



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN
DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
(DMTII) Y SUS EFECTOS EN EL TRATAMIENTO
ODONTOLÓGICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO 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:

GABRIEL JIMÉNEZ VELÁZQUEZ

TUTORA: Mtra. NADIA EDNA PÁEZ GALEANA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMTII) Y SUS EFECTOS EN EL
TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.



*"Si una persona es perseverante,
aunque sea dura de entendimiento,
se hará inteligente; y aunque sea débil
se transformará en fuerte."*

Leonardo Da Vinci



*Eternamente agradecido con DIOS por esta vida y darme la
dicha de sentir y conocer la Fé*

*A mi MADRE Gabriela Velázquez Martínez y a mi PADRE
David Jiménez Salinas por darme la vida y sabiendo que
jamás existirá la forma de agradecer toda una vida llena de
sacrificios y esfuerzos, quiero que sientan que mis logros son
suyos y que la fuerza que me impulsó a conseguirlos fue su
cariño, confianza y apoyo.*

*A mis HERMANOS David y Fernando por compartir
momentos de alegría en mi vida y sin duda saber que siempre
estarán ahí .*

*A toda mi gran FAMILIA, abuelos, tíos, primos, por de
alguna manera siempre apoyarme en todo momento y creer
en mí.*



A mis compañeros, AMIGOS, colegas, compañeros de trabajo, maestros, todas aquellas personas por acompañarme en esta carrera llena de grandes momentos inolvidables y que influyeron en mi desarrollo y crecimiento académico.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por el orgullo de pertenecer a la máxima casa de estudios, por brindarme las herramientas necesarias y las óptimas instalaciones en las cuales me desarrollé.

A la Facultad de Odontología por otorgarme el privilegio de pertenecer y estudiar en esa gran casa con cariño y agradecimiento.

Un especial agradecimiento a la Dra. Nadia Edna Páez Galeana por su tiempo y su tutoría en este trabajo gracias por todo.



ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	8
II.	OBJETIVO	10
1.	MARCO TEÓRICO.	11
1.1.	EL PÁNCREAS	11
1.1.1.	Insulina	13
1.1.1.1	Receptores de insulina	16
1.1.1.2	Transportadores de glucosa	18
1.1.1.3	La acción de la insulina sobre tejido muscular	18
1.1.1.4	La acción de la insulina sobre tejido hepático	20
1.1.1.5	La acción de la insulina sobre tejido adiposo	21
1.1.1.6	Actividad insulínica e insuliniforme en sangre	24
1.1.1.7	Alteraciones en la secreción de insulina.	24
1.1.2.	Glucagón	27
1.1.2.1	Regulación de la secreción de glucagón	29
1.1.2.2	Otros efectos del glucagón	31
1.1.3.	Somatostatina	33
1.1.4.	Polipéptido pancreático	33



2. <i>DIABETES MELLITUS.</i>	34
2.1 Factores de riesgo	37
2.2 Diagnóstico y pruebas de laboratorio	40
2.3 <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1 (DMTI) ó <i>Diabetes Mellitus</i> insulinodependiente	42
2.4 <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2 (DMTII) ó <i>Diabetes Mellitus</i> No Insulinodependiente.	43
2.4.1 Patogénesis	44
3. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.	47
3.1. Las plaquetas	47
3.2. Hemostasia	48
2.2.1 Espasmo vascular ó vasoespasmo	49
2.2.2 Formación del tapón plaquetario	50
3.3. Mecanismo de coagulación	53
3.3.1 Cascada de coagulación	55
3.4. Papel del calcio en la hemostasia	59
3.5. Papel de la vitamina K en la coagulación	59
3.6. Anticoagulación	60
3.7. Endotelio	60
3.8. Anomalías de la hemostasia y en la coagulación	63



4. DMTII Y LAS ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.	65
5. CONSIDERACIONES EN EL PACIENTE CON DMTII SOMETIDO A TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.	71
5.1 Manejo integral adecuado	71
6. CONCLUSIONES.	79
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	82



I. INTRODUCCIÓN

La *Diabetes Mellitus tipo 2* también llamada *Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMTII)* representa más del 90% de los casos que involucran a esta enfermedad. La DMTII aparece frecuentemente en personas obesas de más de 40 años. Sin embargo el número de niños y adolescentes obesos con DMTII está aumentando. Los síntomas clínicos son leves y los niveles altos de glucemia a menudo pueden controlarse con dieta, ejercicio y disminución de peso.

La *Diabetes Mellitus* es considerada un padecimiento crónico que se caracteriza por una alteración del metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos. La DMTII es una condición heterogénea que no es atribuible a un solo mecanismo patofisiológico. En general, son necesarias tanto la resistencia a la insulina como una secreción deficiente de la insulina para que la enfermedad se manifieste. Por consiguiente en tanto las células pancreáticas β pueden compensar el grado de resistencia a la insulina, la tolerancia a la glucosa permanece normal.

La frecuencia de DMTII en ciertas familias y poblaciones étnicas sugiere un fuerte antecedente genético para la enfermedad. Sin embargo, generalmente son necesarios factores del medio ambiente como obesidad y estilo de vida sedentario para liberar los genes.

Como se puede observar la patofisiología de la diabetes conlleva a que existan diversas alteraciones a nivel sistémico, una de ellas es a nivel hematológico ya que diversos estudios han demostrado que el paciente con DM presenta una mayor tendencia a la trombosis. Se han señalado anomalías de la adhesión y agregación plaquetarias en la diabetes y también mayores concentraciones de algunos factores de coagulación y del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), lo que puede



culminar en un estado procoagulante, aunado a esto se ven aumentados los valores de fibrinógeno. Las plaquetas contribuyen a la vasculopatía al liberar factores que modifican la pared vascular y por la formación de trombos. Existen datos de que se presenta una mayor adherencia plaquetaria en los diabéticos sin discriminar el tipo de diabetes que presenten ya que puede existir mayor sensibilidad a agentes agregantes.

A nivel de tratamientos quirúrgicos dentro de la práctica odontológica pueden existir en ocasiones ciertos riesgos tanto para el paciente como para el odontólogo, ya que en veces puede presentarse la ruptura de pequeños vasos dependiendo del tipo de procedimiento que se efectúe. El paciente diabético dentro de nuestra práctica clínica debe de ser considerado como un paciente de riesgo ya que éstos pacientes presentan diversas alteraciones sistémicas, entre ellas alteraciones a nivel de la coagulación, que pueden alterar o comprometer los tratamientos que se efectúen en estos pacientes, lo cual es de importancia como odontólogos tener en cuenta las diferentes consideraciones y el adecuado manejo que se debe de tener en éstos casos, por tal motivo es importante actualizarse y buscar la información pertinente sobre las consideraciones y el adecuado para los pacientes diabéticos lo cual es uno de los principales objetivos y propósitos de este trabajo de investigación bibliográfica.



II. OBJETIVO

La diabetes al ser uno de las enfermedades más comunes en este último siglo debido al ritmo de vida en el que actualmente vivimos, es de suma importancia no dejar de lado que a nivel estomatológico es importante conocer el adecuado manejo, así como, las consideraciones que se deben tener en estos pacientes y hacer hincapié de los cuidados que se deben tener en cuenta para tratar sus alteraciones en especial aquellas que involucran hemostasia y coagulación que tiene un efecto particular en los tratamientos odontológicos, así como, tener un conocimiento relevante y tomar en cuenta que cualquier paciente con DM que acude a nuestro consultorio debe ser considerado como un paciente de riesgo, por tal motivo es muy importante tener los conocimientos más actualizados a nivel bibliográfico respecto a la información que existe sobre las alteraciones hematológicas en el paciente diabético que es el principal objetivo de este trabajo.



1. MARCO TEÓRICO

1.1 El páncreas

El páncreas es una glándula digestiva mixta intrabdominal situada detrás del peritoneo constituido anatómicamente por una cabeza que está rodeada por el arco del duodeno, y un cuerpo que se extiende transversalmente y en dirección ligeramente superior siguiendo la pared posterior del estómago (**Fig. 1**). Es un órgano muy difícil de palpar y en consecuencia sus procesos tumorales tardan en ser diagnosticados a través del examen físico. Funcionalmente se divide en dos partes principales: una porción endócrina, limitada a los islotes de Langerhans (**Fig.2**) que secretan cuatro tipos de células secretoras de hormonas, las células alfa (α) que comprenden casi el 25% de los islotes de Langerhans y secretan **glucagón**, el cual aumenta la liberación de glucosa desde el hígado hacia los líquidos corporales, las células beta (β), que abarcan aproximadamente el 60% de los islotes y secretan **insulina** que actúa en el transporte de la glucosa a través de las membranas plasmáticas, las células delta (δ) que componen un 10% del total, secretan **somatostatina** que tiene la función de inhibir la secreción de insulina y glucagón, por último las células PP ó (F), que conforman el resto de las células de los islotes denominada **polipéptido pancreático**. Las relaciones íntimas entre estos tipos celulares de los islotes de Langerhans facilitan la comunicación intercelular y el control directo de la secreción de sus hormonas.¹

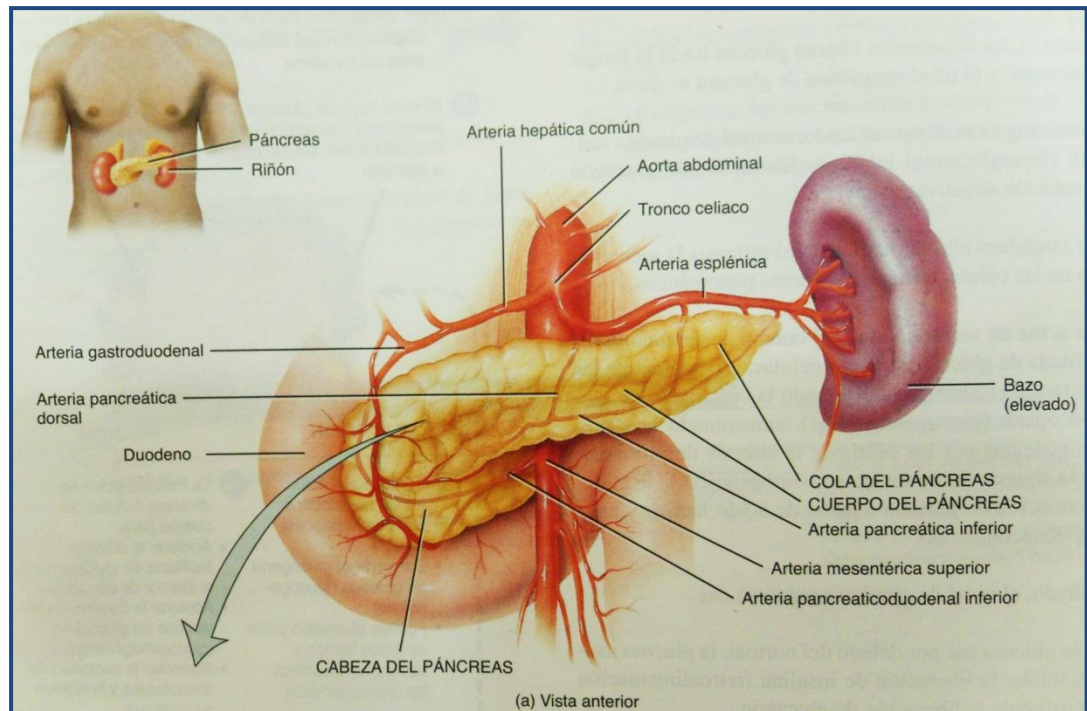


Fig. 1 Anatomía del páncreas. Tomada de: Tórtora 2007

El páncreas en su porción exocrina es formada por los ácinos glandulares, intercalados, y por conductos colectores mayores que secretan jugos digestivos al duodeno por medio de dos ductos mayores el de Wirsung y Santorini.²

El páncreas exocrino se subdivide según sus funciones. El líquido pancreático está segregado fundamentalmente por las células que revisten los conductos intercalados y colectores menores mientras que las células acinosas son el lugar de producción de enzimas.²

El líquido pancreático está formado por agua, bicarbonato, y numerosas enzimas digestivas, como la tripsina y la quimotripsina (digieren proteínas), amilasa (digiere polisacáridos), lipasa (digiere triglicéridos o lípidos), ribonucleasa (digiere ARN) y desoxirribonucleasa (digiere ADN).

La función principal del páncreas endócrino es la secreción de insulina que es una hormona necesaria para el almacenamiento intracelular ordenado y la recuperación de nutrientes dietéticos como la glucosa, aminoácidos y triglicéridos.²

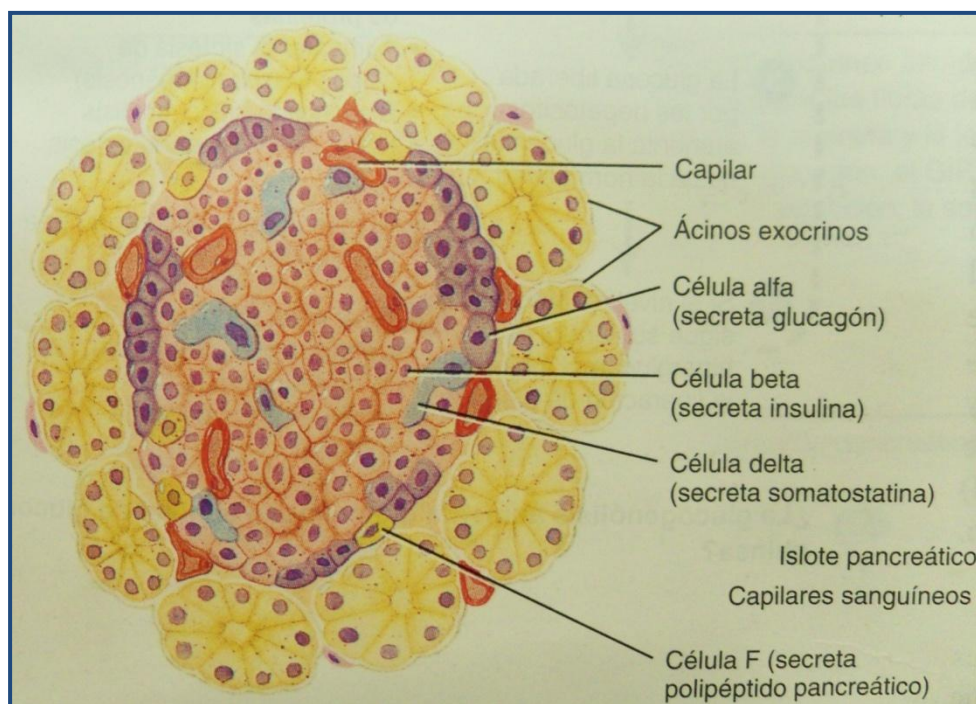


Fig. 2 Páncreas en su porción endócrina, islotes de Langerhans y células (α , β , δ .)

