

Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico

Robert J. Genco, DDS, PhD

Profesor Distinguido de Biología Oral y Microbiología
Escuelas de Medicina Dental y Medicina y Ciencias Biomédicas
Vicerrector, Oficina de Ciencia,
Transferencia de Tecnología y Extensión Económica
Director Centro de Investigación Clínica y Translacional
de la Universidad del Estado de Nueva York en Buffalo
Buffalo, NY, USA

Ray C. Williams, DMD

Profesor y Decano, Escuela de Medicina Dental
Universidad de Stony Brook
Stony Brook, NY, USA

Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico

Copyright © 2011 por la Compañía Colgate-Palmolive. Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de ésta publicación puede ser usada o reproducida de ninguna forma ni por ningún medio, ni guardada en una base de datos o sistema de archivo de recuperación, sin permiso escrito previo de la Compañía Colgate-Palmolive. Hacer copias de cualquier parte de este libro para cualquier propósito diferente al uso personal es una violación de la ley.

Control de la Calidad Editorial del libro en inglés: Teri S. Siegel

Edición/Pruebas de lectura del libro en inglés: Michelle Rizzo

Diseño y organización del libro en inglés: E. Allen Downs

Diseño de la Portada: Horizons Graphic Design

Indización del libro en inglés: Allegheny Writing & Publishing Services, LLC

Editor del libro en inglés: Stephen M. Siegel

Traducción al español: María Beatriz Ferro Camargo

Revisión de la traducción al español: Mauricio Gómez Guzmán

Organización del libro en español: Xigna Comunicación Visual Ltda.

Indización del libro en español: María Beatriz Ferro Camargo

Impresor del libro en español: Producción Gráfica Editores S.A.

Impreso en Colombia

COLABORADORES

Silvana PE Barros, DDS, MS, PhD

Research Associate Professor
Center for Oral and Systemic Diseases
University of North Carolina School of Dentistry
Department of Periodontology
Chapel Hill, NC, USA

Peter Mark Bartold, BDS, DDS, PhD, FRACDS (Perio)

Director, Colgate Australian Clinical Dental Research Centre
Professor of Periodontics
University of Adelaide
Department of Dentistry
Adelaide, Australia

Yiorgos A. Bobetsis, DDS, PhD

Lecturer, Department of Periodontology
University of Athens School of Dentistry
Athens, Greece

Wenche Sylling Borgnakke, DDS, MPH, PhD

Assistant Research Scientist
Department of Cariology, Restorative Sciences and Endodontics
University of Michigan School of Dentistry
Ann Arbor, MI, USA

Dawn JJ. Caster, MD

Nephrology Fellow
Division of Nephrology
Department of Internal Medicine
University of Louisville School of Medicine
Louisville, KY, USA

Noel MM. Claffey BDS, MDent Sc, FDS, FFD, FTCD

Professor of Periodontology
Dental School and Hospital
Trinity College Dublin
Dublin, Ireland

Robert JJ. Genco, DDS, PhD

Distinguished Professor of Oral Biology and Microbiology
Schools of Dental Medicine and Medicine and Biomedical Sciences
Vice Provost, Office of Science, Technology Transfer and Economic Outreach
Director, Clinical Research Center of the Buffalo Clinical and Translational Research Center
State University of New York at Buffalo
Buffalo, NY, USA

William VY. Giannobile, DDS, DMedSc

Najjar Professor of Dentistry
Michigan Center for Oral Health Research
Department of Periodontics and Oral Medicine
University of Michigan School of Dentistry
Ann Arbor, MI, USA

Ricardo A. Gómez, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
P. Universidad Católica de Chile
Hospital Sótero del Río
Clínica Santa María
Santiago, Chile

Dana TT. Graves, DDS, DMSc

Professor and Chair
Department of Periodontics
New Jersey Dental School (UMDNJ)
Newark, NJ, USA

Ying Gu, DDS, PhD

Assistant Professor
Department of General Dentistry
Stony Brook University School of Dental Medicine
Stony Brook, NY, USA

Casey Hein, BSDH, MBA

Assistant Professor; Division of Periodontics
Director of Education, International Centre on Oral-Systemic Health
Faculty of Dentistry
University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canada

William CC. Hsu, MD

Senior Physician
Medical Director, Asian Clinic
Joslin Diabetes Center
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Heather L. Jared, RDH, MS, BS

Adjunct Assistant Professor
University of North Carolina School of Dentistry
Department of Dental Ecology
Chapel Hill, NC, USA

Srividya Kidambi, MD

Assistant Professor of Medicine Medical College
of Wisconsin
Milwaukee, WI, USA

**Denis FF. Kinane, BDS, PhD, FDSRCS,
FDSRCPs**

Dean, University of Pennsylvania School of
Dental Medicine
Philadelphia, PA, USA

Evanthia Lalla, DDS, MS

Associate Professor of Dental Medicine
Columbia University College of Dental Medicine
New York, NY, USA

Ira B. Lamster, DDS, MMSc

Dean and Professor of Dental Medicine
Columbia University College of Dental Medicine
New York, NY, USA

Néstor JJ. López, DDS

Professor of Periodontology
University of Chile School of Dentistry
Santiago, Chile

John H. Loughran, MD

Fellow of Cardiovascular Disease
University of Louisville School of Medicine
Louisville, KY, USA

Phoebus NN. Madianos, DDS, PhD

Professor
Department of Periodontology
University of Athens School of Dentistry
Athens, Greece

Angelo J. Mariotti, DDS, PhD

Professor and Chair
Division of Periodontology
The Ohio State University
College of Dentistry
Columbus, OH, USA

Joseph MM. Mylotte, MD

Professor of Medicine Emeritus
Department of Medicine
University at Buffalo
School of Medicine and Biomedical Sciences
Buffalo, NY, USA

Timothy CC Nichols, MD

Professor of Medicine, Pathology, and
Laboratory Medicine
Director, Francis Owen Blood Research
Laboratory University of North Carolina at
Chapel Hill Chapel, Hill, NC, USA

Steven Offenbacher, DDS, PhD, MMSc

OraPharma Distinguished Professor of
Periodontal Medicine
Director, Center for Oral and Systemic Diseases
University of North Carolina School of
Dentistry
Chapel Hill, NC, USA

David WW. Paquette, DMD, MPH, DMSc

Professor and Associate Dean for Education
Stony Brook University School of Dental
Medicine
Stony Brook, NY, USA

Shailendra B. Patel, BM, ChB, DPhil

Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism and
Clinical Nutrition
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, WI, USA

Ioannis Polyzois, DMD, MDentCh, MMedSci

Lecturer, Department of Restorative Dentistry
and Periodontology
Dublin Dental School & Hospital
Trinity College Dublin
Dublin, Ireland

Hector F. Rios, DDS, PhD

Assistant Professor, Department of Periodontics
and Oral Medicine
University of Michigan School of Dentistry
Ann Arbor, MI, USA

Maria Emanuel Ryan, DDS, PhD Associate

Dean for Strategic Planning and External
Affairs
Director of Clinical Research
Professor, Department of Oral Biology and
Pathology
Medical Staff University Hospital Stony Brook
University School of Dental Medicine
Stony Brook, NY, USA

Frank A. Scannapieco, DMD, PhD

Professor and Chair
Department of Oral Biology
University at Buffalo
School of Dental Medicine
Buffalo, NY, USA

George WW. Taylor, DMD, MPH, DrPH

Professor, Department of Cariology,
Restorative Sciences and Endodontics
University of Michigan School of Dentistry
Ann Arbor, MI, USA

Thomas E. Van Dyke, DDS, PhD

Professor, Periodontology and Oral Biology
Director, Clinical Research Center
Boston University
Henry M. Goldman School of Dental Medicine
Boston, MA, USA

Stanley S. Wang, MD, JD, MPH

Clinical Cardiologist and Director of
Legislative Affairs, Austin Heart
Adjunct Assistant Professor of Medicine
University of North Carolina
Chapel Hill, NC, USA

Ray C. Williams, DMD

Professor and Dean, School of Dental Medicine
Stony Brook University
Stony Brook, NY, USA

Apreciados Colegas:

Estamos muy complacidos de haber tenido el privilegio de ensamblar y editar este libro, *Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico*

La relación de la enfermedad oral con la enfermedad general ciertamente es un concepto que no es nuevo. Durante siglos, se ha estudiado y reportado el papel de la infección oral y la inflamación en la contribución a las enfermedades de todo el organismo. Trasladándonos a tiempos antiguos en Grecia, aprendimos que Hipócrates trató dos pacientes que sufrían de dolor en las articulaciones, removiendo sus dientes. Claramente, éste fue un ejemplo temprano de enfermedad oral asociada con aflicciones en el resto del cuerpo. Luego, moviéndonos en el tiempo desde 1912 hasta 1950, la era de la “infección focal” dominó nuestro pensamiento. Reportes de individuos como WD Miller, William Hunter, y Frank Billings, relataron que en su opinión muchas de las enfermedades de los humanos pudieron ser trazadas hacia el foco específico de la infección en cualquier parte del cuerpo, como los dientes y las encías, las amígdalas, o los senos. Estas observaciones, aunque no estaban soportadas por evidencia científica sólida, y de hecho condujeron a prácticas incorrectas, prestaron atención al efecto de la boca en el resto del cuerpo.

Después, en 1989 con una serie de reportes de Finlandia, despegó el interés actual en el papel de la salud y la enfermedad oral en la contribución a la salud general y las condiciones sistémicas.

Kimmo Mattila y sus colaboradores reportaron que los individuos que llegan al servicio de urgencias con un infarto de miocardio tenían todas las probabilidades de tener enfermedad periodontal. ¿Podría la enfermedad periodontal ser un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular? Desde entonces, se ha dirigido una fuerza de trabajo fenomenal hacia el entendimiento de cómo la enfermedad periodontal puede afectar sitios y órganos distantes, y así tener un efecto en la salud general. Reconocidos clínicos y científicos alrededor del mundo han estudiado la relación de la enfermedad periodontal con la salud y la enfermedad general, y en el camino muchas conferencias y talleres se han realizado para examinar la evidencia actualizada de la relación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de condiciones sistémicas.

En una de estas conferencias, en Enero de 2008, discutimos la necesidad de un libro que resumiera y contextualizara la información actual de enfermedad periodontal y enfermedad sistémica tanto para estudiantes de odontología como de medicina. Felizmente para nosotros, Foti Panagakos, Sheila Hopkins, y su equipo en la Compañía Colgate-Palmolive estuvieron de acuerdo en apoyar, a través de una beca educativa al editor, la ejecución de este libro. Fuimos afortunados de haber reunido un grupo de clínicos y científicos respetados, quienes en 18 capítulos, proporcionaron una perspectiva actual y racional de la relación de la enfermedad periodontal con las condiciones sistémicas.

Es un placer presentar este libro. Esperamos que ustedes lo encuentren útil y lo disfruten.

Sinceramente,



Robert J. Genco, DDS, PhD



Ray C. Williams, DMD

Apreciado lector:

Es con gran orgullo que presentamos el libro *Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico*

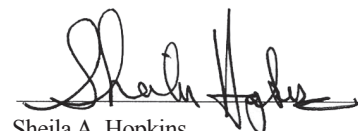
Hace una década, el cirujano general estadounidense C. Everett Koop declaró que no podemos tener buena salud general sin una buena salud oral.¹ Este libro, resultado de un proceso de dos años, incluye tres docenas de autores y editores reconocidos internacionalmente; comprende dieciocho capítulos del pensamiento más contemporáneo soportando lo que la literatura médica y odontológica sugiere de la asociación entre las enfermedades orales y sistémicas. El libro se adentra en las ciencias que hay detrás de la diabetes mellitus, la aterosclerosis, los eventos adversos para el embarazo, las enfermedades respiratorias, la osteoporosis, la artritis reumatoidea, y el cáncer; mira los factores de riesgo en común con la enfermedad periodontal, tales como los procesos inflamatorios, y luego continúa lógicamente con una discusión de los pasos necesarios para un manejo conjunto, comprensivo de las enfermedades, por parte de médicos y odontólogos.

Enfermedad Periodontal y Salud General: Una guía para el clínico, ha sido desarrollado para que sirva como recurso a estudiantes de odontología, estudiantes de higiene oral, estudiantes de medicina, profesores de las escuelas de odontología, de programas de higiene dental y escuelas de medicina, y a los profesionales de odontología, medicina. Ya que las alianzas entre las profesiones médica y odontológica crecen, creemos que este libro proporcionará información importante, para facilitar una colaboración más efectiva en relación con los pacientes que ellas tratan.

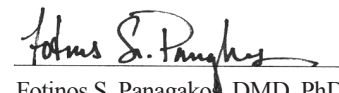
Queremos expresar nuestro profundo aprecio a los editores del libro, Dr. Robert Genco, y Dr. Ray C. Williams. Fue a través de su conocimiento de este tema tan importante, sus relaciones profesionales con los líderes de opinión que hacen investigación en este campo, su alto reconocimiento como investigadores y educadores en odontología, y su compromiso con el proyecto, que nosotros somos capaces de entregar a ustedes este significativo trabajo.

Desde el lanzamiento de su primera crema dental en 1873, la Compañía Colgate Palmolive ha sido líder mundial en cuidado oral, tanto mediante terapéuticas de vanguardia como con servicios educativos importantes para la profesión odontológica. Enfermedad Periodontal y Salud General: Una guía para el clínico, que ha sido producido y distribuido a través de una beca educativa de la compañía (mediante la cual la compañía proporciona fondos al editor), es un ejemplo brillante de nuestro cumplimiento continuo para asegurar la educación en la profesión odontológica.

