



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**“CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE
LAS PLAQUETAS EN PACIENTES
DIABÉTICOS”**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A

ARACELI REYES VELÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:
MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO

MÉXICO, D.F. 2008



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.

DEDICATORIAS

Al mí esposo: por todo el amor, confianza y apoyo que día a día me brinda para seguir adelante, por impulsarme a concluir un camino más en mí carrera, por todo eso y muchas cosas más gracias amor mío...¡Te Amo!

Al mí hijo: por ser la luz que me ayuda a seguir preparándome y ser una mejor persona, por hacerme tan feliz.

*Al mis Padres:
María del Carmen Velázquez Hernández y Carlos Reges Berruecos por todo el amor que me dan, por su apoyo tanto moral como económico, por depositar su confianza en mí, por los valores que me han inculcado, por hacer de mí una gran mujer, por todo eso y mucho más mil gracias.*

AGRADECIMIENTOS

*Al resto de mí familia y amigos:
Hermanos, tíos, primos, entre otros por alentarme para seguir preparándome, por apoyarme en el transcurso de la carrera.*

*Al la Universidad Nacional Autónoma de México:
Por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a una gran institución y hacer de mí una profesional más.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I	
LA DIABETES	4
1.1. Visión General de la Diabetes	4
1.2. Síntomas de la Diabetes	6
1.3. Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes	6
1.3.1. Diabetes Tipo 1	9
1.3.2. Diabetes Tipo 2	10
1.4. Complicaciones de la Diabetes	11
1.5. Enfermedades relacionadas a la Diabetes	13
1.6. Tratamiento y Manejo de la Diabetes	13
1.7. Estadísticas Acerca de la Diabetes	14
CAPÍTULO II	
FACTORES DEL CRECIMIENTO CELULAR	15
2.1. Fases del Ciclo y Proliferación Celular	15
2.2. Receptores de la Superficie Celular	17
2.3. Sistemas de Transmisión de Señales	18
2.4. Los Factores de Crecimiento	21
2.5. Tipos de Factores de Crecimiento	22
2.5.1. Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas	22
2.5.1.1. Tipos y Clasificación del PDGF	23
2.5.1.2. Características	23
2.5.1.3. Significancia Clínica	24
2.5.2. Factor de Crecimiento de los Fibroblastos	24
2.5.3. Factor de Crecimiento Epidérmico	25
2.5.4. Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular	25
2.5.5. Factor Transformador del Crecimiento β y Factores de Crecimiento Afines	25
2.5.6. Otros Factores de Crecimiento	27
2.6. Usos de los Factores de Crecimiento	27

*Consideraciones sobre el uso del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
en Pacientes Diabéticos*

CAPÍTULO III

<i>CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DEL PDGF EN PACIENTES DIABÉTICOS</i>	<i>29</i>
<i>3.1. Historia Clínica</i>	<i>29</i>
<i>3.2. Manejo del Paciente Diabético</i>	<i>31</i>
<i>3.3. Mecanismos de Acción de los Factores del Crecimiento en los Pacientes Diabéticos</i>	<i>32</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>36</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS</i>	<i>38</i>

*Consideraciones sobre el uso del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
en Pacientes Diabéticos*

INTRODUCCIÓN

El Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas, de ahora en adelante PDGF, está involucrado en diferentes vías de señalización asociándolo no sólo a condiciones fisiológicas normales, sino también a determinadas patologías. El PDGF es el principal factor de las plaquetas ya que es el primero en estar presente en la herida y en guiar la revascularización, la síntesis de colágeno y la regeneración ósea.

Por otra parte la Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico, que se caracteriza por una deficiencia en la administración de insulina. La diabetes en nuestros días es una de las enfermedades con más índice de mortalidad. Esta enfermedad se asocia a varios factores tales como: herencia, obesidad, entre otros.

Esta tesina lleva por título: *Consideraciones Sobre el Uso del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas en Pacientes Diabéticos* y se ha optado por éste tema, ya que en la actualidad el uso del PDGF en el tratamiento dental forma parte de una alternativa más para poder regenerar o reparar defectos óseos, tal es el caso de los procedimientos que se realizan en periodoncia y constantemente se lleva a cabo en pacientes diabéticos ya que estadísticamente el odontólogo se enfrentará a menudo con este tipo de pacientes.

La tesina consta de tres capítulos, en el primer capítulo se hablará acerca de la diabetes, sus síntomas, tratamiento y algunas otras cosas relacionadas a esta enfermedad. En el segundo capítulo el lector podrá encontrar información sobre los Factores de Crecimiento, y para entender como actúan se hablará de Fases del Ciclo y Proliferación Celular, Receptores de la Superficie Celular y Sistemas de Transmisión de Señales. En el capítulo tres se abordarán las Consideraciones que se tendrán que tener en cuenta para hacer uso del PDGF en Pacientes Diabéticos.

CAPÍTULO I

LA DIABETES

En el orbe de la medicina, el término diabetes incluye dos situaciones patológicas diferentes: la *diabetes mellitus* y la *diabetes insípida*. Dichos trastornos no poseen relación patológica alguna, pues sus causas y su etiopatogenia son distintos, pero comparten ciertas manifestaciones clínicas (la excreción copiosa de orina, *poliuria* y la intensa sed, *polidipsia*) que han hecho que tengan idéntico nombre.

Las más habitual de las dos es la Diabetes mellitus. A ésta es a la que casi siempre nos referimos cuando hablamos entre nosotros y decimos *tengo, o tiene, diabetes*, también es frecuente oír *tengo, o tiene, azúcar*. En esta tesina hablaremos solamente de la diabetes mellitus y de ahora en adelante solamente nos referiremos a ella como diabetes.

1.1. VISIÓN GENERAL DE LA DIABETES

La diabetes mellitus es una enfermedad que consiste en un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, esta es consecuencia de una disminución de la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans.

Alrededor del 3% de la población mundial, es decir, unos 100 millones de personas, sufren diabetes, lo que hace de este proceso una de las enfermedades no contagiosas más frecuentes.

“La herencia desempeña un papel importante en determinar en quiénes se desarrollará diabetes y en quiénes no. A veces lo hace aumentando la

susceptibilidad de las células beta a sufrir la destrucción por virus o favoreciendo el desarrollo de

anticuerpos autoinmunitarios contra las células beta, causando así también su destrucción. En otros casos, parece haber una simple tendencia hereditaria a la degeneración de las células beta.

La obesidad también desempeña un papel en el desarrollo de la diabetes clínica. Una razón es que la obesidad disminuye el número de receptores de insulina en las células diana de la insulina de todo el cuerpo, haciendo que la cantidad disponible de insulina sea menos eficaz a la hora de promover sus efectos metabólicos habituales.”¹

“En la diabetes hay un aumento de la glucogenólisis y una disminución de la gluconeogénesis. La glucosa ingerida más el aumento de la glucosa movilizada produce una *hiperglucemia* y una *glucosuria*. Así las proteínas son utilizadas como fuente de energía, por lo que en sangre hay un exceso de urea –*uremia*–. El aumento del metabolismo de las grasas favorece la liberación de cuerpos cetónicos a la sangre y a la orina. El aumento de los cuerpos cetónicos en sangre produce una acidosis, que puede llegar al coma e incluso a producir la muerte del paciente.

La excesiva movilización de la grasa con imposibilidad de almacenarla, la glucosuria y la cetonuria causan *polifagia*, *polidipsia* y *poliuria*, que son tres signos clínicos clásicos de la diabetes.

La diabetes mellitus se ha asociado a la presencia de una hemoglobina A_{1C}, la cual está presente en el 3-6 % de la población y en el 6-12 % de los diabéticos. Esta hemoglobina se une covalentemente a la glucosa, por lo que disminuye la afinidad

¹ Guyton, Arthur. *Tratado de Fisiopatología Médica*. Ed. Interamericana. Mc-Graw Hill, Edic. 9. N.Y. P. 1074.

de la hemoglobina por el O₂. A este mecanismo se le atribuye la temprana aparición en algunos diabéticos de hipoxia tisular y microangiopatía.”²

1.2. SÍNTOMAS DE LA DIABETES

En el caso de que todavía no se haya diagnosticado la diabetes y comenzado su tratamiento, o que no esté bien tratada, se pueden encontrar los siguientes síntomas (derivados de un exceso de glucosa en sangre, ya sea de forma puntual o continua):

- Poliuria, polidipsia, polifagia y cetoacidosis.
- Vaginitis en mujeres, balanitis en hombres.
- Pérdida de peso a pesar de la polifagia.
- Aparición de glucosa en la orina.
- Ausencia de la menstruación en mujeres.
- Aparición de impotencia en los hombres.
- Dolor abdominal.
- Fatiga o cansancio.
- Cambios en la agudeza visual.
- Hormigueo o adormecimiento de manos y pies, piel seca, úlceras o heridas que cicatrizan lentamente.
- Debilidad.
- Irritabilidad.
- Cambios de ánimo.
- Náuseas y vómitos.

