



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE DIABÉTICO
EN EL CONSULTORIO DENTAL**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

GUADALUPE GONZÁLEZ RAMÍREZ

GILBERTO SARAI VARGAS SOSA

DIRECTOR: C. D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

MÉXICO D. F.

[Firmas manuscritas]

2006



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

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por habernos otorgado la dicha de pertenecer a la máxima casa de estudios y desarrollarnos académicamente.

Agradecemos al Dr. Ramón Rodríguez Juárez por su apoyo para poder llevar a cabo esta investigación, por su tiempo y por transmitirnos sus valiosos conocimientos ya que sin él no hubiera sido posible realizar este proyecto.

A todos aquellos que creyeron en nosotros, al iniciar este camino, pero sobre todo a aquellos que no lo hicieron por darnos la fuerza y el coraje para demostrarnos que lo que se propone se puede lograr.

ORGULLOSAMENTE UNAM

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Guadalupe González
Ramírez

FECHA: 03-04-06

FIRMA: [Firma]

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gilberto Sarai Vargas
Sosa

FECHA: 7-04/06

FIRMA: [Firma]

A mis padres por haberme dado la vida, los valores y la educación que me llevaron a ser la persona que soy hoy en día. Y con ello lograr la meta que nos propusimos juntos. Gracias por brindarme todo lo necesario para poder concluir lo que tanto trabajo nos costo. Recuerden que siempre los voy a amar.

A mi mamá Guadalupe Ramírez Camarena por siempre confiar en mí y darme la fuerza necesaria para salir adelante ante todo, por tenerme la paciencia que muchos no me supieron brindar en momentos difíciles, por demostrarme que soy una parte importante en su vida.

A mi padre Eduardo González Gómez por siempre ser un ejemplo a seguir, por alentarme a seguir adelante y nunca darme por vencida, por tus regaños por que hoy me puedo dar cuenta que siempre lo hiciste pensando en mi bien. Aunque hoy ya no estés físicamente conmigo quiero que sepas que siempre te llevo dentro de mí, y que este logro es también tuyo. Gracias por siempre sentirte orgullosos de mí y espero que si algún día tengo la dicha de volverte a ver sigas teniendo ese sentimiento hacia mí, por que yo siempre lo tendré hacia ti.

A mis hermanos Mónica, Sergio y Rocio por su gran ayuda y comprensión cuando los necesite, por ser mis conejillos de india durante la carrera y ser mis mejores amigos. Gracias.

A mis tíos Mari y Luis por convertirse en mis cómplices durante este ciclo y por apoyarme cuando sentí que esta meta no se lograba. Gracias por preocuparse por mí.

A Gilberto por demostrarme la capacidad que puede llegar a tener alguien de amar a una persona y así brindarme todo su apoyo, confianza y amor. Gracias por ser punto clave en mi vida.

A mi madre Rosa Elena Sosa Carrillo por todo su apoyo incondicional que me brindó durante todo mi trayecto académico, gracias por todos sus desvelos y por tolerar mis ausencias, gracias por cada uno de los sacrificios que realizó para que yo pudiera cumplir mi más grande sueño.

A mi padre Oscar Vargas de la Garza por preocuparse de proporcionar todo lo necesario para concluir mis estudios y por todo su apoyo y cada uno de sus esfuerzos que me brindó para que concluyera una carrera universitaria.

Gracias a mis padres por guiarme y ayudarme a ser la persona que soy hoy ya que sin ustedes no hubiera sido posible lograrlo.

¡GRACIAS LOS QUIERO MUCHO!

A mi hermano Hugo Israel Vargas Sosa por apoyarme durante la licenciatura y brindarme sus conocimientos para facilitarme un poco mis estudios. Gracias por ser mi cómplice y por ser mi amigo cuando lo necesité.

Gracias a todas aquellas personas, compañeros y amigos que hicieron de la universidad la etapa más agradable de mi vida, pero sobre todo a Erika Esquivel por toda su confianza y apoyo cuando más lo necesité.

A ti Guadalupe González Ramírez por darme todo tu apoyo y compartir una etapa muy importante de mi vida. Gracias por todo tu amor, tolerancia y sinceridad, por impulsarme a ser una mejor persona cada día y por permitirme conocer el amor. Gracias por ayudarme y llegar juntos a la meta. T. Q. M.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
PÁNCREAS.....	9
• Anatomía.....	9
• Conductos Excretores.....	9
• Fisiología.....	10
• Insulina.....	11
• Activación de los receptores de Insulina.....	12
• Captación de glucosa por medio de Insulina.....	15
• Regulación de la secreción.....	16
• Glucagón y sus funciones.....	17
DIABETES.....	18
• Clasificación.....	19
• Diabetes Insulinodependiente (tipo 1).....	20
• Diabetes no-Insulinodependiente (tipo 2).....	21
HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN DE LA SANGRE.....	24
• Mecanismo de la hemostasia.....	24
• Vasos sanguíneos.....	24
• Constricción vascular.....	25
• Plaquetas.....	26
• Mecanismo del tapón plaquetario.....	27
• Factores de la coagulación.....	29
• Vía Intrínseca.....	30
• Vía extrínseca.....	31
• Coagulación de la sangre en el vaso roto.....	33
• Organización fibrosa.....	33
• Mecanismo de coagulación.....	34
• Conversión de la protrombina.....	34
• Conversión del fibrinógeno: formación del coagulo.....	35
• Retracción del coagulo: suero.....	36
• Anticoagulantes Vasculares.....	38
• Lisis de los coágulos sanguíneos.....	39
• Activación del plasminógeno.....	40
• Fibrinólisis.....	

• Inactivación de la plasmina.....	41
ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA DIABETES.....	42
• Alteraciones de las plaquetas.....	42
• Mecanismo de la coagulación.....	46
• Sistema fibrinolítico.....	48
COMPLICACIONES MACROVASCULARES EN LA DIABETES.....	51
• Aterosclerosis.....	51
• Infarto agudo de miocardio.....	53
• Accidente cerebrovascular (ictus).....	56
CONCLUSIONES.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	59

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de Diabetes Mellitus siempre nos referimos a la afectación de órganos y la alteración de sus funciones tales como la hiperglucemia y la disfunción renal, pero nunca nos ponemos a pensar en todas las complicaciones que existen alrededor de ella como retinopatías, hipertensión y los estados de hipercoagulabilidad.

Ya que se han encontrado múltiples alteraciones de la hemostasia en los pacientes con este padecimiento, decidimos realizar esta investigación bibliográfica para poder brindar una mejor atención odontológica al paciente diabético, y resaltar el importante estado de hipercoagulabilidad que existe en ellos.

Hablamos de la Diabetes Mellitus teniendo en cuenta que es un complejo de signos y síntomas, tanto con componentes vasculares, como metabólicos:

El componente metabólico incluye la elevación de los niveles de glucosa en sangre asociado con alteraciones en el metabolismo proteico y lipídico, como consecuencia de una falta relativa, ausencia y/o alteraciones en la insulina o en sus receptores.

El componente vascular esta afectado por una aterosclerosis inespecífica de comienzo acelerado y una microangiopatía que puede afectar ojos y riñones.

Las complicaciones de la aterosclerosis son la principal causa de muerte dentro de los pacientes con Diabetes Mellitus como es la trombosis la cual conlleva al infarto agudo del miocardio e ictus.

En los pacientes diabéticos que sufren de infarto, este puede ser asintomático debido a la neuropatía, aunque no son completamente conocidos los mecanismos íntimos por los que se produce, la fibra nerviosa se modifica estructuralmente por el acumulo de sustancias derivadas del metabolismo de la glucosa en exceso lo que condiciona pérdida del recubrimiento normal de las fibras nerviosas: la mielina. La pérdida de esta vaina protectora supone un retardo en la capacidad de transmisión de información nerviosa, tanto de recepción como de órdenes motoras y de otro tipo.

Una de las razones de más peso, para realizar esta investigación es que un alto porcentaje de nuestra población se ve afectada por esta enfermedad, y por el gran desconocimiento que se tiene hoy en día de este síndrome no se brinda la atención adecuada, con esta investigación se pretende, generar mayor interés en el estudio de la enfermedad ya que día con día trataremos pacientes afectados con Diabetes Mellitus.

PÁNCREAS

ANATOMÍA

El páncreas es una glándula retroperitoneal de forma alargada de derecha a izquierda y algo menos de abajo hacia arriba, pero aplastada en sentido anteroposterior. Describe una concavidad posterior, moldeada sobre la columna lumbar a nivel de L1-L2. Su forma ha sido comparada con la de un martillo, una cabeza, un cuello, un cuerpo y una cola ⁽¹⁾.

- **Cabeza:** es la parte orientada algo hacia delante y a la derecha, enmarcada por el duodeno.
- **Cuello:** el cuello o istmo del páncreas une la cabeza al cuerpo. Es una porción algo estrecha, de aproximadamente dos centímetros de longitud.
- **El cuerpo:** se aparta de la cabeza de la glándula, hacia la izquierda hacia arriba. Por atrás es cóncava. En un corte sagital paramediano, tiene la forma de un prisma con tres caras, anterior, posterior e inferior.
- **Cola:** es la extremidad izquierda del páncreas. Prolonga al cuerpo y se afina formando una lámina hacia delante dirigido hacia el hilio del bazo.

CONDUCTOS EXCRETORES

Conducto pancreático (de Wirsung): este drena los ácinos de la cola, el cuerpo y la parte posterior de la cabeza del páncreas.