Sinceramente,



Sheila A. Hopkins
Vice President and General Manager
Professional Oral Care



Fotinos S. Panagakos, DMD, PhD
Director of Clinical Research
relations and Strategy

1. Oral Health in America: A Report of the Surgeon General. May 2000.

Los puntos de vista expresados en este libro pertenecen a los autores, no necesariamente son los de la Compañía Colgate-Palmolive

CONTENIDO

CAPÍTULO 1		
Presentación	1	
<i>Robert J. Genco, Ray C. Williams</i>		
CAPÍTULO 2		
Presentación de la Enfermedad Periodontal: Causas, Patogénesis y Características	5	
<i>Ying Gu, Maria E. Ryan</i>		
CAPÍTULO 3		
Infección e Inflamación	24	
<i>Phoebus N. Madianos, Yiorgos A. Bobetsis, Thomas E. Van Dyke</i>		
CAPÍTULO 4		
Historia de la Relación Oral-Sistémica	42	
<i>Noel M. Claffey, Ioannis N. Polyzois, Ray C. Williams</i>		
CAPÍTULO 5		
Diabetes Mellitus: Una Revisión Médica	55	
<i>Srividya Kidambi, Shailendra B. Patel</i>		
CAPÍTULO 6		
Asociación Entre Enfermedades Periodontales y Diabetes Mellitus	83	
<i>George W. Taylor, Wenche S. Borgnakke, Dana T. Graves</i>		
CAPÍTULO 7		
Aterosclerosis: Una Enfermedad Penetrante que Afecta Poblaciones Mundiales	105	
<i>Stanley S. Wang</i>		
CAPÍTULO 8		
Asociación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad Ateromatosa	112	
<i>David W. Paquette, Robert J. Genco</i>		
CAPÍTULO 9		
Enfermedad Periodontal y Complicaciones del Embarazo	132	
<i>Silvana P. Barros, Heather L. Jared, Steven Offenbacher</i>		
CAPÍTULO 10		
Salud Oral y Enfermedades del Tracto Respiratorio	147	
<i>Frank A. Scannapieco, Joseph M. Mylotte</i>		

CAPÍTULO 11		
Enfermedad Periodontal y Osteoporosis	162	
<i>Hector F. Rios, William V. Giannobile</i>		
CAPÍTULO 12		
Asociación Entre la Periodontitis y la Artritis Reumatoidea	179	
<i>P. Mark Bartold, Angelo J. Mariotti</i>		
CAPÍTULO 13		
Salud Oral, Periodontitis, y Cáncer	196	
<i>P. Mark Bartold, Angelo J. Mariotti</i>		
CAPÍTULO 14		
Manejo Médico y Odontológico Conjunto de los Pacientes con Diabetes	216	
<i>Evanthia Lalla, William C. Hsu, Ira B. Lamster</i>		
CAPÍTULO 15		
Manejo Conjunto Odontológico y Médico de la Enfermedad Cardiovascular	237	
<i>Timothy C. Nichols, David W. Paquette</i>		
CAPÍTULO 16		
Manejo Conjunto Odontológico y Médico del Embarazo	250	
<i>Néstor J. López, Ricardo A. Gómez</i>		
CAPÍTULO 17		
Manejo Conjunto Odontológico y Médico de la Osteoporosis, la Enfermedad Renal, y el Cáncer	270	
<i>Dawn J. Caster, John H. Loughran, Denis F. Kinane</i>		
CAPÍTULO 18		
El Papel del Profesional en la Educación del Público sobre la Importancia de la Salud Oral	288	
<i>Casey Hein</i>		
ÍNDICE		305

CAPÍTULO 1

Presentación

Robert J. Genco, Ray C. Williams

“Una persona no puede tener buena salud general sin buena salud oral”

— Cirujano General Estadounidense C. Everett Koop

“Una persona no puede tener buena salud general sin buena salud oral”

— Cirujano General Estadounidense C. Everett Koop

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Periodontal es una de las enfermedades más comunes en el hombre y es responsable de la mayor pérdida de dientes en adultos. Esta enfermedad oral ha recibido considerable atención en décadas pasadas y ahora está surgiendo un nuevo entendimiento de la misma. Las causas microbianas de la Enfermedad Periodontal, los mecanismos a través de los cuales los tejidos periodontales son destruidos, el efecto del huésped en la expresión de la enfermedad periodontal, y el impacto que la enfermedad periodontal tiene en la salud general han sido sujetos de intenso estudio. Entender la interacción compleja entre las infecciones crónicas como la enfermedad periodontal, y condiciones sistémicas tales como la enfermedad cardiovascular, ha llevado a una nueva forma de pensamiento sobre la importancia de la enfermedad periodontal en la salud general.

Enfermedad Periodontal Vinculada Integralmente a la Enfermedad Sistémica

De acuerdo con el Centro Nacional de Estadísticas en Salud, las seis causas principales de muerte en Estados Unidos en el 2005 fueron enfermedad cardíaca (652,091), cáncer (559,312), derrame/enfermedades cerebrovasculares (143,579), enfermedad crónica de vías respiratorias bajas (130,933), injurias accidentales no intencionales (117,809), y diabetes (75,119)¹. Cinco de estas enfermedades crónicas están relacionadas con la enfermedad periodontal. Cumpliendo con el cometido de mejorar la salud oral y el manejo de la enfermedad periodontal, la salud general también se beneficiará de abordajes compartidos atacando factores de riesgo que les son comunes. Para señalar mejor esos factores

de riesgo compartidos y las interacciones entre la enfermedad oral y la enfermedad sistémica, es importante entender cómo se relaciona la enfermedad periodontal con ciertas enfermedades sistémicas, los fundamentos históricos de los abordajes terapéuticos actuales, el papel de la inflamación, y las posibilidades de intervención.

TRES ERAS HISTÓRICAS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

En los últimos 50 años, ha habido un progreso considerable en el entendimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad periodontal y sus interacciones con el huésped. Los estudios y conceptos pueden ser descritos como han ocurrido en tres fases o eras: la era etiopatológica (o huésped-parásito), la era del factor de riesgo, y la más reciente, la era de la enfermedad periodontal – enfermedad sistémica.

Era Etiopatológica

La era etiopatológica incluyó investigaciones que enfatizaron la etiología microbiana y la patogénesis de la enfermedad periodontal. El papel de la bacteria como una causa de enfermedad periodontal fue demostrada por una serie de estudios determinantes realizados desde los 60s hasta los 80s. Los estudios clásicos de Løe y colegas claramente demostraron que la formación de la placa bacteriana en los dientes estaba asociada con la aparición de gingivitis, y que la remoción de la placa microbiana resultaba en la resolución de la gingivitis.^{2,3} Estos estudios proporcionaron evidencia irrefutable de que la formación de la placa bacteriana, más que otros agentes sospechosos como los cálculos, eran responsables de la gingivitis.

En los 70s y los 80s, Socransky y colaboradores realizaron estudios mostrando que algunos microorganismos específicos estaban asociados con enfermedad periodontal (para revisión ver Socransky y Haffajee 2005)⁴. Estos estudios identificaron varias categorías, desde colonizadores tempranos, que son comensales y no virulentos, hacia organismos moderadamente virulentos, que conectan los colonizadores tempranos y los interconectan a los patógenos específicos tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, y *Treponema denticola*. El trabajo de muchos investigadores encontró que los patógenos específicos, en combinación con los colonizadores tempranos y los organismos moderadamente virulentos, forman una microflora compleja que existe como una biopelícula dentro de la bolsa periodontal.

Otros investigadores comenzaron a explicar la patogénesis de la enfermedad periodontal describiendo cómo el huésped de hecho era el responsable de la destrucción tisular. Empezamos entonces a entender que la respuesta inicial a la bacteria en el diente y subgingivalmente incluye toda una serie de acciones inmunopatológicas. Los anticuerpos que se forman como respuesta a estas bacterias, sumados a los neutrófilos, proporcionan protección importante.^{5,6} Se ha visto que si los neutrófilos están bloqueados, ocurre una enfermedad periodontal más severa. Poco después se estableció el papel del macrófago, esta célula invade el tejido gingival y una vez es estimulada por los productos bacterianos tales como endotoxinas, produce citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz que destruyen los tejidos conectivos del periodonto. Son los mediadores inflamatorios tales como la prostaglandina E₂, y la interleuquina 1, los que inducen la reabsorción ósea alveolar. Entendiendo más el papel del huésped, es claro que la inflamación y la respuesta inflamatoria pueden explicar mucho de la destrucción de los tejidos causada por la enfermedad periodontal.^{7,8}

Era del Factor De Riesgo

La segunda era de la investigación proporcionó la identificación de los factores de riesgo que influyen o modulan la expresión

de la enfermedad periodontal. Los estudios epidemiológicos reportaron que los factores de riesgo por sí mismos no eran factores etiológicos, pero sí modificaban o exageraban los procesos etiopatológicos activados por las bacterias causales. Estos factores de riesgo se identificaron a finales de los 80s y comienzos de los 90s e incluyen elementos genéticos, comportamentales como el cigarrillo, y desórdenes adquiridos como la diabetes mellitus.^{9,10} Así, el concepto de factores de riesgo modificantes como parte del manejo de la enfermedad periodontal quedó claramente establecido.

Era de la Enfermedad Periodontal – Enfermedad Sistémica

Hoy en día la concepción de la enfermedad periodontal está enfocada en relación de esta enfermedad como riesgo para ciertas patologías sistémicas. Algunos Estudios significativos han mostrado que la enfermedad periodontal está consistentemente asociada con ciertas enfermedades sistémicas tales como enfermedad cardiovascular,^{11,12} diabetes y complicaciones de la diabetes,¹³⁻¹⁵ resultados adversos de embarazos¹⁶ e infecciones respiratorias¹⁷. El concepto de enfermedad periodontal – enfermedad sistémica ha recopilado evidencia y soporte suficiente para pensar que los hallazgos sobre esa interrelación deberían ser incorporados en los currículos de los programas de salud, y deberían estar disponibles para aumentar el conocimiento base de los profesionales con práctica vigente en el cuidado de la salud.

La asociación de enfermedad periodontal con diferentes condiciones sistémicas tales como la diabetes y la enfermedad aterosclerótica, está relacionada con la respuesta inflamatoria asociada con la enfermedad periodontal. La proteína C-reactiva es un importante marcador de la respuesta inflamatoria y está elevada en sujetos con enfermedad periodontal, y sus niveles en sangre periférica se reducen cuando la enfermedad periodontal es tratada. Otro indicador de la respuesta inflamatoria sistémica asociada con la enfermedad periodontal es la presencia de las citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa y las interleukinas 1 y 6,

a menudo encontradas en la circulación de pacientes con enfermedad periodontal. Hay otras condiciones que también contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica incluyendo artritis reumatoidea, psoriasis y obesidad. Esta respuesta inflamatoria crónica sistémica a su vez incrementa el riesgo de enfermedad aterosclerótica, diabetes y complicaciones de la diabetes, resultados adversos del embarazo, y posiblemente algunos tipos de cáncer. La investigación que soporta estas asociaciones será discutida en detalle en los siguientes capítulos.

OBJETIVOS DE ESTE LIBRO

Muchas investigaciones están enfocadas a entender cómo la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de enfermedades sistémicas. Aún no es claro el impacto que la biopelícula en la cavidad oral pueda tener en sitios y órganos distantes; así como el papel de la respuesta inflamatoria no ha sido completamente entendido. Algunos capítulos en este libro revisarán la plausibilidad biológica de la enfermedad periodontal como un riesgo para las condiciones sistémicas. Los mecanismos a través de los cuales la enfermedad periodontal puede producir el riesgo también serán presentados.

El objetivo general de este libro es presentar la evidencia emergente y compilada de que la enfermedad periodontal es un riesgo para varias patologías sistémicas y mirar el papel de la salud oral en la contribución a la salud general. Este libro también busca proporcionar al lector una guía del manejo del paciente en el que la odontología y la medicina trabajen juntas.

Organización del Libro

Los capítulos de este libro están organizados de la siguiente manera: Los capítulos iniciales siguiendo este lineamiento de las bases del entendimiento de la enfermedad periodontal y su interrelación con la enfermedad sistémica: El capítulo 2 discute las causas y patogénesis de la enfermedad periodontal; el papel de la infección y la inflamación de la enfermedad periodontal es examinado en el capítulo 3; y la historia de la relación enfermedad oral – enfermedad sistémica es explicado en el capítulo 4.

Una revisión de Diabetes (capítulo 5) y

enfermedades ateroscleróticas (capítulo 7) son seguidas por capítulos que describen la relación de la enfermedad periodontal con esas condiciones (capítulo 6 y 8 respectivamente). Los siguientes capítulos examinan la evidencia de la enfermedad periodontal como riesgo para resultados adversos del embarazo (capítulo 9), enfermedades respiratorias (capítulo 10), osteoporosis (capítulo 11), artritis reumatoidea (Capítulo 12) y cáncer (capítulo 13).

La sección final del libro discute un manejo conjunto de la enfermedad periodontal y la Diabetes (capítulo 14), la enfermedad cardiovascular (capítulo 15), el embarazo (capítulo 16) y otras condiciones que están asociadas con la enfermedad periodontal (capítulo 17). Finalmente el capítulo 18 describe el papel de los odontólogos en la educación de la comunidad en general y particularmente de otros profesionales de la salud sobre la interrelación entre la salud oral y la salud general.