1.3. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

² Mindan, Pardo. *Anatomía Patológica General*. Ed. Mosby / Doyma. Barcelona-Madrid 1991. P. 123.

Para tener un buen diagnóstico de la diabetes se requiere de la visita del paciente al médico endocrinólogo. Este empleará diversas pruebas médicas y análisis de laboratorio para determinar el grado y tipo de diabetes.

“Los métodos habituales de diagnóstico de la diabetes se basan en diversas pruebas químicas realizadas con la orina y la sangre:

➤ **Glucosuria.** Para determinar la cantidad de glucosa que se pierde por la orina, pueden utilizarse métodos simples que se realizan en la consulta o procedimientos analíticos cuantitativos más complicados.

En general, una persona normal pierde cantidades indetectables de glucosa, mientras que una persona con diabetes pierde glucosa en cantidades pequeñas o grandes, dependiendo de la gravedad y de la ingestión de carbohidratos.

➤ **Glucemia en ayunas.** El nivel de glucosa sanguínea en ayunas al principio de la mañana es normalmente de 80 a 90 mg/dL, y se considera que 110mg/dL representan el límite superior de la normalidad. Una glucemia en ayunas por encima de este valor suele indicar diabetes mellitus o, mucho menos frecuentemente, diabetes hipofisaria o suprarrenal.



Fig. 1.1- Prueba de glucosa en sangre.

✦ **Curva de tolerancia a la glucosa.** Cuando una persona normal, en ayunas, ingiere 1 gramo de glucosa por kilogramo de peso, la glucemia se eleva desde unos 90mg/dL a 120 a 140mg/dL y vuelve a descender a una cifra inferior a la normal en unas dos horas.

En una persona diabética, la concentración basal de glucosa en sangre es casi siempre superior a 110mg/dL, y con frecuencia supera los 140mg/dL.

Con la ingestión de glucosa, estas personas muestran un aumento de la glucemia muy superior al normal, y el nivel de glucemia solo vuelve al nivel de control cuando han transcurrido 4 a 6 horas; además no baja por debajo del nivel de control. Esta lenta caída de la curva y la ausencia de caída por debajo del nivel de control demuestran que en el diabético no se produce el aumento normal de la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa, y habitualmente puede establecerse un diagnóstico definitivo de diabetes mellitus basándose en una curva así.

✦ **Aliento cetónico.** Pequeñas cantidades del ácido acetoacético presente en la sangre, que aumenta mucho en la diabetes grave, se convierte en acetona. Esta es volátil y se vaporiza al aire aspirado. En consecuencia, con frecuencia es posible hacer un diagnóstico de diabetes mellitus por el olor a acetona del aliento del paciente.

También pueden detectarse cetoácidos en la orina por métodos químicos, y su cuantificación ayuda a determinar la gravedad de la diabetes.”³

“La diabetes comprende un grupo heterogéneo de trastornos cuya característica común es la hiperglucemia.

Puede ser secundaria a cualquier enfermedad que produzca una destrucción masiva de los islotes pancreáticos, como sucede en la pancreatitis, los tumores,

³ Guyton, Arthur. Op. Cit. PP. 1075 – 1076.

algunos fármacos, la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), determinadas endocrinopatías genéticas o adquiridas y la extirpación quirúrgica del órgano. Sin embargo, las formas más frecuentes e importantes se deben a trastornos primarios del sistema de señalización entre las células de los islotes y la insulina. Estas dos formas pueden dividirse en dos variantes comunes (tipo 1 y tipo 2), que difieren en sus patrones de herencia, sus respuestas a la insulina y sus causas.”⁴

1.3.1. Diabetes Tipo 1

La diabetes tipo 1, también llamada diabetes mellitus insulino dependiente y antes conocida como diabetes juvenil, constituye alrededor del 10 % de todos los casos de diabetes primaria. Se presenta sobre todo en personas jóvenes con importantes y graves manifestaciones clínicas, con grandes dificultades para poder controlarla.

“Los islotes de Langerhans carecen de medios para vaciar su secreción al exterior por lo que secretan *insulina* y *glucagón* directamente a la sangre. Los islotes contienen tres tipos principales de células, *alfa*, *beta*, y *delta*, que se distinguen entre sí por sus características morfológicas y tintoriales. Las células beta, que constituyen aproximadamente el 60 % de todas las células, están situadas en el centro del islote y secretan *insulina*. Las células alfa, aproximadamente el 25 % del total, secretan *glucagón*. Y las células delta, alrededor de un 10 % del total, secretan *somatostatina*.

Históricamente, la insulina se ha relacionado con el *azúcar de la sangre*, y es cierto que la insulina ejerce poderosos efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, son las alteraciones del metabolismo de las grasas, que provocan trastornos como la acidosis y la arteriosclerosis como las que constituyen la causa habitual de muerte del paciente diabético. Por tanto la insulina afecta al metabolismo de las grasas y de las proteínas.

⁴ Cotran, Ramzi y col. *Patología Estructural y Funcional*. Ed. Mc-Graw Hill Interamericana, Edic. 6ª. Madrid 2000. P. 951.

En general se pueden mencionar los siguientes hechos sobre la insulina:

- La secreción de insulina se asocia a la abundancia de energía.
- Inmediatamente después de una comida rica en carbohidratos, la glucosa absorbida a la sangre provoca una rápida secreción de insulina.
- La insulina causa una rápida captación, almacenamiento y utilización de la glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.
- Existe una lipólisis de la grasa de reserva y una liberación de ácidos grasos libres durante la falta de insulina.
- La falta de insulina hace que se formen en los hepatocitos cantidades excesivas de *ácido acetoacético*.
- La insulina promueve la formación de proteínas y evita su degradación.
- La falta de insulina produce reducción de proteínas y aumento de aminoácidos en el plasma.”⁵

“La diabetes tipo 1 se debe a una carencia intensa y absoluta de insulina, causada por la reducción de la masa de células β . La diabetes tipo 1 suele desarrollarse durante la infancia, y se hace evidente y grave durante la pubertad. Los pacientes dependen de la administración de insulina para su supervivencia, de donde procede el término previamente utilizado de diabetes mellitus insulino dependiente (DMID). Sin insulina, estos enfermos desarrollan graves complicaciones metabólicas, como la cetoacidosis aguda y el coma diabético.

La destrucción de las células de los islotes se debe a tres mecanismos relacionados entre sí: la susceptibilidad genética, la autoinmunidad y la agresión ambiental.”⁶

1.3.2. Diabetes Tipo 2

⁵ Guyton, Arthur. Op. Cit. PP. 1063 – 1070.

⁶ Cotran, Ramzi y col. Op. Cit. P. 954

La mayor parte del 80 – 90 % restante de afectados sufren la llamada **diabetes tipo 2**, o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), antiguamente denominada diabetes del adulto. Este tipo de diabetes es la forma más frecuente y presenta signos y síntomas moderados.

“A pesar de lo mucho que se ha progresado en los últimos años en su conocimiento, la patogenia de la diabetes tipo 2 sigue siendo enigmática. No existen pruebas de que en ella intervenga ningún mecanismo autoinmunitario. Está claro que la forma de vida desempeña un papel importante, como lo demuestra la obesidad. No obstante los factores genéticos son incluso más importantes que en la diabetes tipo 1. En los gemelos homocigotos, la concordancia oscila del 60 al 80%. En los parientes de primer grado de los pacientes con diabetes tipo 2 (y en los gemelos no homocigotos), el riesgo de desarrollar la enfermedad es del 20-40%, mientras que la cifra cae a 5-7% en la población general.