Tomada de: Tortora 2007

1.1.1 Insulina

La insulina es un polipéptido con un peso molecular de 5.808 y está compuesta por dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes disulfuro, la cadena α tiene 21, la β tiene 30 aminoácidos; es fabricada en

el páncreas endócrino en forma de una preproinsulina, que después de su sección, se convierte en proinsulina, aun dividida en dos moléculas: la insulina y el péptido C que están presentes en el plasma en forma libre es decir a una proteína; el péptido C es el marcador de la secreción de insulina en el diabético.² como lo muestra la síntesis de la insulina (**Fig. 3**)

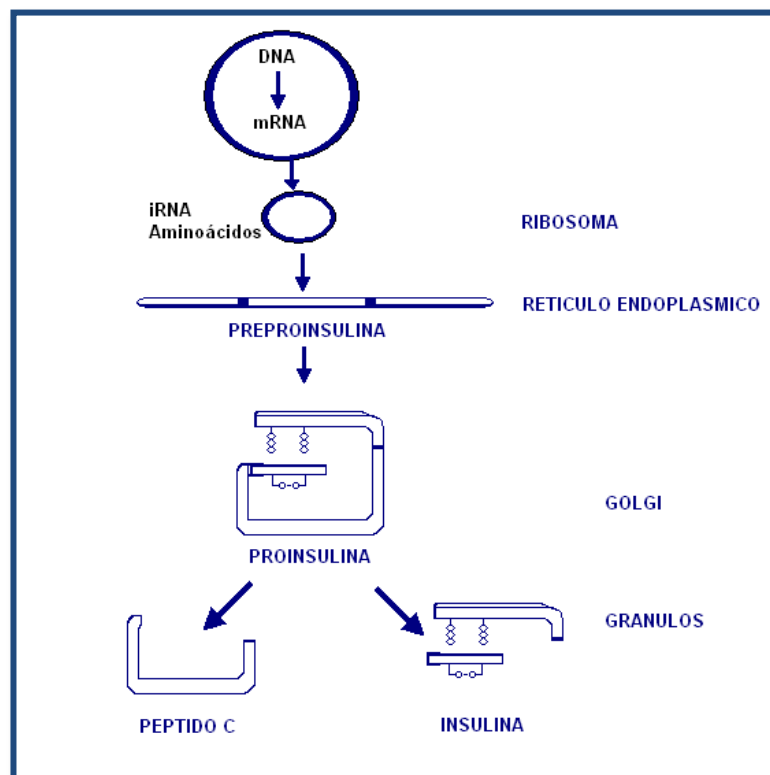


Fig. 3 Síntesis de la Insulina. Fuente Directa

El páncreas del adulto promedio contiene aproximadamente 200 unidades de insulina equivalentes a 8 mg, la secreción diaria de insulina se estima entre 35 y 50 unidades.² Es la hormona más importante secretada por los islotes de Langerhans, la cual es producida por las células β , ésta actúa en el transporte de la glucosa a través de las membranas plasmáticas con lo que aumenta la captación celular de glucosa. Una vez dentro de la célula, la glucosa es metabolizada para energía. La insulina también aumenta el ritmo por el cual el hígado toma la glucosa y la convierte en glucógeno, y el índice por el cual el hígado cambia el exceso de glucosa



en ácidos grasos, los cuales pueden entonces ser convertidos en grasas y almacenarse en el tejido adiposo. Por medio de estas acciones la insulina tiene el efecto de reducir la concentración de glucosa en sangre. La insulina también tiene otros efectos metabólicos, promueve la captación celular de aminoácidos y estimula su transformación a proteínas.⁵

Banting y Best aislaron por primera vez la insulina del páncreas en 1922 y casi de un día para otro el pronóstico de los enfermos con diabetes grave dejó de ser sombrío con un desenlace mortal casi inmediato. Históricamente la insulina se ha asociado al “azúcar de la sangre” a y desde luego esta hormona ejerce efectos profundos sobre el metabolismo de los carbohidratos, sin embargo las causas habituales de muerte de los enfermos diabéticos se deben a alteraciones del metabolismo lipídico por ejemplo, acidosis y arterioesclerosis. Además la menor capacidad de síntesis de proteínas de pacientes con diabetes prolongada determina la atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales. Por tanto es evidente que la insulina influye en el metabolismo de los lípidos y proteínas tanto como en el de los glúcidos.¹

Los efectos fisiológicos de la insulina son de largo alcance y complejos; en aras de la sencillez, se les ha dividido en acciones: rápida, intermedia y tardía. La más conocida corresponde a su efecto hipoglucemiante pero también origina efectos en el transporte de aminoácidos y electrolitos, en muchas enzimas y en el crecimiento. El efecto neto de la hormona es almacenar carbohidratos, proteínas y grasas. Por esta razón algunas veces es llamada “hormona de la abundancia”^(2,3)



1.1.1.1 Receptores de insulina

Estos se hallan en muchas células corporales, incluidas aquellas donde dicha hormona no regula la captación de glucosa. 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, y no la insulina, es el que desencadena los efectos posteriores. El receptor de insulina es un tetrámero (una combinación de cuatro subunidades) enlazadas a través de puentes disulfuro: compuesto de dos subunidades alfa α encontradas totalmente fuera de la membrana celular y dos de glucoproteína beta β (que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma.) Todas ellas son sintetizadas en un solo ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para ser separadas en proteólisis y unirse entre si por enlaces disulfuro. Las porciones intracelulares de las subunidades β tienen actividad de tirosina cinasa. Los dos tipos de subunidades están glucosilados y los residuos están "azucarados" se extienden al interior del liquido intersticial.¹

La unión de la insulina activa la tirosina cinasa de las subunidades β y así se produce la autofosforilación de dichas unidades. La autofosforilación es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos. A su vez que fosforila y desfosforila a muchas otras, entre ellas a un grupo llamado sustratos del receptor de insulina (IRS insulin–receptor substrates). En los distintos tejidos se expresan tipos diferentes de IRS p. ej. (IRS-1, IRS-2, IRS-3) El efecto neto de la activación de algunas de estas enzimas y la desactivación de otras. Por este mecanismo la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de los carbohidratos los lípidos y las proteínas.^(1,2,3) Los efectos finales de la estimulación insulínica son los siguientes:

1. Pocos segundos después de la unión de la insulina a sus receptores de membrana se produce un notable incremento de la



captación de glucosa por las membranas de casi un 80 % de las células, sobre todo de las células musculares y adiposas. La glucosa se transporta en mayor cantidad a la célula.

2. La membrana celular se hace más permeable para muchos aminoácidos y para los iones potasio y fosfato cuyo transporte al interior de la célula se incrementa.
3. Durante algunas horas incluso días tienen lugar otros efectos, mucho más lentos que se deben a cambios en la velocidad de traducción de los ARN mensajeros para dar lugar a nuevas proteínas.¹

1.1.1.2 Transportadores de glucosa

La glucosa penetra a las células por difusión facilitada o al intestino y los riñones por transporte activo secundario con sodio. En músculos, grasa y otros tejidos la insulina estimula el ingreso de glucosa a las células. Al incrementar el número de transportadores de dicho carbohidrato en la membrana celular. Los transportadores de glucosa (GLUT) que se encargan de la difusión facilitada del carbohidrato a través de las membranas celulares son una familia de proteínas muy similares, se han identificado siete transportadores de glucosa denominados del 1-7 según su orden de descubrimiento, varía su afinidad por la glucosa, al parecer cada uno evolucionó para realizar tareas específicas, como lo muestra la **(Fig. 4)**, por ejemplo el transportador de glucosa 4 es el que corresponde a músculo y tejido adiposo y es estimulado por la insulina.^{3,4}

TIPO DE TRANSPORTADOR	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN
GLUT1	En la mayoría de los tejidos excepto hígado y músculo	Captación basal de glucosa
GLUT2	Células pancreáticas β e hígado	Sensor de la glucosa por la célula β , salida desde células epiteliales intestinales y renales
GLUT3	Cerebro y células nerviosas	Captación basal de glucosa
GLUT4	Musculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo	Captación de glucosa estimulada por insulina
GLUT5	Intestino delgado, interviene en la absorción de la glucosa.	Transporte de fructuosa
GLUT6	Seudogén	Ninguna
GLUT7	Otros tejidos	Transportador de glucosa6-fosfato en el retículo endoplásmico

Fig.4 Transportadores de Glucosa. Fuente: Directa

1.1.1.3 La acción de la insulina sobre tejido muscular.

Inmediatamente después de consumir una comida rica en carbohidratos, la glucosa absorbida hacia la sangre induce una secreción rápida de insulina, a su vez la insulina provoca la captación rápida, el almacenamiento y aprovechamiento de la glucosa por casi todos los tejidos del organismo. **(Fig. 5)**

Los principales tejidos diana de la insulina son el hígado, el tejido adiposo y la masa muscular. La insulina se une a receptores glucoproteicos de la superficie de las células, lo que da lugar a la inserción de transportadores de glucosa preformados en la membrana plasmática de las vesículas intracelulares. El resultado final es un aumento de la tasa de captación de



glucosa por parte de las células sensibles a la insulina. Por parte de la glucosa se usa para el metabolismo, mientras que el resto entra a la vía anabólica que convierte a la glucosa en glucógeno y grasa.

A medida que la glucosa penetra en las células, los niveles plasmáticos disminuyen una vez más y después de un breve intervalo, se inhibe la secreción de insulina y se recuperan los niveles basales.

El consumo de la glucosa por parte del SNC (sistema nervioso central) no depende de la insulina, no obstante algunas aéreas del cerebro como el hipotálamo son sensibles a la insulina y es posible que esta hormona intervenga en el control del apetito. Las neuronas del llamado “centro de la saciedad” del hipotálamo aumentan su frecuencia de descarga en respuesta a la insulina y a continuación manifiestan una disminución a de la descarga a medida que el nivel de glucosa plasmática desciende en respuesta a la insulina.⁶

El músculo y el tejido adiposo requieren insulina para el transporte de glucosa, mientras que el tejido nervioso no la necesita, el mecanismo regulador de insulina es necesario para el desarrollo adecuado y la función del sistema nervioso central que depende de la glucosa para la supervivencia, sin insulina la glucosa penetraría en el músculo y en el tejido adiposo de forma muy irregular, el resultado sería una hipoglucemia recurrente. Durante gran parte del día la energía utilizada por el tejido muscular no depende de la glucosa sino de los ácidos grasos la razón principal es que la membrana muscular en reposo es muy poco permeable a la glucosa, salvo que la fibra muscular reciba el estímulo de la insulina, la cantidad de insulina secretada entre las comidas es demasiado escasa para propiciar una entrada importante de glucosa dentro de las células musculares. Sin embargo existen dos situaciones en las cuales el músculo consume mucha glucosa. Una de ellas es durante el ejercicio moderado o intenso. Para esta utilización de la glucosa no se



necesitan grandes cantidades de insulina, por que las fibras musculares sometidas a una actividad física se hacen permeables a la glucosa aún en ausencia de insulina por la simple contracción.

El segundo estado en que el músculo consume mucha glucosa son las horas siguientes a las comidas, en esta fase la concentración sanguínea de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina “extra” induce un transporte rápido de la glucosa al miocito, por tanto este utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos durante este periodo.

Si el músculo no se ejercita después de una comida pero la glucosa se transporta en abundancia a su interior, la mayor parte de ella se depositará como glucógeno muscular y no se empleará como sustrato energético, el glucógeno se empleará mas tarde para fines energéticos.¹

1.1.1.4 La acción de la insulina sobre tejido hepático.

Uno de los efectos mas importantes de la insulina es el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de una comida, mas tarde entre las comidas cuando ya no se dispone de alimentos y la glucemia empieza a descender, la secreción de insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa que se libera otra vez a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado.¹

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

La insulina inactiva a la *fosforilasa hepática*, la enzima principal encargada de degradar el glucógeno hepático a glucosa, con ello impide la degradación del glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.



La insulina aumenta la captación de la glucosa sanguínea por el hepatocito, para ello incrementa la actividad de la enzima glucocinasa, que es una de las enzimas que causan la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al hepatocito. La glucosa una vez fosforilada, queda atrapada de forma transitoria dentro del hepatocito, porque la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera de la membrana celular.

La insulina fomenta asimismo la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno (**Fig. 5**), en particular la de glucógeno sintetasa, responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.^(1,2) El hígado extrae la glucosa de la sangre cuando esta se acumula en exceso después de una comida y la devuelve cuando su concentración sanguínea disminuye entre las comidas. Casi el 60 % de la glucosa de la dieta se deposita en el hígado y luego se libera.¹

En el hígado la insulina no es necesaria para el transporte de glucosa al interior de este, pues las células hepáticas son perfectamente permeables para ella. Pero la insulina influye poderosamente en el metabolismo de la glucosa dentro de la célula estimulando la formación de glucógeno y la desviación de la glucosa hacia las vías glicolíticas, así mismo la insulina antagoniza los efectos hepáticos del cortisol, la adrenalina y el glucagón.^(2,3)

El efecto global de la insulina estriba en aumentar la utilización de glucosa por el hígado. Durante el ayuno las concentraciones plasmáticas de insulina disminuyen. Predomina la influencia de la hormona gluconeogénica cortisol y el hígado libera la glucosa necesaria para el metabolismo del sistema nervioso central.²



1.1.1.5 La acción de la insulina sobre tejido adiposo.

Las acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico resultan importantes a largo plazo, en particular destaca el efecto a largo plazo de la falta de insulina, que produce una aterosclerosis marcada, a menudo con infartos de miocardio y otros accidentes vasculares.

La insulina ejerce diversos efectos que inducen el depósito de lípidos en el tejido adiposo (**Fig. 5**), en primer lugar aumenta la utilización de la glucosa por casi todos los tejidos orgánicos y reduce automáticamente la utilización de la grasa, es decir ahorra lípidos. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a esta hormona, se trata de la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositadas en las células adiposas. Así pues inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.

Además fomenta el transporte de la glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular, al igual que ocurre en los miocitos. Parte de la glucosa se emplea después para la síntesis de diminutas cantidades de ácidos grasos, pero lo que es mas importante también se forman grandes cantidades de α -glicerol fosfato, este ultimo suministra glicerol, que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de la grasa en las células adiposas, entonces cuando falta insulina, incluso el depósito de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado con las lipoproteínas queda bloqueado.

Todos los fenómenos relacionados con la degradación de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan mucho cuando falta insulina, este hecho sucede incluso en condiciones normales entre las comidas, por que la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse en la *diabetes mellitus*, dado que en ella la secreción de insulina es casi nula.¹



<p>TEJIDO ADIPOSEO</p>	<ul style="list-style-type: none">• Mayor penetración de glucosa en células• Mayor síntesis de ácidos grasos• Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol• Mayor depósito de triglicéridos• Activación de la lipoproteína lipasa• Inhibición de la lipasa sensible a hormonas• Mayor captación de potasio
<p>MÚSCULO</p>	<ul style="list-style-type: none">• Mayor penetración de glucosa en células• Mayor síntesis de glucógeno• Incremento en la captación de aminoácidos• Mayor síntesis proteínica en los ribosomas• Mayor catabolismo de proteínas• Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos• Mayor captación de cetonas• Mayor captación de potasio
<p>HÍGADO</p>	<ul style="list-style-type: none">• Menor cetogénesis• Mayor síntesis de proteínas• Mayor síntesis de lípidos• Disminución de la producción de glucosa por disminución de la gluconeogenesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis

Fig. 5 Efectos de la insulina en diversos tejidos *Fuente Directa*



1.1.1.6 Actividad insulínica e insuliniforme en la sangre

La mayor parte de la insulina liberada hacia la sangre circula de forma no ligada; su semivida plasmática es de unos 6 minutos por término medio y desaparece de la circulación en unos 10 a 15 min. Su desaparición inmediata del plasma tiene interés por que a veces es importante desactivar con rapidez el efecto de la insulina como activar sus funciones reguladoras.

El plasma además de insulina contiene sustancias con actividad insuliniforme, y la acción que no suprimen los anticuerpos contra insulina se ha llamado Actividad Insuliniforme No Eliminable por sus siglas en inglés (NSILA) de la actividad mencionada, gran parte, quizá toda persiste después de una pancreatectomía, y proviene de los factores de crecimiento similares a la insulina tipos I (IGF-1), y II (IGF-2). Dichos factores son polipéptidos; de ellos cantidades pequeñas están libres en plasma (fracción de bajo peso molecular) pero concentraciones grandes están fijadas a proteínas (fracción de peso molecular alto). Nos preguntamos por qué la pancreatectomía causa diabetes si persiste la actividad insuliniforme no eliminable en plasma. Sin embargo las actividades insuliniformes de factores de crecimiento similares a la insulina tipo I y II son débiles en comparación con las de la insulina y tal vez desempeñen otras funciones específicas. ¹

1.1.1.7 Alteraciones en la secreción de insulina.

Muchos acontecimientos fisiológicos pueden alterar la secreción de insulina, el factor regulador mas importante es la concentración de glucosa en sangre que riega el páncreas. Cuando la glucemia excede aproximadamente 100mg por 100ml se estimula la liberación de insulina; cuando la glucemia disminuye se reduce la secreción de insulina. Sin

embargo incluso durante un periodo de ayuno prolongado cuando la glucemia se conserva baja puede demostrarse una secreción basal continua de insulina.

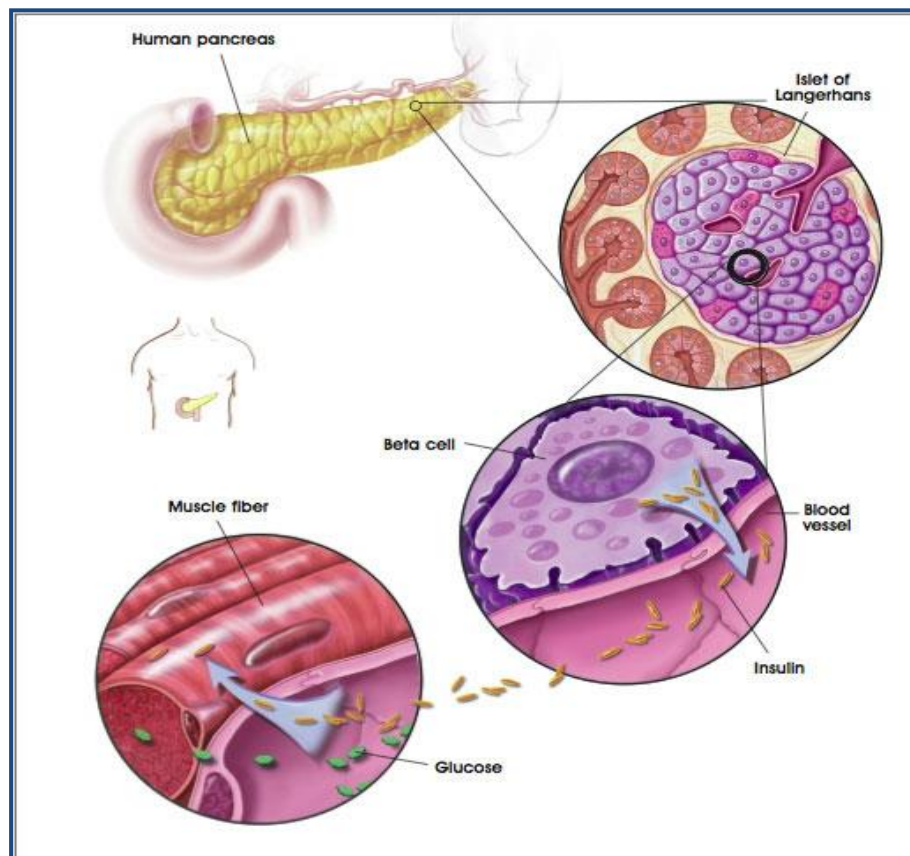


Fig.6 Secreción de insulina por parte de las células β y captación de insulina de las fibras musculares.