Nuestra Expectativa de este Libro

Es la expectativa de los autores y editores de este libro que se brinde una visión actualizada de la información que detalla la relación de la enfermedad periodontal con la enfermedad sistémica, con cada capítulo indicando una referencia del estado del arte del manejo óptimo de los pacientes. Este libro ha sido preparado como un recurso para los estudiantes de odontología, de higiene dental, los profesores y profesionales en general. Creemos que este recurso también será de valor para los estudiantes así como para los miembros de las otras profesiones de salud en la comunidad médica. La interacción entre la medicina y la odontología crece diariamente, y un recurso común como este libro puede servir como una herramienta constructiva para ayudar a las dos disciplinas a trabajar mancomunadamente.

Los editores desean agradecer a los autores y coautores por su papel en la preparación y presentación de la presente información en una forma completa, concisa y legible. Tenemos la esperanza de que este libro encontrará muchos lectores y será útil a la comunidad odontológica y médica.

REFERENCIAS

1. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-34.
2. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gin-givitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
3. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Ex-perimental gingivitis in man. II. Alongitudinal clin-ical and bacteriological investigation. *J Periodon-12. tal Res* 1966;1:1-13.
4. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005;38:135-187.
5. Genco RJ, Slots J, Mouton C, Murray P. Systemic immune responses to oral anaerobic organisms. In: *Anaerobic Bacteria: Selected Topics*, Lambe DW Jr, Genco RJ, Mayberry-Carson KJ, eds., Plenum Publishing Corp., New York, 277, 1980.
6. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Genco RJ, Frey DE. Human immune responses to oral micro-organisms. I. Association of localized juvenile periodontitis (LJP) with serum antibody responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Clin Exp Immunol* 1982;47:43-52.
7. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: 16. Current concepts. *J Periodontol* 1992;63(Suppl): 338-355.
8. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of 17. periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000;14:216-248.
9. Genco RJ, Løe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol* 2000;1993;2:98-116.
10. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, HoAW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-29.
11. Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-781.
12. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-691.
13. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-1093.
14. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:52-61.
15. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14:191-203.
16. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.
17. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.

CAPÍTULO 2

Presentación De La Enfermedad Periodontal: Causas, Patogénesis y Características

Yin Gu, Maria E Ryan

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son infecciones crónicas serias que conllevan destrucción del aparato de soporte del diente, incluyendo la encía, el ligamento periodontal, y el hueso alveolar. Estas enfermedades se inician con una acumulación local de bacterias sobre el diente. Las enfermedades periodontales, incluyendo la gingivitis y la periodontitis, pueden afectar uno o varios dientes, y si no se tratan, pueden causar la pérdida de los mismos, particularmente en adultos. Esta es la patología odontológica más común en adultos, como también una de las enfermedades inflamatorias crónicas más comunes que afectan gran mayoría de la población en el mundo. Aunque la biopelícula es esencial para el inicio de las enfermedades periodontales, la mayoría de los procesos destructivos asociados con estas enfermedades se debe a una respuesta excesiva del huésped al reto bacteriano. Por lo tanto, la enfermedad periodontal es una enfermedad multifactorial, y compleja. El propósito de este capítulo es proporcionar una presentación general de los distintos tipos de enfermedad periodontal, los factores de riesgo asociados con éstas, y la etiología, la patogénesis, y el manejo de las enfermedades periodontales.

TIPOS DE ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales incluyen dos categorías generales basadas en si hay pérdida ósea o pérdida de inserción: gingivitis y periodontitis. La gingivitis es considerada una forma reversible de la enfermedad, y generalmente involucra inflamación de los tejidos gingivales sin pérdida de inserción de tejido conectivo.¹

La periodontitis se ha definido como la presencia de inflamación gingival en sitios donde ha habido una desinserción patológica de las fibras colágenas del cemento, el epitelio de unión ha migrado apicalmente, y la pérdida ósea puede ser detectada radiográficamente. Los eventos inflamatorios asociados con la pérdida de inserción de tejido conectivo inducen la reabsorción de porciones coronales de hueso alveolar de soporte.² El entendimiento de la enfermedad periodontal está cambiando continuamente en la medida que surge nueva evidencia de la investigación. Por consiguiente, la clasificación de la enfermedad periodontal ha cambiado desde el sistema desarrollado en el workshop mundial en Periodoncia clínica en 1989. La clasificación presentada en este capítulo se basa en los resultados del taller organizado por la Academia Americana de Periodoncia (AAP) en 1999.

La clasificación de las enfermedades periodontales actualmente incluye ocho tipos generales³:

1. Gingivitis
2. Periodontitis crónica
3. Periodontitis agresiva
4. Periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas
5. Enfermedades periodontales necrosantes
6. Abscesos del periodonto
7. Periodontitis asociadas con lesiones endodónticas
8. Deformidades y condiciones del desarrollo o adquiridas

El sistema general de clasificación se presenta en la tabla 1.³ Adicionalmente, la clasificación anterior es diferente de los casos tipo previamente

Tabla 1. Enfermedades Periodontales

I. Enfermedades gingivales
Enfermedades gingivales inducidas por placa bacteriana
Enfermedades gingivales no inducidas por placa bacteriana
II. Periodontitis crónica
Localizada
Generalizada
III. Periodontitis agresiva
Localizada
Generalizada
IV. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas
V. Enfermedades periodontales necrosantes
Gingivitis ulcerativa necrosante
Periodontitis ulcerativa necrosante
VI. Abscesos del periodonto
Absceso gingival
Absceso periodontal
Absceso pericoronar
VII. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas
VIII. Desarrollo de condiciones y deformidades adquiridas

Adaptado de: Ann Periodontol 1999;4:1-6.³

establecidos por la AAP^{4,5} Los casos tipo actuales para las enfermedades periodontales incluyen:

- Gingivitis (Caso Tipo I)
- Periodontitis leve (Caso Tipo II)
- Periodontitis moderada (Caso Tipo III)
- Periodontitis avanzada (Caso Tipo IV)
- Periodontitis refractaria (Caso Tipo V)

Enfermedades Gingivales

La enfermedad gingival es caracterizada en categorías de gingivitis inducidas por biopelícula y no inducidas por biopelícula.³

Enfermedades Gingivales Inducidas Por Biopelícula

La gingivitis es la inflamación gingival asociada con la acumulación de biopelícula y de cálculos. Es la forma más común de enfermedad gingival. La gingivitis puede o no progresar hacia

Periodontitis, en la que se desarrolla la pérdida de hueso alveolar y de inserción clínica. La gingivitis puede ocurrir en los dientes sin pérdida de inserción; también ocurre en la encía de los dientes previamente tratados por periodontitis sin pérdida de inserción adicional.

Biopelícula Sola: La gingivitis es iniciada por la acumulación local de bacterias de la biopelícula sobre el diente⁶. Los antígenos bacterianos y sus productos metabólicos (endotoxinas) estimulan las células epiteliales y del tejido conectivo para producir mediadores inflamatorios que inducen o estimulan una respuesta inflamatoria localizada reclutando leucocitos (polimorfonucleares o neutrófilos) en el sitio. También se produce una respuesta de anticuerpos a estos antígenos bacterianos. Las células inflamatorias y sus productos (citoquinas, enzimas, y antígenos) se presentan en el sitio de la inflamación. Así, una respuesta inmunoinflamatoria del huésped, se establece en los tejidos gingivales y los signos clínicos de la gingivitis se manifiestan, incluyendo enrojecimiento, inflamación, y sangrado. La interacción biopelícula - huésped puede alterarse por los efectos de los factores locales, de los factores sistémicos, o de ambos.

Factores Sistémicos: Los cambios hormonales sistémicos asociados con la pubertad, el ciclo menstrual, o el embarazo, así como con enfermedades crónicas como la diabetes, pueden alterar la respuesta del huésped a la biopelícula.^{1,7} Los cambios hormonales y ciertas enfermedades pueden regular la función celular sistémica e inmunológica que promueve inflamación gingival severa, aún en presencia de mínima biopelícula o con una carga bacteriana equivalente a la persona que no tiene estas condiciones sistémicas. Esto es comúnmente visto en mujeres embarazadas que no han tenido una higiene oral adecuada antes de quedar embarazadas. Las discrasias sanguíneas como la leucemia también pueden alterar la función inmune disminuyendo la función inmunológica normal. Los pacientes usualmente presentan agrandamiento gingival y sangrado asociado con tejidos gingivales reblandecidos y de excesiva vascularidad.

Medicaciones: Los medicamentos como las drogas anticonvulsivantes (p.e. dilantín), las drogas inmunosupresoras, (p.e. ciclosporina),

y los bloqueadores de los canales de calcio (p.e. diltiazem) pueden causar agrandamiento gingival severo y pseudobolsas periodontales (profundidad al sondaje aumentada sin pérdida ósea o de inserción asociadas)⁸. Las condiciones gingivales asociadas a medicamentos son a menudo resueltas después de interrumpir los agentes causales.

Malnutrición: El sistema inmune del huésped puede estar afectado cuando existe malnutrición, ocasionando inflamación gingival excesiva. Deficiencias severas de ácido ascórbico (p.e. escorbuto) pueden ocasionar tejidos gingivales rojos, brillantes, inflamados, y sangrantes.¹ En el caso de la deficiencia de la vitamina C, la gingivitis está asociada con una supresión en la síntesis de colágeno de los tejidos gingivales (Tipo I y III), y de colágeno de la membrana basal (Tipo IV). El tratamiento con suplementos de vitamina C pueden hacer reversible esta condición.

Lesiones Gingivales No Inducidas por Biopelícula

Estos tipos de lesiones son raras y se deben principalmente a condiciones sistémicas. Las bacterias, los virus, o los hongos pueden causar estos tipos de lesiones gingivales. Las enfermedades de transmisión sexual tales como gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) y sífilis (*Treponema pallidum*) pueden causar lesiones en los tejidos periodontales.⁹ La gingivitis estreptocócica primaria es una inflamación aguda de la mucosa oral. Esta es asociada con dolor y fiebre, así como con tejidos gingivales inflamados enrojecidos con sangrado o formación de abscesos, y puede ser tratada con raspaje y alisado radicular rutinario además de la terapia antibiótica. El virus Herpes simplex tipo I es un virus común que puede causar lesiones gingivales.¹⁰ En niños y adultos jóvenes, las infecciones por herpes pueden ocurrir usualmente sin síntomas, pero en algunos casos se ha reportado dolor y fiebre. En estos casos, los tejidos gingivales están enrojecidos e inflamados, y presentan formación de pequeñas vesículas, que eventualmente se rompen para formar úlceras poco profundas y dolorosas. Estas lesiones son frecuentemente auto-limitantes y cicatrizan en el lapso de una a dos semanas. Después de una infección primaria,

el virus del herpes queda latente y se preserva en el ganglio del nervio trigémino. El virus puede reactivarse luego a lo largo de la vida por una función inmune disminuida o por estrés, resultando en herpes labiales recurrentes, gingivitis y estomatitis. Las lesiones gingivales de origen micótico usualmente ocurren en personas con diabetes u otros estados inmunocomprometidos. Un cambio en la flora oral normal relacionado con el uso a largo plazo de antibióticos administrados sistémicamente puede también favorecer lesiones de origen micótico.¹¹ La infección micótica más común es la candidiasis, causada por la *Cándida albicans*, a menudo vista en pacientes que usan aparatología protésica removible (p.e. prótesis totales) y en pacientes con boca seca debido a los múltiples medicamentos o a la disfunción de las glándulas salivales. Las manifestaciones clínicas incluyen manchas blancas en la encía, la lengua, o las membranas mucosas, que pueden ser removidas con una gasa o un algodón, dejando una superficie roja brillante y sangrante. El tratamiento con agentes anti - fúngicos es a menudo necesario para resolver estas condiciones.

Las lesiones gingivales también pueden ser causadas por desórdenes genéticos sistémicos mucocutáneos, reacciones alérgicas, trauma, o reacciones a cuerpo extraño. Una de las condiciones genéticas más comunes asociadas con lesiones gingivales es la fibromatosis gingival hereditaria autosómica – dominante.¹² Es una condición benigna que afecta ambos arcos. Los tejidos gingivales están agrandados y asintomáticos. Puede ser un hallazgo aislado o asociado con otros síndromes. El tratamiento es la gingivectomía y es posible la recurrencia. Las condiciones sistémicas como el penfigoide, el pénfigo vulgaris, el eritema multiforme, y el lupus eritematoso pueden causar lesiones descamativas y ulceración.^{10,13} Los cambios gingivales debidos a reacciones alérgicas a ciertos materiales restaurativos, dentífricos, enjuagues bucales, son raros aunque se han presentado.¹⁰ Las lesiones traumáticas son usualmente producidas no intencionalmente.¹⁰ El cepillado dental y el uso de seda agresivos pueden ocasionar daño gingival. Las comidas y bebidas calientes pueden causar quemaduras leves en los tejidos gingivales.

Las lesiones traumáticas también pueden ser inducidas iatrogénicamente por profesionales de la salud durante los exámenes bucales o durante la atención profesional. Alimentos crujientes o comida con pequeñas partículas que pueden quedarse en las áreas proximales y directamente en los tejidos gingivales también pueden causar este tipo de lesiones. Igualmente, los tejidos gingivales pueden presentar inflamación localizada cuando se exponen a materiales extraños. El ejemplo más común es la amalgama remanente en los tejidos gingivales durante la colocación de las restauraciones o en procedimientos quirúrgicos, produciendo eventualmente tatuajes de amalgama.¹⁰

PERIODONTITIS

La Periodontitis es una infección crónica que involucra destrucción del aparato de soporte del diente, incluyendo el ligamento periodontal y el soporte alveolar de los dientes. La gingivitis puede o no progresar hacia periodontitis, que está asociada con pérdida de inserción y de hueso alveolar. La enfermedad Periodontal es iniciada por una acumulación local de bacterias (p.e.: biopelícula sobre el diente) y sus productos metabólicos (p.e.: endotoxinas), que estimulan al epitelio de unión a proliferar y producir proteinasas destructoras de tejido que degradan la membrana basal y dan paso a la migración apical del epitelio de unión a lo largo de la superficie radicular del diente, profundizando así el surco gingival formando bolsas periodontales y pérdida de inserción asociada, lesión característica de la enfermedad periodontal. Algunos de los signos clínicos incluyen sangrado al sondaje, bolsas profundas, recesión gingival, y movilidad dental. A menudo, este proceso destructivo es silencioso y continuo por largos periodos de tiempo sin ser identificado. Eventualmente, los dientes empiezan a aflojarse y se pueden perder o considerarse perdidos, necesitando la exodoncia. Hay muchas formas de Periodontitis.