Los dos defectos metabólicos que caracterizan a la diabetes tipo 2 son: 1) una alteración de la secreción de insulina por las células β y 2) *una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina)*⁷

1.4. COMPLICACIONES DE LA DIABETES

“La morbilidad asociada a la diabetes de larga evolución de cualquier tipo se debe a diversas complicaciones graves, principalmente microangiopatía, retinopatía y neuropatía. La mayoría de las pruebas experimentales y clínicas disponibles indican que las complicaciones son consecuencia de las alteraciones metabólicas, principalmente de la hiperglucemia. Por ejemplo, cuando se trasplanta un riñón procedente de un donante no diabético a un diabético, las lesiones de la nefropatía diabética se desarrollan en un plazo de 3 a 5 años. Por el contrario, los riñones con

⁷ *Ibíd.*, P. 957

lesiones de nefropatía diabética experimentan regresión de las lesiones cuando se trasplantan a receptores no diabéticos. Estudios clínicos multicéntricos demuestran claramente que el control estricto de la hiperglucemia retrasa la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes.”⁸

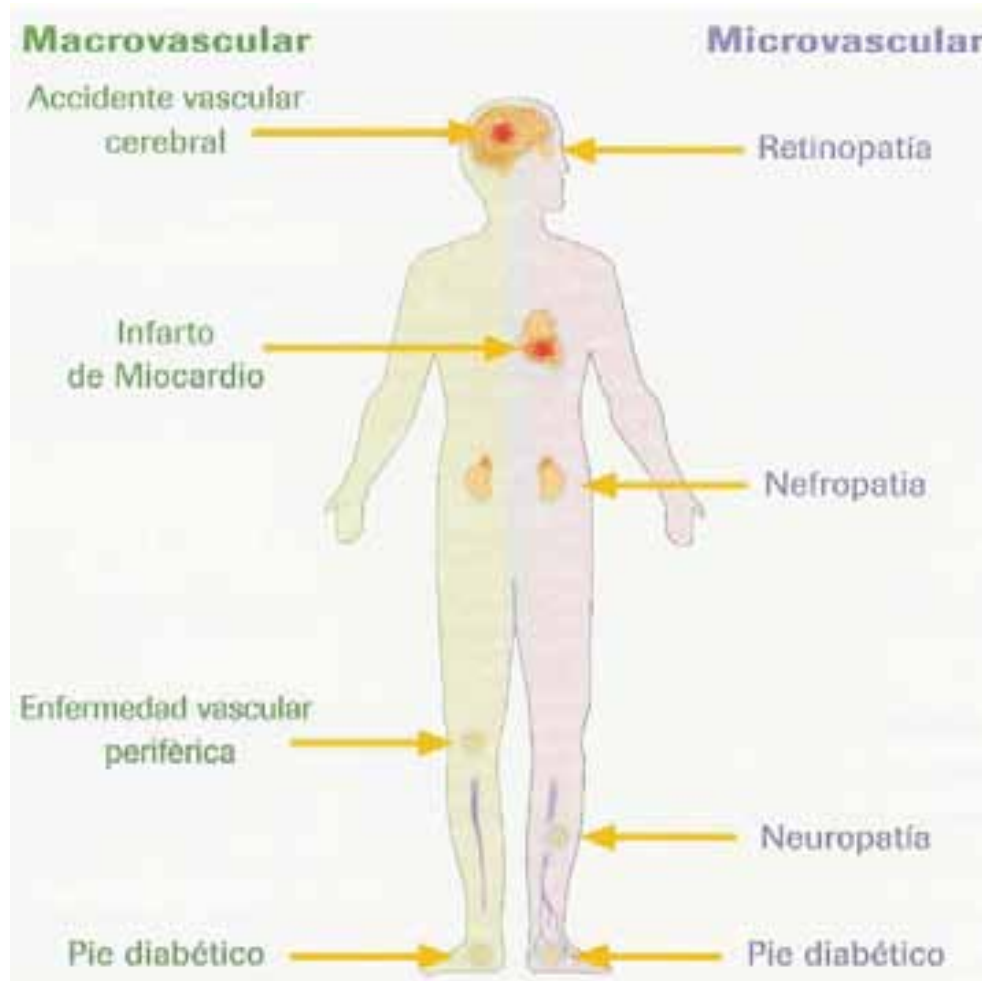


Fig. 1.2.- Complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes.

🔪 Curación de las heridas. Los diabéticos curan muy mal las heridas debido a la microangiopatía, a la disminución en la producción de colágeno, a la pobre respuesta de los fibroblastos y a la gran susceptibilidad a las infecciones por

⁸ Ibídem, P. 958-959

disminución de la capacidad de la leucocitotaxis, la disminución de la perfusión de los tejidos y por estar disminuida la capacidad de fagocitosis. Las heridas se infectan con gran facilidad.

1.5. ENFERMEDADES RELACIONADAS A LA DIABETES

Entre las enfermedades relacionadas que afectan a la diabetes se encuentran el infarto de miocardio, insuficiencia renal, gangrena y complicaciones de la arteriosclerosis.

1.6. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA DIABETES

“La teoría del tratamiento de la diabetes mellitus es administrar la suficiente insulina como para que el paciente tenga un metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas tan próximo a la normalidad como sea posible. Se dispone de varias formas de insulina. La insulina <<regular>> tiene una duración de la acción de entre 3 y 8 horas, mientras que las restantes formas de insulina (precipitadas con cinc o con diversos derivados proteicos) se absorben lentamente del lugar de inyección y por tanto sus efectos pueden durar hasta 10 a 48 horas. Habitualmente, a un paciente con diabetes grave se le administra una dosis única de una de las insulinas de acción prolongada por día para aumentar su metabolismo general de los hidratos de carbono a lo largo del día. Después se administran cantidades suplementarias de insulina regular a las horas del día en que la glucemia tiende a elevarse demasiado, como son las horas de las comidas. Por tanto, en cada paciente se establece una pauta individualizada de tratamiento”⁹.

“En cuanto a las consideraciones que hay que tener en cuenta en el tratamiento dental, habrá que diferenciar según el tipo de intervención a que va a ser sometido, así como si el paciente está controlado o no y si se trata su diabetes con insulina, con antidiabéticos orales o simplemente con dieta”¹⁰.

⁹ Guyton, Arthur. Op. Cit. P.1076

¹⁰ Baján, José Vicente. *Medicina Oral*. Edit. Masson, S.A. Barcelona-Madrid. 1995. P.601

“Los pacientes mal controlados deben ser tratados siempre en cooperación con su médico. El mayor riesgo de infecciones debe prevenirse mediante la administración profiláctica de antimicrobianos.

Como dato particular, para el caso de la enfermedad periodontal en el paciente diabético, cabe indicar que las tetraciclinas son el antibiótico de elección, para ser administrado como coadyuvante del tratamiento periodontal”¹¹.

1.7. ESTADÍSTICAS ACERCA DE LA DIABETES

“Se calcula que esta enfermedad afecta a 13 millones de personas en Estados Unidos, aunque sólo la mitad de ellas son diagnosticadas clínicamente. Con una tasa de mortalidad anual de alrededor de 54 000 personas, la diabetes es la séptima causa de muerte en ese país. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que alrededor del 50% de los pacientes tienen más de 55 años. Se calcula que, para la población estadounidense, el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida varía del 5 al 7%; en cuanto a la diabetes de tipo 1, el riesgo es del 0.5%”¹².

“La probabilidad de que un paciente muera de su enfermedad es mayor en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2. Las causas de muerte son por orden descendente de importancia, el infarto de miocardio, la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y las infecciones, seguidas de un gran número de otras complicaciones más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos (p.ej., la gangrena de una extremidad)”¹³.

“La diabetes mellitus tipo 1 afecta sobre todo a personas procedentes del norte de Europa, mientras que es mucho menos frecuente en otros grupos raciales, como negros, nativos americanos y asiáticos. Pueden encontrarse grupos familiares, y alrededor del 6% de los hijos de los parientes de primer grado de los

¹¹ Ibídem. P.674-675

¹² Cotran. Ramsi y col. Op. Cit. P.951

¹³ Ibídem P. 966

pacientes con diabetes tipo 1 desarrollarán la enfermedad. En los gemelos homocigotos, el riesgo de concordancia acumulada es del 70% entre el nacimiento y los 35 años”¹⁴.

¹⁴ *Ibíd.* P.955

CAPÍTULO II

FACTORES DEL CRECIMIENTO CELULAR

2.1. FASES DEL CICLO Y PROLIFERACION CELULAR

“La proliferación celular puede ser estimulada por fenómenos tales como las lesiones y la muerte celular, así como por deformación mecánica de los tejidos. Esto es esencial para la regeneración. La multiplicación celular está regulada en gran parte por factores de naturaleza química que se encuentran en el microambiente, y que son capaces de estimular o de inhibir la proliferación celular.

El ciclo del crecimiento celular comprende las siguientes fases: G₁ (de presíntesis), S (de síntesis del DNA), G₂ (premitótica) y M (mitótica). Las células quiescentes se encuentran en un estado fisiológico llamado G₀.