Tomada de URL:
http://sameens.dia.uned.es/Trabajos7/Trabajos_Publicos/Trab_2/Rodriguez_Fernandez_2/images/mecanismoinsulina.jpg

El déficit de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y fosfolípidos; el exceso de ácidos grasos del plasma, junto con la falta de insulina, favorece también la conversión hepática de algunos de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Estas dos sustancias se liberan hacia



la sangre junto con las lipoproteínas. En ocasiones las lipoproteínas del plasma se triplican cuando falta insulina, por lo que la concentración total de lípidos plasmáticos alcanza varias unidades porcentuales en lugar de la cifra habitual del 0.6 %. Este incremento de los lípidos, sobre todo del colesterol, acelera el desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con diabetes grave. ¹

El aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina. Cuando la glucemia en ayunas es normal, de 80 a 90 mg/100ml, el ritmo de secreción de insulina es mínimo, del orden de 25 ng/min/kg de peso corporal, con una actividad fisiológica muy discreta. Sin embargo si la glucemia aumenta de forma repentina hasta dos o tres veces el valor normal y se mantiene así, la secreción de insulina experimentará un gran acenso como se explica de la siguiente manera:

La concentración plasmática de insulina se eleva casi 10 veces en los 3 a 5 minutos siguientes al incremento brusco de la glucemia, a causa de la liberación inmediata de la insulina preformada por las células beta de los islotes de Langerhans. Sin embargo, este alto ritmo inicial de secreción no se mantiene, puesto que la concentración de insulina desciende hasta valores intermedio sean un plazo de 5 a 10 minutos. Aproximadamente 15 minutos después del estímulo, la secreción de insulina aumenta por segunda vez y alcanza una meseta en las 2 o 3 horas siguientes, en esta ocasión con un ritmo de secreción mayor que el de la fase inicial. Esta secreción se debe tanto a la liberación adicional de la insulina previamente formada como a la activación del sistema enzimático que sintetiza y secreta nueva insulina a partir de estas células. ¹

Las manifestaciones características de la hipoglucemia el paciente presenta sensación de hambre, sudor, temblor, debilidad, visión borrosa y puede llegar a presentar otros problemas cuando la hipoglucemia se



agrava tales como: trastornos mentales, crisis convulsivas epileptoides, y si no se trata pueden producirse lesión cerebral definitiva coma o muerte.

1.1.2 Glucagón

Existen diversas hormonas hiperglucemiantes pero la más importante es el glucagón ya que muchas de sus acciones se oponen directamente a las de la insulina.⁶

Es un regulador importante del metabolismo intrahepático de la glucosa y de los ácidos grasos libres. Esta hormona es un péptido de cadena única de 29 aminoácidos, con un peso molecular de 3.500, el gen del glucagón dirige la síntesis de un preproglucagón en las células α de los islotes pancreáticos, al igual que la insulina se caracteriza por tener una vida media breve (alrededor de 6 min). Este preproglucagón es procesado a una prohormona que se convierte posteriormente en glucagón.⁷

En contraposición con la insulina la síntesis de glucagón es inhibida por las concentraciones elevadas de glucosa y estimulada por sus concentraciones elevadas⁷ (**Fig. 7**). El glucagón es una sustancia glucogenolítica y gluconeogénica, lipolítica y cetógena que actúa con receptores acoplados a la proteína G con un peso molecular de 190,000 aproximadamente.

Como la producción hepática de glucosa sostiene la glucemia durante periodos de ayuno, un trastorno en el almacenamiento de glucógeno y la gluconeogenesis originará hipoglucemia en ayunas, que en una forma típica se presenta en las primeras horas de la mañana después de 8 a 9 horas de ayuno. En contraste con estas hipoglucemias existen las reactivas o las desencadenadas por la asimilación de glucosa después de una comida, normalmente la secreción de insulina corresponde aproximadamente al grado de hiperglucemia.



La causa mas frecuente de hipoglucemia es precisamente la administración de insulina por el mismo diabético esto depende de un régimen insulínico in adecuado ó también por omisión dietética o actividad física excesiva. La hipoglucemia nocturna estimula la secreción de hormonas que la contrarrestan como adrenalina o cortisol, y posiblemente hormona de crecimiento, estas hormonas hacen que la glucemia aumente con ritmo acelerado cuando disminuye la concentración plasmática de insulina en consecuencia el paciente descubre glucosa en su orina antes del desayuno. ⁷

El glucagón contiene efectos en el metabolismo de la glucosa dentro de sus principales efectos consisten en: 1) degradación del glucógeno hepático (*glucogenólisis*) 2) aumento de la *gluconeogenia hepática*, estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de la glucosa hacia los demás órganos.

El efecto más espectacular el glucagón consiste en estimular la glucogenólisis hepática, que a su vez aumenta la glucemia en unos minutos. Esta secuencia sigue una cascada compleja de acontecimientos:

- El glucagón activa a la *adenalito ciclasa* de la membrana de los hepatocitos, lo que determina la síntesis del *monofosfato de adenosina cíclico*, que activa a la proteína *reguladora de la proteincinasa*, que a su vez estimula la *proteincinasa*, que activa a la *fosforilasa b cinasa*, que transforma la *fosforilasa b a fosforilasa a*, lo que estimula la degradación del glucógeno a *glucosa-8 fosfato*, que por último se fosforila para que el hepatocito libere glucosa.

Así se explica por qué bastan solo unos microgramos de glucagón para que la glucemia se duplique o aumente incluso más a los pocos minutos. La infusión de glucagón durante unas 4 horas puede causar tal



glucogenólisis hepática que agote todos los depósitos de glucógeno del hígado.¹

En casi todos sus aspectos las acciones del glucagón son opuestas a las de la insulina. Pues favorece la movilización de los combustibles más que su almacenamiento, especialmente de la glucosa. Ambas hormonas actúan en numerosos puntos de control similares en el metabolismo hepático de la glucosa. De hecho, el glucagón puede ser la principal hormona reguladora de la producción hepática de glucosa y de la cetogénesis, mientras que la principal función hepática de la insulina sería la de antagonista del glucagón.⁷ **(Fig.8)**

1.1.2.1 Regulación de la secreción de glucagón

La hiperglucemia inhibe la secreción del glucagón y el factor más importante, por mucho, en el control de la secreción del glucagón es la concentración sanguínea de glucosa, no obstante, conviene señalar que *el efecto de la concentración sanguínea de glucosa sobre la secreción de glucagón es exactamente opuesto al que ejerce sobre la secreción de insulina.* **(Fig. 8)**

El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón, las altas concentraciones de aminoácidos en la sangre como las que ocurren por ejemplo después de una comida rica en proteínas, estimula la secreción de glucagón, este efecto es similar al que los aminoácidos ejercen sobre la secreción de la insulina, así pues en este caso las respuestas de glucagón e insulina no se oponen, la importancia de la estimulación del glucagón por los aminoácidos radica en que ésta hormona fomenta la rápida conversión de los aminoácidos en glucosa y pone mas glucosa a disposición de los tejidos.¹

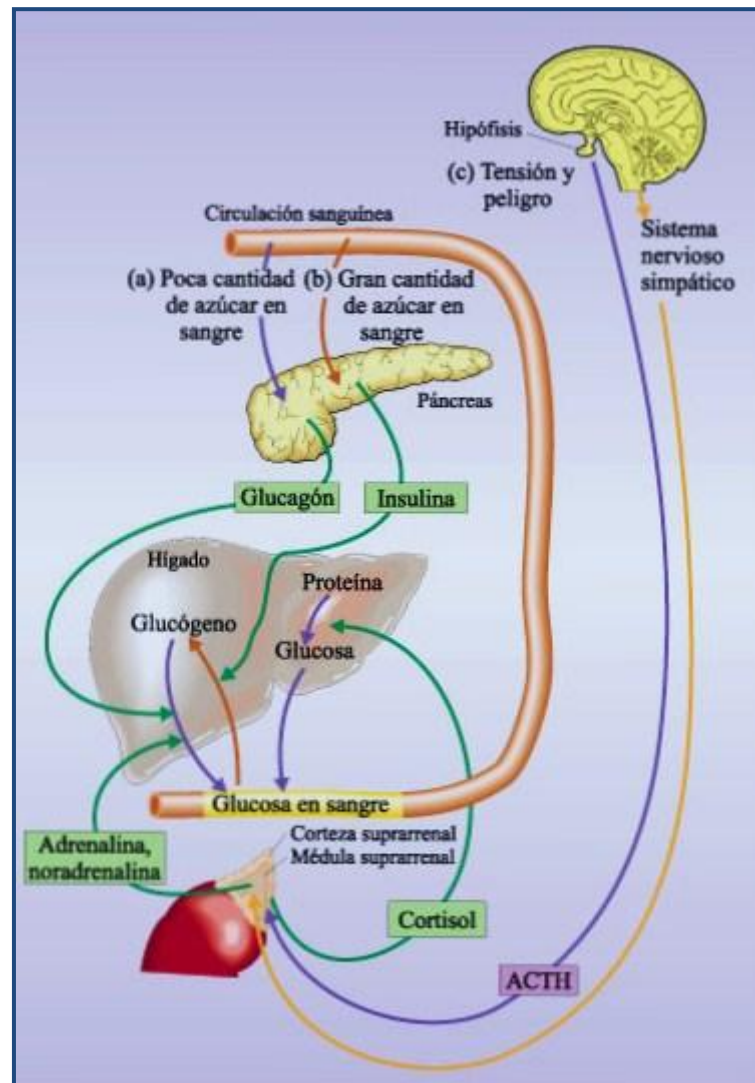


Fig.7 Regulación y secreción de glucagón

Fuente: <http://iescarin.educa.aragon.es/estatica/depart/biogeno/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/7%20-%20Capitulo%2046.htm>

El ejercicio estimula la secreción del glucagón, en ausencia de insulina, la penetración de glucosa en el músculo de fibra estriada aumenta durante el ejercicio, por que surge un incremento que no depende de la hormona en el número de transportadores de glucosa en las membranas de los miocitos, dicho aumento en la penetración de este carbohidrato persiste varias horas después del ejercicio, así mismo el entrenamiento habitual puede originar incrementos duraderos en la sensibilidad de insulina. El ejercicio desencadena a veces hipoglucemia en diabéticos, porque además de aumentar la captación de glucosa por el músculo, es más



rápida la absorción de la insulina inyectada en ese periodo de actividad. Para ejercitarse, los diabéticos deben recibir calorías adicionales o disminuir la dosis de insulina que utilizan.²

1.1.2.2 Otros efectos del glucagón

Casi todos los demás efectos del glucagón se manifiestan solo cuando su concentración aumenta muy por encima del máximo habitual medido en la sangre. Quizá su efecto mas importante sea la *activación de la lipasa de las células adiposas*, con lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético. Además inhibe el depósito de triglicéridos en el hígado, lo que impide la extracción hepática de los ácidos grasos de la sangre; con ello, la cantidad de ácidos grasos disponible para los demás tejidos del organismo asciende. Las concentraciones muy elevadas de glucagón también: estimulan la contracción cardiaca, aumentan el flujo sanguíneo de algunos tejidos, sobre todo en los riñones, favorecen la secreción biliar, inhiben la secreción de ácido clorhídrico por el estómago.¹ El glucagón en el tejido adiposo o en el músculo tiene acciones poco significativas, así la utilización periférica de glucosa apenas se ve afectada por ésta, sin embargo el glucagón puede activar la lipasa del tejido adiposo sensible a la hormona, aumentando así la lipólisis, la llegada de ácidos grasos libres al hígado y la cetogénesis.⁷

1. La Hipoglucemia estimula

a las células α

2. La Hiperglucemia estimula

a las células β

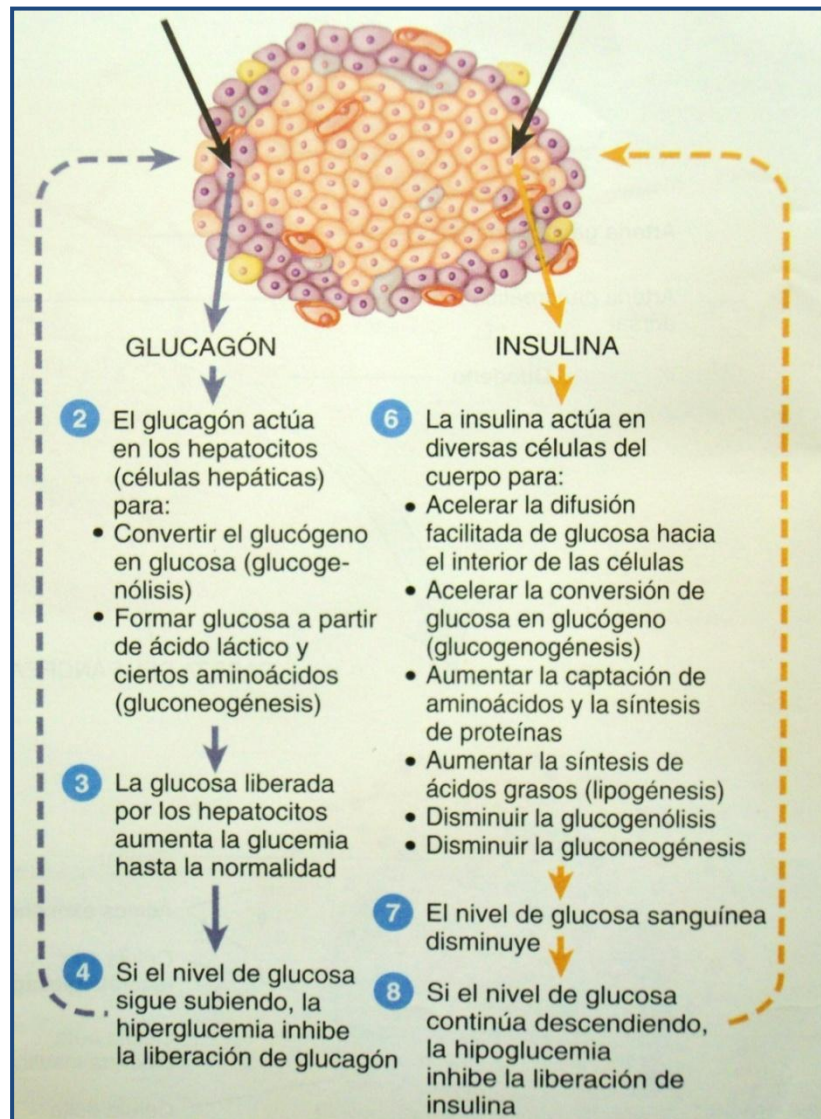


Fig. 8 Regulación por retroalimentación negativa de la secreción de glucagón e insulina. Tomada de: Tortora 2007



1.1.3 Somatostatina

Las Células δ de los islotes de Langerhans secretan la hormona somatostatina, un polipéptido que consta de 14 aminoácidos, y que tiene una semivida extraordinariamente corta, de tan solo 3 minutos en la sangre circulante. Casi todos los factores relacionados con la ingestión de alimentos estimulan la secreción de somatostatina: a) aumento de la glucemia, b) aumento de los aminoácidos, c) aumento de los ácidos grasos, d) aumento de la concentración de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del aparato digestivo tras la ingestión de alimentos.¹

A su vez la somatostatina ejerce numerosos efectos inhibidores:

- 1- Actúa localmente sobre los propios islotes de Langerhans y reduce la secreción de insulina y glucagón.
- 2- Reduce la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.
- 3- Disminuye tanto la secreción como la absorción por el tubo digestivo.