Periodontitis Crónica

La Periodontitis crónica (PC) es la forma más común de Periodontitis y se caracteriza por

presencia de bolsas con pérdida de inserción y/o recesión de los tejidos gingivales asociados. Es común en adultos pero puede ocurrir a cualquier edad. La progresión de la pérdida de inserción usualmente ocurre lentamente, pero pueden ocurrir periodos de exacerbación con progresión rápida o periodos de remisión. Muchos estudios han señalado la naturaleza “episódica” de la periodontitis.¹⁴ La rata de la progresión de la enfermedad puede estar influenciada por condiciones locales y/o sistémicas que alteran la respuesta normal del huésped a la biopelícula.

Factores locales como restauraciones o coronas subgingivales que violan el ancho biológico pueden promover la inflamación gingival y la pérdida de inserción clínica. Factores sistémicos como la diabetes pueden disminuir las defensas del huésped a la infección bacteriana. Factores ambientales como el cigarrillo y el estrés pueden también disminuir la función inmunológica del huésped, resultando una susceptibilidad aumentada a la enfermedad. La PC puede ocurrir en una forma localizada en la que <30% de los sitios están comprometidos, o una forma más generalizada en la que >30% de los sitios existentes muestran profundidad de bolsa aumentada y pérdida ósea.⁴ Como se mencionó previamente, la severidad de la enfermedad puede describirse como leve, moderada, o severa, basada en el nivel de destrucción.

Periodontitis Agresiva

Esta forma de periodontitis fue previamente categorizada como Periodontitis Juvenil. Sus características típicas incluyen pérdida de inserción y destrucción ósea rápida en ausencia de acumulaciones significativas de biopelícula y cálculos.¹⁵ Esta forma de periodontitis usualmente afecta a individuos jóvenes, a menudo durante la pubertad, de los 10 a los 30 años, con predisposición genética. Las bacterias asociadas más frecuentemente con la periodontitis agresiva son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*). Los individuos presentan células inflamatorias hiperactivas produciendo altos niveles de

citoquinas y enzimas que causan destrucción agresiva, rápida, de los tejidos periodontales. La periodontitis agresiva también puede clasificarse como localizada y generalizada. La forma localizada afecta usualmente sitios de incisivos y primeros molares. La forma generalizada usualmente involucra al menos tres dientes diferentes de los primeros molares y los incisivos.

Periodontitis como Manifestación de Enfermedades Sistémicas

Condiciones sistémicas como la diabetes están asociadas con esta forma de periodontitis.¹⁶ Muchos desórdenes hematológicos y genéticos tales como neutropenias adquiridas, familiares y cíclicas, leucemias, Síndrome de Down, Síndrome de Papillon – Lefèvre, Síndrome de Cohen, e hipofosfatasa también se han asociado con el desarrollo de periodontitis. Los mecanismos por los que todos estos desórdenes afectan la salud del periodonto no se han entendido completamente y continúan siendo investigados por muchos investigadores básicos y clínicos. Se especula que estas enfermedades puedan alterar los mecanismos de defensa del huésped y regular las respuestas inflamatorias, contribuyendo con una destrucción periodontal progresiva.

Enfermedades Periodontales Necrosantes

Estas lesiones son más comúnmente observadas en individuos con condiciones sistémicas, tales como infección por virus de inmunodeficiencia humana, malnutrición, e inmunosupresión. Las enfermedades periodontales necrosantes se presentan en dos formas: gingivitis ulcerativa necrosante (GUN) y periodontitis ulcerativa necrosante (PUN). Estas dos enfermedades tienen la misma etiología y los mismos signos clínicos, excepto que la PUN involucra pérdida de inserción clínica y de hueso alveolar.¹⁷

Abscesos del Periodonto

El absceso periodontal es una infección purulenta localizada, de los tejidos periodontales.¹⁸

Los abscesos periodontales usualmente se desarrollan en pacientes con periodontitis que tienen empaquetamiento de restos alimenticios en una bolsa, o depósitos de cálculos profundos que bloquean el drenaje de la bolsa. La formación de abscesos iatrogénicos puede precipitarse después de un raspaje y alisado radicular inadecuado, comprimiendo el epitelio de unión con cálculos subgingivales remanentes que producen inflamación.

Los abscesos también pueden ocurrir en tejidos periodontales sanos debidos a la presencia de objetos extraños ubicados en el surco gingival, como cerdas de cepillos de dientes o cáscaras de maíz que son estrechamente empacados en los espacios interproximales o entre el diente y los tejidos.

Un absceso pericoronar es una infección de la encía alrededor de un diente parcialmente erupcionado que conlleva a pericoronitis. Una porción pequeña de tejido puede cubrir la superficie de un diente parcialmente erupcionado, sirviendo de nicho para la acumulación de restos alimenticios que quedan atrapados bajo el tejido. A los pacientes usualmente se les dificulta mucho mantener limpias estas áreas, y desarrollan inflamación e infección. Adicionalmente, el trauma ocasionado por el contacto del tejido gingival con el diente antagonista puede ocasionar un absceso pericoronar. Las áreas más comúnmente afectadas están asociadas con los terceros molares inferiores. Dolor, inflamación, enrojecimiento, y supuración se asocian con absceso periodontal. El tratamiento puede incluir incisión y drenaje, uso de antibióticos y remoción del agente causal.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Epidemiología de la Gingivitis

La gingivitis puede ocurrir en la niñez temprana, haciéndose más prevalente durante la adolescencia, y disminuir en los individuos mayores.¹⁹ En 1986 – 1987, el Instituto Nacional de Investigación Odontológica realizó un estudio nacional de salud oral en los niños de colegios en USA²⁰ y reportó que aproximadamente el 60% de los niños de 14 a 17 años tenía gingivitis.

En 1960 – 1962, el primer estudio nacional de enfermedad periodontal en adultos reportó que el 85% de los hombres y el 79% de las mujeres tenían algún grado de gingivitis.²¹ En el estudio nacional de salud y nutrición más reciente (NHANES III) realizado entre 1988 y 1994²², más del 50% de adultos tenía gingivitis en un promedio de tres a cuatro dientes, mientras que el 63% de adolescentes entre 13 y 17 años tenía sangrado gingival. Ambos estudios evaluaron sangrado gingival con un método de valoración gingival.^{21,22}

Epidemiología de la Periodontitis

Los exámenes clínicos básicos para diagnosticar periodontitis son el sangrado gingival al sondaje, la pérdida de inserción clínica, y las bolsas profundas acompañadas por pérdida ósea radiográfica. Estos tipos de mediciones clínicas pueden ser un tanto subjetivas. A medida que nuestro conocimiento sobre la patogénesis aumenta, nuevos marcadores de diagnóstico de la enfermedad pueden emerger para ayudar a un mejor diagnóstico. Las citoquinas inflamatorias, las enzimas y los productos de la destrucción periodontal liberados en el fluido crevicular gingival pueden reflejar la respuesta del huésped al desafío bacteriano. Estos marcadores bioquímicos prometen ser buenos candidatos como nuevos marcadores de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Un número de citoquinas han sido asociadas con la enfermedad activa, incluyendo la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la Interleuquina 1 beta (IL-1B), y otros.^{23,24} Enzimas como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y productos de destrucción como el telopéptido de colágeno han sido también estudiados. A la fecha estos marcadores bioquímicos en el fluido crevicular gingival aún están siendo investigados. Será de utilidad para los clínicos y los investigadores, que uno o más de estos marcadores puedan ser desarrollados como una herramienta en el consultorio para medir la periodontitis activa. El desarrollo de estos marcadores también ayudará a facilitar la detección de las enfermedades

periodontales por profesionales médicos o aún más por los mismos pacientes, para lograr prontas remisiones al consultorio odontológico para una evaluación clínica.

La información nacional estadounidense sugiere que las formas leves de periodontitis son casi universales.²⁵ Las formas más severas son menos prevalentes. De acuerdo con una revisión de la literatura de Brown y Löe²⁶ enfocados en cierto número de estudios epidemiológicos resultantes de un estudio nacional de probabilidad en 1981, la prevalencia de la PC es de 36% para la población americana adulta evaluada con mediciones de profundidad de la bolsa. La prevalencia de la periodontitis aumenta con la edad; el 29% de las personas entre 19 y 44 años tenían PC; esta rata aumentó al 50% en personas de 45 años o más. En general la periodontitis moderada ocurrió en el 28% de toda la población mientras que el 8% tenía la enfermedad avanzada. Sin embargo, la prevalencia de la periodontitis moderada y severa aumentó al 44% en la población mayor de 45 años. Basados en la presencia de las bolsas periodontales de ≥ 4 mm, se determinó que el 30% de la población tenía periodontitis en un promedio de tres o cuatro dientes. Se encontraron bolsas profundas de ≥ 6 mm en menos de 5% de la población.²² La prevalencia de la periodontitis agresiva fue baja con menos del 1%.²⁷ Más recientemente, el NHANES III, (1988 – 1994) reportó la prevalencia de periodontitis en adultos de 30 a 90 años.²⁸ La pérdida de inserción y las profundidades al sondaje se evaluaron en dos sitios por diente. Cuando se evaluó por el nivel de pérdida de inserción, el 53% de la población tenía ≥ 3 mm de pérdida de inserción. La prevalencia de la pérdida de inserción aumentó con la edad, de aproximadamente 35% para los participantes de 30 años a un 89% para los de 80 años. Cuando se evaluó por profundidad al sondaje, aproximadamente el 64% de la población tenía profundidades al sondajes de ≥ 3 mm. La prevalencia de la periodontitis aumentó con la edad, fue más prevalente en hombres que en mujeres y en afroamericanos y mexicoamericanos que en caucásicos no hispanos.

Factores de Riesgo

Hay varios de factores de riesgo asociados con las enfermedades periodontales.²⁹⁻³⁴ Es útil determinar el riesgo para establecer recomendaciones para la prevención y para establecer estrategias para el manejo general de la periodontitis. Se ha reconocido que la severidad y la progresión de la enfermedad periodontal varían de individuo a individuo. Las bacterias son esenciales para el inicio de la enfermedad, pero es la respuesta del huésped al desafío bacteriano lo que determina la severidad y la rata de progresión de la periodontitis. Por lo tanto, es la reacción inmunológica del huésped la que determina la susceptibilidad a la enfermedad. Las categorías generales de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la periodontitis incluyen factores de riesgo genéticos, ambientales (p.e.: uso de tabaco) y

adquiridos (p.e.: enfermedad sistémica). Los factores de riesgo (tabla 2) y las estrategias de reducción del riesgo (Tabla 3) deberían considerarse al evaluar cada paciente.³⁵ Algunos factores de riesgo pueden ser modificados para reducir la susceptibilidad de un paciente. Los factores ambientales como el uso de tabaco y el estrés pueden ser manejados con la suspensión del cigarrillo y el manejo del estrés; para los factores adquiridos como las enfermedades sistémicas, los medicamentos usualmente prescritos por los médicos pueden ayudar en el manejo y control de los desórdenes crónicos (Tabla 3). El uso de agentes quimioterapéuticos específicamente diseñados para mejorar los resultados clínicos de los tratamientos mecánicos de la enfermedad periodontal pueden ser particularmente útiles en el manejo de aquellos individuos con factores de riesgo únicos o múltiples.