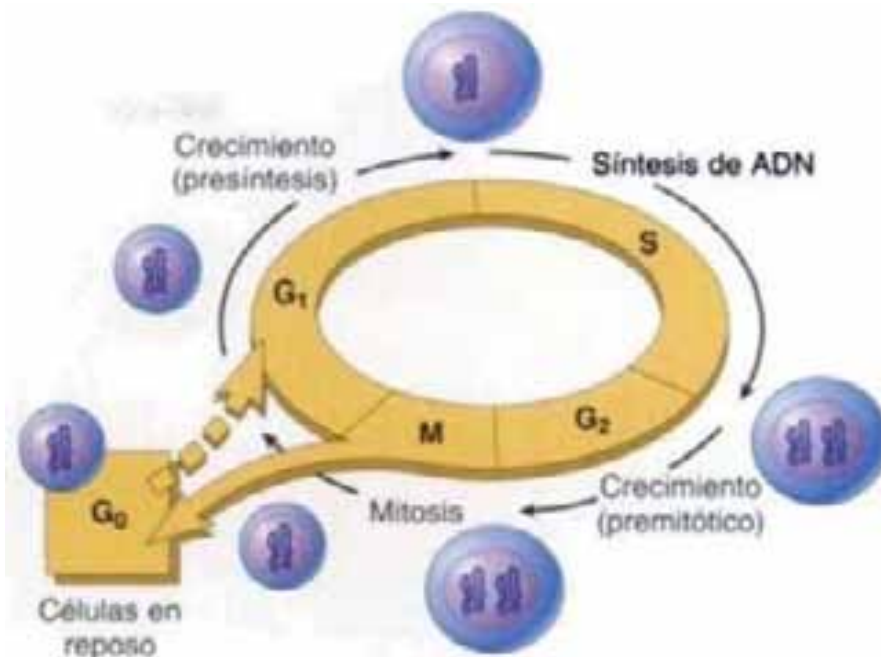


Fig. 2.1.- Fases del ciclo celular.

Las células en división constante (llamadas también células lábiles) recorren el ciclo celular desde una mitosis a la siguiente y siguen proliferando durante toda la vida, reemplazando a las células que se van destruyendo continuamente. Se encuentran células lábiles en los tejidos tales como: los epitelios superficiales, como los epitelios estratificados de la piel, cavidad bucal, vagina y cuello uterino; los que revisten la mucosa de todos los conductos excretores de las glándulas (p. ej., glándulas salivales, páncreas, vías biliares); el epitelio cilíndrico del tracto gastrointestinal y del útero; el epitelio de transición del tracto urinario y las células de la médula ósea y los tejidos hematopoyéticos.

Las células quiescentes (o estables) muestran normalmente una actividad mitótica escasa; sin embargo, estas células pueden dividirse rápidamente ante ciertos estímulos y, por tanto, son capaces de reconstruir el tejido del que proceden.

Se consideran que se encuentran en la fase G₀, pero pueden ser estimuladas y pasar a la fase G₁. A este grupo pertenecen las células parenquimatosas de prácticamente todos los órganos glandulares del cuerpo, como el hígado, los riñones y el páncreas; las células mesenquimatosas, como los fibroblastos y las fibras musculares lisas; y las células endoteliales de los vasos. El mejor ejemplo de la capacidad regenerativa de las células estables es el que ofrece el hígado, al regenerarse después de una hepatectomía o de haber sufrido una lesión tóxica, viral o por agentes químicos.

Las células no divisibles (permanentes) abandonaron el ciclo celular y no pueden entrar en mitosis en la vida posnatal. A este grupo pertenecen la mayoría de las células nerviosas, así como las células miocárdicas y de la musculatura esquelética. Las neuronas del sistema nervioso central que son destruidas se pierden definitivamente, y son sustituidas por una proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central, las células de la glía.

2.2. RECEPTORES DE LA SUPERFICIE CELULAR

El crecimiento celular comienza por la unión de un producto de señalización, que casi siempre es un factor de crecimiento, a un receptor específico. Las proteínas del receptor pueden estar situadas en la superficie de la célula diana o encontrarse en su citoplasma o en el núcleo. La proteína del receptor posee especificidad para unirse a determinados ligandos, y el complejo receptor-ligando resultante de esa unión pone en marcha una determinada respuesta celular.

En la superficie celular hay tres clases de receptores que son importantes para el crecimiento celular.

✦ **Receptores con actividad intrínseca cinasa.**- Los receptores con actividad intrínseca cinasa ocupan una región extracelular destinada a unirse al ligando; una sola región a cada lado de la membrana; y una región citosólica que puede tener actividad tirosina cinasa o, con menos frecuencia, serina/treonina. Por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, del inglés *fibroblast growth factor*) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés *platelet-derived growth factor*) se unen a los receptores que poseen actividad intrínseca *tirosina cinasa*. Muchos de esos factores del crecimiento son proteínas diméricas, con dos regiones para la unión del ligando, y forman receptores diméricos estables al unirse simultáneamente a dos receptores. La *dimerización* de los receptores va seguida de la *autofosforilación* del receptor, un proceso donde una molécula del receptor fosforiliza a la otra molécula del dímero.

✦ **Receptores sin actividad catalítica intrínseca.**- Los receptores sin actividad catalítica intrínseca tienen una porción extracelular dispuesta a unirse al ligando; ocupan una sola región que atraviesa la membrana; y una porción citosólica que se asocia directamente y activa a una o más tirosina cinasas de las proteínas del *citósol*, las cuales a su vez fosforilizan al receptor. Como los receptores de muchas *citocinas* pertenecen a esta clase, a veces se designa a este

grupo de receptores con el nombre de *superfamilia de receptores de las citocinas*.

✦ **Receptores ligados a las proteínas G.**- Todos los receptores ligados a las proteínas G tienen siete unidades que atraviesan la membrana y que suelen llamarse *receptores de siete tramos*. No están directamente vinculados con la regulación del crecimiento celular, pero desempeñan varias funciones importantes. Al unirse al ligando, se activa una señal que se transmite al complejo de las proteínas G que, a su vez, activa a un sistema efector que produce segundos mensajeros intracelulares.

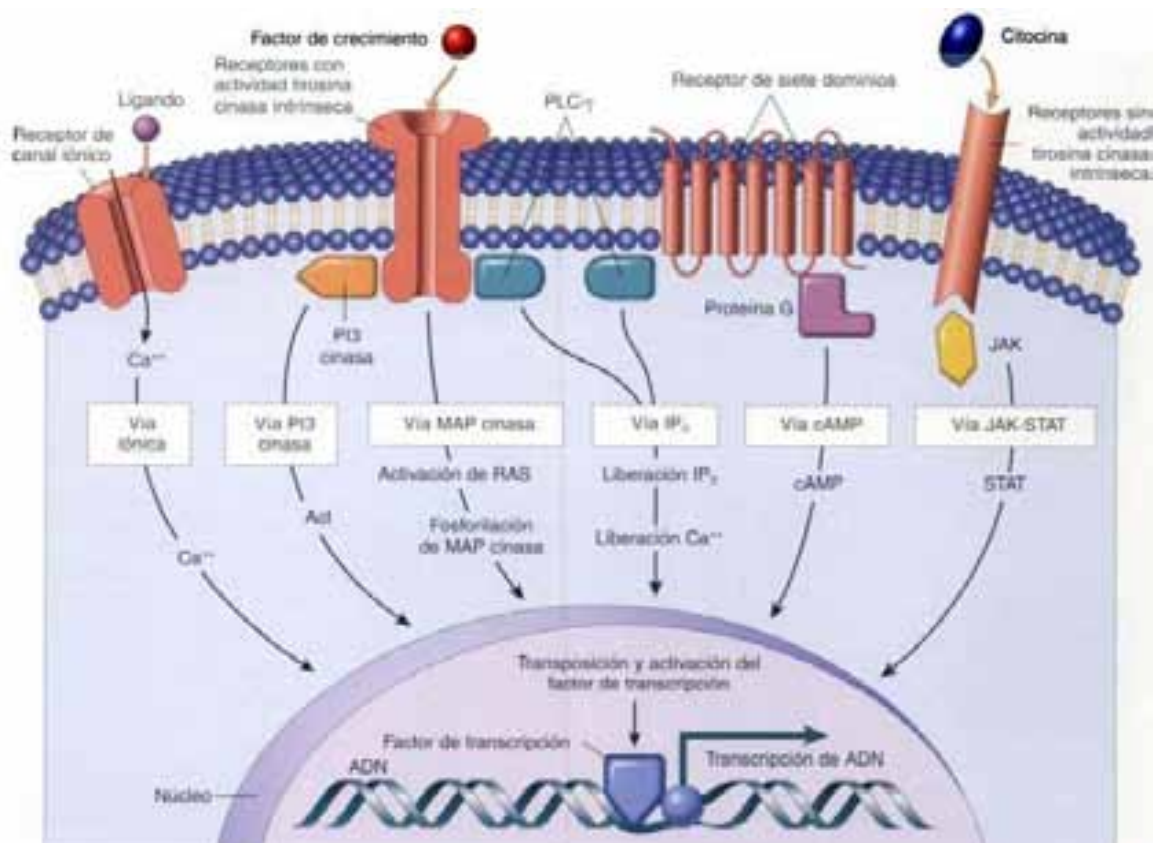


Fig. 2.2.- Receptores de la superficie celular y vías de transmisión de señales.