Conducto pancreático accesorio (Santorini): le corresponde drenar la porción anterior de la cabeza del páncreas.

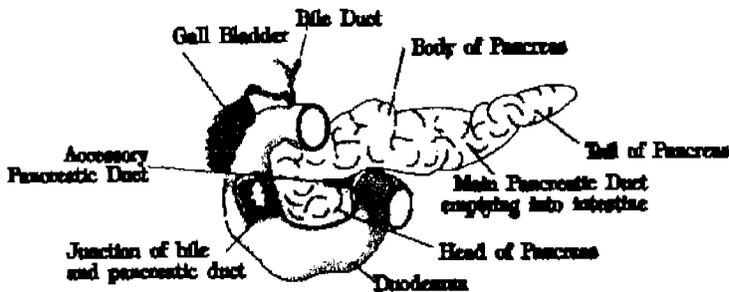


FIG. 1. Anatomía del páncreas tomada de www.swedesdock.com

FISIOLOGÍA

El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejido:

- a) los ácinos, que secretan Jugo digestivo al duodeno.
- b) los islotes de Langerhans, estos secretan Insulina y glucagón de forma directa a la sangre.

El páncreas cuenta con 1 a 2 millones de Islotes de Langerhans, cada uno de unos 0.3 mm de diámetro, los islotes se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierten sus hormonas. Los islotes contienen tres tipos fundamentales de células α , β y δ (2).

Las células β representan casi el 60% de la totalidad, se encuentran sobre todo el centro de cada islote y secretan Insulina y amilina. Las células α componen aproximadamente el 25% del total secretan glucagón y las células δ que componen el 10% somatostatina.

La localización de islotes conduce la secreción de Insulina y glucagón hacia las venas pancreáticas y a través de ellas, a la vena porta, donde se reúnen con el flujo de llegada por la circulación esplácica de los nutrientes procedentes de la comida (2).

INSULINA

SÍNTESIS DE LA INSULINA

La Insulina es una hormona proteínica con un peso molecular de 5.808 a 6.000, se compone de dos cadenas de aminoácidos la A y B esta última es el centro de actividad biológica. Las cadenas están unidas entre si por puentes disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas de aminoácidos desaparece la actividad funcional de la molécula de la Insulina (3).

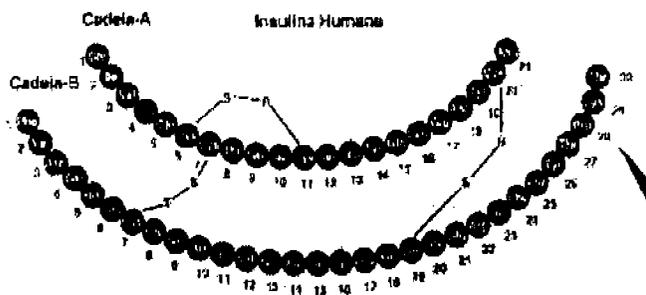


FIG.2.Molécula de Insulina tomada de www.videbulas.com

La insulina se sintetiza en las células β . Primero los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina y forman una prohormona Insulínica. Esta prohormona se desdobra en el retículo endoplásmico para formar la proinsulina, casi toda la proinsulina sigue esclendose en el aparato de Golgi en insulina y fragmentos peptídicos antes de empaquetarse en los gránulos secretores, no obstante una sexta parte aproximadamente del producto final secretado continua en forma de proinsulina, esta apenas posee actividad insulínica⁽³⁾.

La insulina se segrega mediante exocitosis de sus gránulos, que se disponen en paralelo a los microtúbulos del citoplasma de la célula β . Los microtúbulos están asociados a una red de microfilamentos que contienen miosina y actina cerca de la membrana plasmática. Al aplicar un estímulo, la contracción de los microfilamentos arrastra los gránulos hacia la membrana plasmática, con la que se fusionan, se rompen y se libera la insulina ⁽⁴⁾.

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE INSULINA

Para que la insulina inicie sus efectos en las células efectoras, ha de unirse primero y activar una proteína receptora de la membrana. Este receptor, activado es el que desencadena los efectos posteriores.

El receptor insulínico es una combinación de 4 subunidades enlazadas por puentes disulfuro: dos subunidades α y dos subunidades β . La insulina se une a las subunidades α del exterior de la célula pero, debido a su unión con las subunidades β que se introducen en el interior de la célula se autofosforilan. De esta manera, se tornan en una enzima, activada: una tirosina cinasa local que a su vez fosforila muchas otras enzimas intracelulares. Por este mecanismo, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular

para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas ⁽³⁾.

Los efectos finales de la estimulación Insulinica son los siguientes:

- a) Pocos segundos después de la unión de la insulina con sus receptores de membrana, las membranas de las células orgánicas aumentan considerablemente la captación de glucosa, la de las células musculares y adiposas, pero no así las de la mayoría de las neuronas encefálicas.
- b) La membrana celular se vuelve más permeable para muchos aminoácidos, los iones potasio y los iones fosfato, cuyo transporte al interior de la célula se incrementa.
- c) En los 10 a 15 minutos siguientes, se observan efectos más lentos que cambian la actividad de muchas enzimas metabólicas intracelulares. Estos efectos se deben, sobre todo, a una variación en la fosforilación enzimática.
- c) Durante algunas horas e incluso días tienen lugar efectos aún más tardíos. Estos obedecen a los cambios en la velocidad de traducción de los ARN mensajeros dentro de los ribosomas para dar nuevas proteínas, incluso aún cambio de las velocidades de transcripción del ADN del núcleo celular.

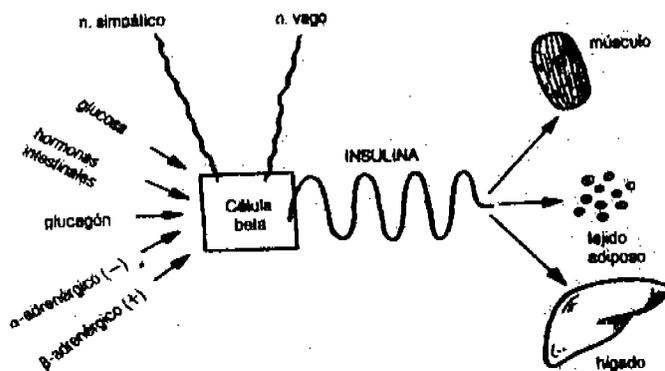


Fig. 3 Órganos blanco de la insulina Tomada de Figueroa D. Diabetes 2^a.ed. Barcelona: Editorial Salvat editores, 1990.

RECEPTORES	ÓRGANO BLANCO
GLUT 1	Placenta, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos.
GLUT 2	Células β, hepatocitos, epitelio, intestino delgado riñones.
GLUT 3	Encéfalo, placenta y riñones
GLUT4	Músculo esquelético, músculo cardíaco y tejido adiposo
GLUT 5	Yeyuno y espermias
GLUT 6	Seudogen
GLUT 7	Hígado y otros tejidos

Efectos de la Insulina en los órganos blanco.

HEPÁTICO	MUSCULAR	ADIPOSO
Anabólico	> Síntesis proteica	> Depósito
> Glucogénesis	> Transp. AA	triglicéridos
> colesterol, TG y VIDL	> Ribosomas	> Lipoproteína
> Síntesis proteica	> Síntesis	lipasa
Catabólico	glucógeno	> Transp. glucosa
< Glicogenólisis	> Transp. glucosa	> Glicerol-fosfato
< Cetogénesis	> Glucógeno	< Lipólisis
< Glucogenólisis	intetasa	
	< Glucógeno	
	fosforilasa	

CAPTACIÓN DE GLUCOSA POR MEDIO DE INSULINA

Uno de los efectos más importantes de la Insulina es el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir la mayor parte de la glucosa absorbida después de una comida.

El mecanismo por el cual la insulina facilita la captación y depósito de glucosa en el hígado comprende varias etapas casi simultaneas:

- La insulina inactiva la fosforilasa hepática, la enzima principal encargada de descomponer el glucógeno hepático en glucosa. Con ello impide la descomposición del glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.
- La insulina aumenta la captación de la glucosa sanguínea por el hepatocito. Para ello, aumenta la actividad de la enzima, glucocinasa, una de las que provoca la fosforilación inicial de la glucosa tras su

difusión al hepatocito. La glucosa una vez fosforilada, queda atrapada de forma pasajera dentro de el hepatocito, por que la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera la membrana celular.

•La Insulina aumenta, a si mismo, la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno, en particular de la glucógeno cintaza, responsable de la polimerización de los monosacáridos dos para formar las moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es un incremento del glucógeno hepático. El glucógeno puede aumentar hasta un total aproximado de 5-6% de la masa hepática, que equivale prácticamente 100 gr. de glucógeno almacenado en todo el hígado.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN.

La secreción de la Insulina está gobernada por una relación de retroalimentación con el aporte de nutrientes exógenos.

La molécula reguladora fundamental es la glucosa, una breve exposición de las células β a la glucosa provoca una liberación de Insulina rápida pero pasajera.

Tras la digestión de los componentes hidrocarbonados de una comida se absorbe glucosa desde el tubo digestivo. En estas circunstancias, se libera más Insulina de la que correspondería al grado de elevación del contenido plasmático de glucosa. Este fenómeno se debe a la liberación de hormonas peptídicas gastrointestinales como el péptido inhibidor gástrico, la gastrina, la secretina, la colicistocina y especialmente, un péptido similar al glucagón (GLP-1) que puede estimular la secreción de Insulina (3).