La principal función de la somatostatina es ampliar el periodo durante la cual se asimilan los nutrientes hacia la sangre. Al mismo tiempo, la depresión de la secreción de la insulina y de glucagón reducirá la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos y evitaría su desaparición rápida, prolongando su disponibilidad.¹

1.1.4 Polipéptido Pancreático

El Polipéptido Pancreático (PP) contiene 36 aminoácidos y es producido por las Células F de los islotes de Langerhans, la secreción de este Polipéptido está bajo control colinérgico (estimulado o transmitido por



la acetilcolina); sus concentraciones plasmáticas disminuyen después de la utilización de atropina. Su secreción aumenta si la persona consume alimentos proteínicos y también con el ayuno, el ejercicio y la hipoglucemia aguda. La secreción disminuye por acción de la somatostatina y con soluciones intravenosas de glucosa. El PP torna lenta la absorción de alimentos en seres humanos, y quizás ecualice los puntos máximos y mínimos de su absorción.¹

2. DIABETES MELLITUS

La *diabetes mellitus* es un síndrome caracterizado por la alteración del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, debido a la falta de secreción de insulina o bien por disminución de la sensibilidad de los tejidos de esta hormona.¹

Los médicos griegos y romanos utilizaron el término de “*Diabetes*” para referirse a cuadros clínicos en el que el signo cardinal era un gran volumen de orina y diferenciaron dos tipos: la “*mellitus*” en la que la orina tenía un sabor dulzón y la “insípida” en donde la orina no tenía sabor.⁵

Uno de los principales peligros de la diabetes es su avance silencioso ya que puede ser asintomática en sus etapas iniciales y cursar durante lapsos variables en forma inadvertida. Aproximadamente 30% a 50% de los enfermos desconocen su enfermedad, ya que generalmente se encuentran asintomáticos o por que sus signos y síntomas no han sido identificados como tales. Muchas veces cuando el sujeto es diagnosticado con diabetes, ya tiene una historia de tres a cinco años de complicaciones por lo que se debe de tratar de identificar a esos sujetos en una etapa mas temprana para poder ofrecer una terapéutica mas fisiológica y menos agresiva.¹²



De acuerdo a la última clasificación aprobada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en julio de 1997, se clasifica de la siguiente manera:

- *Diabetes Mellitus tipo 1 (DMTI) ó Diabetes Mellitus Insulinodependiente.*
- *Diabetes Mellitus tipo 2 (DMTII) ó Diabetes Mellitus No Insulinodependiente.*
- *Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)*
- *Otros tipos específicos de diabetes.*¹²

En general existe una enorme diversidad de anomalías causadas por la deficiencia de insulina y estas han recibido en nombre de *Diabetes Mellitus*.

El efecto esencial de la ausencia de la insulina o de la resistencia a la misma sobre el metabolismo de la glucosa consiste en que las células con excepción de las del encéfalo no absorben ni utilizan de modo eficiente la glucosa. El resultado es un incremento de la glucemia, un descenso progresivo de la utilización celular de glucosa y un aumento de la utilización de las grasas y proteínas.¹

La causa de la enfermedad clínica siempre se debe en la mayoría de los casos a una deficiencia en los efectos de la insulina sobre los tejidos por ejemplo:

El aumento de la glucemia puede provocar deshidratación celular grave en todo el cuerpo, sucede en parte porque la glucosa no difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular y en parte por que el incremento de la presión osmótica del líquido extracelular provoca la salida de agua desde la célula. Esto trae como consecuencia que se presenten diversos síntomas clásicos de la diabetes, conocidos como las



tres polis; ya que se presentase **poliuria** (expulsión de grandes volúmenes de orina), **polidipsia** (ingestión de cantidades excesivas de líquidos), adelgazamiento corporal a pesar de la **polifagia** (incremento en el apetito) así como otros síntomas como hiperglucemia, glucosuria, cetosis, acidosis, y coma.^(1,2)

El aumento de la glucemia produce pérdida de glucosa por la orina; La elevación de la glucemia hace que se filtre mas glucosa al túbulo renal de la que puede reabsorberse; el exceso de glucosa se elimina en la orina. Así sucede, ordinariamente, cuando la glucemia asciende por encima de 180mg/100ml, valor “umbral” sanguíneo para la aparición de glucosa en orina. En la diabetes la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo en especial después de la comida; si se proporciona una carga de glucosa a un diabético, la hiperglucemia se intensifica. Algunas alteraciones bioquímicas pueden provenir como menor penetración de glucosa en tejidos periféricos ó mayor liberación de glucosa en la circulación sanguínea por parte del hígado.³

Cuando la glucemia se eleva hasta 300 a 500mg/100ml valor habitual en pacientes con diabetes graves no tratadas no sería raro que se pierdan 100 o mas gramos de glucosa todos los días por la orina. ¹

En algunos casos la DM se complica por acidosis (producción excesiva de ácido acetoacético a partir de ácidos grasos en el hígado) y coma diabético. La que ha subsistido por largo tiempo puede mostrar complicaciones adicionales; estas incluyen episodios microvascular, macrovascular y neuropático.

El primer tipo de anomalías comprende las cicatrices proliferativas de la retina (retinopatía diabética), esto se debe a la presencia de receptores para glucosa sobre el cristalino, esto puede culminar en ceguera y afección de riñones (nefropatía diabética) cuya fase final puede provocar insuficiencia renal. El segundo tipo de alteraciones proviene de la



ateroesclerosis acelerada, la cual es consecuencia del incremento del valor plasmático de las lipoproteínas de baja densidad. El resultado, es mayor incidencia de apoplejías e infarto de miocardio, las anomalías neuropáticas (neuropatía diabética) afectan el sistema nervioso autónomo y los nervios periféricos esta neuropatía sumada a la insuficiencia circulatoria aterosclerótica de las extremidades y menor resistencia a las infecciones, puede culminar en úlceras crónicas y gangrena, particularmente en los pies.²

Actualmente se ha visto que la incidencia de la obesidad va en aumento y ello depende de la regulación en la ingestión de alimentos, pérdida en el balance energético y la nutrición global, lo cual conlleva a un aumento de peso que intensifica la resistencia a la insulina, es decir, disminuye la propiedad de esa hormona para depositar glucosa en la grasa y en los músculos y anular la liberación de dicho carbohidrato por parte del hígado, la reducción de peso tiende aminorar la resistencia a la insulina.²

La insulina facilita la síntesis de glucógeno e inhibe la producción de glucosa, si hay hiperglucemia aumenta normalmente la secreción de insulina y disminuye la glucogénesis hepática, dicha respuesta no aparece en la DMTI por que (no hay insulina) ni DMTII por que (los tejidos son resistentes a la hormona).²

2.1 Factores de riesgo

El enfoque de riesgo es un método epidemiológico que se emplea para medir la necesidad de atención a grupos específicos. Ayuda a determinar prioridades de salud, a definir las necesidades de reorganización de los servicios de salud y mejorar la atención que se le proporcionan a aquellos que mas la requieren.¹²

Con base en algunos indicadores, se puede predecir cuantas personas enfermarán o morirán por *diabetes mellitus*, pero no se puede saber con



la misma seguridad, quienes son los que sufrirán estos daños. Sin embargo, es posible comparar las características de aquellos que han enfermado, han tenido alguna complicación o han muerto, y así establecer las características que difieren de los pacientes sanos. A través de este enfoque, se podrán conocer las condiciones para identificar aquellos factores de riesgo que nos permitan actuar con anticipación y así disminuir los riesgos de la población. Los factores de riesgo los podemos clasificar en modificables y no modificables (**Fig. 9**). Los modificables son los que mas preocupan ya que si se logra incidir en ellos, ya sea por cambios en el estilo de vida o por intervención farmacológica, se puede disminuir la probabilidad de que la enfermedad se manifieste o bien se retarde su aparición y se modifique la evolución desfavorable hacia complicaciones.¹²



Factores de Riesgo en la Diabetes Mellitus

FACTORES NO MODIFICABLES

- Ascendencia hispánica
- Edad igual o mayor a 45 años
- Antecedente de diabetes mellitus en un familiar de primer grado (padres , hermanos, hijos)
- Antecedente de haber tenido un hijo con peso al nacer de ≥ 4 kg

FACTORES MODIFICABLES

- obesidad
- sobrepeso
- sedentarismo
- tabaquismo
- manejo inadecuado del estrés
- hábitos inadecuados de alimentación
- estilo de vida contrario a su salud
- índice de masa corporal ≥ 27 Kg/m² y ≥ 25 Kg/m² en mujeres
- índice cintura-cadera ≥ 0.9 en hombres y ≥ 0.8 en mujeres
- presión arterial con cifras $\geq 140/90$ mmHg
- triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- HDL de colesterol ≤ 35 mg/dl

Fig. 9 Factores de Riesgo para la *Diabetes Mellitus*. Fuente Directa



2.2 Diagnóstico y pruebas de laboratorio

Alteración de la glucosa en ayuno (AGA). Glucemia en ayuno ≥ 100 pero < 126 mg/dL.

Caso confirmado o comprobado. Criterio del comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de *Diabetes Mellitus* y aprobada por la ADA.

- Glucemia plasmática ocasional o mayor de 200mg/dL, más los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso inexplicable.
- Glucemia plasmática en ayuno igual o mayor de 126 mg/dL.
- Glucosa en plasma a las dos horas poscarga > 200 mg/dL. (75 g glucosa para la carga oral disuelta en agua)
- En embarazadas glucosa en plasma a las dos horas poscarga > 165 mg/dL. (con carga de glucosa oral de 100g.)

Caso normal. Se considera todo individuo cuyo resultado de la glucemia plasmática en ayuno sea < 100 mg/dL., o cuya glucosa en plasma las dos horas poscarga sea < 140 mg/dL.

Caso sospechoso. Determinación de glucemia capilar en ayuno de mas de ocho horas > 110 mg/dL.

- En embarazadas, glucemia de ayuno > 95 mg/dL.
- Glucosa en plasma a la hora (posterior a una carga de glucosa oral de 50 g) con un valor > 140 mg/dL. (indicado entre las semanas 24 a 28 de gestación)



Diabetes Mellitus tipo 1 (DMTI). Se considera en aquellos individuos que presenten cualquiera de las siguientes condiciones:

- Síntomas clásicos de diabetes y una prueba aleatoria de glucosa en plasma $>200\text{mg/dL}$.
- Glucemia plasmática en ayuno igual o mayor de 126 mg/dL .
- Glucosa en plasma a las dos horas poscarga $>200\text{mg/dL}$. (utilizando un máximo de 75g como carga oral disuelta en agua)

Diabetes Mellitus tipo 2 (DMTII). Se considera en todo aquel individuo que presente cualquiera de las siguientes condiciones:

- Glucemia plasmática en ayuno igual o mayor de 126 mg/dL .
- Glucemia plasmática ocasional $> 200\text{ mg/dL}$.
- Glucosa en plasma a las dos horas poscarga $> 200\text{mg/dL}$. (75 g glucosa para la carga oral disuelta en agua)

Diabetes Mellitus Gestacional. Se define como la intolerancia a la glucosa que se detecta por primera vez durante el embarazo.

Glucemia plasmática ocasional. Glucosa que se determina a cualquier hora del día, haya comido o no la persona, sin relación con el tiempo transcurrido después del último alimento.

Intolerancia a la glucosa. Glucosa plasmática a las dos horas poscarga > 140 pero $<200\text{mg/dL}$. (75 g glucosa para la carga oral disuelta en agua)

Persona en riesgo de diabetes. Persona con antecedente familiar de diabetes, edad mayor de 45 años, índice de masa corporal $>27\text{kg/m}^2$ en hombres y $>26\text{ kg/m}^2$ en mujeres, índice de cintura cadera >0.9 en hombres y >0.8 en mujeres, tensión arterial con cifras $> 140/90\text{ mmHg}$, estrés frecuente, vida sedentaria. ¹²

En mujeres, antecedentes de macrosomía fetal y multiparidad con antecedentes de embarazos patológicos.

Sospechoso de alteración de glucosa en ayuno.(AGA) glucemia en ayuno >100 pero <109 mg/dL.¹²

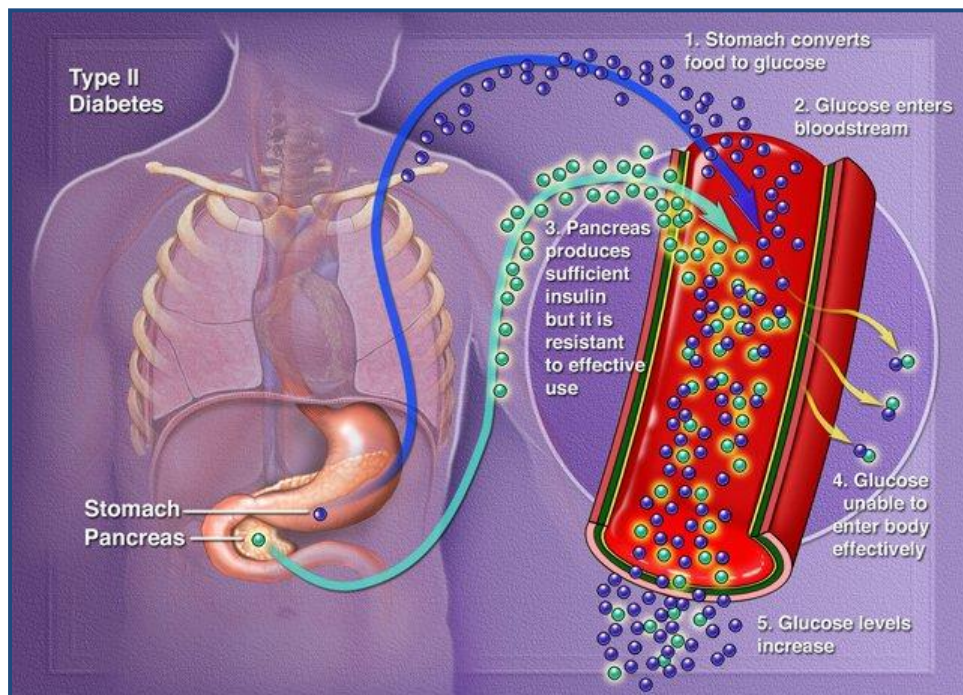


Fig.10 DMTII incremento de glucosa en sangre por la resistencia a insulina.

Fuente: <http://bioqraz.wikispaces.com/file/view/diabetes-pancreas1.jpg>

2.3 *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DMTI) ó *Diabetes Mellitus* insulino dependiente.

Su característica fundamental es la ausencia de insulina causada predominantemente por la destrucción autoinmune de las células del páncreas, las células β de los islotes pancreáticos y comprende del 3% al 5% de todos los casos, suele aparecer antes de los 40 años de vida por



ello se le ha llamado diabetes juvenil, las personas que padecen este tipo de diabetes por lo general no son obesas.

Existen diversos factores o circunstancias que pueden causar DMIN como enfermedades que alteran la producción de insulina, infecciones víricas y trastornos autoinmunitarios los cuales podrían contribuir a la destrucción de las células β en muchos enfermos con este tipo de diabetes.

2.4 Diabetes Mellitus tipo 2 (DMTII) ó Diabetes Mellitus No insulino dependiente

Es el tipo de diabetes más común dentro de la población, estos pacientes desarrollan fundamentalmente el fenómeno de resistencia a la insulina causada por cambios biológicos en las membranas celulares. La DMTII es una condición heterogénea que no puede atribuirse a un solo mecanismo patológico, se caracteriza por varias anomalías metabólicas, incluyendo una función deficiente de las células β y la resistencia a la insulina en los músculos esqueléticos, el tejido adiposo y el hígado. Estas anomalías causan hiperglucemia crónica y a largo plazo complicaciones graves. Combinados, estos efectos con el tiempo se agravan progresivamente. Se considera a la resistencia a la insulina como uno de los mecanismos subyacentes al desarrollo de la DMTII. La resistencia a la insulina reduce dramáticamente la absorción de glucosa en el tejido periférico, y causa una sobreproducción de glucosa por el hígado **(Fig.10)** Esta modalidad de diabetes por lo general suele afectar a sujetos con sobrepeso u obesidad, la cual es el principal y más importante factor de riesgo para este tipo de diabetes, suele aparecer después de los 40 años y no depende de la pérdida total de la habilidad para secretar insulina. En la DMTII suele tener un componente genético que suele ser más intenso que el DMTI. ¹²



Si bien el diagnóstico en la mayoría de los pacientes con DMTII se establece durante la madurez, esta enfermedad también ocurre en pacientes jóvenes que no necesitan insulina y no pertenecen al grupo de pacientes con DMTI. A pesar de que esta enfermedad se encuentra ligada a factores genéticos, no hay duda que su etiología es heterogénea, puesto que se han identificado una gran variedad de estilos de vida y elementos ambientales que constituyen factores de riesgo de este trastorno.¹³

2.4.1 Patogénesis

El efecto que existe en el metabolismo de los carbohidratos es una parte central en la patogénesis de la DMTII y en la intolerancia a la glucosa. Las concentraciones de glucosa en sangre son determinadas por un balance entre la entrada de glucosa al organismo y sus niveles en la circulación; estas conducen a una respuesta en la secreción de la insulina. La liberación de insulina suprime la producción hepática y estimula la concentración periférica de glucosa, lo cual de alguna manera limita el incremento de glucosa postprandial (después de la ingesta de alimento). En este grupo de pacientes, la respuesta de las células β se encuentra alterada con la consiguiente falta de acción de la insulina. Los tejidos periféricos y el hígado se hacen resistentes a la acción de la hormona.

La insulina es una llave que regula la respuesta metabólica de la glucosa. La secreción de esta hormona es regulada por diferentes secretagogos (sustancia que hace que otra sustancia sea liberada o secretada), incluyendo glucosa y las incretinas, que son hormonas gastrointestinales.

La insulina en personas que no padecen DM tiene dos fases de secreción observadas después de una carga de glucosa:



- La fase temprana que ocurre dentro de los primeros minutos posteriores a la administración de glucosa, y representa a la insulina almacenada en las células β del páncreas.
- La fase tardía incluye a la insulina que es sintetizada nuevamente.