2.3. SISTEMAS DE TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES

La transmisión de las señales es un proceso que sirve para identificar a las señales extracelulares y transformarlas en intracelulares, que, a su vez, producen respuestas celulares específicas. Los sistemas de transmisión de señales se disponen normalmente en forma de redes de proteínas cinasas sucesivas; entre las que intervienen en la regulación del crecimiento celular, las más importantes son: la proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa de MAP, del inglés *mitogen-activated protein*), la cinasa de PI-3, el inositol-lípido (IP₃), el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), el sistema de señalización JAK/STAT y el sistema de cinasas del estrés.

➤ **Vía de las proteínas cinasas activada por mitógenos.**- El sistema MAP es especialmente importante en la señalización de los factores de crecimiento. La unión del ligando a la tirosina cinasa del receptor da lugar a la autofosforilación del receptor y a la unión con las proteínas del adaptador, como la GRB2 y la SOS. Finalmente, se produce la activación de la proteína Ras. Ras pertenece a la superfamilia de proteínas de la guanosina trifosfatasa (GTPasa), que pasa de la forma activa a la inactiva y viceversa. El Ras inactivo se encuentra en forma unida al bifosfato de guanosina (GDP), que se convierte en GTP, su forma activa, y esto pone en marcha una cascada de reacciones en las cinasas distales que acaba provocando cambios en la expresión de los genes. La activación del Ras es contrarestanda por otra proteína activadora de la GTPasa llamada GAP (del inglés *GTPase activating protein*), que desvía al Ras hacia la forma inactiva del GDP. Las formas mutantes del Ras, que se fijan pero no hidrolizan al GTP, están constantemente en estado <<activo>> (de *encendido*) y se asocian a la elevada proliferación celular que se observa en muchas clases de cánceres humanos. El Ras activado se une a otra proteína, la Raf, que se une y fosforila a la MEK, un miembro de la familia de las cinasas llamadas en conjunto *cinasas del MAP*. La última cinasa del MAP (ERK) penetra en el núcleo y allí fosforila ciertos factores de transcripción, como *c-jun* y *c-fos*, que, a su vez, activan la expresión de los genes. *El resultado final de esta vía es la activación de una cascada de fosforilación de las proteínas, que*

aumenta la potencia de la señal y estimula a las células quiescentes a incorporarse al ciclo del crecimiento.

✦ **Vía de la fosfoinosítido-3 cinasa.**- Aunque muchos factores de crecimiento actúan uniéndose a las tirosina cinasas del receptor, no todos transmiten las mismas señales. Por ejemplo, los factores del crecimiento pueden distinguirse por su distinta capacidad de generar señales para la proliferación y la supervivencia celular. La desconexión de estos dos fenómenos puede explicarse por las distintas capacidades que tienen estos factores del crecimiento para reclutar y activar eficazmente a la vía de la cinasa de PI-3. Esta cinasa produce mediadores lipídicos asociados a la membrana (como el fosfatidilinositol-3, 4-bisfosfato), que actúa como un segundo mensajero reclutando y activando a una serie de cinasas intracelulares, por ejemplo la *Akt*.

✦ **Vía del inositol-lípidos.**- El sistema de señalización IP₃ puede acoplarse a los receptores de la tirosina cinasa o a los receptores de siete unidades ligados a la proteína G, y produce la activación de una proteína G (G₀ o G_q) que, seguidamente, activa a la fosfolipasa C γ . Esta, a su vez, desdobla al fosfatidil inositol-4, 5-bisfosfato (PIP₂) en 1, 4, 5-trifosfato de inositol (IP₃) y en 1, 3-diasilglicerol (DAG). Después, el IP₃ se extiende por el citoplasma y se asocia a los canales del calcio sensibles a IP₃ que existen en la membrana del retículo endoplásmico, liberando al calcio depositado. El DAG y el calcio activan también a la proteína cinasa C, la cual fosforiliza entonces a diversos componentes celulares que son importantes para el crecimiento y el metabolismo celular.

✦ **Vía del monofosfato de adenosina cíclico.**- La unión de las hormonas, como la epinefrina y el glucagón, o de las quimiocinas a los receptores de siete tramos está acoplada, gracias a las proteínas G, a la activación de la adenilato ciclasa y a la obtención del AMPc como segundo mensajero. Al aumentar las concentraciones de AMPc se activa la proteína cinasa A que, a través de una serie de pasos intermedios, estimula la expresión de los genes diana.

➤ **Vía del JAK/STAT.**- Los miembros de la superfamilia de receptores de las citocinas carecen de actividad cinasa intrínseca. Después de unirse el ligando, el receptor se asocia y activa a uno o más de las cinasas de proteínas situadas en el citosol, llamadas cinasas de Janus (JAK). Las JAK fosforilizan a los receptores y también a las proteínas más distales llamadas STAT (transmisoras de señales y activadoras de la transcripción). En general, el sistema JAK/STAT, lo mismo que las cinasas activadas por el estrés, actúan mediando las respuestas funcionales, pero no las respuestas proliferativas”¹.

2.4. LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

“La utilización de distintos elementos biológicos que estimulan el crecimiento celular y la vascularización, que por ende propenden la cicatrización de heridas, denominados factores de crecimiento, han constituido en las últimas décadas un importante avance en la búsqueda de la curación de heridas crónicas.

Los factores de crecimiento son mediadores biológicos naturales que ejercen varios efectos sobre los procesos de reparación y regeneración. La mayoría son de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular.

Entre las funciones comprobadas de los factores de crecimiento podemos citar: estimulación de la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, estimulación de la migración (quimiotactismo) celular, promoción de la diferenciación celular e intervención en la denominada apoptosis, también conocida como *suicidio celular*.

¹ Ibídem. P 96-101

Ejercen sus funciones a muy baja concentración en los líquidos corporales, del orden de los picogramos. Actúan uniéndose a receptores de membrana que transmiten la señal del exterior al interior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteinquinasas que se fosforilan y que activan una cascada de señales que acaba con la activación de uno o varios genes (traducción de señales).

La acción de los factores de crecimiento depende del reconocimiento por parte de la célula blanco (target), es decir, de la presencia de receptores específicos en la membrana.”²

“Actúan sobre diferentes clases de células, otros son bastantes específicos de algunas de ellas. Los factores de crecimiento poseen también efectos sobre la locomoción, contractilidad y diferenciación celular (efectos que pueden ser tan importantes para reparar y curar las heridas como los que estimulan el crecimiento”³

2.5. TIPOS DE FACTORES DE CRECIMIENTO

2.5.1. Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas

“El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se aisló por vez primera al observar que el suero, a diferencia del plasma, estimulaba el crecimiento en cultivo de fibroblastos; la explicación de dicho proceso fue que el suero contiene plaquetas, y que al provocar cierta lisis liberan factores específicos.

² Paolini, Juan E. *Parque Plaquetario Autólogo. Utilización en Úlceras Crónicas*. Ed. Revista del Colegio Argentino de Cirugía Venosa y Linfática. Fórum de Flebología y Linfología – Vol. 8 – N° 1. Buenos Aires, Argentina. Mayo de 2006.

³ Cotran. Ramsi y col. Op. Cit. P.103

Se ha demostrado que dependiendo del estado del tejido y de enfermedades subyacentes, tales como la diabetes mellitus, hay modificaciones cuali-cuantitativas del PDGF.”⁴

Se sabe que participa en procesos tales como: litogénesis, diferenciación, angiogénesis y en procesos patológicos como angioplastia, aterosclerosis, glomerulonefritis y cáncer entre otros.

2.5.1.1. Tipos y Clasificación del PDGF

“El PDGF es un grupo de varios dímeros muy afines de 30 KD, formados por dos cadenas llamadas A y B. Se secreta en tres isoformas (AA, AB y BB) que poseen actividad biológica. Las isoformas del PDGF ejercen sus efectos uniéndose a dos receptores de la superficie celular, llamados α y β , que tienen especificidades distintas para los ligandos. El PDGF se acumula en los gránulos α de las plaquetas y se libera cuando se activan las plaquetas. También pueden producirlo diversas células, como los macrófagos activados, células endoteliales y las fibras musculares lisas, además de muchas células tumorales. El PDGF produce la migración y proliferación de los fibroblastos, de las fibras musculares lisas y los monocitos y posee también otras propiedades proinflamatorias.”⁵

“En la actualidad se han identificado un PDGFC y un PDGFD. La importancia de conocer la estructura de cada cadena se encuentra en que las cadenas de tipo B poseen el papel principal en la cicatrización.