La secreción de Insulina también esta modulada por Influencias estimuladoras colinérgicas y adrenergicas β y por los efectos. Inhibidores adrenergicos α .

GLUCAGÓN Y SUS FUNCIONES.

El glucagón es una hormona polipeptídica compuesta por una cadena de 29 aminoácidos secretada cuando se disminuye la glucemia, cumple varias funciones opuestas a las de la Insulina. La más importante consiste en elevar la concentración sanguínea de la glucosa. Basta con 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de glucagón para elevar la concentración sanguínea de glucosa unos 20 $\text{mg}/100 \text{ ml}$. de sangre (25%) en 20 minutos. Por ese motivo se conoce también al glucagón como hormona hipergluceante (3).

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consiste en:

- Aumento de la gluconeogénesis hepática.
- Descomposición de del glucógeno hepático (glucogenólisis)

Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de la glucosa hacia los demás órganos.

DIABETES

La expresión diabetes mellitus por si sola no define a la enfermedad; pero en la práctica cualquier trastorno que produzca elevación de la glucosa plasmática después de ayuno tiende a denominarse diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente, la cual no es más que un síndrome caracterizado por el aumento de la glucosa en la sangre, en donde se alteran el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, las manifestaciones clínicas que de ello dependen y un conjunto de complicaciones neurológicas, micro y macrovasculares, relacionadas y complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, sistema nervioso y vasos sanguíneos (5). Debido a la falta de secreción de insulina o por disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona. Existe gran variedad de síntomas clínicos que van desde los estados asintomáticos en pacientes con déficit leve de insulina hasta los cuadros consuntivos con debilidad, pérdida de peso, poliuria, deshidratación y coma, en los que existe una grave privación de insulina.

El pico de incidencia se presenta en la quinta década de la vida. Entre los grupos jóvenes se afecta por igual ambos sexos, y, en grupos adultos, la enfermedad se observa con más frecuencia en mujeres. La urbanización, cambios dietéticos, obesidad y estrés son factores de propensión a la intolerancia a la glucosa y diabetes. Otro factor patogénico importante es la herencia. La creciente prevalencia de la diabetes se ha relacionado con la mayor longevidad de la población, ya que la incidencia aumenta con la edad (5).

CLASIFICACIÓN

La confusión terminológica y la falta de uniformidad en la definición de los distintos tipos de la enfermedad crearon problemas en la evaluación de datos concernientes a su curso, tratamiento y complicaciones, utilizando datos epidemiológicos y los nuevos datos concernientes a fenómenos inmunológicos, se desarrolló una clasificación de diabetes mellitus y otras enfermedades con alteración de la tolerancia a la glucosa ⁽⁵⁾.

Las principales categorías clínicas son: tipo 1 o insulino dependiente (DMID), y la diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente (DMNID). Una tercera categoría denominada "otros tipos de diabetes mellitus", que incluye una gran variedad de enfermedades asociadas con la intolerancia a la glucosa era denominada diabetes secundaria. Pacientes que desarrollan la diabetes durante el embarazo se denomina Diabetes Mellitus gestacional (DMG). En 1985 el Expert Committee de la OMS creó una categoría adicional denominada "diabetes mellitus malnutricional" (MDN) para incluir una gran población de pacientes de países tropicales y subdesarrollados.

<i>Clase</i>	<i>Terminología anterior</i>	<i>Características</i>
Diabetes mellitus Insulino dependiente (tipo 1)	Diabetes juvenil Diabetes con propensión a la cetosis Diabetes frágil	Ausencia total o niveles bajos de insulina endógena circulante y dependiente de la inyección de insulina. Comienzo en la juventud. Causa genética
Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2)	Diabetes de la edad adulta Diabetes de comienzo en la madurez Diabetes resistente a la cetosis Diabetes estable	Niveles de insulina pueden ser normales, elevados o disminuidos No insulino dependiente ni propensa a la cetosis. Comienzo después de los

		40 años. 60% de los pacientes son obesos
Diabetes gestacional (GDM)	Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa durante el embarazo
Otros tipos de diabetes, Secundarias, asociadas con enfermedad pancreática trastornos hormonales, etc	Diabetes secundaria	Además de la enfermedad se encuentra hiperglucemia en grado tal como para que contribuya el diagnóstico de diabetes.

DIABETES INSULINODEPENDIENTES (TIPO 1)

Este tipo de diabetes aparece generalmente antes de los 30 años de edad, aunque puede producirse en cualquier momento de la vida. El máximo de frecuencia de presentación se sitúa entre los 12 y 16 años. El comienzo clínico de la enfermedad es habitualmente brusco y los primeros síntomas son sed intensa, pérdida de peso, fatiga, etc.

La secreción de Insulina está francamente disminuida, tanto en ayunas como en respuesta a los distintos estímulos. Estos escasos o nulos niveles de Insulina endógena son responsables de la gravedad de las manifestaciones clínicas y de la tendencia a la aparición de acetona en estos pacientes. Por este motivo, no es excepcional que los enfermos sean diagnosticados por primera vez en situación de cetoacidosis.

La mayor parte de las células beta del páncreas se destruyen en el momento en que se manifiesta la DMID casi con certeza, este proceso destructivo es de naturaleza autoinmunitaria, aunque no se conocen

bien algunos detalles. En primer lugar es necesaria la susceptibilidad genética a la enfermedad en segundo lugar, se requiere el efecto de un factor ambiental para iniciar el proceso en los sujetos con susceptibilidad genética. Se piensa que las infecciones virales representan un mecanismo desencadenante común, pero podrían estar implicados agentes no infecciosos. La tercera etapa de esta secuencia es la respuesta inflamatoria del páncreas, denominada Insulinitis. La cuarta etapa consiste en una alteración o transformación de la superficie de la célula beta, ya que no se reconoce como propia, si no que aparece como una célula extraña o ajena para el sistema inmunitario. La quinta etapa consiste en el desarrollo de la respuesta inmunitaria. Debido a que los Islotes son considerados ajenos, aparecen anticuerpos citotóxicos que actúan en combinación con los mecanismos de inmunidad celular. El resultado final es la destrucción de la célula beta y la aparición de diabetes.

DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (TIPO 2).

La diabetes mellitus no insulino dependiente aparece generalmente después de los 40 años de edad, con un máximo de frecuencia alrededor de los 60 años, aunque no es excepcional su presentación en jóvenes.

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso, y el tiempo que transcurre entre el inicio real y el diagnóstico puede ser muy tardado, incluso de varios años. Este fenómeno es debido a que las manifestaciones clínicas pueden ser muy escasas (polidipsia, nicturia, fatiga) o incluso nulas. Por este motivo, muchas veces el diagnóstico se establece en unos análisis de rutina. Es muy frecuente que en el momento del diagnóstico exista obesidad o sobrepeso.

La insulina actúa a nivel celular a través de unos receptores de membrana. El acoplamiento insulina-receptor activa un segundo mensajero que induce la síntesis proteica y la activación e inhibición de las enzimas intracelulares. Los obesos en general y los pacientes afectados de DMNID tienen alteraciones en estos mecanismos posreceptor, lo que obliga a aumentos compensatorios en la secreción de insulina. Esta situación recibe el nombre de insulinoresistencia. El aumento crónico de la secreción de insulina parece ser responsable del agotamiento progresivo de la célula beta, la cual a partir de un determinado límite, y en personas genéticamente predispuestas, no es capaz de mantener la glucosa normal y aparece la diabetes.

Los factores causales de este tipo de diabetes son fundamentalmente hereditarios y ambientales.

Cuando los niveles de glucosa en sangre se acercan a los 180 mg/dl, la capacidad de los conductos renales para reabsorber la glucosa (el umbral renal) se excede, y la glucosa es excretada por la orina (glucosuria). Puesto que la glucosa es un diurético osmótico, se excreta agua y sales en grandes cantidades y se produce la deshidratación celular. Cuando la situación se prolonga, la excesiva diuresis (poliuria) combinada con la pérdida de calorías ocasiona polidipsia (sed aumentada), polifagia (hambre aumentada) y fatiga: los síntomas clásicos de la diabetes mellitus.

En ausencia de insulina, las células del tejido adiposo intentan proveer combustible movilizándolo las reservas grasas. Los ácidos grasos libres se utilizan inicialmente para la producción de energía, pero la mayoría alcanzan el hígado donde se forman tres fuertes ácidos: ácido acetoacético, ácido beta-hidroxibutírico y acetona. Estos cetoácidos (o cuerpos cetónicos) son excretados finalmente por el riñón junto con bicarbonato de sodio. La combinación de la

acumulación de cetoácidos y la excreción de bicarbonato ocasiona una caída en el PH del plasma, cuyo resultado es una acidosis.

El cuerpo intenta corregir la acidosis mediante la llamada respiración Kussmaul's, que es una respiración trabajosa y profunda provocada por el esfuerzo del cuerpo para convertir el ácido carbónico en dióxido de carbono. Si no se diagnostica la acidosis, la deshidratación y el desequilibrio de electrolitos afectarán al cerebro y, finalmente, causará coma. Si no se trata la deficiencia de Insulina. Se puede llegar a la muerte.

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN DE LA SANGRE

MECANISMO DE LA HEMOSTASIA.