En etapas tempranas el proceso de la enfermedad, la resistencia a la insulina ya está presente y los pacientes son hiperinsulinémicos aunque no hiperglucémicos. Sin embargo, con el tiempo los mecanismos compensatorios fallan y los pacientes progresan a una DMTII manifiesta. También los pacientes usualmente tienen concentraciones de insulina normales o elevadas en ayuno. Estos niveles reflejan el aumento de los niveles de glucosa y la respuesta exagerada en la secreción de insulina secundaria a resistencia a la misma después de una hiperglucemia sostenida y con valores mayores de 250mg/dL. La función de la célula β es alterada considerablemente con la consiguiente disminución de los niveles de insulina.¹²

En pacientes con intolerancia a la glucosa, la respuesta de insulina después de una carga de glucosa oral o intravenosa se encuentra alterada, en la fase temprana de la secreción de insulina se encuentra disminuida después de la ingestión de alimentos, sin embargo la fase tardía puede encontrarse normal o incrementada. En los pacientes con DMTII con hiperglucemia moderada (140 a 180 mg/dL.) las dos fases de secreción de insulina se encuentran disminuidas . lo anterior es debido a la resistencia que hay para la insulina en donde sus niveles elevados son incapaces de mantener una glucemia normal. Muchos pacientes tienden a desarrollar DM como resultado de mutaciones genéticas sobre todo en el gen receptor de insulina. Lo que es un hecho es que la resistencia a la insulina es aparece en etapas tempranas, incluso antes que la DM sea diagnosticada, y no solo se ha relacionado con la aparición de la enfermedad, sino que se ha visto una estrecha correlación con la génesis

de complicaciones crónicas, sobre todo en el proceso de aterosclerosis que conduce al daño vascular.¹³

La DMTII es la causa de mortalidad mas importante en México, actualmente la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (EASD), la Asociación de Endocrinólogos Clínicos del Norte de América (AACE), la Federación Internacional de Diabetes (IDF), las guías de la Asociación Latinoamericana para el Estudio de la Diabetes (ALAD) y la Norma Oficial Mexicana) recomiendan que su tratamiento este encaminado a lograr la mayor disminución de hemoglobina glucosilada (A1c.) (**Fig. 11**). Aunque el valor de hemoglobina glucosilada determinado por estas instituciones por el momento varia entre 6.5 % (EASD, AACE e IDE) y 7% (ADA), todas concuerdan en que el objetivo primordial es la disminución constante y paulatina de la HbA1c (examen de laboratorio que muestra la cantidad promedio de azúcar en sangre durante 3 meses).¹²

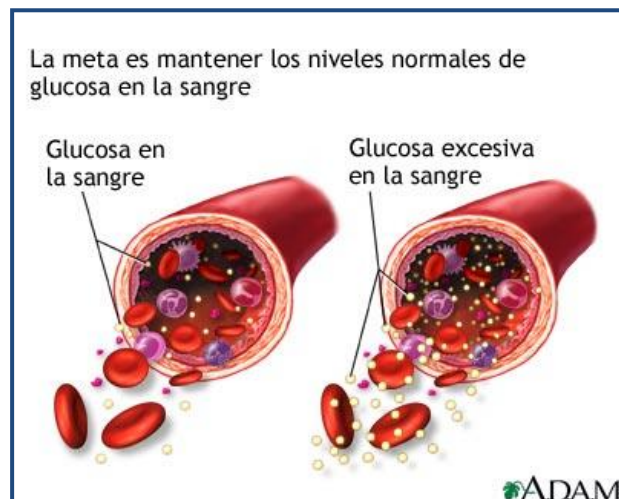


Fig. 11 Glucosa excesiva en sangre.

Fuente: http://www.slimfactory.es/resources/_wsb_319x244_niveles+insulina.JPG



3. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

3.1 Las plaquetas (trombocitos)

El papel de las plaquetas es elemental ya que almacenan una cantidad de sustancias químicas asombrosa para su pequeño tamaño sus numerosas vesículas contienen factores de coagulación, ADP, ATP, Ca^{2+} y serotonina (**Fig.12**). También tienen enzimas que producen una prostaglandina, el tromboxano A_2 (Factor estabilizador de la fibrina) que ayuda a fortalecer el coágulo; lisosomas, algunas mitocondrias, sistemas de membrana que captan y almacenan calcio y proveen canales para liberar el contenido de los gránulos y glucógeno. Dentro de las plaquetas se encuentra también el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), una hormona que puede causar la proliferación de las células endoteliales vasculares, fibras musculares lisas vasculares y fibroblastos que ayudan a reparar las paredes de los vasos sanguíneos dañados.^{1,8}

La membrana celular de las plaquetas es de gran importancia, en su superficie contienen una gran capa de glucoproteínas que evita su adherencia al endotelio normal y provoca sin embargo la adherencia a las zonas dañadas de la pared vascular, especialmente a las células endoteliales lesionadas e incluso más al colágeno expuesto en la profundidad de la pared vascular. Además la membrana de las plaquetas contiene fosfolípidos que activan múltiples fases en el proceso de coagulación de la sangre.¹

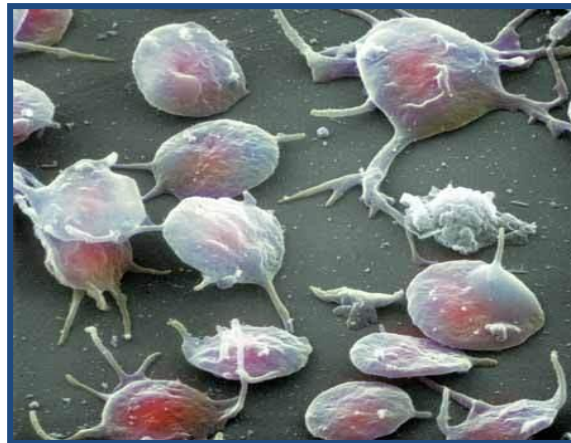


Fig. 12 Plaquetas Fuente: <http://biocalaix.files.wordpress.com/2011/05/plaquetas.jpg?w=445>

3.2 Hemostasia

La hemostasia es el proceso por el cual se forman coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados que impide la pérdida de sangre mientras ésta se mantenga en un estado líquido dentro del sistema vascular. Un conjunto de mecanismos sistémicos complejos interrelacionados opera para conservar el equilibrio entre la coagulación y anticoagulación.²

En condiciones fisiológicas el sistema hemostático está preparado para reaccionar en forma contundente ante una lesión vascular sellando el defecto de la pared, y pasar por el estado de sol a gel en un proceso llamado coagulación que tiene como finalidad cohibir las hemorragias.⁹

Cuando los vasos sanguíneos se dañan o rompen, la respuesta hemostática debe ser rápida, circunscrita al foco de la lesión y cuidadosamente controlada para ser efectiva. Son tres los mecanismos que reducen la pérdida de sangre:



- 1) el vasoespasmo ó espasmo vascular
- 2) la formación del tapón plaquetario
- 3) la coagulación sanguínea, la proliferación final de tejido fibroso en el coágulo sanguíneo.

Cuando es exitosa la hemostasia impide la hemorragia. Los mecanismos hemostáticos pueden evitar la hemorragia en los vasos más pequeños, pero la hemorragia masiva en grandes vasos suele requerir intervención médica.⁸

3.2.1 Espasmo vascular ó vasoespasmo

La lesión física de un vaso sanguíneo provoca una respuesta contráctil del músculo liso vascular y por lo tanto un estrechamiento del vaso, esto reduce instantáneamente el flujo de sangre del vaso roto. **(Fig. 13)**

La contracción es el resultado de: 1) un espasmo miógeno local, 2) los factores autacoides que son sustancias específicas formadas por las células de un órgano y vertidas en la sangre circulante para producir, sobre otros órganos, efectos análogos a los que determinan los medicamentos. Los autacoides actúan en un sentido de excitación y toman el nombre de hormonas, o bien en un sentido de inhibición y toman el nombre de antihormonas; éstas son sustancias locales procedentes de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas, 3) los reflejos nerviosos. Los reflejos nerviosos inician a partir de impulsos nerviosos sensoriales que se originan en los vasos con traumatismos o en tejidos cercanos, pero la mayor vasoconstricción se produce por la contracción miógena local de los vasos sanguíneos iniciada por el daño directo de la pared vascular. Y en los vasos más pequeños, las plaquetas son las responsables de la mayor parte de la vasoconstricción, por que liberan una sustancia vasoconstrictora, el *tromboxano A₂*.¹

El espasmo puede durar muchos minutos incluso horas en donde pueden tener lugar los procesos de taponamiento plaquetario y de la coagulación sanguínea.¹ Es probable que el vasoespasmo sea causado por el daño al musculo liso por sustancias liberadas desde las plaquetas activadas y por reflejos iniciados en receptores del dolor (nocioceptores).⁸

La contracción del vaso lesionado es un periodo transitorio que disminuye la pérdida sanguínea en la zona afectada y que se produce en todos los vasos la disminución del calibre del vaso puede alcanzar el 40 % de su tamaño inicial.⁵



Fig. 13 Espasmo vascular.

Fuente: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/18130.jpg>

3.2.2 Formación del tapón plaquetario

La formación del tapón plaquetario sucede de la siguiente forma:

1. Inicialmente las plaquetas se contactan y adhieren a partes lesionadas de un vaso sanguíneo, como las fibras colágenas del tejido conectivo subyacente. Este proceso se llama **adhesión plaquetaria**. Como lo muestra la **(Fig. 14)**

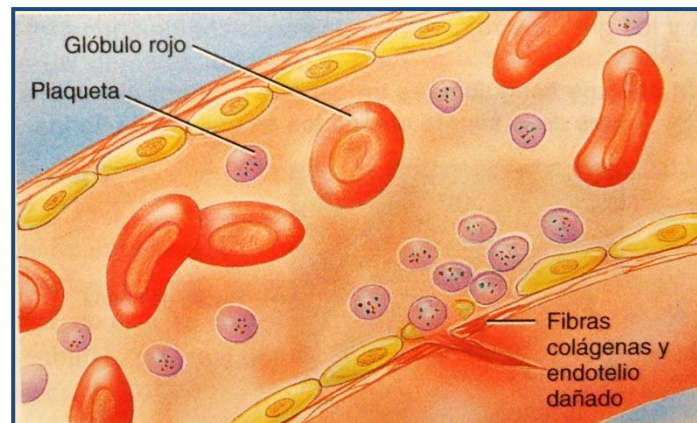


Fig.14 Adhesión Plaquetaria. Tomada de Tortora 2007

2. Gracias a la adhesión, las plaquetas se activan y sus características cambian drásticamente extienden muchas proyecciones que les permiten contactarse e interactuar con otras y comienzan a liberar el contenido de sus vesículas a esta fase se le denomina **liberación plaquetaria.** (Fig. 15) Sus proteínas contráctiles se contraen fuertemente y liberan los múltiples factores activos de sus gránulos; se vuelven tan pegajosas que se adhieren al colágeno en el tejido y una proteína llamada **factor de Willebrand** que se filtra en el tejido traumatizado desde el plasma y segrega grandes cantidades de ADP y tromboxano A_2 liberados que cumplen un papel importante en la activación de las plaquetas cercanas. La serotonina y el tromboxano A_2 funcionan como vasoconstrictores, que producen y mantienen la contracción del musculo liso vascular, con lo que disminuye el flujo sanguíneo por el vaso lesionado.⁸

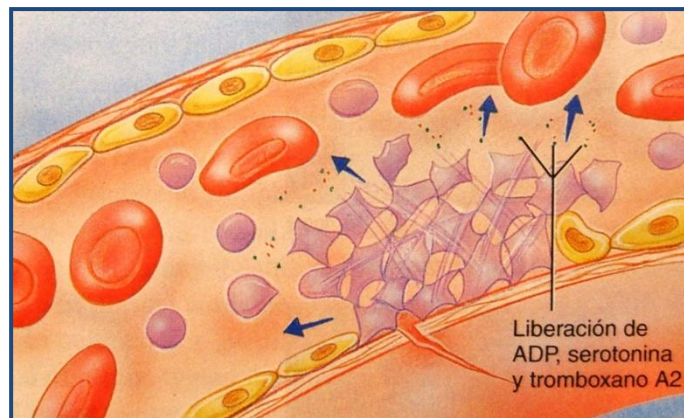


Fig.15 Liberación Plaquetaria. Tomada de Tortora 2007

3. La liberación de ADP hace que otras plaquetas circundantes se vuelvan más adherentes, propiedad que les permite sumarse a las ya activadas. Este agrupamiento se llama **agregación plaquetaria**.(Fig. 16) Finalmente, la acumulación y acoplamiento de grandes números de plaquetas forman una masa que se denomina **tapón plaquetario**.^{8,1}

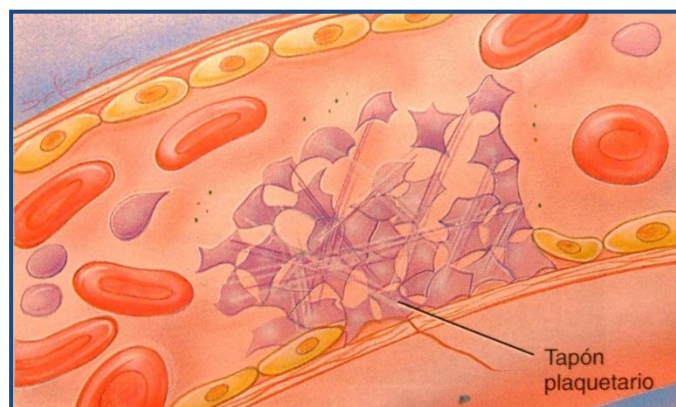


Fig. 16 Agregación Plaquetaria. Tomada de Tortora 2007

El mecanismo de taponamiento plaquetario es extremadamente importante para cerrar las rupturas diminutas en los vasos sanguíneos muy pequeños que ocurren centenares de veces diariamente. De hecho múltiples agujeros pequeños en las propias células endoteliales se cierran con frecuencia mediante plaquetas que se funden en realidad con las células endoteliales adicionales. Una persona que tenga pocas



plaquetas sanguíneas presentará cada día literalmente mil zonas de hemorragia pequeñas bajo la piel y a través de los tejidos internos, pero esto no ocurre en la mayoría de las personas. ¹ El tapón plaquetario constituye no solo el primer sistema de cierre de las heridas vasculares, sino también la organización necesaria para la etapa hemostática siguiente: la coagulación sanguínea.⁵

3.3. Mecanismo de Coagulación.

La coagulación sanguínea es el proceso que transforma la sangre fluida en un gel sólido insoluble e inmóvil, que se forma alrededor del tapón plaquetario.⁵

La agregación reducida de plaquetas en el tapón temporal se une y se convierte en el coágulo definitivo con la fibrina. La formación de fibrina implica una cascada de reacción es enzimáticas y factores de coagulación numerados. La reacción fundamental es la conversión de la proteína plasmática soluble fibrinógeno en la fibrina insoluble. El proceso incluye la formación de dos pares de polipéptidos de cada molécula de fibrinógeno. La porción restante, el monómero de fibrina” se polimeriza con otras moléculas del monómero para constituir la fibrina. Al principio ésta última es una malla laxa de hebras entrelazadas como lo muestra la **(Fig. 17)** mediante la formación de enlaces cruzados covalentes, se convierte en un agregado apretado (estabilización) esta ultima reacción es catalizada por el factor XIII activado y requiere calcio. La conversión del fibrinógeno en fibrina es catalizada por la trombina esta es una proteasa de serina formada a partir de su precursor circulante la protrombina, por la acción del factor X activado. Tiene acciones adicionales, como la activación de plaquetas, células endoteliales y leucocitos mediante receptores conocidos como activados por proteínas los cuales se hallan acoplados con proteína G.