Los receptores de los PDGF son tirosinquinazas, conociéndose dos tipos: alfa (se unen tanto a cadenas A como B) y beta (sólo se unen a la cadena B).

⁴ Paolini, Juan E. Op. Cit.

⁵ Cotran, Ramzi y col. Op. Cit. P.104

Cuando los receptores se adhieren a sus respectivas cadenas, se transforman en dímeros, se internalizan y desencadenan la señal mitogénica.

2.5.1.2. Características

- **Quimiotactismo:** para monocitos, neutrófilos y fibroblastos.
- **Proliferación:** de fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales.
- **Inducción de matriz extracelular:** producción de ácido hialurónico y fibronectina.
- **Estímulo de la producción de metaloproteinasas:** angiogénesis y remodelación de cicatriz. ⁶

2.5.1.3. Significancia Clínica

Como muchos otros factores de crecimiento que han sido ligados a enfermedades, el PDGF ha proporcionado un mercado para que los antagonistas del receptor de la proteína traten la enfermedad. Tales antagonistas generalmente incluyen los anticuerpos específicos que apuntan a la molécula de interés, la cual solamente actúa en una forma neutralizante.

Sin embargo, recientes estudios han permitido que algunas compañías de biotecnología eviten estos problemas mediante la creación de moléculas especializadas que no solo atan la molécula de interés, sino que también la destruyen en una manera enzimática. El oncogén *c-Sis* se deriva del PDGF.

2.5.2. Factor de Crecimiento de los Fibroblastos

⁶ Paolini, Juan E. Op. Cit.

“Los factores de crecimiento mejor caracterizados de esta familia son el FGF ácido (FGF a o FGF1) y el FGF básico (FGFb o FGF2). El FGF-1 y el FGF-2 tienen alrededor de 18 KD y se forman en diversas células. El FGF liberado puede asociarse al heparán sulfato en la ECM, que sirve de reservorio de los factores de crecimiento que controlan la proliferación celular. Al FGF se le atribuyen muchas funciones, tales como:

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- Reparación de las heridas
- Desarrollo
- Hematopoyesis

2.5.3. Factor de Crecimiento Epidérmico

El EGF se descubrió al principio por su capacidad para producir erupción precoz de los dientes y apertura de los párpados en los ratones recién nacidos. El EGF se une a un receptor (C-erb B1) que posee actividad tirosina cinasa, apareciendo entonces los fenómenos de transmisión de la señal. El EGF produce la mitosis de diversas células epiteliales y fibroblastos in Vitro, así como la multiplicación de las células hepáticas in vivo. Se encuentra repartido por muchas secreciones y líquidos tisulares, como el sudor, saliva, orina y el contenido intestinal. El TGF- α se obtuvo por vez primera de las células transformadoras por el virus del sarcoma y se creyó que participaba en la transformación de las células normales en células cancerosas.

2.5.4. Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

El VEGF, llamado también factor de permeabilidad vascular, es una familia formada por el llamado VEGF, el VEGF-B, el VEGF-C y el factor de crecimiento placentario (PIGF, del inglés placental growth factor), que favorecen la formación de los vasos sanguíneos en las primeras etapas del desarrollo (vasculogénesis) y cuyo papel es esencial en el crecimiento de los neovasos (angiogénesis). Los miembros de la familia VEGF tienen funciones distintas. El VEGF estimula la angiogénesis en el cáncer, los procesos inflamatorios crónicos y la curación de las heridas. El VEGF-C favorece una proliferación específica del endotelio de los linfáticos y la hiperplasia de los vasos linfáticos.

2.5.5. Factor Transformador del Crecimiento Beta y Factores De Crecimiento Afines

El TGF- β pertenece a una familia de polipéptidos homólogos que consta de las tres isoformas principales del TGF- β (TGF- β -1, TGF- β -2 y TGF- β -3) y de factores con funciones tan amplias como las proteínas de la morfogénesis ósea, las activinas, inhibinas y la sustancia inhibidora de los conductos de Müller. El TGF- β es una

proteína homodimérica de 25 KD aproximadamente, que se forma en diversas clases de células,

como las plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. El TGF- β funciona como un factor tanto inhibido como estimulador. A concentraciones bajas, este factor estimula la síntesis y la secreción del PDGF y, por tanto, favorece indirectamente la mitosis. A elevadas concentraciones, inhibe el crecimiento, debido a su capacidad para impedir la expresión de los receptores del PDGF. El TGF- β estimula también la quimiotaxis de los fibroblastos y la producción de colágeno y fibronectina por las células, al mismo tiempo que inhibe la degradación del colágeno disminuyendo las proteasas y aumentando los inhibidores de las proteasas.

Todas estas acciones favorecen la fibrogénesis y cada vez hay más pruebas de que el TGF- β participa en el desarrollo de la fibrosis en varios procesos inflamatorios crónicos.

PRINCIPALES FACTORES DE CRECIMIENTO QUE INTERVIENEN EN LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS						
	EGF o TGF-α	PDGF	bFGF	TGF- α	VEGF	IL-1 o TNF
Angiogenia	+	0	++	+	++	+
Quimiotaxis						
Monocitos	0	+	+	+	0	+
Fibroblastos	0	+	+	+	0	0
Células Endoteliales	+	0	+	-	+	0
Proliferación						
Fibroblastos	+	+	+	\pm	0	+
Células Endoteliales	+	0	++	-	++	0 o -
Síntesis de Colágeno	+	+	+	++	0	+
Secreción de Colagenasa	+	+	+	+	0	+

++, función principal; +, estimula; -, inhibe; \pm , efecto variable (proporcional a la concentración); 0, ausencia de efecto.

Tabla 2.1.- Principales factores de crecimiento que intervienen en la cicatrización de las heridas.

2.5.6. Otros Factores de Crecimiento

- Factor transformador del crecimiento α (TGF α).
- Proteínas de la morfogénesis ósea.
- Activinas y otros.
- Angiopoyetinas (Ang).
- Factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF).
- Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF).
- Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF).
- Factores estimulantes de las colonias mieloides (CSF).
- CSF de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).
- CSF de macrófagos (M-CSF).
- Eritropoyetina.
- Citocinas.
- Interleucinas.
- Factor de necrosis tumoral (TNF).
- Interferones α y β .
- Factor de crecimiento nervioso (NGF).⁷

2.5.7. Usos de los Factores de Crecimiento

En las dos últimas décadas los usos terapéuticos de los factores de crecimiento se han incrementado; actualmente usados en tratamiento de enfermedades hematológicas y oncológicas como:

⁷ Cotran, Ramzi y col. Op. Cit. P.104

- Granulocitopenia
- Síndromes mielodisplásicos
- Leucemias
- Anemia aplásica
- Transplantes de Médula ósea

CAPÍTULO III CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DEL PDGF EN PACIENTES DIABÉTICOS

3.1. HISTORIA CLÍNICA

La Historia Clínica es el único documento válido desde el punto de vista clínico y legal. En Atención Primaria, donde toman importancia los métodos de la Promoción de la Salud, la Historia Clínica se conoce como Historia de Salud o Historia de Vida.

Además de los datos clínicos que tengan relación con la situación actual del paciente, incorpora los datos de sus antecedentes personales y familiares, sus hábitos, y todo aquello vinculado con su salud Bio-Psico-Social. También incluye el proceso evolutivo, tratamiento y recuperación. La Historia Clínica no se limita a ser una narración o exposición de hechos simplemente, sino que incluye en una Sección aparte los juicios, documentos, procedimientos, informaciones y consentimiento informado.

El Consentimiento Informado del paciente, que se origina en el principio de Autonomía, es un documento donde el paciente deja registrado y firmado su reconocimiento y aceptación sobre su situación de salud y-o enfermedad y participa en las tomas de decisiones.

La información recogida y ordenada en la Historia Clínica es un registro de datos imprescindible para el desarrollo de actividades profesionales médicas.

La historia clínica se origina con el primer episodio de enfermedad o control de salud en el que se atiende al paciente, ya sea en el Hospital o en el Centro de Atención Primaria, o en un consultorio médico. La Historia Clínica esta incluida en la ciencia de la Semiología clínica. El registro de la Historia Clínica construye un

documento principal en un sistema de información hospitalario, imprescindible en su vertiente asistencial, administrativa, y además, constituye el registro completo de la atención prestada al paciente durante su enfermedad, de lo que se deriva su trascendencia como documento legal.

La Historia Clínica forma parte del Expediente Clínico el cual debe contar como mínimo con los siguientes documentos:

- Historia clínica que contenga historia personal y familiar de antecedentes patológicos y no patológicos.
- Padecimiento actual.
- Odontograma.
- Diagnóstico y tratamiento.
- Informes de estudios de gabinete y laboratorio en caso de que se requiera.
- Notas de evolución.