Sistema fisiológico que detiene la salida de sangre al sellar provisionalmente el sitio de daño vascular e Iniciar posteriormente los mecanismos de reparación. Es el conjunto de mecanismos y procesos que:

- a) mantienen la Integridad vascular
- b) evitan la salida espontánea de sangre
- c) cohiben hemorragias
- d) mantienen la sangre en un estado óptimo de fluidez para circular
- e) llimitan el proceso de la coagulación estrictamente al área donde se produjo la lesión del endotelio vascular
- f) conducen a la recanalización de un vaso trombosado.

VASOS SANGUINEOS

Los vasos sanguíneos son los conductos que conducen a la sangre, se dividen en arterias, venas y capilares.

Las arterias son conductos que llevan la sangre del corazón a los tejidos están constituidos por tres tunicas:

- La Interior llamada Intima, formada por tejido endotelial, tejido conjuntivo areolar y tejido elástico.
- La media, es de tejido muscular liso con fibras elásticas.
- La túnica exterior o adventicia formada por tejido conjuntivo fibroso.

Esta constitución permite que se contraigan o se dilaten disminuyendo o aumentando su diámetro.

Las venas son conductos que llevan sangre de los tejidos al corazón; están constituidas por las mismas capas que las arterias, pero en la media tienen menor cantidad de tejido muscular y de tejido elástico y la adventicia es más gruesa, por lo mismo soportan menos presión, otra diferencia es que en su trayecto presentan válvulas que facilitan el regreso de la sangre al corazón.

Los capilares son conductos sumamente delgados que se entrelazan formando redes entre las arterias y las venas, están constituidos por una sola capa de células epiteliales planas (endotelio) (7).

CONSTRICCIÓN VASCULAR

Después de que se rompe el vaso, el traumatismo de su pared provoca su contracción y reduce el flujo de sangre. La contracción es resultado de reflejos nerviosos de un espasmo miógeno local y factores humorales locales de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas, iniciada por la lesión directa de la pared vascular. En los vasos de menor calibre, las plaquetas se ocupan de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar el vasoconstrictor tromboxano A₂.

Cuando mayor es el traumatismo de un vaso, mayor es su grado de espasmo, un vaso sanguíneo con un corte nítido suele sangrar mucho más que un vaso roto por aplastamiento, durante el periodo del espasmo tienen lugar los procesos de taponamiento plaquetario y coagulación de la sangre (8).

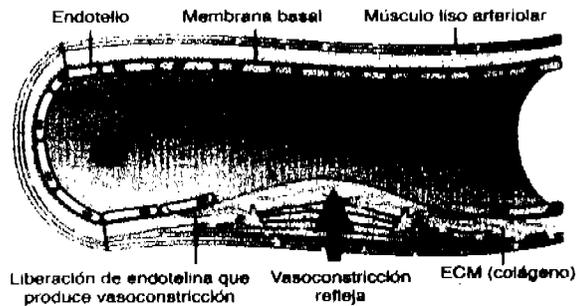


Fig. 4. Vasoconstricción. Tomada de Cotran R. *Patología estructural y funcional*. 6ª ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill, 2000.

PLAQUETAS.

Las plaquetas son discos redondos u ovoides de 1 a 4 micrómetros de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos. La concentración normal de plaquetas en la sangre oscila entre 150 000 y 300 000 por microlitro ⁽³⁾.

Las plaquetas, no tienen núcleos, ni se reproducen. Su citoplasma contiene factores activos tales como:

- 1) moléculas de actina y miosina, así como la proteína contráctil trombostenina, que determina una contracción de las plaquetas
- 2) restos de retículo endoplásmico y del aparato de Golgi, que almacena grandes cantidades de iones calcio
- 3) mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de formar trifosfato de adenosina y difosfato de adenosina (ADP); sistemas enzimáticos

- 3) mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de formar trifosfato de adenosina y difosfato de adenosina (ADP); sistemas enzimáticos
- 4) sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas, que son hormonas locales que producen muchos tipos de reacciones vasculares y tisulares locales
- 5) una proteína llamada factor estabilizador de fibrina
- 6) un factor de crecimiento que determina la multiplicación y crecimiento de las células endoteliales vasculares.

La membrana celular de las plaquetas, cuenta con una superficie con una cubierta de glucoproteínas que evita su adherencia al endotelio normal, pero no a las áreas lesionadas de la pared vascular. Contiene grandes cantidades de fosfolípidos que desempeñan varias funciones en la activación de múltiples puntos del proceso de coagulación de la sangre.

La plaqueta es una estructura activa. Posee una semivida en la sangre de 8 a 12 días, de forma que sus funciones se agotan en varias semanas, se elimina de la circulación por el sistema de macrófagos tisulares.

MECANISMO DEL TAPÓN PLAQUETARIO.

Quando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, modifican sus propias características, adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos que sobresalen de sus superficies, sus proteínas contráctiles se contraen poderosamente y liberan los gránulos con múltiples factores activos; se tornan muy

Cada vez que se produce un desgarro de la pared del vaso, los tejidos extravasculares activan un número sucesivamente mayor de plaquetas, estas atraen cada vez más plaquetas formando así un tapón plaquetario. Al principio se trata de un tapón suelto, ordinario que bloque la pérdida de sangre, después durante el periodo de coagulación se forman hebras de fibrina que se unen estrechamente a plaquetas formando un tapón firme.

El mecanismo de taponamiento por las plaquetas entraña una importancia vital para cerrar las pequeñas rupturas de los diminutos vasos sanguíneos que se producen miles de veces al día (3).

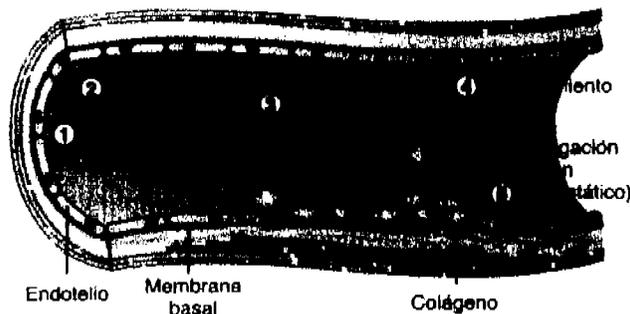


Fig.5 Agregación plaquetaria. Tomada de Cotran R. Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill, 2000.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Factor de coagulación	Sinónimos
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor Tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina: factor lábil; globulina-AC (ac-G)
Factor VII	Acelerador sérico de la conversión de la protrombina (SPCA), proconvertina, factor estable
Factor VIII	Factor antihemolítico (AHF), globulina antihemofílica (AHG), factor A antihemofílica
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas, factor antihemofílica B
Factor X	Factor Stuart: factor de Stuart Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílica C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precallcreína	Factor de Fletcher
CinInógeno de elevado peso molecular	Factor de Fitzgerald: HMWK

VÍA INTRÍNSECA

El segundo mecanismo comienza con el traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno procedente de la pared de un vaso lesionado.

1.- *El traumatismo sanguíneo produce:* 1) la activación del factor XII, y 2) la liberación de fosfolípidos plaquetarios. La exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular altera dos factores importantes de la coagulación de la sangre el factor XII y las plaquetas. El factor XII cuando se altera adquiere una nueva configuración molecular que lo convierte en una enzima proteolítica (factor XIIa). Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo lesiona las plaquetas como consecuencia de su adhesión, de esta forma se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada factor plaquetario 3.

2.- *Activación del factor XI.* El factor XIIa actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo.

3.- *Activación del factor IX por el factor XIa.* El factor XIa actúa entonces sobre el factor IX para activarlo de forma enzimática.

4.- *Activación del factor X:* papel del factor VIII. El factor IXa, junto al factor VIII y con los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas lesionadas activan el factor X.

5.- *Acción del factor Xa para formar el activador de la protrombina papel del factor V.* El factor Xa se combina con el factor V y los fosfolípidos plaquetarios para formar el complejo llamado activador de la protrombina.

VÍA EXTRÍNSECA

Esta vía comienza cuando una pared vascular o un tejido extravascular sufre un traumatismo y entra en contacto con la sangre. Se establecen los siguientes pasos.

1.- *Liberación del factor tisular* (Factor III). El tejido lesionado libera un complejo de varios factores llamado factor tisular o tromboplastina tisular el cual se compone de fosfolípidos de las membranas tisulares y de un complejo lipoproteico.

2.- *Activación del factor X*: Importancia del factor VII y del factor tisular. El complejo lipoproteico del factor tisular se une en un complejo con el factor VII de la coagulación y, en presencia de iones de calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar el factor Xa.

3.- *Efecto del factor Xa* para formar el activador de protrombina: papel del factor V. El factor Xa se combina con fosfolípidos tisulares que integran el factor tisular, así como el factor V para dar el complejo llamado activador de la protrombina. En presencia de iones calcio este escinde la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación prosigue como antes.

Dentro del complejo final activador de la protrombina, el factor Xa es la proteasa verdadera que escinde la protrombina en trombina, el factor Va acelera enormemente esta activada proteasa, y los fosfolípidos plaquetarios actúan como un vehículo que acelera aún más el proceso.



Fig. 8 Vías de la coagulación. Tomada de www.biologia.org

COAGULACIÓN DE LA SANGRE EN EL VASO ROTO.

El tercer mecanismo consiste en la formación del coágulo de la sangre. Empieza a formarse en 15 a 20 segundos ante un traumatismo intenso de la pared vascular. Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada inician el proceso de coagulación.