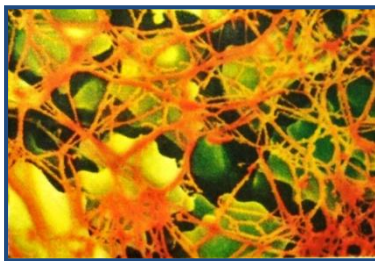
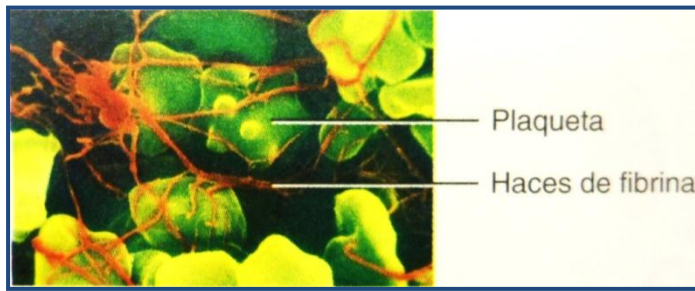
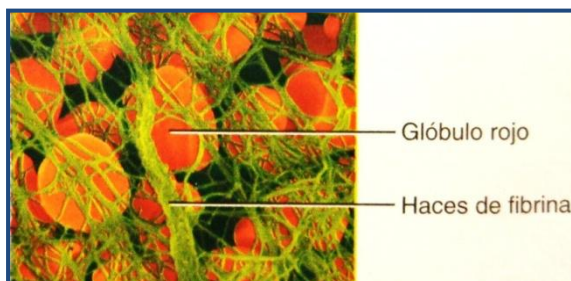
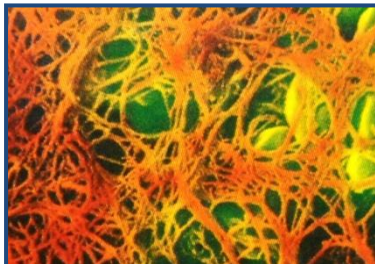


Fig.17 Formación del Coágulo. *Tomada de Tortora 2007*





3.3.1 Cascada de Coagulación

Este proceso de coagulación se debe a una serie de reacciones en cadena llamada **cascada de coagulación (Fig. 19)**, la cual presenta dos vías una intrínseca y otra extrínseca dentro de las cuales intervienen diversos factores como lo muestra en la **(Fig. 18)**, el factor X (factor Stuart-Prower) que se activa gracias a una de estas dos vías,. La reacción inicial en la **vía intrínseca** es la conversión del factor XII (factor Hageman, factor vidrio) inactivo en el factor XII activo (XII a). Esta activación catalizada por el cininógeno de alto peso molecular y la calicreina, puede producirse *in vitro* si se expone la sangre *in vitro* o *in vivo*, a causa de las fibras de colágena subyacentes al endotelio. Posteriormente el factor XIIa activa al factor XI (factor antihemofílico C) y el factor XI Hace lo propio con el IX.(factor de Christmas, antihemofílico B) El factor IXa forma un complejo con el factor VIIIa (factor antiheofílico A), que se estimula cuando se separa del factor de von Willebrand. El complejo de IXa y VIIIa, activa al factor X, los fosfolípidos de las plaquetas (PL) agregadas y el calcio son necesarios para la activación del factor X. **La vía extrínseca** es accionado por la liberación de tromboplastina hística una mezcla de proteína y fosfolípido que activa el factor VII (proconvertina, factor estable), la tromboplastina hística y el factor VII estimulan los factores IX y X en presencia de plaquetas, calcio y factor V (proacelerina, factor lábil), el factor X activado cataliza a la conversión de protrombina en trombina. La vía extrínseca se inhabilita por un inhibidor de la vía del factor hístico que forma una estructura cuaternaria con la tromboplastina (TPL) hística, el factor VIIa y el factor X activado.²

Una diferencia especialmente importante entre la vía extrínseca e intrínseca es que la vía extrínseca puede ser de naturaleza explosiva; una vez iniciada, su velocidad hasta la formación del coágulo esta limitada solo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos traumatizados y por la cantidad de factores X, VII y V presentes en sangre.¹

En un traumatismo tisular grave, la coagulación puede tener lugar en un mínimo de 15 segundos. La vía intrínseca es mucho más lenta en su proceder y necesita generalmente de 1 a 6 minutos para llevar a cabo la coagulación.¹

Factor	Nombre
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular
IV	Iones calcio (Ca ²⁺)
V	Proacelerina
VII*	Proconvertina
VIII	Factor antihemofílico
IX	Componente de la tromboplastina plasmática; factor de Christmas
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Antecedente tromboplastínico
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizador de la fibrina

Fig.18 Factores de Coagulación. Tomada de Fox 2004

El papel del hígado en coagulación es muy importante por que es el lugar de producción de numerosos factores de coagulación, en particular del fibrinógeno y protrombina. Además de la absorción gastrointestinal de vitamina K (que interviene en la síntesis de protrombina) necesita la presencia de sales biliares producidas por el hígado. Estos hechos explican por que los sujetos con una afección hepática o con problemas de absorción gastrointestinal de lípidos (la vitamina K es una vitamina liposoluble) se hallan en situación de riesgo de sufrir hemorragias graves.⁵

El coágulo propiamente se compone de una red de fibras de fibrina que va a todas direcciones atrapando células sanguíneas, plaquetas y plasma. Las fibras de fibrina se adhieren además a las superficies dañadas de los vasos sanguíneos; por tanto, el coágulo sanguíneo se hace adherente a cualquier brecha vascular y de ese modo impide pérdida de sangre mayores.¹

Vía extrínseca

Vía intrínseca

Lesión Tissular

Traumatismo Vascular

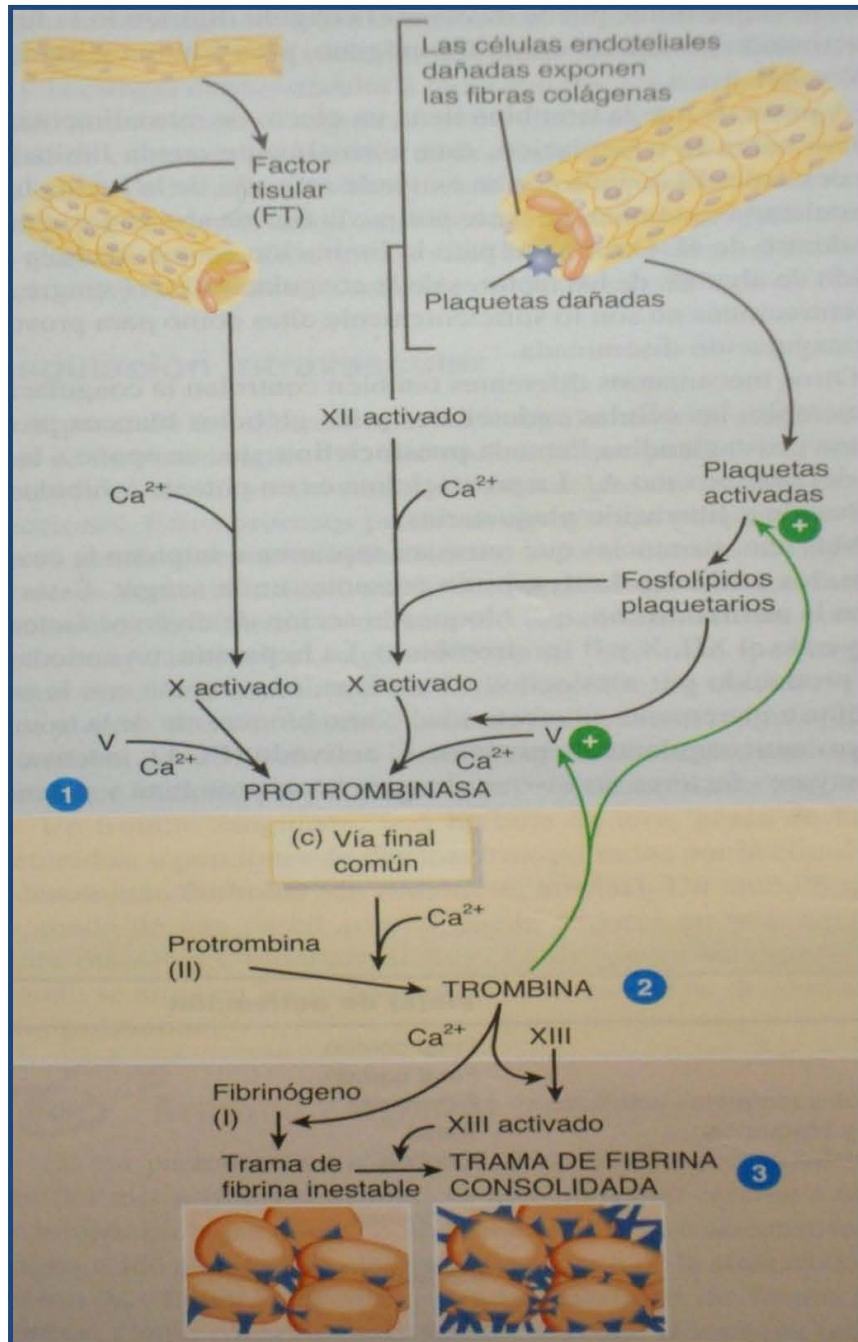


Fig. 19 Cascada de coagulación vías extrínseca e intrínseca.

Tomada de Tortora 2007



Retracción del coágulo: suero. Unos minutos después de que se haya formado el coágulo, comienza a contraerse y por lo general exprime la mayor parte de líquido del coágulo en 20 a 60 min. El líquido exprimido se llama suero por que se han eliminado todo el fibrinógeno y la mayoría de los demás factores de la coagulación; de esta manera se diferencia el suero del plasma. El suero no puede coagular por que le faltan estos factores.¹ las plaquetas son necesarias para que el coágulo se retraiga, por lo tanto si el coagulo no se retrae es que el numero de plaquetas puede ser bajo. Las plaquetas adheridas a las fibras de fibrina siguen liberando sustancias pro-coagulantes, una de las más importantes es el factor estabilizador de la fibrina, que causa más y más entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes. Además las propias plaquetas contribuyen directamente a la contracciones del coagulo activando las moléculas de miosina, actina y tromboastenina de las plaquetas que son todas ellas proteínas contráctiles que contraen fuertemente las espículas plaquetarias unidas a la fibrina, esto ayuda además a comprimir la red de fibrina en una masa mas pequeña. La contracción la activa y la acelera la trombina, así como los iones calcio liberados.¹

Una vez que se ha formado el coágulo sanguíneo puede suceder una de estas dos cosas: 1) pueden invadirlo los fibroblastos, que después formarán un tejido conjuntivo por todo el coágulo. 2) puede disolverse. La evolución habitual de un coágulo que e forma en un agujero pequeño de una pared vascular es la invasión de los fibroblastos, empezando pocas horas después de que se formara el coágulo (lo que promueve parcialmente el factor de crecimiento que segregaron las plaquetas). Esto continua hasta la organización completa del coágulo en tejido fibroso en aproximadamente 1 a 2 semanas. A la inversa cuando pasa sangre a los tejidos y aparecen coágulos allí donde no eran necesarios, se activan sustancias especiales que hay dentro del coágulo, éstas funcionan como enzimas que disuelven el mismo de la siguiente manera¹. Cuando se



repara la pared de los vasos sanguíneos lesionados el factor XII activado promueve la conversión de una molécula inactiva presente en el plasma en la forma activa denominada calicreina, a su vez, ésta cataliza la conversión del plasminógeno inactivo en la molécula activa, plasmina, esta es una enzima que digiere la fibrina en “productos de degradación” promoviendo así la disolución del coágulo.¹⁰ La disolución del coagulo se denomina Fibrinólisis, la cual se produce en condiciones fisiológicas normales a las 72 hrs.⁵

3.4 Papel del calcio en la hemostasia

En cada paso del proceso de coagulación requiere iones calcio, excepto las dos primeras reacciones de la vía intrínseca. Por esta razón, para la coagulación normales son necesarios niveles suficientes de iones calcio. En realidad los niveles plasmáticos de calcio nunca disminuyen lo suficiente como para alterar los procesos de la coagulación.⁶ Por lo tanto es imprescindible que si no hay iones Calcio, no se produce la coagulación sanguínea por ninguna vía.¹ Cuando se extrae sangre a una persona, puede evitarse su coagulación reduciendo la concentración de iones calcio por debajo de un nivel umbral de coagulación, o mediante la desionización del calcio.⁸

3.5 Papel de la vitamina K en la coagulación

La coagulación normal depende de los niveles adecuados de esta vitamina en el organismo, pese a que no esta involucrada en forma directa en el proceso, es necesaria para la síntesis de cuatro factores de la coagulación, la vitamina k es producida por bacterias que colonizan el intestino grueso, es una vitamina liposoluble que se puede absorber a través de la mucosa intestinal hacia la sangre si la absorción de lípidos es normal. Las personas que sufren trastornos que retardan la absorción de lípidos suelen estar expuestas a hemorragias espontaneas, como consecuencia de la deficiencia de vitamina K.⁸



3.6 Anticoagulación

Entre los anticoagulantes más importantes en la propia sangre son aquellos que eliminan la trombina de la sangre, los más poderosos son: 1) las fibras de fibrina que se forman durante el proceso de coagulación y 2) una alfa globulina llamada antitrombina III o heparina.¹

Mientras se forma un coágulo, aproximadamente el 85%, 90% de la trombina formada a partir de la protrombina es absorbida por las fibras de fibrina a medida que aparecen, esto ayuda a evitar la diseminación de la protrombina por el resto de la sangre y por tanto la extensión excesiva de coágulo.¹ La trombina que no se absorbe a las fibras de fibrina se combina enseguida con la antitrombina III, que bloquea aun mas el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno y después inactiva también a la propia trombina durante los siguientes 10 a 12 minutos.¹

La heparina es un anticoagulante muy poderoso pero su concentración en la sangre es normalmente baja por lo que solo en condiciones fisiológicas especiales tiene efectos anticoagulantes significativos, sin embargo la heparina se usa ampliamente como sustancia farmacológica en la práctica medica en concentraciones más altas para evitar la coagulación intravascular.¹

3.7 El endotelio

Observado clásicamente sólo como una barrera o aislamiento pasivo, el endotelio se considera actualmente un órgano multifuncional, cuyo correcto estado resulta esencial en la fisiología vascular normal y cuya disfunción es un factor crucial en la patogenia de la enfermedad vascular. Las propiedades del endotelio vascular incluyen el control activo de la



hemostasia (plaquetas, sistemas de coagulación y fibrinólisis), tono vascular, de la permeabilidad endotelial y del crecimiento de las células musculares lisas de la capa media. Las células endoteliales sintetizan y secretan varias sustancias implicadas en la regulación del flujo vascular.¹⁷

Algunas de las más importantes células endoteliales:

Óxido Nítrico (ON)

Es el vasodilatador endógeno más potente y difunde desde el endotelio al músculo liso vascular, aumentando la producción de GMP cíclico, lo que produce vasodilatación.

Endotelina-1

Es el vasoconstrictor más potente identificado. Se sintetiza rápidamente por el endotelio en respuesta a varios estímulos entre los que destacan la insulina, las fuerzas de cizallamiento, la hipoxia y la trombina. Así mismo promueve la proliferación de las células musculares lisas.

Angiotensina-II

Se trata de un potente vasoconstrictor sintetizado a partir de la angiotensina-I por la enzima convertidora de angiotensina, cuyo principal origen es el endotelio. Está implicado también en la proliferación y migración de las células musculares lisas.¹⁷

El endotelio vascular juega un papel importante de regulación de la función de coagulación, fue considerado durante mucho tiempo como una superficie pasiva, pero actualmente se ha encontrado, que participa en el proceso de inhibición de formación de coágulos mediante varios mecanismos:



- a) Interacción con proteoglicanos que aceleran la acción de la antitrombina III a nivel de la superficie celular.
- b) La acción de una proteína receptora de la trombina, denominada trombomodulina la cual se une a la trombina disminuyendo la actividad anticoagulante, pero que al mismo tiempo la convierte en un potente activador de otro sistema, el llamado Sistema Proteína C/ Proteína S (PC/PS), el cual actúa en la inactivación de los factores Va y VIIIa.
- c) Liberación de sustancias inhibitoras de la agregación plaquetaria y vasoconstrictoras como son la prostaciclina y el factor de relajamiento.
- d) Liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y a la vez de su principal inhibidor.

Recientemente se ha identificado un inhibidor de la reacción factor VII ó factor tisular, el cual requiere de factor Xa como cofactor que se ha llamado EPI (Extrinsic Pathway Inhibitor). Existen además otras proteínas de acción anticoagulante no bien conocidas que son las lipocortinas las cuales pertenecen, la llamada proteína anticoagulante placentaria (PAP), la proteína vascular anticoagulante (VAC) y otras más.



