ingesta de grasa debe ser reducida. Sin embargo, estudios recientes de pacientes con DMNID han

demostrado que la sustitución parcial de hidratos de carbono complejos con ácidos grasos monoinsaturados no aumentan la concentración de colesterol LDL, mejorando el control glucémico. Se recomiendan los alimentos con un gran contenido de fibra.

Un inhibidor de la glucosidasa intestinal, la acarbosa, puede proporcionar un medio de retrasar la absorción de carbohidratos complejos, que mejorarían la eficacia del tratamiento con insulina en pacientes con DMID. Podría compensar parcialmente el retraso de la secreción de insulina en las personas con DMNID tratada mediante la modificación de la dieta solamente o con hipoglucemiantes orales.

Otras posibles medidas de control comprenden los inhibidores de la gluconeogénesis y los inhibidores de las hormonas contrarreguladoras. Por ejemplo, algunos análogos de la somatostatina y del glucagón parecen prometedores como inhibidores de la secreción de glucagón. Otro medio de alterar la glucosa sanguínea consiste en utilizar agentes miméticos de la insulina.

Los resultados obtenidos con las drogas hipoglucemiantes sintéticas son satisfactorios, siempre que las indicaciones se hallan establecido correctamente, el paciente cumpla con la dieta y no se pretenda reemplazar la insulina cuando ella este indicada.

Es importante puntualizar que las "metas ideales" en un tratamiento son:

- a) Principalmente llevar al paciente a un peso ideal y mantener los niveles de glucemia óptimos.
- b) Proporcionar al paciente en forma continua un programa de información, educación y entrenamiento que incluya el programa más apropiado de vigilancia del control (monitorización).
- c) Establecer un sistema de identificación temprana y control óptimo de las complicaciones.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Actualidades en Diabetes., Folleto No. 4., Lab. Silanes, S.A. de C.V.
- (2) Actualidades en Diabetes., Folleto No. 5., Lab. Silanes, S.A. de C.V.
- (3) American Diabetes Association, Implications of the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes Care*, 1993;16;1517-20.
- (4) Bevan, A.J.: Fundamentos de Farmacología. Introducción de los Fármacos, 2da Ed., Harper & Row Latinoamericana, 1982. pp. 460-462.
- (5) Bowman, W C.; Raud, M.J. *Textbook of Pharmacology*, 2da. Edic., Blackwell Scientific Publication. P.p.19.43 – 19.50.
- (6) Curtis, H., y Barnes, S., :*Biología 5ta. Ed.*, Panamericana México. México 1996. pp. 891, 947-949.
- (7) Diagnóstico Tratamiento para las Dislipidemias., *Asoc. Mexicana Para la Comunicación y el Periodismo Médico, A.C.*, pp. 16-17.
- (8) Fujiwara , T , Yoshioka,S., Yoshioka T., Ushiyama, I., Horikoshi, H., Characterization of New Oral Antidiabetic Agent CS-045. *Diabetes*, (1988) 37:1549-1558.
- (9) Gómez Pérez FJ, Jinich H, Woolrich J, Olivares L, Chavez I. *Diabetes sacarina Tratado de Medicina Interna, El Manual Moderno, México, 1988: 178.*
- (10) Gómez Pérez FJ, Uribe M. Badillo H. Hurtado R, Rull JA. *Diabetes mellitus Clasificación diagnóstico y patogenia: Tratado de Medicina Interna, Médica Panamericana, México, 1988:660.*
- (11) Goth W. C.; Craig, D.B.; Johnson, R.A.; *Farmacología Médica . 13 ra Edic.*, Ed. Mosby 1993. pp. 557-569.

- (12) Grag, A.; Bonanome, A., Grundy, S.M.; et al. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 319:829,1988.
- (13) Ham, W.A., *Tratado de Histología*, 6ta. Ed., Interamericana., 1970., pp. 703.
- (14) Lee Ramos, A. F., y Ramírez, O. J. Estudio Sobre Egresos Hospitalarios de Diabetes mellitus en en IMSS (1980-1986). *Revista Médica del IMSS* 1989;27:141-6
- (15) Letters to editor. *Diabetología* (1997) 40: 1492-1496.
- (16) Litter, M. , *Compendio de Farmacología*, 4ta. Edic., Julio 1988, El Ateneo., pp.425-441.
- (17) Litter, M.: *Farmacología Experimental y Clínica*. Sexta Ed., El Ateneo., Argentina, 1980. pp. 991-1005.
- (18) Loebli, S.; Spratto, G.: *Manual de Farmacología*, 1ra. Ed. Limusa, 1986. Pp. 558-577.
- (19) Malacara, J.M, García, VM., Valverde,, R.C.: *Fundamentos de endocrinología . Ciencia y Cultura Latinoamericana*, S.A. de C.V., 1977, pp. 486-500.
- (20) Maheux, P., Chen, Y.D.I., Polonsky, K.S., Reaven, G.M.: Evidence that insulin can directly inhibit hepatic glucose production, *Diabetología* (1997) 40: 1300-1306.
- (21) Meyers, H, F., Jawest E., Goldfien A., *Manual de Farmacología Clínica*, Trad. De la 5ta. Edic., 1980., El Manual Moderno S.A. pp. 426-440.
- (22) Mühlhauser, I., Sawicki, P.T., y Berger, M., Possible risk of sulfonilureas in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetologia* (1997) 40:1492-1496.

- (23) Pfeifer, M A Bernard., J.C., Halter. J.B, Judzewitsch, R., Best, J.D. y Porte Jr. Suppression of glucagon secretion during a Tolbutamida Infusion in normal and Noninsulin-Dependent Diabetic subjects. *J. Clin Endocrinol Metab* (1983)56:586-590.
- (24) Revista " Prescripción Médica", Año 18 No. 217., México D.F. Diciembre 1995., pp. 1,3.
- (25) Reyes, A., Analizan en Cancún La situación de la Diabetes a Escala Internacional. *Panorama Médico*, Junio 1994., Año XXII, No. 281., pp. 4
- (26) Robbins, S.L. *Patología Estructural y Funcional*, Interamericana., México., 1975., pp. 256-257.
- (27) Rodríguez , R., *Manejo del Paciente Diabético*, La Prensa Médica Mexicana., 1983., pp. 1-20; 56-60; 69; 79 –80.
- (28) Ruiz, S.A.; Ruiz, S.F.; Macias, T.V.; Gómez, E.R.; Caloca, F.I.; Orozco, G.O.; Placeres, V.E.: *Quimioterapia de la Diabetes Mellitus; Evaluación Clínica de los Hipoglucemiantes Orales*. Universidad de Guadalajara. División de Farmacología Clínica. Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina. pp. 1-35.
- (29) Solomon, E.P., Berg, L.R., Martin, D.W., Ville, Claude., *Biología*, 3ra. Ed. Interamericana. México 1996. pp. 891, 947-949.
- (30) Wingard., Brody., Larner and Schuartz., *Human Pharmacology Molecular to clinical*, 1989, pp. 538.