Tabla 2. Evaluación del Riesgo de Periodontitis

1. Herencia determinada por examen genético e historia familiar
2. Hábito de fumar, incluyendo frecuencia, uso actual, e historia
3. Variaciones Hormonales como las vistas en:
 - a. Embarazo, en el que hay niveles aumentados de estradiol y progesterona que pueden cambiar el ambiente y permitir que organismos virulentos se tomen más destructivos
 - b. Menopausia, en la que la reducción en los niveles de estrógenos lleva a osteopenia y eventualmente a osteoporosis
4. Enfermedades sistémicas como:
 - a. Diabetes (son importantes la duración y el control)
 - b. Osteoporosis
 - c. Desórdenes del Sistema Inmune tales como HIV
 - d. Desórdenes Hematológicos como neutropenias
 - e. Desórdenes de tejido conectivo como los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos
5. Estrés reportado por el paciente
6. Deficiencias nutricionales y obesidad que pueden necesitar un análisis dietario
7. Medicamentos como:
 - a. Bloqueadores de los canales de calcio
 - b. Agentes Inmunomoduladores
 - c. Anticonvulsivantes
 - d. Agentes que causan boca seca o xerostomía
8. Odontología defectuosa como sobrecontornos y márgenes subgingivales
9. Mala higiene oral que ocasiona biopelícula excesiva y cálculos
10. Historia de enfermedad periodontal

Tabla 3. Estrategias de Reducción del Riesgo

1. Visitas más frecuentes para aquellos con predisposición genética; uso de fármacos para el manejo de la periodontitis
2. Dejar de fumar usando uno o más de los seis regímenes aprobados; estos rara vez son exitosos como terapias individuales (muchas formas de terapia se usan a menudo en combinación con consejería para lograr el éxito)
3. Variaciones hormonales como las vistas en:
 - a. Embarazo, que requiere cuidado oral antes de la concepción para prevenir complicaciones durante el embarazo; puede necesitarse tratamiento durante el embarazo para prevenir resultados adversos del embarazo
 - b. Menopausia, que requiere suplementos hormonales, calcio, y otros medicamentos y suplementos prescritos por el médico para prevenir la osteopenia
4. Enfermedades sistémicas que requieren consulta con el médico como:
 - a. Diabetes (para un mejor control glicémico)
 - b. Osteoporosis (requiere suplementos de calcio, bifosfonatos)
 - c. Sistema Inmune y desórdenes hematológicos
 - d. Desórdenes de tejido conectivo
5. Manejo del estrés; posible remisión a psicólogo o siquiátra
6. Suplemento nutricional y reducción de peso; posible remisión a nutricionista
7. Los medicamentos pueden cambiarse en la consulta médica
8. Odontología correctiva
9. Higiene oral mejorada (cepillado, uso de seda y de antisépticos)
10. Ajustes oclusales

Fuente: *Dent Clin North Am* 2005;49:611–636.³⁵

La evaluación del riesgo puede ayudar al clínico a establecer un diagnóstico seguro, a proveer un óptimo plan de tratamiento, y a determinar programas de mantenimiento apropiados. En pacientes con múltiples factores de riesgo el clínico puede usar agresivamente complementos farmacológicos como antimicrobianos y terapia moduladora de la respuesta del huésped adicional a la terapia mecánica. También es importante actualizar y evaluar los factores de riesgo para cada paciente regularmente, ya que algunos de estos factores están sujetos a cambios a lo largo de la vida.

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

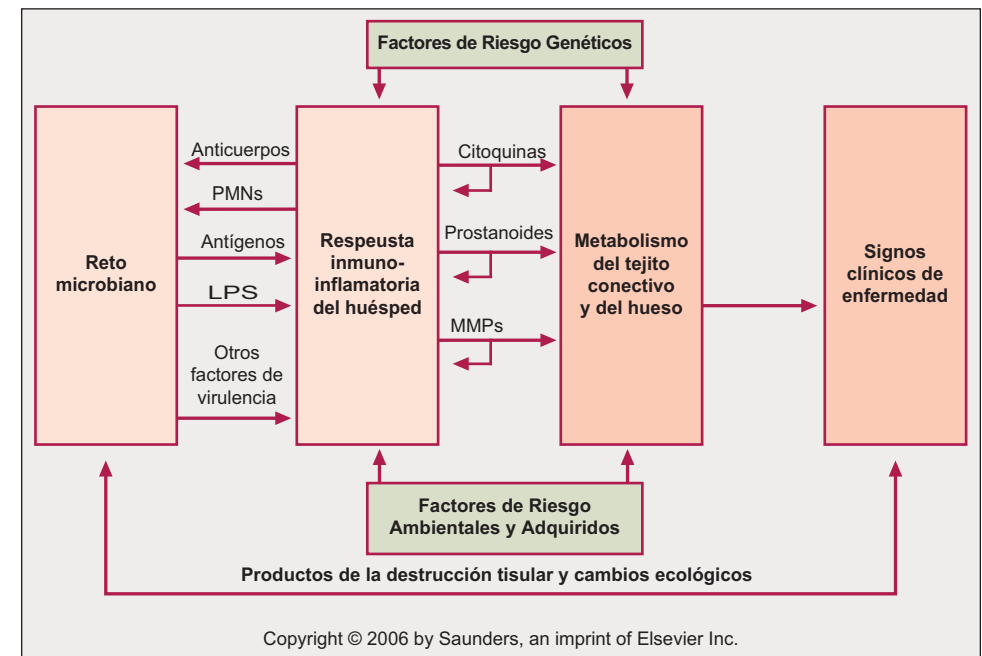
Inicialmente se pensó que la enfermedad periodontal estaba relacionada con la edad, y por consiguiente estaba uniformemente distribuida en la población, con la severidad de la enfermedad directamente correlacionada

con los niveles de biopelícula. Ahora, como resultado de la exhaustiva investigación, se ha visto que la enfermedad periodontal es iniciada por la biopelícula, pero la severidad y la progresión de la enfermedad están determinadas por la respuesta del huésped a la biopelícula bacteriana. Las personas con acumulación severa de biopelícula y cálculos, tendrán gingivitis, pero no necesariamente periodontitis. Por otra parte, ciertos individuos, a pesar de tener higiene oral adecuada, son susceptibles a las formas agresivas de periodontitis, con bolsas profundas, movilidad dental, y pérdida dental temprana. Claramente, la respuesta de los tejidos periodontales a la biopelícula es diferente en estos dos diferentes escenarios. La enfermedad periodontal no parece comportarse como una infección clásica, sino más como una infección oportunista.³⁵ Estas observaciones llevaron a los investigadores a reconocer que la respuesta del huésped al desafío bacteriano, presentado por la biopelícula

subgingival, es el determinante importante en la severidad de la enfermedad. Aunque las bacterias de la biopelícula son capaces de causar daño directo a los tejidos periodontales, ahora se reconoce que la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped a las bacterias de la biopelícula produce citoquinas y enzimas destructivas que inducen destrucción del tejido periodontal. La respuesta del huésped es esencialmente protectora de intención, pero puede también ocasionar daño tisular, incluyendo la destrucción de las fibras conectivas en el ligamento periodontal y la reabsorción del hueso alveolar. La respuesta del huésped a la biopelícula es modificada por factores genéticos (ayudando a explicar por qué la periodontitis agresiva tiende a tener agregación familiar), así como factores sistémicos y ambientales (p.e.: diabetes, estrés, cigarrillo).

Para tratar y manejar mejor las enfermedades periodontales, se necesita un entendimiento más detallado de la patogénesis periodontal (figura 1).³⁵⁻³⁷ Las bacterias y su

productos metabólicos (p.e.: endotoxinas) inducen al epitelio de unión a proliferar y a producir proteinasas destructoras del tejido. Esta infección también aumenta la permeabilidad del epitelio de unión y permite a los microbios y a sus productos ganar acceso al tejido conectivo subepitelial. Las células del tejido epitelial y conectivo son estimuladas a producir mediadores inflamatorios que provocan una respuesta inflamatoria dentro de los tejidos. Los productos microbianos también atraen quimio-táticamente un flujo constante de células pro-inflamatorias que migran de la circulación hacia el surco gingival. Así, se genera una respuesta inmune en los tejidos periodontales en la que células inflamatorias reclutadas en el sitio de la lesión producen citoquinas pro-inflamatorias como IL-1B, TNF-a, y MMPs. Las funciones de los PMNs incluyen fagocitosis y destrucción bacteriana. Inicialmente, los signos clínicos de gingivitis son evidentes. Esta respuesta es esencialmente protectora por naturaleza para controlar la infección bacteriana.

Figura 1. Ilustración esquemática sobre la patogénesis de la periodontitis

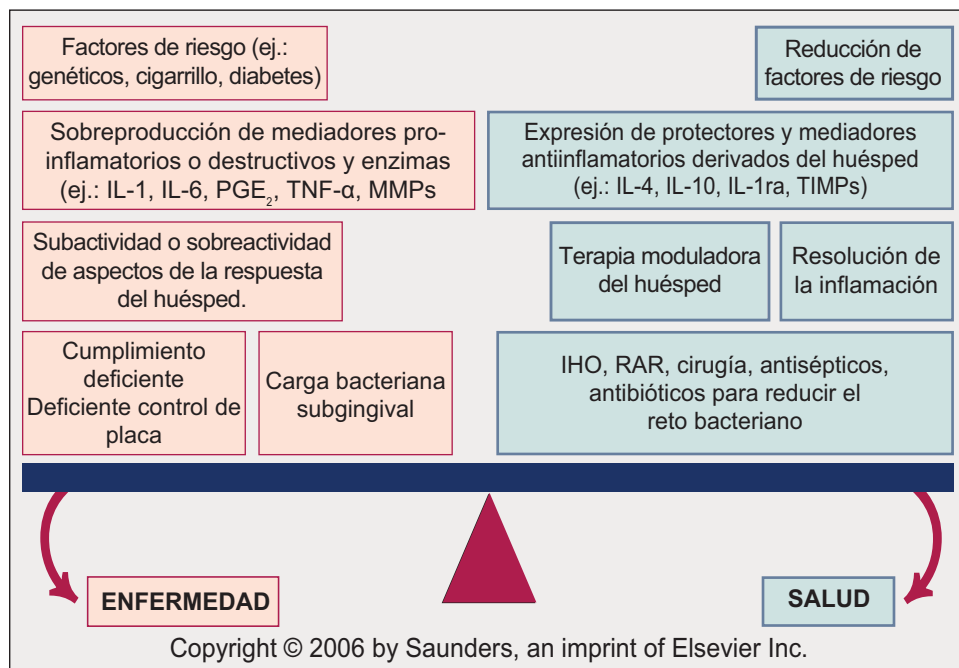
Fuente: *Periodoncia Clínica de Carranza*. 10th ed. WB Saunders Company, 2006, 275 – 282.³⁶ Reproducido con permiso

En personas que no son susceptibles a la periodontitis, el mecanismo primario de defensa controla la infección, y la inflamación crónica (p.e.: gingivitis crónica) puede persistir. Sin embargo, en individuos susceptibles a la periodontitis, el proceso inflamatorio anterior eventualmente se extenderá apicalmente y lateralmente para involucrar tejidos conectivos más profundos y el hueso alveolar, reclutando monocitos y linfocitos al sitio de la infección en estos estados tardíos. Estos monocitos y macrófagos son activados por las endotoxinas bacterianas induciendo la producción de altos niveles de prostaglandinas (p.e.: PGE₂), interleuquinas (p.e.: IL-1^a, IL-1-B, IL-6), TNF- α , y MMPs por parte de las células del huésped. Las MMPs destruyen las fibras colágenas, rompiendo la anatomía normal de los tejidos gingivales, resultando en destrucción del aparato periodontal.

Si se deja sin tratar, la inflamación continúa

extendiéndose apicalmente, y los osteoclastos son estimulados para reabsorber el hueso alveolar, dirigidos por los altos niveles de PGs, ILs, y TNF- α en los tejidos. Los niveles elevados de mediadores pro-inflamatorios y MMPs son compensados por una respuesta protectora del huésped con elevaciones de mediadores antiinflamatorios como las citoquinas IL-4 y IL-10, así como otros mediadores como IL-1ra (antagonista receptor) e inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs; Figura 2).^{36, 37} Bajo condiciones normales y saludables, los mediadores antiinflamatorios son balanceados con los mediadores inflamatorios, por lo tanto se controla la destrucción del tejido. Si se presenta algún desbalance, con niveles excesivos de mediadores proinflamatorios, ocurrirá pérdida de tejido conectivo periodontal y de tejido óseo. Así, las bacterias de la biopelícula inician una respuesta inflamatoria por parte del huésped, resultando en niveles excesivos de mediadores

Figura 2. El Balance Periodontal



Fuente: Carranza's Clinical Periodontology; 10th Ed. WB Saunders Company; 2006:275-282.³⁶ Reproducido con permiso.

proinflamatorios y enzimas, que producen la destrucción de los tejidos periodontales. Si esta inflamación continúa y se extiende apicalmente, más hueso es reabsorbido, y más tejido periodontal es destruido, causando bolsas más y más profundas y pérdidas de inserción y de hueso asociadas, reveladas por signos clínicos y radiográficos de periodontitis. En personas con periodontitis, estos mediadores inflamatorios (p.e. prostanoideos y citoquinas) y las bacterias orales locales eventualmente entrarán a la circulación, estimulando el hígado para producir proteínas de fase aguda (proteína c-reactiva notablemente, pero también fibrinógeno, haptoglobina, etc.) que son "biomarcadores" de una respuesta inflamatoria sistémica. Información cada vez más abundante soporta el hecho de que la respuesta inflamatoria sistémica dada por la infección y la inflamación crónica, aumentan el riesgo en el individuo de desarrollar una serie de enfermedades sistémicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, resultados adversos del embarazo, y complicaciones de la diabetes.

MANEJO DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

El manejo periodontal incluye un completo examen individual a cada paciente. La historia clínica, médica y odontológica, y el examen radiográfico, así como la evaluación de los factores de riesgo son importantes para hacer un diagnóstico seguro, un pronóstico, y desarrollar un plan de tratamiento óptimo. Hay muchas opciones de tratamiento disponibles para el manejo de las enfermedades periodontales, y la revisión de los resultados del tratamiento o la reevaluación son claves para el manejo exitoso y el mantenimiento a largo plazo. En el pasado los tratamientos que se enfocaban a la reducción de la carga microbiana, eran básicamente la única consideración para la terapia periodontal. Actualmente, gracias a un mejor entendimiento de la respuesta del huésped, las terapias moduladoras de la respuesta del huésped han sido usadas como complementos tanto a los tratamientos quirúrgicos como no quirúrgicos para ayudar a reducir las profundidades al

sondaje, aumentando los niveles clínicos de inserción, y la regeneración del aparato de inserción perdido. Parece que los abordajes terapéuticos más efectivos incluirán terapias sinérgicas, múltiples, de modulación de la respuesta del huésped, combinadas con tratamientos que atacan la etiología microbiana.