3.8 Anomalías de la Hemostasia y la Coagulación

Además de las alteraciones en la coagulación por trastornos plaquetarios, las enfermedades hemorrágicas pueden producirse por deficiencias selectivas en la mayoría de los factores de coagulación.² Algunas de las enfermedades como nos muestra la **(Fig. 20)**

Deficiencia de Factor	Síndrome Clínico	Causa
I	Afibrinogenemia	Agotamiento durante el embarazo con separación prematura de placenta, también es congénita (infrecuente)
II	Hipoprotrombinemia (tendencia hemorrágica en hepatopatía.)	Descenso en la síntesis hepática, casi siempre consecutivo a deficiencia de Vitamina K.
V	Parahemofilia	Congénita
VII	Hipoconvertinemia	Congénita
VIII	Hemofilia A (hemofilia clásica)	Alteración congénita por varias anomalías en el gen del cromosoma X; por tanto, la enfermedad se hereda como rasgo ligado al género.
IX	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)	Congénita
X	Deficiencia de Factor de Stuart-Prower	Congénita
XI	Deficiencia de PTA	Congénita
XII	Rasgo Hageman	Congénito

Fig. 20 Ejemplos de enfermedades causadas por deficiencias de factores de coagulación. Fuente Directa



La Hemofilia A, la cual se debe a la deficiencia del factor VIII, es relativamente frecuente. La enfermedad se ha tratado con preparaciones ricas en factor VIII elaboradas a partir del plasma ó con factor VIII producido por medio de técnicas recombinantes de DNA de igual modo la deficiencia del factor de von Willebrand causa un trastorno hemorrágico (enfermedad de von Willebrand) porque reduce la adhesión plaquetaria y disminuye la concentración plasmática de factor VIII este trastorno puede ser adquirido o congénito.²

La formación de coágulos dentro del vaso se denomina trombosis para distinguirla de la coagulación extravascular normal de la sangre, las trombos constituyen un problema médico importante, su incidencia es muy elevada cuando el flujo sanguíneo es lento, ya que esta lentitud hace posible la acumulación de los factores de coagulación activados en lugar de eliminarse. Las trombosis también ocurren en vasos con daño de la túnica íntima por placas ateroscleróticas y en áreas dañadas del endocardio, a menudo aquellas ocluyen el suministro arterial de los órganos en los que se forman y a veces desprenden fragmentos del trombo (émbolos) que viajan en la corriente sanguínea a sitios distantes donde dañan otros órganos. Un ejemplo es la obstrucción de la arteria pulmonar o sus ramas por trombos formados en las venas de las piernas (embolia pulmonar).²

En general el fracaso de las reacciones de coagulación normales puede deberse a diversas razones: trombocitopenia (disminución del número de plaquetas), alteraciones estructurales de los vasos y una deficiencia hereditaria de los factores de coagulación.⁶



4. DMTII Y LAS ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.

El mecanismo de la coagulación en la *Diabetes Mellitus* (DM) ha sido estudiado por más de 40 años. Sin embargo, la literatura refleja variedad en los resultados, y aunque no son concluyentes, 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. La mayoría de los autores coinciden en la actualidad en que en la DM existe un estado de hipercoagulabilidad que ha sido definida como un estado en que determinados trastornos tienden a desviar el balance hemostático hacia la deposición intravascular de fibrina, en circunstancias que habitualmente no provocarían la formación de trombos. Estos estados se han denominado también protrombótico o estados trombofílicos. En esta tendencia trombótica participan con mayor o menor relevancia los componentes del mecanismo hemostático, es decir, la pared vascular, las plaquetas y los mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis. 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.¹⁵

La DM conlleva a una mayor tendencia a la trombosis ya que existen anormalidades de la adhesión y agregación plaquetarias así como, mayores concentraciones de algunos factores de coagulación y del inhibidor de la activación de plasminógeno. También aumentan los valores de fibrinógeno, las plaquetas contribuyen a la vasculopatía al liberar factores que modifican la pared vascular y por la formación de trombos.¹³ Hay datos de una mayor adherencia plaquetaria en los diabéticos en la DMTI y en la DMTII hay mayor sensibilidad ante agentes



agregantes y también incremento de la sensibilidad a la liberación de su contenido granular; se piensa que ello es causado por: a) mayor

movilización del ácido araquidónico, b) unión de fibrinógeno a las plaquetas, c) alteraciones en vías distintas a las del ácido araquidónico, o d) alteraciones en la fluidez de los lípidos de la membrana plaquetaria.¹³

La DMTII cursa con aterosclerosis acelerada y su patogenia incluye varios mecanismos relacionados con el sistema de coagulación: disfunción endotelial, hiperactividad plaquetaria, generación intravascular de trombina y fibrinólisis disminuida. El resultado es un desequilibrio hemostático que favorece la trombosis, por lo que la DMTII es un estado protrombótico o trombofílico. La trombosis es crucial en la aterogénesis, la plaqueta es clave en la trombosis arterial y, por lo tanto, en la aterotrombosis de la DM. *In vitro* se conocen alteraciones como hipersensibilidad plaquetaria a los agonistas y respuesta baja a los antiplaquetarios terapéuticos, efectos que inciden en la génesis de la aterosclerosis al aumentar la actividad plaquetaria en sitios de daño endotelial. La disfunción plaquetaria característica de la DMTII, hiperagregabilidad y resistencia a la inhibición de la insulina aunada a la caída de la producción endotelial, potencian la aterotrombosis y el riesgo de trombosis. A pesar de la evidencia del desempeño plaquetario en la vasculopatía de la DMTII, se desconoce la bioquímica de su hiperactividad. Un enigma es si la activación plaquetaria persistente de la DMTII se debe a la mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas o si es consecuencia de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas propias de la DM sobre la bioquímica plaquetaria. Ya que la disfunción plaquetaria se demuestra tanto en el plasma rico en plaquetas como en suspensión de plaquetas lavadas, es factible la combinación de mecanismos generados por el medio ambiente "tóxico" (la hiperglucemia) con otros mecanismos intrínsecos de la plaqueta en las vías de señalización o en los receptores del ADP o de la adrenalina. La disfunción



plaquetaria de la DM puede relacionarse con la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y las alteraciones metabólicas, las cuales juegan un papel protagónico en esta enfermedad.¹⁶

Estudios realizados en plaquetas, coagulación sanguínea y fibrinólisis han permitido asegurar que trastornos como la DMTII son posiblemente un factor importante en el estado protrombótico que presentan estos enfermos. Las investigaciones en las plaquetas han demostrado una hiperreactividad plaquetaria, un aumento de la actividad procoagulante de las plaquetas. En la actualidad la DM es un estado de hipercoagulabilidad, lo cual se basa en numerosas investigaciones sobre la enfermedad y el mecanismo de la coagulación que demuestran un aumento del fibrinógeno, factor VII y factor von Willebrand, así como de los marcadores de activación de este sistema. Además, se han demostrado alteraciones en el sistema fibrinolítico, como el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.¹⁵

En la DM los niveles de glucosa sanguíneos aumentan, provocando alteraciones en 3 macromoléculas fundamentales del metabolismo: carbohidratos, lípidos y proteínas. El 80 % de los pacientes con DMTII mueren debido a complicaciones trombóticas, 3 el 75 % de Alteraciones de la hemostasia en la diabetes mellitus están relacionadas con eventos cardiovasculares y el resto con enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares.¹⁵

Es conocida la existencia de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos existen diversas hipótesis que pretenden explicar esta situación y la de la glucosilación no enzimática (glicación) de las proteínas es la que más se adecúa, por brindar la explicación mejor fundada a los cambios procoagulantes en la superficie de las células endoteliales. Aunque varios desarreglos hemodinámicos y metabólicos inducidos por la hiperglucemia se han considerado partícipes en la tendencia trombogénica, es probable



que los productos de glicación avanzada AGE (*Advanced Glycation Endproducts*), que son macroproteínas envejecidas, puedan jugar un papel central en las anormalidades trombogénicas en los pacientes con DM. Esta primera etapa de glicación se potenciaría con los procesos oxidativos, acompañándose de una mayor permeabilidad endotelial, e incremento de la secreción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estos estados protrombóticos pueden verse favorecidos por la disminución de los inhibidores fisiológicos de la coagulación o por el aumento de los factores de la coagulación o de los inhibidores fisiológicos de la fibrinólisis.¹⁴

Los inhibidores fisiológicos de la coagulación PS (proteína S) y ATIII (antitrombina III) son significativamente menores en la población diabética y que el factor procoagulante fibrinógeno, así como el PAI (inhibidor fisiológico de la fibrinólisis), son significativamente mayores, por lo que se confirma la tendencia al estado protrombótico en los pacientes diabéticos. Esto concuerda con lo encontrado por otros autores que sostienen que el desbalance hemostático en diabetes puede causar hipercoagulabilidad y contribuir al incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. El descenso de ATIII podría adjudicarse a la disminución de la actividad de la misma como consecuencia de la glicación que sufren las proteínas en la diabetes. La ATIII glicada vería disminuida su capacidad de unión a la heparina, por lo cual los exámenes funcionales, que utilizan la capacidad de la heparina de potenciar la unión de la ATIII a la trombina y al factor X activado estarían disminuidos. Se ha descrito un aumento en el TP %, concomitantemente con un aumento significativo del fibrinógeno en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos que cursan la enfermedad desde hace más tiempo y que presentaron posteriormente complicaciones crónicas. Se piensa que pueda influir en los resultados obtenidos de TP el hecho de que la población diabética está en muchos casos medicada con hipoglucemiantes orales.¹⁴



Este tipo de tratamiento, además reduce los procesos de glicación de lipoproteínas revirtiendo efectos tales como el aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Otra posible explicación es que la medicación, ya sea hipoglucemiante o hiperglucemiante, utilizada en muchos pacientes puede afectar al hígado, órgano de síntesis de factores de la coagulación. De todas formas cabe resaltar que la disminución de TP % encontrada no es clínicamente significativa. En cambio, en lo que respecta a ATIII cuando se produce un evento trombotico hay consumo de la misma de aproximadamente un 30% de su valor, tiene mayor repercusión el hecho de partir de valores con tendencia a la disminución con respecto a la normalidad, como sucede en la población diabética, pues frente a un episodio trombotico descendería aún más. Se encontró que tanto la actividad coagulante como la fibrinolítica varían en forma estadísticamente significativa. Vinculado a este aspecto, algunos autores han demostrado que las alteraciones del sector fibrinolítico tienen una mayor asociación con la presencia de macroangiopatía (es el conjunto de alteraciones que se producen en las arterias de los diabéticos, esta enfermedad es la forma mas grave de aterosclerosis), que es otra afección muy frecuente en la diabetes, también se señala que el factor tisular estaría incrementado en pacientes diabéticos lo que tendría un efecto activador procoagulante sobre el factor VII de la coagulación.

Se ha postulado que la hiperglucemia en los pacientes no controlados o controlados deficientemente provoca la glicación de una gran variedad de proteínas que pueden incluir a los inhibidores fisiológicos de la coagulación como la ATIII, PC (Proteína C) y PS, alterando su estructura y función. Este mecanismo podría explicar los bajos niveles encontrados en algunos estudios de estos inhibidores, esenciales en el proceso de anticoagulación fisiológica, y la tendencia trombotica en esta enfermedad, los estudios realizados han permitido demostrar en la población diabética, que las vías fibrinolítica y coagulante varían a favor de incrementar el



estado de hipercoagulabilidad que caracteriza a esta enfermedad. Esto sería la resultante de una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre el inhibidor fisiológico de la coagulación ATIII que disminuye y el factor procoagulante fibrinógeno que aumenta cuando se hace presente la micro o macroangiopatía, tomando como referencia a una población diabética sin angiopatía.¹⁴

En la DMTII disminuye el número y la función (afinidad) del receptor plaquetario para insulina, lo que sugiere que la hiposensibilidad plaquetaria a esta hormona contribuye a la hiperactividad de la plaqueta. En parte, el riesgo de aterosclerosis prematura y las complicaciones trombóticas propias de la DMTII se explican por la pérdida de la función vasodilatadora, antitrombótica y antiinflamatoria del endotelio y por hiperactividad plaquetaria. La disfunción plaquetaria de la DMTII se caracteriza por hiperactividad (adhesión y agregación) de las plaquetas y resistencia de las mismas a la inhibición de la insulina sobre su función. Además se altera el metabolismo plaquetario debido a cambios en las vías de señalización intraplaquetaria. La mala regulación de la actividad plaquetaria es clave en la patogénesis de la aterosclerosis y de las complicaciones vasculares de la DM. ^(17,16)

El incremento de la concentración plasmática del Factor de von Willebrand (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 con DMTII con microalbuminuria., además, otros investigadores han demostrado que los niveles elevados de FvW plasmáticos están estrechamente relacionados con el desarrollo de nefropatía y retinopatía en estos pacientes.¹⁵



Los severos cambios metabólicos que se dan en la diabetes parecen influenciar la coagulación y la función plaquetaria, pudiendo representar las complicaciones subclínicas una causa o un efecto de los cambios en la hemostasia. Comparando los resultados de la adhesividad plaquetaria, el fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX y X de pacientes diabéticos, son compatibles con la hipótesis de que los desórdenes de la hemostasia favorecen una tendencia aumentada a presentar algún problema a nivel hematológico.

5. CONSIDERACIONES EN EL PACIENTE CON DMTII SOMETIDO A TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

5.1 Manejo integral adecuado

La historia clínica (HC) completa es el instrumento a través del cual nosotros podremos averiguar las condiciones patológicas y de riesgo en las que se encuentran nuestros pacientes. Es muy importante estar al tanto de las manifestaciones y complicaciones no sólo bucales, sino sistémicas en las que nos podemos basar para hacer un diagnóstico presuntivo de DM y notificar al paciente sobre las medidas necesarias para el seguimiento y control de su enfermedad, ya que en la mayoría de los casos el paciente desconoce su condición o simplemente la pasa por alto por el temor al desapego de sus hábitos alimenticios.

Es de suma importancia indagar acerca de los antecedentes heredo-familiares, así como de los hábitos alimenticios y actividades físicas actuales del paciente, ya que generalmente, además de la carga genética predisponente, podemos determinar si el paciente ha seguido los mismos hábitos que condujeron a sus familiares a desarrollar la enfermedad. Debemos recordar que no siempre están presentes los síntomas clásicos de la enfermedad, como poliuria, polidipsia, polifagia y visión borrosa. Aunque estos signos son un buen indicativo cuando los detectamos, un gran número de pacientes busca atención médica u odontológica por



signos y síntomas inespecíficos o aislados que surgen como consecuencia de la hiperglucemia sostenida. Por ejemplo, la micción excesiva nocturna es un dato aún más confiable que la poliuria, ya que esta última depende directamente de la cantidad de líquidos consumidos en el día. La polifagia también es un dato un tanto impreciso. Algunas personas informan que han aumentado de peso y esto es factible debido a la hiperinsulinemia relativa. También es importante tener en cuenta que la ausencia relativa o absoluta de insulina tiene como consecuencia un catabolismo acelerado de grasas y proteínas. La hiperglucemia franca se desencadena cuando las células β se han agotado debido a situaciones de estrés, como: infecciones, infartos, intervenciones quirúrgicas mayores e, incluso, el consumo de ciertos medicamentos (como los glucocorticoides). El antecedente de cuadros repetidos de dolor abdominal es de suma importancia, ya que en la DMTI esto es una secuela frecuente de la pancreatitis. Otro dato relevante a recabar es el historial de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas y si en estos episodios se midieron los niveles de glucosa. Aquí es esencial tratar de recopilar los valores adquiridos en ese momento, en el caso de las mujeres debemos indagar sobre alteraciones en su ciclo menstrual y si éstas obedecen a ovarios poliquísticos, ya que esta condición afecta el metabolismo de los carbohidratos. En este mismo rubro, se debe investigar el número de embarazos, partos, abortos y recién nacidos macrosómicos, ya que muchas mujeres cursan con diabetes gestacional y no lo saben o están en riesgo de desarrollar diabetes en un futuro cercano si no llevan un adecuado control. Hábitos como el tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo tienen repercusiones negativas sobre las personas predispuestas con algún otro antecedente. La edad, la talla, el tipo de alimentación y su frecuencia también pueden aportar datos relevantes sobre el estado de riesgo en el que se encuentra nuestro paciente. El sedentarismo, una dieta hipercalórica y la alta ingesta de grasas saturadas, aunada a una baja ingesta de fibra, generalmente



predisponen al individuo a desarrollar obesidad central, la cual se determina si el paciente tiene más de 102 cm de cintura en el caso de las mujeres y 88 cm en el caso de los hombres. La obesidad además desencadena otras alteraciones que directamente ponen en riesgo al paciente de desencadenar diabetes. El factor ambiental también es determinante, ya que las situaciones de continuo estrés, los estados psicoemocionales del paciente y la cultura de la automedicación pueden alterar significativamente su metabolismo. De ahí que el interrogatorio dirigido y la entrevista pausada con el paciente permita recabar datos suficientes para poder elaborar un diagnóstico no sólo bucal, sino sistémico y poder así canalizar al paciente al área correspondiente, ya sea con su médico familiar, internista, endocrinólogo, pediatra o especialista en nutrición.²⁵

Como odontólogos es de suma importancia conocer los exámenes de laboratorio a los cuales podemos recurrir para determinar o presumir de un paciente diabético, éstos estudios de laboratorio como el caso de la hemoglobina glucosilada [HbA1c] nos asegura un riguroso control glucémico, pues representa hasta el momento la mejor prueba de laboratorio que determina si la diabetes se tiene bajo control.²⁴

En cuanto a las complicaciones orales asociadas con la diabetes, principalmente son la enfermedad periodontal, caries, candidiasis, mucormicosis, queilitis comisural, xerostomía y síndrome de ardor bucal.²⁴

Al igual que las afecciones sistémicas relacionadas con la enfermedad, están vinculadas con el grado de control de la glucemia. Las personas con una diabetes controlada tienen menos patologías orales que aquellas con un pobre control de la glucemia por tal motivo el odontólogo puede desempeñar un rol importante en el diagnóstico de la diabetes, pues los primeros signos y síntomas de la enfermedad se pueden estar presentes en la cavidad bucal. En los últimos años la DMTII, ha sido objeto de investigaciones encaminadas a conocer otras dimensiones del problema,



más allá de los factores asociados con el incremento de los casos y las complicaciones. La importancia de caracterizar con mayor precisión esta enfermedad, radica en establecer estrategias más apropiadas para la prevención y tratamiento.¹⁹