Entre tres y seis minutos después de la ruptura si la abertura no es demasiado grande, o el extremo roto del vaso se llenan con el coágulo. De 20 a 60 minutos, el coágulo se retrae, con lo que cierra todavía más el vaso.

ORGANIZACIÓN FIBROSA

Una vez formado, el coágulo sigue uno de estos dos caminos:

- 1) es invadido por fibroblastos, que posteriormente sintetizan tejido conjuntivo por todo el coágulo
- 2) se disuelve

La evolución habitual de un coágulo que se forme en un agujero pequeño de una pared vascular consiste en la invasión por los fibroblastos, proceso desencadenado por el factor del crecimiento secretado por las plaquetas, esto continúa hasta la organización completa del coágulo en el tejido fibroso en 1 a 2 semanas.

Cuando se filtra una cantidad excesiva de sangre a los tejidos y se forman coágulos tisulares en zonas donde no resultan necesarios, se activan con frecuencia sustancias especiales dentro del propio coágulo.

MECANISMO DE COAGULACIÓN

En la sangre se han encontrado más de 50 sustancias importantes que afectan a la coagulación y se denominan procoagulantes y otras la inhiben llamados anticoagulantes. La coagulación depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. En el torrente sanguíneo normalmente predominan los anticoagulantes. Cuando se rompe un vaso, se activan los procoagulantes del área de la lesión tisular y anulan a los anticoagulantes, con lo que se forma un coágulo.

La coagulación tiene tres etapas esenciales:

- 1) tras la ruptura del vaso o una lesión de la propia sangre, se desencadena una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre, en la que intervienen más de una docena de factores de coagulación
- 2) el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina
- 3) la trombina actúa como una enzima y convierte el fibrinógeno en fibras de fibrina, atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

CONVERSIÓN DE LA PROTROMBINA

Después de formarse el activador de protrombina tras la ruptura de un vaso o la alteración de sustancias activadoras especiales, el activador de la protrombina en presencia de Ca^{++} iónico provoca la conversión de protrombina en trombina. La trombina produce, la polimerización de las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina. El factor limitador de la coagulación sanguínea suele residir en la formación del activador de la protrombina.

Las plaquetas desarrollan un papel importante en la conversión de la protrombina en trombina, gran parte de la protrombina se une primero a los receptores de la protrombina en las plaquetas que ya se han adherido al tejido dañado, esta unión acelera la formación de más cantidad de trombina a partir de la protrombina, esta a su vez en el tejido específico donde se necesita el coágulo (4).

La protrombina es una proteína plasmática, una α_2 -globulina, esta presente en el plasma en una concentración de 15 mg/dL. Se sintetiza continuamente en el hígado, este precisa de vitamina K para la formación normal de Protrombina, la cual fragmentarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina.

CONVERSIÓN DEL FIBRINÓGENO EN FIBRINA: FORMACIÓN DEL COAGULO.

El fibrinógeno es una proteína que se encuentra en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dL, se forma en el hígado es uno de los factores esenciales en el proceso de la coagulación.

La trombina actúa sobre el fibrinógeno y elimina cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada molécula de fibrinógeno, creando una molécula de monómero de fibrina con capacidad automática para polimerizar con otras moléculas de monómero de fibrina, de este modo se forma la fibrina, muchas moléculas de monómero de fibrina polimerizan en segundos en fibras largas de fibrina que compone el retículo del coágulo.

Las fibras recién formadas no se entrecruzan con las otras, el coágulo es débil, sin embargo tiene lugar otro proceso que fortalece el retículo de fibrina. En él interviene una sustancia llamada factor estabilizador de la fibrina, presente en pequeñas cantidades en las

globulinas plasmáticas, también se libera de las plaquetas atrapadas en el coágulo.

La misma trombina que causa la formación de fibrina causa la formación activa también su factor estabilizador, esta sustancia activada actúa como una enzima produciendo enlaces covalentes entre varias moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes, con lo que hay mayor fuerza tridimensional de la red de fibrina.

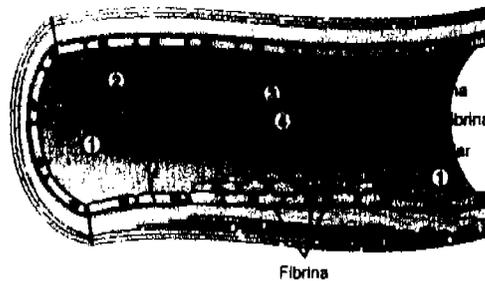


Fig. 6 Activación del factor tisular. Tomada de Cotran R. Patología estructural y funcional. 6ª.ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill, 2000.

RETRACCIÓN DEL COÁGULO: SUERO

Pocos minutos después de formarse el coágulo, empieza a contraerse y suele exprimir la mayor parte del líquido de su interior en 20 a 60 minutos, este líquido es llamado suero.

Las plaquetas son necesarias para la retracción del coágulo, contribuyen a la contracción del coágulo, al activar las moléculas plaquetarias trombostenina, actina y miosina, que son proteínas contráctiles (3).

ANTICOAGULANTES VASCULARES

Factores De La Superficie Endotelial

Los factores más importantes que evitan la coagulación en el sistema vascular normal son:

- 1) La tersura de la superficie endotelial, que evita la activación por contacto del sistema intrínseco de la coagulación.
- 2) Una capa de glucocáliz que repele los factores de la coagulación y las plaquetas, impidiendo así que se active la coagulación.
- 3) Una proteína unida a la membrana endotelial, la trombomodulina, que se une a la trombina.

La unión de la trombomodulina a la trombina no solo retrasa el proceso de coagulación al retirarla la trombina, si no que el complejo trombomodulina-trombina activa también una proteína plasmática, la proteína C, que actúa como un anticoagulante al inactivar los factores V y VIII activados ⁽⁷⁾.

Acción Antitrombínica De La Fibrina Y La Antitrombina III

Los anticoagulantes más potentes de la sangre:

- 1) Las fibras de fibrina que se generan durante el proceso de la coagulación.
- 2) Una α -globulina llamada antitrombina III o cofactor antitrombina-heparina.

Mientras se forma un coágulo, entre el 85 y el 90% de la trombina formada se absorbe en las fibras de fibrina a medida que se originan.

Así se evita la diseminación de la trombina por el resto de la sangre y, por tanto se impide, la propagación excesiva del coágulo.

La trombina no absorbida en las fibras de fibrina se combina con rapidez con la antitrombina III, que bloquea a su vez el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno e inactiva después la trombina durante los siguientes 12 a 20 minutos.

Heparina

Su concentración en la sangre suele ser baja. Por sí misma carece casi por completo de propiedades anticoagulantes, pero cuando se combina con la antitrombina III, ésta elimina trombina con una eficacia entre cien y mil veces mayor.

El complejo de heparina y antitrombina II elimina otros factores de la coagulación activados además de la trombina, aumentando aún más la eficacia de la anticoagulación; se trata de los factores activados además de la trombina, aumentando aún más la eficacia de la anticoagulación; se trata de los factores activados XII, XI, IX y X.

LISIS DE LOS COÁGULOS SANGUÍNEOS: PLASMINA.

Las proteínas plasmáticas contienen una euglobulina llamada plasminógeno que, cuando se activa, se convierte en una sustancia llamada plasmina. La plasmina se digiere las fibras de fibrina, así como otros coagulantes proteicos, como el fibrinógeno, el factor V, el factor VIII, la protrombina y el factor XII.

ACTIVACIÓN DEL PLASMINÓGENO

Cuando se forma un coágulo, quedan atrapados en él gran cantidad de plasminógeno junto a otras proteínas plasmáticas. El plasminógeno no se convertirá en el plasmina no lizará el coágulo hasta que no se active. Los tejidos lesionados y el endotelio vascular liberan muy lentamente un poderoso activador llamado activador de plasminógeno tisular (t-PA) que, alrededor de un día después y una vez que el coágulo ha detenido la hemorragia, convierte finalmente el plasminógeno en plasmina que, a su vez, elimina el coágulo restante.

FIBRINÓLISIS

Es una respuesta hemostática normal a una lesión vascular. El plasminógeno es una proenzima, β -globulina presente en el flujo sanguíneo y líquidos tisulares, es convertido en la serín proteasa plasmina, por activadores provenientes ya sea de la pared de los vasos (activación intrínseca) o de los tejidos (activación extrínseca). La liberación del activador circulante del plasminógeno en las células endoteliales ocurre después de estímulos tales como trauma, ejercicio o tensión emocional. El factor XII activado también potencia la acción del activador del plasminógeno. El agente fibrinolítico, estreptinasa, es un péptido producido por estreptococos β hemolíticos. Esta forma un complejo con el plasminógeno, el cual activa otras moléculas del plasminógeno (7).

La plasmina tiene actividades más variadas que la trombina, al hidrolizar los enlaces peptídicos de arginina y lisina. Es capaz de digerir el fibrinógeno, la fibrina, los factores V y VIII y muchas otras proteínas. La separación de los enlaces peptídicos en la fibrina y el fibrinógeno produce una variedad de productos de degradación (PDF). El producto de degradación más grande, el fragmento X, el cual es

liberado durante la digestión inicial del fibrinógeno y a la fibrina, retiene los sitios susceptibles a la trombina y de esta manera es un inhibidor competitivo de la trombina. Un fragmento tardío y más pequeño, el Y, es inhibidor competitivo de la polimerización de la fibrina.