Si usted desea obtener más información sobre la Historia y el Expediente Clínico puede leer la norma mexicana NOM 168 SSA-1 1998 y la modificación a la norma NOM-013-SSA2-1994.

En la Historia Clínica es de vital importancia tomar la mayor precaución en los siguientes datos, con el fin de tener la mejor valoración y seguimiento del paciente diabético:

➤ ***Padecimiento actual.***- Es importante conocer el estado de salud actual del paciente, con el fin de saber si tiene alguna otra enfermedad aparte de la diabetes, la cual podría complicar el tratamiento.

➤ ***Interrogatorio por aparatos y sistemas:***

- ✓ *Digestivo.*- Si el paciente no sabe aún que es diabético, aquí podremos encontrar ciertos síntomas como la polifagia la cual es parte de la triada de la diabetes.

- ✓ *Endócrino.*- En este apartado deberemos preguntar al paciente si sufre de polidipsia, poliuria y polifagia, indicándonos en determinado momento si es necesario realizar estudios de gabinete complementarios. Así mismo aquí deberemos cuestionar si el paciente sufre de variación del peso corporal.
- ✓ *Genitourinario.*- Dentro de los distintos padecimientos de este sistema, la poliuria es uno de los padecimientos característicos de la diabetes.

✦ ***Síntomas generales.***- La adinamia, que es la fatiga o cansancio general se presenta en la diabetes y debe ser ubicada en este apartado, así como la pérdida de peso corporal.

✦ ***Antecedentes heredofamiliares.***- En este apartado se debe preguntar si el paciente tiene algún familiar con diabetes, hipertensión, obesidad, o cualquier alteración en el organismo que pueda predisponer la diabetes del paciente. En caso de que la madre o abuela materna del paciente tiene o tuvo diabetes es casi seguro que el paciente también tenga o desarrolle diabetes.

✦ ***Exámenes, terapéutica y diagnósticos anteriores.***- Esta sección nos ayudara a conocer si el paciente diabético ha sido diagnosticado anteriormente y de ser el caso cual es la terapia que está recibiendo con el fin de conocer su medicación y que esta no interfiera con el tratamiento a realizar.

3.2. MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Es muy importante valorar el estado de salud actual del paciente diabético antes de ser intervenido en cualquier tratamiento dental que se le realice, ya que de lo contrario podríamos encontrarnos o enfrentarnos con serios problemas, tales como una hipo o hiperglucemia o inclusive el paciente entrará en un coma diabético.

“Puesto que en estos pacientes el riesgo de infección está aumentado y además se ha observado que la cicatrización está retrasada, es conveniente la profilaxis antibiótica en los tratamientos que presenten riesgo, como lo son las extracciones o el tratamiento periodontal. Si el paciente no está controlado, evitaremos el tratamiento dentario, excepto si se trata de un tratamiento de urgencia por dolor, en cuyo caso administraremos analgésicos y es posible practicar una pulpectomía. Por otra parte, la existencia de una infección dental puede provocar que la diabetes se descompense, por lo que el médico de cabecera tendrá que aumentar la dosis de insulina hasta que se normalice.

En los pacientes controlados en principio se puede realizar cualquier intervención dental, pero siempre comprobando que el paciente haya recibido su dosis de insulina y que también haya comido.

En los casos de duda se administrarán 50 ml de glucosa al 50% por vía i.v. o 1 o 2 mg de glucagón por vía subcutánea o intramuscular, lo cual, si es una crisis hipoglucémica, la mejorará y, por el contrario, si es un coma hiperglucémico, no lo empeorará”¹.

3.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FACTORES DEL CRECIMIENTO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

“La influencia de la hiperglucemia en el desarrollo de las lesiones diabéticas ha sido ampliamente demostrada, tanto en estudios in vivo como in vitro. Además, la hiperglucemia puede actuar a través de mecanismos bioquímicos como son: la vía del polirol, con consecuencias bioquímicas relevantes para el desarrollo de la ND; La glicosilación no enzimática de las proteínas, ya sea temprana o avanzada, que por interacción con otras proteínas pueden formar uniones cruzadas con importantes efectos estructurales y funcionales en las proteínas de la matriz y en las células del

¹ Baján José Vicente. Op. Cit. P601-602

entorno; síntesis de diacilglicerol (DAG), activación de la proteína quinasa C (PKC), activación de la fosfolipasa A₂, síntesis aumentada de prostanoïdes; formación de especies reactivas de oxígeno y la consiguiente modificación oxidativa de proteínas, lípidos.

También está alterado el sistema renina angiotensina (SRA) y la síntesis o liberación de citoquinas o factores de crecimiento (FC). Todos estos factores no son excluyentes y, además, pueden influir unos en otros, de manera que prácticamente todos los mecanismos mencionados pueden ser estímulos para la síntesis de FC. Así, por ejemplo, los cambios hemodinámicos provocarán, debido al rozamiento y estiramiento de las células, la síntesis de factores como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) o el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).

Aunque no directamente, la vía de los polioles también puede intervenir, ya que proporciona sustratos para la síntesis de DAG, que es un activador de la PKC y ésta es estímulo para el TGF- β o el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGF-b). La angiotensina II (Ang II) ejerce sus efectos tróficos a través del TGF- β . Los procesos oxidativos se consideran como uno de los principales mecanismos de daño tisular en la diabetes y, como tales, provocan la síntesis de FC como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). Los productos de la glicosilación avanzada (AGEs), a través de receptores específicos, actúan sobre distintas células como monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, mesangiales, sobre las que, además de ejercer efectos directos, provocan la síntesis de factores como factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina 1 (IL-1), IGF-I, PDGF o EGF. La albuminuria, que siempre se ha considerado como un índice del daño renal (consecuencia), puede, a su vez, ser causa del mismo, ya que la célula tubular fagocita la albúmina y cambia su fenotipo, aumentando la producción de colágeno, la síntesis de FC como el PDGF y, además, produce factores quimiotácticos para macrófagos, que podrán producir más FC.

Los receptores del PDGF son codificados por dos genes distintos y los receptores ejercen distintas respuestas según el subtipo del PDGF que se una⁵⁶. En el glomérulo no se sabe cuáles son las células que expresan el receptor, aunque es probable que sean células mesangiales. Además, las citoquinas de los macrófagos activados desempeñan un papel importante en la inducción de la expresión del receptor B del PDGF.

FACTORES DE CRECIMIENTO MÁS IMPORTANTES IMPLICADOS EN LA DIABETES			
Factor de Crecimiento	Estímulo	Células Productoras	Acciones
PDGF	Otros factores de crecimiento Hemodinámica RLO Albuminuria AGEs	Macrófagos Endoteliales Mesangiales	Proliferación Celular Coagulación intravascular
FGF-b	Hemodinámica PK C	Endoteliales	Proliferativo (para fibroblastos y endoteliales) Angiogénico
IGF-1	AGEs Daño tubular tóxico	Macrófagos Linfocitos Fibroblastos Mesangiales Endoteliales Epiteliales	Proliferativo para mesangiales Síntesis de proteínas de la matriz
EGF	Daño tubular tóxico por AGEs o RLO PK C	Tubulares	Mitogénico para epiteliales Hipertrofia tubular Regeneración tubular (junto con IGF-1)
TGF- β	Hiperglucemia Ang II AGEs Estiramiento PK C	Macrófagos Linfocitos Fibroblastos Mesangiales Endoteliales Epiteliales	Síntesis de matriz Degradación Inhibe proliferación

AGEs: Productos de la glicosilación avanzada; Ang II: Angiotensina II; PK C: Proteína quinasa; RLO: Radicales libres de oxígeno.

Tabla 3.1.- Factores de crecimiento más importantes implicados en la diabetes.

Habitualmente se libera de los gránulos de las plaquetas, aunque también se produce en células epiteliales, monocitos, macrófagos, mesangiales y endoteliales. Se libera hacia el entorno extracelular en respuesta a numerosas sustancias: factor activador de plaquetas (PAF), trombina, colágeno e inmunocomplejos.

Es mitogénico para las células endoteliales, mesangiales, epiteliales y fibroblastos renales del túbulo-intersticio. En las células mesangiales no sólo induce proliferación, sino que regula positivamente su propia liberación. Puede, además, ser mediador de la acción de otros FC como EGF, TNF- α , FGF-b que inducen, en células mesangiales en cultivo, la expresión del ARNm que codifica PDGF y su liberación. Además, los anticuerpos anti-PDGF inhiben los efectos mitógenos del EGF en células mesangiales, lo que indica que la estimulación del crecimiento celular inducida por el EGF puede ser debida, al menos en parte, al PDGF. También puede estimular la liberación de otros FC como IGF-I desde los fibroblastos.