Además de reducir el reto bacteriano y modular la respuesta del huésped, la reducción del riesgo también es una estrategia importante de tratamiento cuando se maneja la periodontitis. Por ejemplo, se sabe que fumar puede contribuir al desarrollo de la enfermedad periodontal y hacer el manejo de la enfermedad más difícil;^{38,39} por lo tanto, la suspensión del cigarrillo beneficiaría a todos los pacientes con periodontitis. La suspensión del cigarrillo puede abordarse en el consultorio odontológico (si el personal está debidamente entrenado) o en un tratamiento médico. Hay una variedad de medicamentos para ayudar a dejar de fumar, la asesoría es importante también, y la medicina alternativa como la acupuntura puede ser usada. Enfermedades sistémicas como la diabetes aumentarán el riesgo del paciente para la periodontitis cuando ésta es pobremente controlada.⁴⁰ Cuando se tratan personas con diabetes, es importante conocer el nivel de control diabético del paciente para evaluar el riesgo, y es esencial actuar en colaboración con los colegas médicos para mejorar el control de la diabetes con el fin de asegurar un tratamiento periodontal exitoso.

La periodontitis también es prevalente en pacientes con enfermedad cardiovascular, y la terapia periodontal puede tener un impacto positivo en el estado de salud general de estos individuos. El manejo de los pacientes con periodontitis puede por tanto involucrar las siguientes estrategias complementarias de tratamiento:⁴¹

- Educación del paciente, incluyendo instrucción en higiene oral y explicación de la justificación de cualquier tratamiento adjunto
- Modificación y reducción de factores de riesgo
- Reducción de la carga bacteriana con raspaje y alisado radicular tradicional

- Tratamiento periodontal intensivo con terapia antimicrobiana con administración oral de antibióticos mediante sistemas de aplicación local o general
- Terapia de modulación de la respuesta del huésped
- Cirugía periodontal

Es responsabilidad del odontólogo proporcionar tratamientos individualmente apropiados. Una combinación de abordajes de tratamientos (discutidos abajo) para cada paciente, listados en la figura 3, proporcionarán el mejor tratamiento periodontal que resultará en un mejor pronóstico.⁴¹

El Abordaje Antimicrobiano

La terapia periodontal tradicional basada en el abordaje antimicrobiano consiste en terapia mecánica no quirúrgica y quirúrgica que puede o no estar complementada por antisépticos locales y/o antibióticos locales o sistémicos.

Terapia Mecánica

Un régimen de cepillado y uso de seda dental, combinado con el uso de dentífricos y/o enjuagues bucales que contienen antisépticos, es el abordaje más básico para la reducción y control microbiano. Una buena higiene oral puede reducir efectivamente cargas bacterianas para prevenir la gingivitis y ayudar en el tratamiento y manejo de la periodontitis. Este simple abordaje yace en un conocimiento individual de las técnicas correctas y el cumplimiento de las instrucciones de cuidado en casa. Desafortunadamente, muchos pacientes no son cumplidos, pierden la motivación, y no invierten suficiente cantidad de tiempo en el cepillado o usando la seda dental diariamente.⁴² Es por esta razón que se han desarrollado dentífricos y enjuagues bucales que contienen antisépticos. Se ha encontrado que los antisépticos mejoran la reducción de la biopelícula, así como también reducen la inflamación gingival vista con el cepillado y el uso de seda únicamente. Por lo tanto, los dentífricos y los enjuagues que

contienen antisépticos han sido aceptados como adjuntos al abordaje mecánico de cepillado y uso de seda dental.

El raspaje rutinario cada seis meses por el profesional también es un componente efectivo para tratar y prevenir la gingivitis. El raspaje y alisado radicular es el tratamiento tradicional no quirúrgico para la periodontitis, con múltiples estudios clínicos demostrando que reduce efectivamente la carga microbiana y reduce el sangrado al sondaje y profundidades al sondaje, favoreciendo ganancias en la inserción clínica.⁴³

Sin embargo, este procedimiento puede ser muy dispendioso y es dependiente del operador.⁴⁴ Los procedimientos quirúrgicos pueden ser usados para visualizar los cálculos subgingivales remanentes y a través de procedimientos resectivos o regenerativos también se logran disminuir las profundidades al sondaje para que sean más manejables en el mantenimiento a largo plazo de los pacientes con periodontitis.

Aunque los procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos que pretenden reducir la carga bacteriana y restaurar el aparato de inserción, continúan siendo los métodos usados más ampliamente para tratar la periodontitis, estas estrategias solas, pueden ser insuficientes para reducir la carga bacteriana por la cantidad significativa de microorganismos que pueden quedar. Además, muchos de los patógenos putativos permanecerán dentro de la cavidad oral en sitios distantes permitiendo la repoblación en el futuro. Por lo tanto se ha considerado necesario desarrollar agentes quimioterapéuticos como complemento al debridamiento mecánico.

Enjuagues Bucales y Dentífricos

Enjuagues Antisépticos

Los enjuagues antisépticos se han usado para reducir los niveles de biopelícula y gingivitis. Dos enjuagues antisépticos clínicamente probados y aceptados por la Asociación Dental Americana son el gluconato de clorhexidina (Peridex®) y los cuatro aceites esenciales en Listerine®. Se ha visto asociación entre las condiciones orales como la enfermedad periodontal y varias

condiciones respiratorias como la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La placa que rodea los dientes es un excelente nicho para patógenos respiratorios. Los estudios han mostrado que usar un enjuague bucal con clorhexidina puede reducir el riesgo de neumonía en pacientes institucionalizados con mala higiene oral.⁴⁵

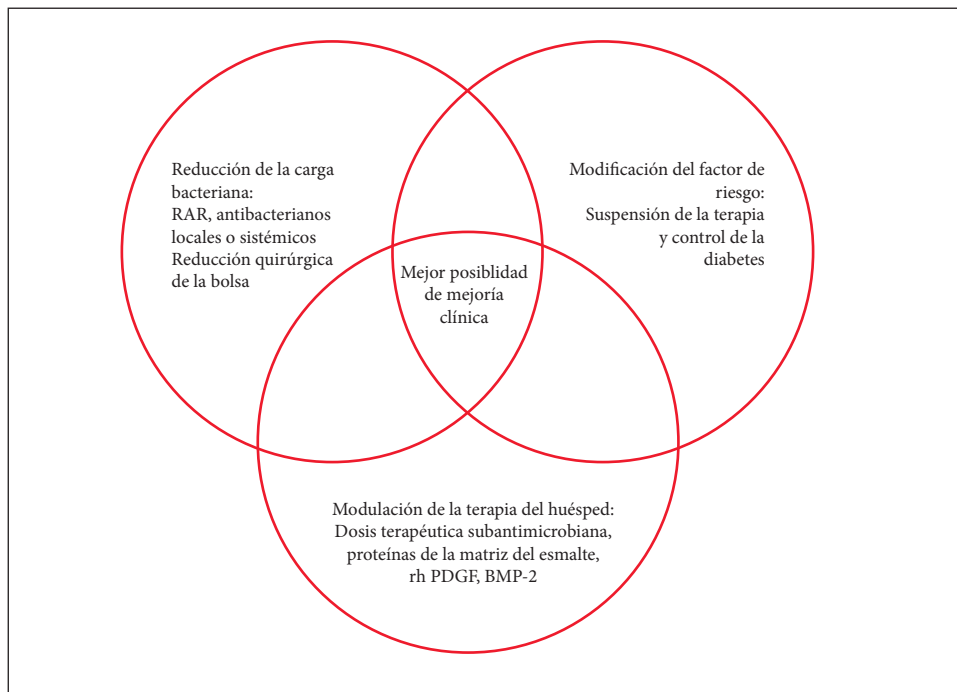
Antisépticos Aplicados Localmente

El Periochip® contiene el ingrediente activo gluconato de clorhexidina (2,5 mg) que es liberado en la bolsa por un período de siete a 10 días. Se ha visto que suprime las bacterias en la bolsa hasta por 11 semanas después de su aplicación.⁴⁶ El Periochip es el único antiséptico aplicado localmente aprobado por la FDA para ser usado adjunto al raspaje y alisado radicular para ayudar a la reducción de las profundidades de las bolsas. Otros antimicrobianos aplicados localmente son antibióticos.

Dentífricos

En los últimos 50 años se ha visto gran mejoría en la salud oral de la población en los países desarrollados. La mayoría resultó en la reducción del 50% en la rata de caries, y se ha pensado que la razón principal para esto ha sido la adición del flúor a los dentífricos. Los dentífricos modernos, comercialmente disponibles, además de proporcionar los efectos anticaries del flúor, también contribuyen a la reducción de la biopelícula, la gingivitis, la formación de cálculos, la hipersensibilidad dentinaria y las pigmentaciones dentales. También reducen la halitosis y producen una sensación de boca limpia y fresca. Dos dentífricos disponibles en USA, que son aprobados por la FDA por sus efectos en la reducción de gingivitis, incluyen un dentífrico con hexametáfosfato de sodio/fluoruro de estaño y un dentífrico con Triclosán/copolímero/fluoruro de sodio. Hay gran cantidad de literatura sobre estos y otros dentífricos que contienen clorhexidina y otros agentes para el control de la gingivitis. Una revisión de la eficacia clínica y seguridad del dentífrico con Triclosán/copolímero/fluoruro de sodio fue realizada por Blinkhorn y

Figura 3. Estrategias de tratamiento complementarias en Periodoncia.



colegas.⁴⁷ Ellos encontraron cerca de 200 artículos de 1998 a 2008 relacionados con este dentífrico y concluyeron que el uso, dos veces al día, de este dentífrico produce una mejoría clínicamente significativa en el control de biopelícula y de gingivitis y en una disminución de la progresión de la enfermedad periodontal. Se necesitan estudios longitudinales posteriores de uso extendido por varios años de estos dentífricos, para establecer si los efectos a corto plazo se sostienen o no a lo largo del tiempo, y en realidad previenen el inicio de la periodontitis y la desaceleración de la progresión de la periodontitis ya existentes.

Debería notarse que los efectos antiplaca y anti gingivitis de los dentífricos durante un régimen de cepillado dental están principalmente en las superficies oclusales y lisas de los dientes, y que el control de la biopelícula interproximal y la gingivitis no es óptimamente reducido con el cepillado sólo, con o sin dentífrico. A menudo se necesitan ayudas interproximales como el uso de seda, de cepillos interproximales, y de algún modo de enjuagues efectivos, para el control completo de la biopelícula en las superficies interproximales de los dientes. Como la Enfermedad Periodontal es a menudo iniciada, y progresa más rápidamente en los espacios interproximales, es claro que la limpieza interproximal es un complemento importante al cepillado con los dentífricos.

Antimicrobianos Liberados Localmente

Atridox

Atridox[®] es un sistema de Tetraciclina liberada localmente, aprobado por la FDA. Viene con una formulación de 10% de doxiciclina en un sistema de liberación, de mezcla de poly-dl lactida y N-metil-2-pirrolidona, bioabsorbible, fluido, que permite una liberación controlada por siete días. Este sistema es aplicado subgingivalmente a la base de la bolsa mediante una cánula. El Atridox[®] es un antibiótico reabsorbible liberado localmente en un sitio específico, comprobado que promueve ganancia de inserción clínica y reducción de profundidades de bolsa, sangrado al sondaje

y niveles de bacterias patógenas hasta por seis meses después de su aplicación.³⁵ La enfermedad periodontal ha sido vinculada a enfermedades sistémicas como la diabetes. La investigación ha mostrado que el tratamiento periodontal con doxiciclina 10 mg, liberada localmente en bolsas periodontales produce resultados clínicos favorables en pacientes diabéticos.⁴⁸

Arestin

Arestin[®] es un sistema de microesferas de minociclina, aprobado por la FDA, que es bioadhesivo y bioabsorbible permitiendo una liberación sostenida de 1 mg de minociclina hasta por 19 días. El Arestin[®] puede ser usado como complemento a los procedimientos de raspaje y alisado radicular para la reducción de la profundidad de la bolsa en pacientes con periodontitis del adulto. El Arestin[®] es aplicado en sitios de 5 mm o mayores. La periodontitis ha sido asociada con una inflamación sistémica aumentada, que está directamente vinculada con la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Investigación reciente ha mostrado que la terapia periodontal con administración local de Arestin[®] resultó en una disminución de niveles de HbA1c en sujetos diabéticos⁴⁹ y reducciones significativas en biomarcadores inflamatorios sistémicos que son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular.⁵⁰

Antimicrobianos Sistémicos

La terapia antimicrobiana sistémica está usualmente reservada para casos avanzados de periodontitis: 1) para sitios que no han respondido al tratamiento, llamada “periodontitis refractaria”, y 2) para pacientes que muestran destrucción periodontal progresiva.³⁵ Los antibióticos sistémicos pueden ser usados como adjuntos a la terapia mecánica convencional ya que no se ha desarrollado una evidencia sólida para su uso como monoterapia. Para estas situaciones especiales, estudios clínicos controlados aleatorizados, doble ciego, evaluaciones longitudinales de pacientes indican que los antimicrobianos sistémicos pueden ser útiles en controlar la progresión de la enfermedad.⁵¹ El metronidazol puede ser usado para tratar Gingivitis Ulcerativa Necrosante

(GUN),⁵² y la terapia con combinación de metronidazol/amoxicilina puede ser usada para tratar la periodontitis agresiva de la adolescencia asociada con *A.actinomycescomitans*.⁵³ La terapia antibiótica sistémica tiene la ventaja de la administración de la droga, simple, fácil y en múltiples sitios periodontales. Sin embargo, se debe tener en cuenta el cumplimiento del paciente, la incapacidad de lograr concentraciones adecuadas en el sitio de la infección; las reacciones adversas a las drogas, y el desarrollo de resistencia al antibiótico, deben ser considerados.⁵⁴ Las terapias antibióticas comunes para el tratamiento de la periodontitis incluyen metronidazol, clindamicina, doxiciclina o minociclina, ciprofloxacina, azitromicina, metronidazol/amoxicilina, y metronidazol/ciprofloxacina.⁵⁵ Para los pacientes adultos con abscesos periodontales agudos, la amoxicilina se usa como complemento a la incisión y drenaje. Para los pacientes con alergias a las drogas beta-lactámicas (p.e. amoxicilina), la azitromicina, o la clindamicina serían la elección.