A nivel de tratamientos quirúrgicos la ruptura de pequeños vasos que conllevan a la pérdida de sangre en una cuantificación media, puede ser común en la práctica odontológica en ciertos procedimientos sobretodo en los quirúrgicos tales como: extracción de terceros molares, osteotomía, exodoncia complicada, curetajes, injertos, etc, que en estos procesos sabemos que puede existir presencia de sangre de manera abundante lo cual puede afectar principalmente en el proceso de hemostasia y coagulación y por lo tanto teniendo un efecto en la cicatrización, y en esta situación puede desencadenar una tendencia a la presencia de infecciones en los pacientes con DMTII, por el motivo nunca debemos pasar por alto ciertas consideraciones, ya que produce un estado de alerta tanto para el paciente como para el profesional porque en ocasiones no consideramos como importante la condición del diabético pero puede provocar diversos efectos que pongan en riesgo su calidad de vida, por esta razón los odontólogos generales y especialistas al realizar procedimientos quirúrgicos pueden provocar urgencias importantes debido a desconocimiento de los efectos de dicha enfermedad, por ello se deben conocer perfectamente los mecanismos fisiológicos así como el manejo odontológico de las enfermedades hemorrágicas más comunes y del paciente con terapia anticoagulante para evitar emergencias que pueden poner en riesgo la vida del paciente.¹⁸

El tratamiento odontológico electivo provoca una respuesta de estrés adaptativa con secreción de hormonas como el cortisol, hormonas de crecimiento, glucagón, que elevan la glucosa en plasma y reducen la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Es así como el manejo previo del



paciente con DM debe ser dirigido a mantenerlo en un estado glucémico normal y evitar una hipo ó hiperglucemia por descompensación. Asegurar la reducción de complicaciones relacionadas a la DM el incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con DM que han sido llevados a tratamiento odontológico incluidas las cirugías, se relaciona frecuentemente con las complicaciones cardiovasculares, infecciones y retardo en la velocidad de cicatrización, como consecuencia hay evidencia en estudios que un paciente diabético permanece 30-50% mas de tiempo hospitalizado que un paciente no diabético, bajo cirugía menor, aún cuando la cirugía sea sin contratiempos. Adecuar el manejo de estos pacientes es importante para los odontólogos y cirujanos dentistas debn de ser cuidadosos el cuidado primario en cirugía y anestesia en ellos y lograr el desarrollo de protocolos efectivos.²³

En la práctica odontológica diaria se activa una serie de mecanismos fisiológicos como son la hemostasia primaria donde interviene la vasoconstricción y las plaquetas, y la hemostasia secundaria (activación de los factores de la coagulación presentes en el plasma), cuyo fin es prevenir la perdida de sangre; luego la activación del sistema fibrinolítico que degrada el coágulo de sangre para restituir nuevamente el flujo sanguíneo.¹⁸

Con el diabético que necesita cirugía oral, deben tomarse precauciones primarias en el tratamiento odontológico, debido al riesgo de infecciones. El concepto de que pacientes diabéticos son más susceptibles a infecciones de que un individuo metabólicamente normal, no debe ser considerado si la enfermedad está bajo control, la infección en diabéticos, por más leve que sea, tiene que ser tratada de forma rápida y efectiva.

Existen infecciones que prácticamente son exclusivas de diabéticos; otras que se dan con mayor gravedad y complicaciones. Se intuye que la inmunidad está alterada en los pacientes con DM. La disminución del



poder fagocitario de los leucocitos podría estar directamente relacionada con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. El poder bactericida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos. La susceptibilidad aumentada a infecciones y la severidad de la periodontitis en pacientes diabéticos, requieren del odontólogo atención especial.

Resulta de gran importancia que el profesional conozca la etiopatofisiología de la diabetes, y principalmente la conducta correcta para la ejecución del tratamiento odontológico que se va a realizar, principalmente y de inicio realizar una adecuada anamnesis, así como, exámenes auxiliares de laboratorio que servirán para descartar esta posibilidad. La derivación del paciente para tratamiento médico constituye una conducta importante, ya que el control metabólico, iniciado precozmente, disminuye las posibilidades de evolución y complicaciones clásicas de la DM.²⁰

Además se encuentra una diferencia notable en la flora de diabéticos y de no diabéticos. Inciden otros factores como: cambios vasculares, disfunción de polimorfos nucleares, síntesis de colágeno anormal y predisposición genética. Dada la gravedad de estos procesos y aunada a la falta de estudios que cuantifiquen la asociación entre estas afecciones, se pone de manifiesto la importancia de establecer un temprano y adecuado tratamiento de la enfermedad periodontal para reducir no solo la morbilidad de la infección local, sino para actuar indirectamente sobre la salud general.²¹ Los diabéticos poseen una menor resistencia a las infecciones, aunque no está claro si poseen una frecuencia real más elevada de infecciones ó, si una vez contraídas, las infecciones prosperan. Esta susceptibilidad a las infecciones resultaría ser una combinación de microangiopatía, acidosis metabólica y fagocitosis ineficaz de los macrófagos.²⁰



En el diabético bien controlado se da una respuesta tisular normal y una defensa normal contra las infecciones. Sin embargo, la posibilidad de que el control de la enfermedad sea inadecuado aconseja mantener una atención especial en el tratamiento periodontal de los diabéticos controlados.²¹

Los mecanismos que comprometen la cicatrización en pacientes diabéticos son desconocidos pero es probable que el cúmulo de efectos de las actividades celulares alteradas que juega un papel importante en la susceptibilidad a la infección, también afecte a la cicatrización. Además la reducción en la síntesis de colágeno por los fibroblastos y el en la producción de colagenasa desarrollan un importante papel en la cicatrización.²¹ La glucosidación de los fibroblastos existentes en los márgenes de la herida produce una reducción en la solubilidad y una eliminación de la remodelación del lugar de la herida. Además las tasas aumentadas de la actividad de la colagenasa puede destruir el nuevo tejido impidiendo aún más en la cicatrización.²² El manejo de la DMTII requiere conocimientos actualizados del médico y del equipo de salud. Del mismo modo, es indispensable la colaboración del propio paciente y de su entorno familiar y social. Este propósito sólo se consigue con una adecuada educación diabetológica y la promoción de una actitud responsable del paciente. El tratamiento es complejo y multifactorial, abarca aspectos nutricionales y farmacológicos de la diabetes y de las afecciones asociadas.²³

El manejo del paciente en procedimientos intraorales menores quirúrgicos incluyen: extracciones simples, biopsias y colocación de implantes con anestesia local exclusivamente o con analgesia, puede ser realizada en una unidad dental en pacientes con DMTII bien controlados, con dietas controladas o que usen hipoglucemiantes orales o insulina; sin embargo si el paciente diabético es sintomático ó ha presentado niveles de glucosa por encima de 140 mg/dL es mejor diferir del procedimiento



hasta cuando la condición metabólica se a óptima. Los pacientes que se controlan con dieta balanceada, hipoglucemiantes orales, o los pacientes que usan insulina, pueden ingerir sus alimentos y cantidades usuales, en la mañana, así como también la dosis usual del hipoglucemiante oral o de la insulina que emplean.

Para procedimientos intraorales quirúrgicos moderados, en los cuales como la extensión de los tejidos comprometidos es mayor, como la remoción de dientes incluidos e impactados, que requieren mayor cuidado, los anestésicos pueden alterar el metabolismo de los carbohidratos y cuando se combina con el estrés quirúrgico, la anestesia tiene definitivamente un efecto hiperglucemiante. No hay agente específicamente contraindicado para pacientes con DM ni tampoco un agente específico benéfico.²³

Desde nuestro punto de vista como odontólogos los problemas que suelen presentarse pueden deberse, a una mayor susceptibilidad a las infecciones, o a las alteraciones que la diabetes ha causado en otros órganos o sistemas (lesiones cardíacas, neuropatías, nefropatías, hepatopatías, etc.). El diabético puede presentar alteraciones de la cicatrización motivadas por la mala perfusión de los tejidos ya que la microcirculación de éstos está afectada por la presencia de vasculitis y aterosclerosis; no obstante, la cavidad bucal posee una vascularización muy rica, y difícilmente van a acontecer tales complicaciones. Respecto al riesgo de infección, puede afirmarse que el diabético bien controlado no tiene más complicaciones de este tipo que un paciente normal ante una misma intervención quirúrgica. Por el contrario, un diabético mal controlado tiene más riesgo de infección que un paciente sano, y dado los efectos nocivos de ésta, algunos autores recomiendan instituir una cobertura antibiótica preoperatoria. Lo que sí es cierto es que una infección puede tener efectos importantes sobre el grado de compensación de una diabetes, lo que frecuentemente se traduce por un



aumento de la glucemia y por un incremento notable de las exigencias de insulina.

Otra de las consideraciones importantes dentro del manejo odontológico del paciente con diabetes es en cuanto al uso de anestésico que en ocasiones se pasa por alto, ya que la presencia de vasoconstrictor en la solución anestésica, ha sido reportado por Pérusse y cols. que la epinefrina tiene una acción opuesta a la insulina, la utilización de esta catecolamina representa una "contraindicación absoluta" para el diabético no controlado. Lo reportado por Pérusse y cols. es considerada una opinión exagerada, ya que el aumento de la glucemia que se produce empleando dosis razonables de solución anestésica, es poco relevante e incapaz por sí sola de inducir una descompensación en el diabético aunque éste esté mal controlado. Pero a pesar de esto, no debemos pasarlo por alto, sino ser cuidadosos y racionales en el uso de los anestésicos con vasoconstrictor y optar por aquellos que no lo contienen para evitar complicaciones.

6. Conclusiones

Existen distintas causas y factores que nos indican por qué o cómo las alteraciones en la hemostasia y la coagulación en pacientes con DMTII favorecen los estados de hipercoagulabilidad, entre estas causas se encuentran aquellas personas que presentan, elevados niveles de inactivador del plasminógeno, esto favorece una tendencia hacia la coagulación de la sangre, es uno de los factores importantes, por los cuales tienen una mayor proyección a experimentar ataques cardíacos, y problemas cerebrovasculares, que tienden a acontecer en los pacientes con DMTII. Los valores del activador y del inactivador del plasminógeno (coagulación y anticoagulación de la sangre) al estar incrementados tienden a afectar todo el proceso de coagulación, la forma en las cuales puede haber un equilibrio en éstos son: dejar de fumar, comer de forma adecuada, practicar actividad física en forma regular, reducir el peso



corporal y mantener el control de la glucosa. Al estar alterado el sistema de coagulación conlleva a la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, donde existe una hiperactividad plaquetaria en el sitio del daño endotelial, junto con un incremento de la disponibilidad de los precursores trombóticos, reducción de los inhibidores de la coagulación y disminución de la fibrinólisis. En el paciente con DMTII se pierden las acciones inhibitorias de la insulina y de la prostaciclina (Pgl_2) por este motivo la síntesis de prostaciclina es importante para el equilibrio normal del flujo sanguíneo ya que inhibe la agregación de plaquetas, actúa como vasodilatador y disminuye la presión arterial. En parte, el riesgo de aterosclerosis prematura y las complicaciones trombóticas propias de la DMTII se explican por la pérdida de la función vasodilatadora, antitrombótica y antiinflamatoria del endotelio y por hiperactividad plaquetaria (adhesión y agregación) ya mencionada y la resistencia de las mismas a la inhibición de la insulina sobre su función.

En la DMTII se altera el metabolismo plaquetario debido a cambios en las vías de señalización intraplaquetaria. La mala regulación de la actividad plaquetaria es clave en la patogénesis de la aterosclerosis y de las complicaciones vasculares de la DM.

Sin duda, el efecto y la repercusión que tiene la diabetes a nivel sistémico es claro, pero sin duda la parte a la cual debemos de poner atención es el efecto que presenta a nivel hematológico ya que al existir un buen proceso de coagulación y hemostasia en los pacientes sometidos a algún tipo de tratamiento quirúrgico-odontológico es de gran importancia para el éxito o fracaso de los mismos, ya que esta de por medio un buen proceso de cicatrización, por esto, es primordial siempre estar actualizados y saber las consideraciones que se deben tener para con estos pacientes, sin duda es importante y significativo conocer y saber las consideraciones que debemos de tener en estos pacientes, en el



ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMTII) Y SUS EFECTOS EN EL
TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.



tratamiento odontológico, pero sin duda, existe muy poca información la cual nos puede dar una explicación clara y consisa por las cuales se desencadena la etiopatofisiología en el proceso de hemostasia y coagulación en el paciente con DMTII.



7. Referencias Bibliográficas

1. Arthur C. Guyton, m.d., John E. Hall, ph d., "Fisiología médica", ed. Elsevier, 11° edición, España 2006.
2. Ganong Barret Kim E. Barman Susan M. Heddman I. Brooks, " Fisiología médica", ed. Mc Graw hill, 23° edición, China 2010 .
3. A. Sodeman William jr, A. Sodeman William, "Fisiopatología clínica, mecanismos de producción de los síntomas", ed. Interamericana, 5° edición, México 1978.
4. Barbara Jjansen Cohen, Jason James Taylor, Memler, "El cuerpo humano, salud y enfermedad" 11° edición, 2010.
5. S.H. Nguyen. "Manual de anatomía y fisiología humana" ed.DAE, Barcelona 2006.
6. Pocock Gillian, Richards Christopher D., "Fisiología humana, la base de la medicina" ed. Masson, 2° edición, Barcelona 2005.
7. Robert M. Berne, Matthew N. Levy, "Fisiología", ed. Elsevier, 3° edición, Madrid España 2004.
8. Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson, "Principios de anatomía y fisiología", ed. Panamericana, 11° edición, México, 2007.
9. Best & Taylor, "Bases fisiológicas de la practica médica", ed. Panamericana, 13°edición, Argentina, 2003.
10. Stuart Ira Fox, "Fisiología humana", ed. Mcgraw-Hill. Interamericana, 1° edición, España 2004.
11. Dorantes Cuellar Alicia Yolanda, Martínez Sibaja Cristina, Guzmán Blanco Agustín. "Endocrinología clínica", ed. Manual moderno, 3°edición México, 2008.
12. Alpízar Salazar Melchor, "Guía para el manejo integral del paciente diabético" ed. alfil, 3° edición, México, 2008.
13. Derek Leroith, Simeon I. Taylor, Jerroldm. Olefsky. "Diabetes mellitus, texto básico y clínico". ed. Mc Graw Hill. 2° edición. México, 2003.
14. Lena Ana, Raymondo Etella. Evaluación de inhibidores fisiológicos de la coagulación en pacientes diabéticos tipo 2. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana; 2007 41(2): 213-8



15. Caunedo Almagro Patricia. Alteraciones de la hemostasia en la diabetes mellitus. Instituto de Hematología e Inmunología; Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter ;2005 21(1)
16. Matadamas-Zárate Cuauhtémoc, Hernández-Jerónimo Julia, Pérez-campos Eduardo, Majluf-Cruz Abraham. Alteraciones Plaquetarias en la diabetes mellitus tipo 2. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; 2009; 79 (Supl 2.): 102-108
17. M. Rigla, A. Pérez, A. de Leiva. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. Cardiovascular Risk Factors; 2001 Vol 10 N°5
18. Sánchez Cobo Paulino. Manejo Odontológico de Pacientes con Alteraciones de la Hemostasia. Universidad de Granada Facultad de odontología Departamento de estomatología. 2009
19. Dr. Juárez Rolando Pablo, Dr. Chahin Julio Ricardo, Dra. Vizcaya Maytena Margarita y Dra. Arduña Emma Isabel . Conocimientos, comportamientos, percepciones y actitudes concernientes a la salud oral entre pacientes diabéticos; Universidad Nacional del Nordeste. Ministerio de salud publica de la provincia de Chaco Argentina. Marzo 2007
20. Ribeiro Fontanini Carlos Rogério, . Natanael Átilas Adair Ribeiro, . Abreu Alves Aleva, Fábio . Evaluación periodontal de pacientes portadores de diabetes mellitus; Rev Cubana Estomatol v.43 n.2 Ciudad de La Habana. 2006
21. Dra. Torres López De La C Mileydi., Dr. Díaz Álvarez Marcial. La Diabetes mellitus y su vinculación en la etiología y patogenia de la enfermedad periodontal; Facultad de ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández. Gaceta Médica Espirituana 2007; 9(2)
22. Antuña Valle Pelayo. Clínica Diabetológica. Manifestaciones Orales de la Diabetes Mellitus.
<http://www.clinidiabet.com/es/infodiabetes/educacion/educando/02.htm>
23. Betancourt Garzon Kevin, Candanoza Villalba Kelly, Carbonell Medina Belfran, Protocolo de manejo del paciente diabético en odontología;
24. Facultad de ciencias de la salud Universidad De Magdalena; Duaza Ry, 2° semestre de 2005, Vol.2 N°2



25. Juárez Rolando Pablo, Chaín Julio Ricardo, Vizcaya Maytena Margarita, Arduña Emma Isabel; Salud oral en pacientes con diabetes tipo 2: caries dental, enfermedad periodontal y pérdida dentaria; Odontología Sanmarquina, 2007; 10(1): 10-13
26. Bermúdez Barajas Julio César, Diabetes Mellitus en Mexico: el rol de la odontología en la detección y control de la enfermedad; Revista mexicana de odontología clínica; 2006 Tomo 1 Issue:6-7, páginas 10-14