INACTIVACIÓN DE LA PLASMINA

La plasmina circulante es inactivada por los potentes inhibidores α 2-antiplasmina y α 2-macroglobulina. Esto evita la destrucción general del fibrinógeno y otros factores de la coagulación.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA DIABETES

El 80 % de los pacientes diabéticos tipo 2 mueren debido a complicaciones trombóticas, el 75 % de estas relacionadas con eventos cardiovasculares y el resto con enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares.

Se han encontrado múltiples alteraciones de la hemostasia en pacientes con DM. Los estudios realizados en plaquetas, coagulación sanguínea y fibrinólisis han permitido asegurar que estos trastornos son posiblemente un factor importante en el estado pretrombótico que presentan estos enfermos.

ALTERACIONES DE LAS PLAQUETAS

Tres líneas fundamentales de investigación se han desarrollado:

- 1) Estudios de agregación plaquetaria y de glicoproteínas de membrana.
- 2) Alteraciones bioquímicas en su metabolismo.
- 3) Su actividad procoagulante.

La hiperreactividad plaquetaria en la DM como factor que contribuye a la tendencia trombótica está bien documentada aún en la etapa temprana de la enfermedad, no está completamente esclarecido si esta hiperfuncionabilidad desempeña un papel en el origen y/o progresión de los trastornos microvasculares ⁽⁸⁾. Algunos autores plantean que estos hallazgos tienen su origen en una alteración primaria de la megacariopoyesis ^(9,10).

Se han encontrado niveles elevados de tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento liberado de las plaquetas que evidencian un activo proceso de liberación de los constituyentes de los gránulos Intraplaquetarios.

En pacientes con DM tipo 1 y 2 se ha observado la presencia de agregación irreversible en respuesta a bajas concentraciones de ADP, epinefrina, colágeno y ácido araquidónico en comparación con las plaquetas controles, en las cuales existía una agregación reversible o no llegaba a estimular este proceso, lo que expresa la presencia de una hipersensibilidad plaquetaria en esta enfermedad.

Existen evidencias de un incremento en la expresión de glicoproteínas de membrana en pacientes con DM después de la activación plaquetaria. Se ha demostrado un aumento en la expresión de la glicoproteína IIb/IIIa, de GP Ib/V/IX y de CD36 en ambos tipos de diabetes (11).

Se ha demostrado un incremento en la expresión del receptor plaquetario Fc. como causa potencial que contribuye a la hipersensibilidad al colágeno en esta enfermedad.

La insulina puede influir en la función de las plaquetas, ya que estas células poseen receptores para la insulina similares a los de otros tipos celulares.

El hallazgo de la disminución de la producción de óxido nítrico (ON) en las plaquetas de pacientes con DM tipo 1 y 2 tiene especial relevancia por la reconocida acción del ON como potente inhibidor de los procesos de adhesión, agregación y liberación de las plaquetas.

La glucosa induce la traslocación de las proteínas cinasas hacia la membrana plaquetaria en la DM, y en particular de la proteína cinasa

C (PCC), que está asociada con la agregación y secreción plaquetaria, por lo que estos procesos también están incrementados.

Se han encontrado alteraciones intracelulares en el metabolismo del calcio, el cual desempeña un papel fundamental en el proceso de activación plaquetaria. La movilización de este elemento de los gránulos densos ocurre normalmente después que la plaqueta ha sido estimulada. Existe una inversión en la bomba intercambiadora de Na^+/Ca^+ , lo que determina el aumento de los niveles de calcio en el interior de la célula en pacientes con DM.

Hay un incremento en la excreción de TxB_2 que evidencia una activación plaquetaria, tanto en diabetes tipo 1 como en la tipo 2 ⁽¹²⁾.

Se encontró en un estudio realizado con niños con DM tipo 1 un incremento temprano de la activación plaquetaria y sugirieron que este evento puede estar relacionado con los procesos inflamatorios que preceden la manifestación clínica de la enfermedad.

Diversos aspectos de la función de las plaquetas han sido estudiados extensamente. Se descubrió un aumento en el factor 3 plaquetario en pacientes diabéticos con y sin manifestaciones vasculares en comparación con los sujetos sanos. Por otra parte, el estudio de Rao y colaboradores, demostró una hiperexpresión significativa de la actividad procoagulante de las plaquetas en pacientes diabéticos con retinopatía mediante 2 pruebas: determinación de la capacidad del ADP de las plaquetas activadas de activar al factor XII y la actividad coagulante inducida por colágeno.

Existe una hiperexpresión de la actividad protrombina plaquetaria en pacientes con diabetes tipo 1 comparados con individuos sanos, lo que probablemente desempeñe un papel importante en el estado pretrombótico encontrado en la DM aún en los primeros estadios de la

enfermedad, el volumen plaquetario medio no tiene diferencias significativas cuando se compara con los sujetos sanos.

Con esto se demuestra que las alteraciones en la función de las plaquetas son frecuentes en la DM y se asocian con el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares.

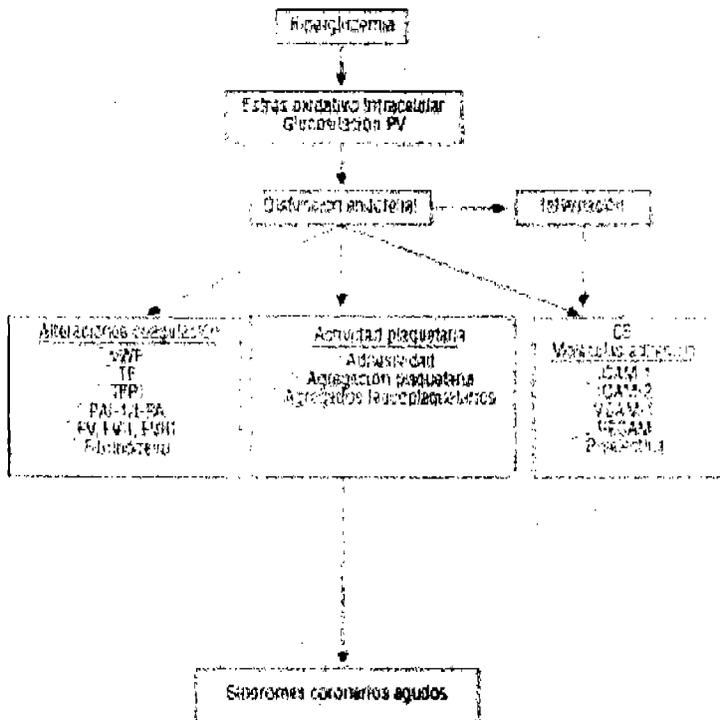


Fig. 9. Alteraciones de la coagulación en Diabetes Mellitus. Tomada de www.hemodinamiadelsur.com.ar

MECANISMO DE LA COAGULACIÓN

El mecanismo de la coagulación en la DM ha sido estudiado por más de 40 años, el balance trombohemorrágico se inclina hacia el establecimiento de una tendencia trombótica en estos pacientes basándose en hechos clínicos y en estudios *In vivo* e *In vitro* humanos y con modelos animales; dando como resultado que en la DM existe un estado de hipercoagulabilidad. En particular se ha demostrado el aumento de alguno de sus factores y de los marcadores de activación de este sistema. También se han estudiado los inhibidores fisiológicos del mecanismo de la coagulación.

Algunos autores han encontrado alteración en las pruebas de pesquiasaje, lo que expresa la existencia de alteraciones en las 2 vías principales del mecanismo de la coagulación ⁽¹³⁾.

El fibrinógeno (Fg) ha sido extensamente estudiado, y se ha establecido una relación entre la cantidad de Fg y fibrina presente en la pared vascular, la concentración plasmática de Fg y la severidad de la aterosclerosis. Se ha demostrado que esta asociación es más evidente en los pacientes con DM. Además, se ha encontrado una elevada concentración de Fg en pacientes diabéticos con albuminuria. Se considera que los niveles elevados de Fg, factor VII y factor von Willebrand (FvW) que han sido hallados en los pacientes con DM, son elementos predictivos de aterosclerosis coronaria y factores de riesgo para los eventos cardiovasculares. Esta asociación apoya que los pacientes con DM desarrollan con mayor frecuencia complicaciones cardiovasculares que la población sana.

Ha sido descrito un incremento del factor VII en pacientes con DM con mayor frecuencia en aquellos que han desarrollado microalbuminuria. Los niveles de factor VII y de Fg mejoran con el control glicémico en pacientes diabéticos tipo I con complicaciones microvasculares).

El incremento de la concentración plasmática del FvW ha demostrado ser predictiva de re-infartos cardíacos y en la mortalidad en sobrevivientes de infarto del miocardio en sujetos sanos y en pacientes con angina de pecho. Los niveles de FvW se encuentran elevados en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, y están estrechamente relacionados con el desarrollo de nefropatía y retinopatía en estos pacientes.

Khawand y colaboradores, demostraron en un estudio con 50 pacientes diabéticos tipo 1, que los niveles de Fg, FvW y factor VII estaban aumentados cuando los compararon con el grupo control. Además, observaron que los pacientes con un deficiente control glicémico tenían más elevados los niveles de estos factores que los pacientes diabéticos bien controlados (15).

Se ha postulado que la hiperglicemia en los pacientes no controlados o controlados deficiientemente provoca una glicosilación no enzimática de una gran variedad de proteínas que pueden incluir a los Inhibidores fisiológicos de la coagulación como la antitrombina III, proteína C y proteína S, alterando su estructura y función. Este mecanismo pudiera explicar los bajos niveles encontrados en algunos estudios de estos Inhibidores, esenciales en el proceso de anticoagulación fisiológica, lo que pudiera explicar la tendencia trombótica en esta enfermedad.