Los investigadores han mostrado que el tratamiento periodontal puede beneficiar algunas enfermedades sistémicas que se sabe están asociadas con la periodontitis, como la diabetes y el parto pretérmino. Grossi y colegas reportaron que los pacientes diabéticos que reciben raspaje y alisado radicular con doxiciclina sistémica mostraron reducciones significativas en la HbA1c promedio.⁵⁶ El tratamiento efectivo de la infección periodontal y la reducción de la inflamación periodontal son asociados con una reducción en niveles de hemoglobina glicosilada. Clothier y colegas también mostraron que realizar raspaje y alisado radicular en mujeres embarazadas con periodontitis puede reducir el parto pretérmino.⁵⁷ Sin embargo, la terapia adjunta con metronidazol no mejora el desenlace del embarazo. Dos estudios recientes no han mostrado mejoría en los resultados adversos del embarazo con raspaje y alisado radicular.⁵⁸ Sin embargo, el nivel de tratamiento periodontal proporcionado puede ser bastante inadecuado. Se necesitan más estudios en este campo para determinar el efecto de la terapia periodontal en los resultados de un embarazo adverso, y la

extensión de la terapia que se puede necesitar para tener un impacto significativo.

Terapia de Modulación de la Respuesta del Huésped

Las bacterias y el huésped son dos factores esenciales para el desarrollo de la periodontitis. La reducción de la carga bacteriana es el abordaje convencional para el manejo de las enfermedades periodontales. Más recientemente, las estrategias de tratamiento periodontal han incluido terapia de modulación de la respuesta del huésped como una opción de tratamiento complementario. La terapia de modulación de la respuesta del huésped trata esa respuesta ya sea para reducir el exceso de producción de citoquinas y enzimas destructivas, así hay menos daño a los tejidos periodontales o, para estimular el proceso regenerativo, permitiendo la restauración de la inserción de tejido conectivo y la formación ósea.

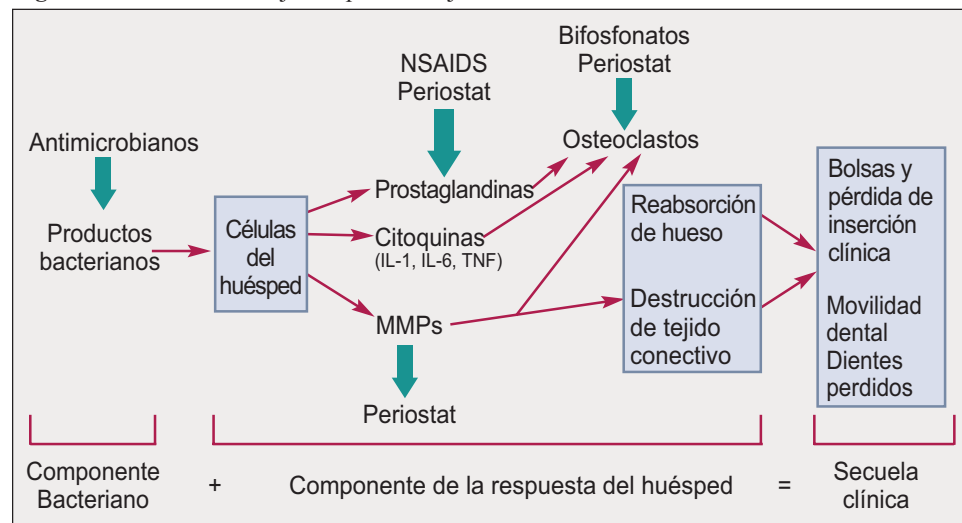
La modulación de la respuesta del huésped fue inicialmente introducida por Williams⁵⁹ y Golub y colegas.⁶⁰ Williams afirmó: “Hay datos recogidos de estudios en trabajos clínicos en animales y humanos que indican que los agentes farmacológicos que modulan las respuestas del huésped que se cree están involucradas en la patogénesis de la destrucción periodontal pueden ser eficaces en desacelerar la progresión de la periodontitis.”⁵⁹

Golub y colegas discutieron “la modulación de la respuesta del huésped con tetraciclina y sus análogos químicamente modificados.”⁶⁰ Una variedad de diferentes clases de droga han sido evaluadas como agentes moduladores de la respuesta del huésped, incluyendo drogas antiinflamatorias no esteroideas, bifosfonatos, tetraciclinas (figura 4),³⁶ proteínas de la matriz del esmalte, factores de crecimiento, y proteínas morfogenéticas óseas.

Agentes Administrados Sistémicamente

Doxiciclina De Dosis Subantimicrobiana

La doxiciclina de dosis subantimicrobiana (SDD) es el único inhibidor de MMP aprobado por la FDA y la terapia sistémica de modulación de la respuesta del huésped para el manejo de la

Figura 4. Potenciales abordajes terapéuticos adjuntos

Fuente: Carranza's Clinical Periodontology, 10th Ed. WB Saunders Company; 2006:275-282.³⁶ Reproducido con permiso.

periodontitis.

La SDD es una dosis de 20 mg de doxiciclina (Periostat®) tomada dos veces al día por tres meses y usada en estudios clínicos multicéntricos por un máximo de 24 meses de uso continuo. La SDD es empleada como adjunto al raspaje y alisado radicular en el tratamiento de la PC. Los efectos de modulación de la respuesta del huésped de la SDD incluyen inhibición enzimática, reducción de citoquinas, y efectos en la función del osteoclasto.

Ya que la periodontitis está asociada con muchas enfermedades sistémicas (p.e.: osteoporosis, diabetes, enfermedad cardiovascular), los investigadores han evaluado el efecto de la SDD en estas condiciones sistémicas. Los estudios han mostrado que la SDD:

- Puede reducir efectivamente los niveles de los mediadores inflamatorios localizados y sistémicos en pacientes osteopénicos, además de mejorar las mediciones clínicas de la periodontitis.⁶¹
- Se ha mostrado que reduce los biomarcadores inflamatorios sistémicos en pacientes con ECV.⁶²
- Disminuye la HbA1c en pacientes que están tomando agentes hipoglicemiantes convencionalmente prescritos.⁶³

El impacto de la terapia con SDD en la periodontitis se puede ampliar a un beneficio independiente para otras enfermedades inflamatorias; se están realizando estudios adicionales para investigar el impacto de esta terapia de modulación de la respuesta del huésped.

Agentes Aplicados Localmente

Proteínas de la Matriz del Esmalte, Factores de Crecimiento y Proteínas Morfogenéticas Óseas

Un número de agentes moduladores de la respuesta del huésped han sido investigados por su uso potencial como adjuntos a los procedimientos quirúrgicos para mejorar la salud periodontal. Estos han incluido las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®), proteínas morfogenéticas óseas, y factores derivados de las plaquetas (PDGF). El primer agente local modulador de la respuesta del huésped, aprobado por la FDA para uso adjunto durante cirugía para ayudar a la ganancia de inserción clínica y la cicatrización, fue el Emdogain®; este ha sido seguido por el PDFG combinado con una matriz que contienen matriz ósea reabsorbible sintética con factor de crecimiento (GEM21S) para ayudar en procedimientos regenerativos,

aprobado recientemente por la FDA, así como la proteína morfogenética ósea 2 recombinante humana (rhBMP-2) contenida en una esponja colágena absorbible para ayudar al aumento de reborde alveolar y al aumento óseo por elevación de seno. La tecnología detrás del GEM21S ha sido comercializada para uso en cicatrización de heridas, particularmente en personas con diabetes, y la rhBMP-2 ha sido usada por algún tiempo por la comunidad ortopédica para la cicatrización de fracturas.

Los hallazgos discutidos respecto del uso de la terapia moduladora de la respuesta del huésped para mejorar el manejo de la enfermedad periodontal crónica pueden tener aplicaciones a otras enfermedades sistémicas crónicas como artritis, diabetes, osteoporosis, y enfermedad cardiovascular. Además, estudios que utilizan antimicrobianos aplicados localmente como parte de un régimen de una terapia periodontal intensiva han mostrado resultados muy prometedores.

Futuros estudios pueden demostrar que además de nuestra terapia estándar actual, la terapia periodontal intensiva con antibióticos adjuntos y/o modulación del huésped para el manejo de la enfermedad periodontal puede tener efectos profundamente positivos en el estado de salud general de los pacientes de alto riesgo. El manejo adecuado de la infección local y la inflamación (periodontitis) tendrá un impacto significativo en la salud general de la población.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los Doctores Hsi-ming Lee, René Martin, y Laura Bertolotti por su ayuda en la organización de este manuscrito.

Lecturas Complementarias

Williams RC. Periodontal disease. N Engl J Med 1990; 322:373-382.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Komman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontol 2000 1997;14:216-248.

Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and

progression of periodontal disease. Periodontol 2000 1993; 2:57-71.

Burt B. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: Epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol 2005;76:1406-1419.

Ryan EM. Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. Dent Clin North Am 2005;49:611-636.

Ryan ME, Preshaw PM. Host modulation. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology, Edition 10. WB Saunders Co. 2006; pp. 275-282.

Preshaw PM, Ryan ME, Giannobile WV. Host modulation agents. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology, Edition 10. WB Saunders Co. 2006; pp. 813-827.

REFERENCIAS

1. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol 1999;4:7-19.
2. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. J Periodontol 2008;79(8 Suppl): 1601-1608.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999;4:1-6.
4. Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology, 9th Ed. WB Saunders Company; 2002:64-73.
5. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol 1999;4:32-38.
6. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. Ann Periodontol 1996;1:37-215.
7. Kinane DF. Blood and lymphoreticular disorders. Periodontol 2000 1999;21:84-93.
8. Rees TD. Drugs and oral disorders. Periodontol 2000 1998;18:21-36.
9. Scully C, Monteil R, Sposto MR. Infectious and tropical diseases affecting the human mouth. Periodontol 2000 1998;18:47-70.
10. Holmstrup P. Non-plaque induced gingival lesions. Ann Periodontol 1999;4:20-31.
11. Stanford TW, Rivera-Hidalgo F. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms II. Fungi & parasites. Periodontol 2000 1999;21:125-144.
12. Aldred MJ, Bartold PM. Genetic disorders of the gingivae and periodontium. Periodontol 2000 1998; 18:7-20.

13. Scully C, Laskaris G. Mucocutaneous disorders. *Periodontol* 2000 1998;18:81–94.
14. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997;14:216–248.
15. Tonetti MS, Mombell A. Early onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:39–53.
16. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999; 4:54–64.
17. Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:74–78.
18. Meng HX. Periodontal abscess. *Ann Periodontol* 1999;4:79–83.
19. Stamm JW. Epidemiology of gingivitis. *J Clin Perio dontol* 1986;13:360–370.
20. Bhat M. Periodontal health of 14- to 17-year-old US schoolchildren. *J Public Health Dent* 1991;51: 5–11.
21. U.S. Public Health Service, National Center for Health Statistics. Periodontal Disease in Adults. United States 1960–1962. Washington, DC: Govern - ment Printing Office; 1965.
22. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 1998; 69:269–278.
23. Page RC. Host response tests for diagnosing perio - dontal diseases. *J Periodontol* 1992;63(Suppl.): 356–366.
24. Offenbacher S, Collins JG, Yalda B, Haradon G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhausen S, eds. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1994:203–213.
25. Burt B. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005;76:1406–1419.
26. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000 1993;2:57–71.
27. Loe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol* 1991;62: 608–616.
28. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988–1994. *J Periodontol* 1999;70:13–29.
29. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65:260–267.
30. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, How AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; 66:23–29.
31. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:711–723.
32. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71:1057–1066.
33. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71: 1215–1223.
34. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492– 1498.
35. Ryan ME. Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005;49:611–636.
36. Ryan ME, Preshaw PM. Host modulation. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. *Carranza’s Clinical Periodontology*, 10th Ed. WB Saunders Company; 2006:275–282.
37. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997;14:9–11.
38. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128:599–607.
39. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:356–365.
40. Mealey B. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol* 2000;71:664–678.
41. Preshaw PM, Ryan ME, Giannobile WV. Host modulation agents. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. *Carranza’s Clinical Periodontology*, 10th Ed. WB Saunders Company; 2006:813–827.
42. Bader HI. Floss or die: implications for dental professionals. *Dent Today* 1998;17:76–82.
43. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996;1:443–490.
44. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol* 1992; 63:118–130.
45. Nesse W, Spijkervet FK, Abbas F, Vissink A. Links between periodontal disease and general health. 1.