El PDGF es, además, vasoconstrictor potente, activador del metabolismo de prostaglandinas⁶³ y regulador de la síntesis de colágeno tipo III, IV y V. Existen estudios in vitro que sugieren un papel del PDGF como indicador de la expresión elevada de colágeno IV en respuesta al aumento de los productos glicosilados.”²

² B. Gallego y Col. *Factores de Crecimiento en la Nefropatía Diabética*. Revista Nefrología Vol. XVIII, Num. 6, Universidad de Salamanca 1998. P. 449 – 452.

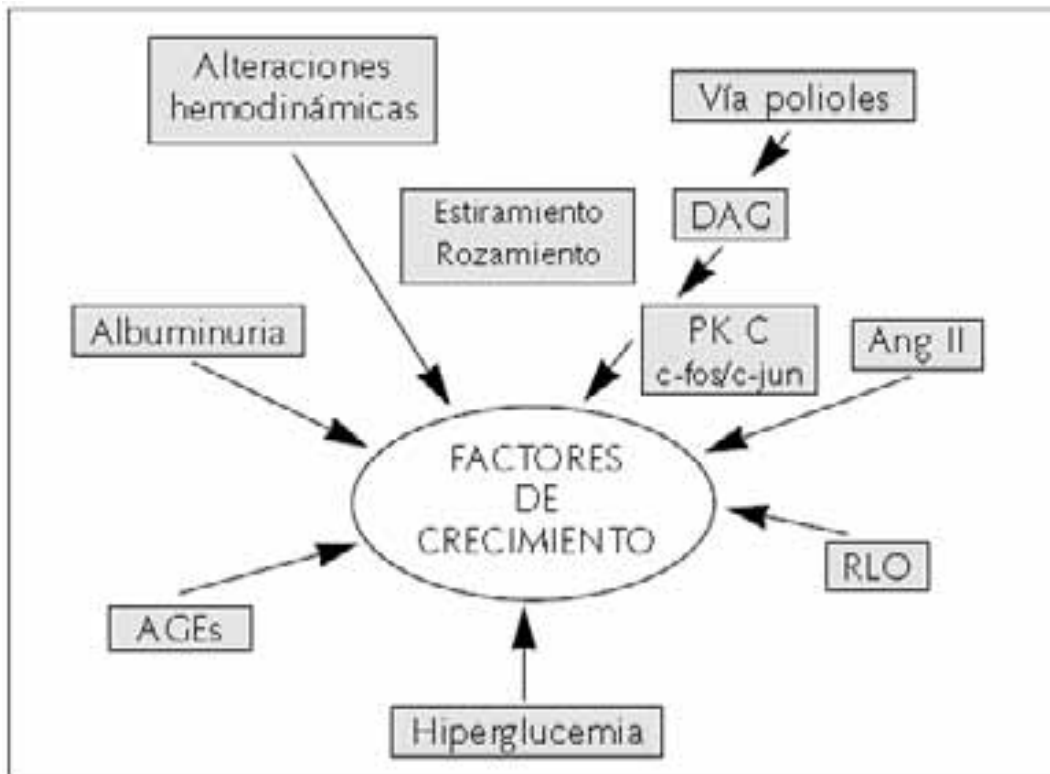


Fig. 3.1.- Relación de las anomalías que tienen lugar en la diabetes con la síntesis de factores de crecimiento.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus se caracteriza por falla en la cicatrización de heridas. Existen muchas razones por las cuales el proceso de cicatrización es interrumpido en este tipo de pacientes aunque se pueden resumir en los siguientes cuatro factores:

- Infección
- Isquemia
- Trauma repetido sobre el tejido
- Medicamentos

Muchos de los pacientes con los que se enfrentará el Cirujano Dentista tendrán los cuatro problemas, lo que resulta en una interacción compleja que debe ser entendida y tratada completamente antes de que pueda ocurrir la cicatrización; mientras que otros pacientes solo tendrán un problema que, si se atiende de forma adecuada, dará por resultado una cicatrización rápida y satisfactoria.

Generalmente se puede decir que la cicatrización en pacientes diabéticos siempre será difícil comparada con la cicatrización en pacientes que no tienen este padecimiento. Este déficit ha sido ampliamente estudiado en modelos experimentales de cicatrización en animales, un ejemplo es cuando se usan ratones y ratas diabéticos genéticamente alterados, usando estreptozotocina para este fin, donde se ha observado que existe un retardo significativo en la cicatrización comparado con los controles no diabéticos.

El mecanismo exacto por el cual las personas con diabetes no cicatrizan de forma correcta aún no se sabe, aunque existen múltiples hipótesis como la glicosilación de proteínas estructurales importantes, factores de crecimiento, disminución de la liberación de oxígeno en el ámbito periférico por el engrosamiento de las membranas basales a nivel microvascular así como el déficit

en la producción de factores de crecimiento específicos o falta de disponibilidad de estos en el sitio de la zona de cicatrización.

En diversos estudios se ha identificado el papel de algunos factores de crecimiento en la reparación de tejidos, entre ellos el PDGF, sin embargo los estudios clínicos de factores de crecimiento aplicados a cicatrización de heridas crónicas en diabetes son escasos y controversiales. En diversos estudios el PDGF aplicado tópicamente a pacientes con úlceras neuropáticas no ha producido aceleración significativa en el índice de cicatrización de heridas.

El uso de factores de crecimiento para el tratamiento de reparación de tejidos en pacientes diabéticos es limitado en nuestro medio debido al costo de los mismos, difícil accesibilidad y a la poca experiencia clínica que se tiene con ellos. Aunado a esto, los pocos estudios clínicos, informados en la literatura internacional no son del todo concluyentes, algunos tienen errores metodológicos importantes; sin embargo nos permiten visualizar que estos factores pueden ser una herramienta más y muy útil en el tratamiento de los pacientes diabéticos, ya que estos tienen alteraciones importantes en el proceso de cicatrización.

De este modo se puede concluir que no hay algo determinante que le dirá al Cirujano Dentista si el PDGF servirá o no en sus pacientes diabéticos, ya que los resultados pueden variar entre los mismos pacientes; aún cuando en la literatura internacional se ha dado mayor énfasis al uso del PDGF existen otros factores de crecimiento que pueden brindar resultados igual o mejores variando de un paciente a otro.

Por último cabe señalar que la mayoría de los estudios existentes de factores de crecimiento en la diabetes están relacionados a úlceras y a la nefropatía diabética, encontrando muy poca literatura para su uso en odontología, por lo que el Cirujano Dentista será quien determine si el tratamiento puede o no ayudar a sus pacientes con el paso del tiempo, aplicando estudios prospectivos y con buena

metodología para poder evaluar el uso de los factores de crecimiento en el tratamiento dental.

BIBLIOGRAFÍA

- 📖 B. Gallego y Col. *Factores de Crecimiento en la Nefropatía Diabética*. Revista Nefrología Vol. XVIII, Num. 6, Universidad de Salamanca 1998.
- 📖 Baján, José Vicente. *Medicina Oral*. Edit. Masson, S.A. Barcelona-Madrid. 1995.
- 📖 Cotran, Ramzi y col. *Patología Estructural y Funcional*. Ed. Mc-Graw Hill Interamericana, Edic. 6ª. Madrid 2000.
- 📖 Escotto, Ignacio y col. *Factores de Crecimiento en el Tratamiento de Úlceras en Pacientes Diabéticos. Mitos y Realidades*. Revista Mexicana de Angiología Vol. 29, Num. 3, Julio – Septiembre, México 2001.
- 📖 González, Santiago. *Plasma Rico en Plaquetas: Una Alternativa para Acelerar el Proceso de Cicatrización Ósea*. Revista CES Odontología Vol. 17, Núm. 1, Medellín 2004.
- 📖 Guyton, Arthur. *Tratado de Fisiopatología Médica*. Ed. Interamericana. Mc-Graw Hill, Edic. 9. N.Y.
- 📖 Mindan, Pardo. *Anatomía Patológica General*. Ed. Mosby / Doyma. Barcelona-Madrid 1991.
- 📖 MODIFICACION a la *Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-1994*, Para la prevención y control de enfermedades bucales, publicada el 6 de enero de 1995.

📖 Morales, L. Álvarez. *Eventos de Señalización Asociados al Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF)*. Revista Universitas Scientiarum, julio – diciembre, año/vol. 10. Colombia 2005.

📖 *Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998*, del Expediente Clínico.

📖 Paolini, Juan E. *Parque Plaquetario Autólogo. Utilización en Úlceras Crónicas*. Ed. Revista del Colegio Argentino de Cirugía Venosa y Linfática. Fórum de Flebología y Linfología – Vol. 8 – N° 1. Buenos Aires, Argentina. Mayo de 2006.