Nobukata y colaboradores, realizaron un extenso estudio de la coagulación utilizando un modelo animal con una línea de ratas diabéticas. Los autores hallaron un aumento en la actividad de los factores II, V, VII, VIII, IX, X XI, XII, fibrinógeno, una disminución de los niveles de antitrombina III (ATIII), así como un incremento significativo de los niveles de glucosa y lípidos en el plasma a partir de los 6 meses de edad. A partir de estos hallazgos, estos autores sugirieron que la activación de la coagulación en la DM podría estar asociada con la

glicosilación no enzimática de la ATIII, como consecuencia de la hiperglicemia ⁽¹⁶⁾.

En pacientes diabéticos han encontrado niveles elevados de fragmento 1+2 de la protrombina, 32 complejos TAT ⁽¹⁷⁾. Hay un aumento en los niveles de trombomodulina, particularmente en los pacientes con nefropatía y un aumento de la proteína C activada en pacientes con DM tipo 2 ⁽¹⁸⁾.

Las evidencias demuestran que existen alteraciones en el mecanismo de la coagulación que permiten el establecimiento de un estado de hipercoagulabilidad, que contribuye al desarrollo de manifestaciones trombóticas en estos pacientes.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La fibrinólisis es un sistema de defensa natural contra la trombosis. En condiciones fisiológicas, existe un balance entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores; una alteración en este balance puede ser causado por una disminución del activador tisular del plasminógeno (tPA) o un incremento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1).

La patogénesis de la DM tipo 1 difiere de la tipo 2, y se ha sugerido que también hay una diferencia en los mecanismos para el establecimiento de un estado pretrombótico en estos pacientes. En la DM tipo 1 algunos autores lo han relacionado principalmente con una activación anormal del sistema de la coagulación, más que con una alteración en la fibrinólisis. Los mecanismos por los cuales se ha descrito una hipofibrinólisis en la DM no se conocen exactamente, pero se han desarrollado 2 hipótesis a partir de la hiperglicemia presente en estos pacientes, que pudieran explicar estos hallazgos:

Primero, la hiperglicemia permite el proceso de glicosilación de proteínas como el Fg que afecta la estructura fisiológica del coágulo, y por esto es más resistente a la degradación por la plasmina.

La segunda hipótesis se basa en los niveles elevados de PAI 1 hallados en diferentes estudios en pacientes diabéticos.

Algunos Investigadores han demostrado mediante estudios *In vitro*, que las elevadas concentraciones de glucosa aumentan los niveles de PAI 1 por un incremento en la transcripción del gen que codifica para esta proteína. El incremento en la síntesis de PAI 1 ha sido demostrado en las lesiones aterotrombóticas, lo que permite la deposición de fibrina durante la ruptura de la lesión contribuyendo a su progresión. El PAI 1 en el interior de la lesión inhibe la formación de plasmina; de esta forma, se limita la ruptura de las proteínas de la matriz extracelular y la estabilización y crecimiento de la lesión aterotrombótica. La fibrinólisis disfuncional no solamente predispone al desarrollo de eventos tromboticos, sino que también favorece la formación y progresión de las lesiones aterotrombóticas.

Wleczorek y colaboradores, demostraron en un estudio realizado con diabéticos tipo 1, que los niveles de PAI 1 estaban ligeramente disminuidos cuando lo compararon con los sujetos controles, y la oclusión venosa no tenía efectos en los niveles de este elemento. Por otra parte, ha sido demostrado *In vitro* que la insulina constituye un potente inductor de la síntesis de PAI 1 por las células hepáticas humanas ⁽¹⁹⁾.

Actualmente, en los estudios del sistema fibrinolítico, se ha incorporado la determinación de una nueva enzima encontrada en el plasma, el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, conocido por sus siglas del inglés TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) ⁽²⁰⁾.

Existen numerosas investigaciones del TAFI en los pacientes con DM como medida de la actividad fibrinolítica y su posible relación con el desarrollo de complicaciones trombóticas.

En un estudio con pacientes diabéticos tipo 1, se demostró que no había diferencias significativas entre los niveles de TAFI de los pacientes y el grupo control, por lo que sugirieron que este elemento no tenía relación con el desarrollo de las complicaciones microvasculares, e incluso demostraron que los pacientes con complicaciones microvasculares tenían niveles aún más bajos de TAFI, probablemente debido a la pérdida de TAFI de bajo peso molecular. Sin embargo en los pacientes diabéticos tipo II existe un incremento en los niveles de TAFI, en pacientes con nefropatía y con microalbuminuria ⁽²¹⁾.

Un gran número de estudios se ha realizado acerca del papel de los trastornos de la hemostasia en la tendencia trombótica observada en la DM. Resulta indudable que estas alteraciones son un factor que contribuye de manera importante en el estado de hipercoagulabilidad que muestran estos pacientes.

COMPLICACIONES MACROVASCULARES EN LA DIABETES

El desarrollo acelerado de aterosclerosis es característico de la diabetes mellitus. La primera causa de mortalidad en los pacientes diabéticos tipo 2 es la enfermedad macrovascular de las coronarias y las arterias periféricas. Como es sabido, la mortalidad por enfermedad cardiovascular es tres veces más frecuente en estos pacientes que en la población normal y cinco la enfermedad vascular periférica. Estas apreciaciones enfatizan la importancia de la enfermedad macrovascular en la diabetes y radicalizan la necesidad de abordar su prevención y tratamiento con mayor agresividad. Por lo tanto en este capítulo son revisadas las complicaciones a las que están expuestos los pacientes diabéticos debido a la enfermedad macrovascular.

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad generalizada. Se produce hipertrofia de la capa media y fibrosis subintimal con degeneración hialina en las pequeñas arterias musculares, arteriolas y también en los grandes vasos. Durante el proceso de envejecimiento se desarrolla una fibrosis y cierto engrosamiento de la capa íntima, junto con debilitamiento y rotura de las laminillas elásticas de las paredes de los grandes vasos (22).

Los principales factores de riesgo son:

- 1) la hipertensión.
- 2) elevación de niveles de lípidos en suero, es decir, paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular, sobre todo de LDL, que

es muy rica en colesterol, y también de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto a la modificación de esas lipoproteínas por la oxidación.

- 3) el tabaquismo
- 4) la diabetes mellitus.
- 5) la obesidad
- 6) el sexo masculino
- 7) los factores de riesgo de arterosclerosis prematura

Entre los factores de riesgo probables se incluyen la inactividad física y la edad avanzada.

La aterosclerosis es una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por una forma de lesión del endotelio.

La aparición de zonas focales de lesión endotelial crónica, generalmente sutiles, que alteran la función endotelial como el aumento de permeabilidad del endotelio y de la adhesión leucocitaria.

Adhesión de los monocitos sanguíneos (y otros leucocitos) al endotelio, seguida de su migración a la íntima y su transformación en macrófagos y células espumosas.

Adhesión de las plaquetas a las áreas desnudas o a los leucocitos adherentes.

Liberación de las plaquetas, macrófagos o células vasculares activadas, de factores que inducen la emigración de las células lisas desde la media hasta la íntima.

Proliferación de las células musculares lisas de la íntima y producción de matriz extracelular, que da lugar a la acumulación de colágeno y proteoglucanos.

Intensa acumulación de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas) como extracelularmente.

Sobre la superficie endotelial que reviste la lesión en desarrollo se pueden originar microtrombos, los que pueden provocar una trombosis y oclusión completa de un vaso. El estrechamiento de la luz de una arteria coronaria puede reducir el flujo de sangre en una zona del músculo cardíaco, lo que provoca isquemia miocárdica. Esta se puede manifestar clínicamente como angina de pecho, infarto al miocardio o muerte súbita.

Signos Y Síntomas

La aterosclerosis sigue una evolución silente característica hasta que sobreviene una estenosis crítica, una trombosis, un aneurisma o una embolla.

Inicialmente, los signos y síntomas reflejan la incapacidad del flujo sanguíneo a los tejidos afectados para aumentar con los incrementos de demanda ⁽²³⁾.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

El infarto agudo de miocardio es consecuencia de una isquemia grave y suficientemente extensa que termina en necrosis irreversible de las células miocárdicas. Habitualmente, el infarto agudo al miocardio se asocia a una aterosclerosis obliterante de las arterias coronarias, así como a una limitación de la perfusión nutritiva del miocardio, que produce anoxia y muerte metabólica celular ⁽²²⁾.

La interrelación de diversos factores desencadena un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, que condiciona la muerte del tejido miocárdico. El infarto aparece si estos cambios dan lugar a una trombosis aguda in situ de estos vasos nutricios previamente ateroscleróticos, a un espasmo en coronopatías normales o a un episodio embólico. La trombosis aguda no siempre es la alteración fisiopatológica principal de la necrosis miocárdica, aunque la presencia de trombo se detecta al menos en el 80 % de los pacientes sometidos a angiografía durante el infarto.

Manifestaciones Clínicas.

El síntoma principal de los pacientes afectados por infarto agudo de miocardio es el dolor de pecho. Este se origina más en las terminaciones nerviosas del miocardio dañado que en las del músculo necrótico. El dolor aparece en reposo, es de intensidad variable y dura más de 30 minutos. A menudo existe un factor desencadenante, como un esfuerzo o el estrés emocional. El paciente describe la molestia como una sensación de constricción, opresión, aplastamiento, quemadura, pesadez o puñalada. Su localización es retroesternal, con irradiación de intensidad variable a cuello, mandíbula, dientes, brazo y espalda (24).

Otros síntomas habituales del IAM incluyen náuseas y vómitos, diarrea, debilidad, mareo, transpiración e hipo intratable. La sintomatología puede simular otros procesos, como pericarditis aguda, pleurodinia, embolismo pulmonar, disección aórtica, costochondritis, pancreatitis, gastritis, colecistitis y enfermedad ulcerosa.

El infarto agudo del miocardio tiene algunas características especiales en los diabéticos, infartos indoloros. En los diabéticos la proporción de infartos sin dolor es algo mayor y se ha atribuido a la

neuropatía autonómica. Parece ser que cuando más desarrollada esté la neuropatía diabética menor es el grado de dolor ⁽⁶⁾.

La localización del infarto es la misma que en los pacientes no diabéticos, y la incidencia de arritmias incluso inferior; sin embargo la aparición de shock cardiogénico y trastornos graves de conducción en la fase aguda es más frecuente en diabéticos, de ahí su mortalidad más elevada ⁽⁶⁾.

Se ha comprobado mayor mortalidad por infarto agudo del miocardio en pacientes diabéticos no controlados; sin embargo la mortalidad es menor en pacientes que se encuentran bien controlados y llevan una dieta adecuada.

Un factor que puede afectar de forma adversa la supervivencia es la presencia de miocardiopatía previa al infarto, ya que la insuficiencia cardíaca posinfarto ocurre con más frecuencia en los pacientes diabéticos.

Tratamiento Dental.

El paciente que ha sufrido un infarto reciente, durante los últimos 6 meses, no es candidato a tratamiento dental programado por la gran incidencia de inestabilidad cardíaca y arritmias. Si fuera necesario un tratamiento urgente durante este periodo, el odontólogo deberá trabajar en estrecha relación con el médico.

Los pacientes con antecedentes de infarto de hace más de 6 meses deben ser tratados de igual manera que los pacientes que tienen una angina de pecho. Hay que tener cuidado adicional con los pacientes anticoagulados a largo plazo. El odontólogo puede interrumpir de manera empírica el tratamiento anticoagulante dos o tres días antes del tratamiento dental ⁽²⁵⁾.

Los pacientes que toman aspirina o dicumarol pueden tener hemorragia más intensa después de un traumatismo o procedimiento quirúrgico.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. (ICTUS)

Un ictus es un acontecimiento grave, a menudo mortal, que se produce como resultado final de una enfermedad vascular cerebral de larga duración. Aunque el ictus no sea mortal, el superviviente presentará con frecuencia cierto deterioro de sus funciones motoras, del habla o de la actividad mental.

Ictus es un término genérico que se emplea para referirse al accidente cerebrovascular, que es un déficit neurológico causado por la súbita interrupción de la llegada de sangre oxigenada al cerebro. El resultado final es una necrosis focal del tejido cerebral (24).

Existen muchas formas de enfermedad vascular cerebral que pueden causar un ictus, pero la más frecuente son la aterosclerosis, la hipertensión, y los trastornos cardíacos. Entre los factores que incrementan el riesgo de sufrir un ictus se incluyen los accidentes isquémicos transitorios, los antecedentes de ictus previo, la hipertensión, la aterosclerosis, la diabetes mellitus, la elevación de lípidos en sangre el consumo importante de tabaco y la edad (el riesgo se duplica después de los 65 años).

Tratamiento Dental.

Para tratar a los pacientes con predisposición o antecedente de ictus, deben realizarse citas a media mañana y cortas, que sean lo menos estresantes posible. Puede ser necesario ayudarle a sentarse en

el sillón. No se debe sobre estimar la capacidad del paciente. Hay que caminar lentamente alrededor del paciente y hablarle de frente y sin cubrebocas.

Hay que monitorizar la presión arterial para saber que este controlado. Se puede emplear anestésico local con adrenalina 1:100.000 o 1:200.000 en cantidades sensatas (4ml o menos).

En estos pacientes pueden tener una higiene dental deficiente por lo tanto las restauraciones que se realicen en estos pacientes deben ser de fácil higiene ⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONES

Es de vital importancia para el Cirujano Dentista conocer los signos y síntomas característicos de la Diabetes Mellitus para poder brindarle un tratamiento odontológico adecuado sin poner en riesgo su vida y sí es necesario remitirlos con su médico general para que el paciente tenga un mejor control de la enfermedad y por lo tanto tenga una mejor calidad de vida.

Durante la Investigación pudimos observar que existen múltiples complicaciones a nivel sistémico en los pacientes diabéticos, como lo es la nefropatía, retinopatía, y otra muy importante que es la neuropatía ya que esta puede causar parestesias, pie diabético y otras muchas alteraciones. La neuropatía diabética esta dada por un exceso de glucosa la cual actúa como aislante de los impulsos nerviosos.

En la hemostasis del paciente diabético existen alteraciones, como son una hiperreactividad plaquetaria, así mismo se encuentran elevados los niveles de fibrinógeno, factor VII y factor von Willebrand, dando como resultado un estado de hipercoagulabilidad siendo estos elementos predictivos de aterosclerosis coronaria; la cual puede llevar a complicaciones que puede causar la muerte del paciente como es la trombosis, que conlleva a Ictus, infarto al miocardio que en estos pacientes puede ser asintomático ya que como se mencionó el paciente puede presentar neuropatías.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuentes R. Anatomía Humana General Vol. II 1ª.ed. Cd. México: Editorial Trillas, 1997.
2. Llard L. Anatomía Humana. 4ª.ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 2005.
3. Guyton A. Tratado de fisiología medica. 7ª.ed. Cd de México: Editorial Mc. Graw Hill, 1986.
4. Ganong W. Fisiología medica. 16ª.ed. Cd: México: Editorial Manual moderno, 1997.
5. Figueroa D. Diabetes 2ª.ed. Barcelona: Editorial Salvat editores, 1990.
6. Santiago M. Diabetes Mellitus en la práctica medica. 1ª.ed. España: Editorial ELA, 1992. Pp.137-158
7. Hoffbrand A. Hematológica básica. 1ª.ed. España: Editorial Limusa, 1991.
8. Mustard JF, Packham MA. Platelets and diabetes mellitus. Editorial retrospective. N Engl J Med 1984; 311: 665-673.
9. Tschoepe D. The activated megakaryocyte-platelet system in vascular disease: Focus on diabetes. Semin Thromb Hemost 1995; 2: 152-159.
10. Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, Gries F. Platelets in diabetes: The role in the chemostatic regulation in atherosclerosis. Semin Thromb Hemost 1993; 19: 122-128.
11. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Sem Thromb Hemost 1991; 17: 433-438.
12. Konieczkowi M, Skrinska VA. Increased synthesis of thromboxane A2 and expresion of procoagulant activity by monocytes in response to arachidonic acid in diabetes mellitus. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2001;65 (3):133-138.

13. Lee AJ. Fibrinogen In relation to a personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, Intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The scottish heart health study. *Br Heart J* 1993; 69: 338-346.
14. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, Lipinska I, Keough J, Pendse S, et al. Fibrinogen and factor VII levels Improve with glycemic control In patients with type 1 diabetes mellitus who have microvascular complications. *Arch Intern Med* 2001; 161(1):98-101.
15. Khawand C, Jamart J, Donckier J, Chatelain B, Lavenne E, Moriau M, et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16 (8):1137-45.
16. Nobukata H, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Age-related changes in coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation in male WBN/Kob rats. *Thrombosis Res* 2000; 98:507-16.
17. Giusti C, Schiaffini R, Brujanl C, Pantaleo A, Vingolo EM, Gargiulo P. Coagulation pathways and diabetic retinopathy: Abnormal modulation in a selected group of insulin dependent diabetic patients. *Br J Ophtalmol* 2000; 84(6):591-595.
18. Iwashima Y, Sato T, Watanabe K, Ooshima E, Hiraishi S, Ishii H, et al. Elevation of plasma thrombomodulin concentration In diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990; 39:983-988.
19. Wieczorek I, Pell AC, McIver B, MacGregor IR, Ludlam CA, Frier BM, et al. Coagulation and fibrinolytic systems in type 1 diabetes: Effects of venous acclulsion and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Sci* 1993; 84: 79-86.
20. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki Kadachi Y, et al. Insulin resistance Is associates with increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):660-665.

21. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza E, Morioka K, Urakawa H, Tanaka T, et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):736-741
22. Harrison. *Principios de medicina interna* 13ª.ed. Madrid: Editorial Mc. Graw Hill, 1994.
23. William K. *Medicina Interna I*. 2ª.ed. Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1992.
24. Berkow. *El manual de Merk*. 9ª.ed. Madrid España: Editorial Harcourt Brace, 1994.
25. Little J. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. 5ª.ed. Madrid España: Editorial Harcourt, 2001.
26. Cotran R. *Patología estructural y funcional*. 6ª.ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill, 2000. Pp. 121-146
27. <http://www.iladiba.com.co>
28. <http://www.uned.es>
29. <http://www.videbulas.com>
30. <http://www.hemodinamiadelsur.com>
31. <http://www.odontologia-online.com>
32. <http://www.swedesdock.com>
33. <http://www.biologia.org>