46. Stabholz A, Sela MN, Friedman M, Golomb G, Soskolne A. Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1986;13:783–788.
47. Blinkhorn A, Bartold PM, Cullinan MP, Madden TE, Marshall RI, Raphael SL, Seymour GJ. Is there a role for triclosan/copolymer toothpaste in the management of periodontal disease? *Br Dent J* 2009;207:117–125.
48. Martorelli de Lima AF, Cury CC, Palioto DB, Duro AM, da Silva RC, Wolff LF. Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31:648– 653.
49. Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 2004;64(Suppl.):160–165.
50. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005;84:269–273.
51. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:390–398.
52. Duckworth R, Waterhouse JP, Britton DE, Nuki K, Sheiham A, Winter R, Blake GC. Acute ulcerative gingivitis. A double-blind controlled clinical trial of metronidazole. *Br Dent J* 1966;120:599–602.
53. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989;16:128– 131.
54. Slots J. Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004;75:1553–1565.
55. Slots J, van Winkelhoff AJ. Antimicrobial therapy in periodontics. *J Calif Dent Assoc* 1993;21:51–56.
56. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713–719.
57. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:451–466.
58. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA. OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885–1894.
59. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med* 1990;322:373–382.
60. Golub LM, Suomalainen K, Sorsa T. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. *Curr Opin Dent* 1992;2:80–90.
61. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhardt RA, Wolff MS, Ryan ME, Nummikoski PV, Payne JB. Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J Periodontol* 2008;79:1409–1418.
62. Brown DL, Desai KK, Vakili BA, Nouneh C, Lee HM, Golub LM. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:733–738.
63. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Celenti R, Lamster IB. Low-dose doxycycline treatment reduces glycosylated hemoglobin in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2003;82(Spec Iss):Abstract #1445.

Phoebus N. Madianos, Yiorgos A. Bobetsis, Thomas E. Van Dyke

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Periodontales (gingivitis y periodontitis) son enfermedades inflamatorias destructivas de la encía y de las estructuras de soporte de los dientes, inducidas por una biopelícula microbiana comunmente llamada placa bacteriana. El principio fundamental de la etiología bacteriana de la gingivitis fue inicialmente establecida por un estudio característico de Løe y col, en 1965.¹ Usando un diseño experimental novedoso, ahora clásico, se demostró que cuando los estudiantes con encía sana se abstendían de las prácticas de higiene oral por 10 a 21 días, la inflamación marginal de la encía (gingivitis) se desarrollaba como resultado de la acumulación de la placa. Una vez la higiene oral era restaurada, la salud gingival se recobraba. Hoy en día, experimentos *in vivo* e *in vitro* junto con estudios histológicos de encía inflamada y sana, han proporcionado una mejor comprensión de la naturaleza de las interacciones entre las bacterias y las células del huésped. Sin embargo, el entendimiento actual de la etiología y la patogénesis de las enfermedades periodontales está lejos de ser completo.

Las bacterias periodontales poseen un amplio repertorio de factores de virulencia que, en interacción con las células del huésped, inducen producción de mediadores inflamatorios a nivel gingival. Se ha pensado que estos mediadores son importantes para el inicio y progresión de una respuesta inflamatoria, que aunque intenta controlar el reto bacteriano, inevitablemente resulta en daño del tejido cuando el desafío bacteriano persiste. También es importante notar que la inflamación no está confinada sólo a los tejidos periodontales. Las bacterias y los mediadores inflamatorios pueden entrar en la circulación sanguínea para inducir inflamación sistémica. Hay evidencia creciente de que la enfermedad

cardiovascular,² los resultados adversos del embarazo,³ y la diabetes mellitus⁴ están asociados con inflamación sistémica elevada, sugiriendo un patrón común en la patogénesis de una cantidad de enfermedades inflamatorias.

Dependiendo de la efectividad de la respuesta inmune innata, la infección bacteriana puede persistir y llevar a la perpetuación de la inflamación, que puede volverse crónica con el desarrollo de la inmunidad adquirida. Sin embargo, si la infección es resuelta, ocurre la resolución de la inflamación con el retorno de la homeostasis a los tejidos sin ninguna secuela permanente. Descubrimientos recientes han alterado nuestro conocimiento de la resolución de la inflamación y el retorno a la homeostasis de los tejidos. Ahora entendemos que la resolución de la inflamación es un proceso activo, no el descenso de las señales proinflamatorias como una vez se pensó. La capacidad de manipular estos procesos puede ofrecer un nuevo paradigma de tratamiento tanto para las enfermedades inflamatorias locales como sistémicas (ver Serhan y col.).⁵

Objetivos del Capítulo

Este capítulo está estructurado para: (a) proveer información de base respecto del inicio y la orquestación de la inflamación a nivel gingival después de la interacción de la biopelícula con las células del huésped; (b) examinar la evidencia de que la enfermedad periodontal influye en la inflamación sistémica y describir los posibles patrones biológicos, así como los eventos celulares y moleculares que pueden ocurrir; (c) explorar la idea de que la inflamación sistémica puede ser el vínculo que asocia la enfermedad periodontal con otras enfermedades sistémicas enfocándose en los mecanismos potenciales de acción; (d) señalar el papel de la resolución de la inflamación en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias; y (e) introducir nuevas estrategias

dirigidas a la resolución de los mecanismos de inflamación que pueden ser usados para tratar las enfermedades inflamatorias.

PARTE I: INFLAMACIÓN A NIVEL GINGIVAL

La enfermedad periodontal es un desorden inflamatorio de la encía iniciado por las bacterias, que conduce a la destrucción de los tejidos de soporte del diente en un huésped susceptible. Las bacterias en la cavidad oral colonizan los dientes, el surco gingival, y eventualmente la bolsa periodontal, formando una biopelícula organizada. Dependiendo del estado de maduración, la biopelícula puede consistir en cientos de diferentes especies bacterianas, muchas de las cuales están todavía por ser identificadas.⁶ Algunas de estas especies están asociadas con salud, mientras que otras están asociadas con patología.⁷ Sin embargo, aún se desconoce cuáles organismos son los que realmente inician la enfermedad.

Componentes Bacterianos

La formación de biopelículas organizadas refuerza la capacidad de las bacterias para sobrevivir. Las bacterias también han desarrollado una variedad de factores de virulencia que refuerzan su supervivencia, tales como toxinas, proteasas, y glicosidasas. Los factores de virulencia presumiblemente tienen la intención de esconder las bacterias de la detección del huésped así como proporcionar moléculas esenciales para su nutrición. Contrariamente, el huésped ha desarrollado mecanismos de detección de las bacterias a través del reconocimiento de los componentes estructurales de la superficie bacteriana, tales como los lipopolisacáridos (LPS), los peptidoglicanos (PGN), y otros componentes de la superficie celular como las fimbrias que cumplen funciones fisiológicas esenciales para la bacteria. Algunas variaciones de estos componentes bacterianos pueden ser vistos entre varias especies, o aún entre diferentes cepas de la misma especie. A pesar de su heterogeneidad estructural, la mayoría de estas moléculas han conservado esquemas conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son reconocidos por los receptores celulares del

huésped llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos receptores inmunes innatos altamente conservados evolucionan en la detección de bacterias invasoras. La fijación de los PAMPs por los PRRs activa las vías de señalización específica en las células del huésped que son importantes para la iniciación de una respuesta inflamatoria. Aunque esta respuesta se da intencionalmente para eliminar el reto bacteriano, los mediadores inflamatorios que son secretados, pueden llevar a un daño tisular posterior si la eliminación bacteriana no se logra.

Hoy, los factores bacterianos más estudiados incluyen LPS, PGN, ácidos lipoteicoicos (LTAs), fimbrias, proteasas, proteínas de choque térmico (HSPs), formil-metionil-leucil-fenil-alanina (fMLP) y toxinas. Los PRRs incluyen los receptores tipo Toll (TLRs) y los receptores apareados con la proteína G (GPCRs). La tabla 1 presenta un resumen de los resultados de las acciones de varios factores bacterianos después de la interacción con células específicas del huésped.⁸

Bacterias y Equilibrio Gastrointestinal

La cavidad oral, como parte del tracto gastrointestinal, se encuentra naturalmente colonizada por una amplia variedad de bacterias. Esta es una situación fisiológica (comensalismo), que no siempre resulta en patología. La interfase diente – encía es el sitio de una variedad de mecanismos innatos de defensa del huésped, incluyendo el recambio normal de las células epiteliales, el efecto limpiador de la saliva y del fluido crevicular gingival (FCG), y lo más importante, la acción fagocítica de los neutrófilos que migran continuamente a través del epitelio de unión hacia el surco gingival. Sin embargo, si este equilibrio es entorpecido, las bacterias patógenas pueden crecer, iniciando la patogénesis de la gingivitis y eventualmente de la periodontitis. El conocimiento actual de los pasos que conducen al sobrecrecimiento de los patógenos hace referencia a bacterias periodontales unidas a las células epiteliales usando sus fimbrias y por reconocimiento de PRR de PAMPs, induciendo la secreción epitelial de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β , IL-6), y la quimioquina IL-8 en

Tabla 1. Resumen de los principales efectos de los factores de virulencia bacterianos en las células del huésped

Factor bacteriano	Respuesta de las Células del Huésped				
	Células epiteliales	Monocitos Macrófagos	Células endoteliales	Fibroblastos	Mastocitos
LPS	IL-8	IL-1 β TNF- α IFN- γ IL-6 IL-12 IP-10 MCP-5 IL-8 MIP-1 α , MIP-2 PGE ₂ NO L-selectina CD11 α /CD18, CD11 β /CD18	E-, P-selectina MCP-1	MCP-1 IL-1 β IL-6 IL-8 ICAM-1	IL-1 β TNF- α IFN- γ IL-6 IL-12 IP-10
PGN	IL-8	IL-1 β TNF- α IL-6 IL-8 MIP-1 α NO	ICAM-1 IL-8	IL-8	Histamina TNF- α Prostaglandinas IL-4 IL-5 IL-10
LTA	IL-8	IL-1 β TNF- α IFN- γ IL-6 IL-8 IL-10 NO	IL-6 IL-8 E-selectina		
Fimbrias	IL-1 β TNF- α IL-6 IL-8	IL-1 β TNF- α IL-6	MCP-1 IL-8 ICAM-1, VCAM-1 P-, E-selectina	IL-1 β TNF- α IL-6	
Proteasas	IL-6 β -defensinas				
HSP	IL-6			IL-6 IL-8	
fMLP		TNF- α CD11 α /CD18 CD11 β /CD18			
Toxinas		IL-1 β IFN- γ IL-6 IL-8 IL-10			

Adaptada de: *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):57-71⁸

el epitelio de unión y surcular intacto sirve como una barrera natural que impide que las bacterias entren a los tejidos del huésped. Sin embargo, se ha observado que muchos periodontopatógenos (p.e.: *P.gingivalis*, *A.actinomycescomitans*) invaden y atraviesan las células epiteliales para ganar acceso al tejido conectivo. Más aún, los componentes bacterianos (e.g., LPS, PGN) y sus productos (p.e. proteasas, toxinas) ya sea cubiertas o secretadas pueden también difundirse a través de la unión epitelial hacia el tejido conectivo.⁹

Bacterias en el Tejido Conectivo

Las bacterias y/o sus factores de virulencia encontrados en el tejido conectivo estimulan directamente las células del huésped que residen en esta área, incluyendo leucocitos, fibroblastos, mastocitos, células endoteliales, células dendríticas y linfocitos. Los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y mastocitos liberan más citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12), quimioatrayentes (IL-8, MIP-1 α , MIP-2, MCP-1, MCP-5) y PGE₂ en el tejido conectivo. Adicionalmente, la degranulación de los mastocitos resulta en la secreción de histamina y leucotrienos que van a amplificar la cascada inflamatoria.^{10,11}

Los mediadores que son secretados por las células del huésped activadas (p.e.: IL-1 β , TNF- α , PGE₂, e histamina) ayudarán a los factores de virulencia en la activación de células endoteliales. Esto conduce a la secreción de más quimioquinas (IL-8, MCP-1) y la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, que son importantes por la extravasación de leucocitos (Selectinas P- y E así como ICAM-1 y -2).¹² Específicamente las selectinas P y E interactúan con glicoproteínas en los leucocitos permitiendo que las células se adhieran reversiblemente a la pared del vaso, causando que los leucocitos circulantes parezcan “enrollarse” a lo largo del endotelio activado. Entonces, la IL-8 y otras quimioquinas, se unen a los proteoglicanos en la superficie de los leucocitos, disparando un cambio

conformacional de la integrinas (LFA-1, CD11b: CD18). Como resultado, las propiedades adhesivas aumentan dramáticamente y los leucocitos se adhieren firmemente a la ICAM-1 expresada en las células endoteliales. El TNF- α , la PGE₂, y la histamina aumentan la permeabilidad vascular, permitiendo que los leucocitos se adelgacen y migren entre las células endoteliales, y por tanto entren en el tejido conectivo en un proceso conocido como diapedesis. Finalmente, las quimioquinas, tales como IL-8 que son producidas en el sitio de la infección y se unen a los proteoglicanos de la matriz extracelular, junto con los quimioatrayentes bacterianos (fMLP, fimbrias), forman un gradiente de concentración que guía a los leucocitos para migrar hacia el foco de la infección.

La Cascada Inflamatoria

Los neutrófilos son los primeros leucocitos que llegan seguidos por los fagocitos mononucleares que subsecuentemente se diferencian en macrófagos. La interacción de estas células con los factores de virulencia bacterianos inducen una activación posterior, que potencia su actividad fagocítica aumentando la producción de óxido nítrico (NO) y la expresión de receptores del complemento (CR3). Si la respuesta inmune innata es exitosa, las bacterias son eliminadas y la resolución de la inflamación sigue. Sin embargo, la persistencia de las bacterias promueve una respuesta crónica caracterizada por liberación extracelular de contenidos granulares de neutrófilos, incluyendo enzimas degradantes y especies reactivas al oxígeno que se vierten en el medio extracelular, produciendo daño del tejido local y amplificación de las señales agudas inflamatorias.¹³

Las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) del sitio de inflamación entran en la circulación y alcanzan el hígado donde activan los hepatocitos. Esto induce, entre otros eventos, la síntesis de proteínas plasmáticas conocidas como proteínas de fase aguda, incluyendo LPS proteína de unión (LBP) y CD14, que son importantes para el reconocimiento de los

factores de virulencia bacterianos.

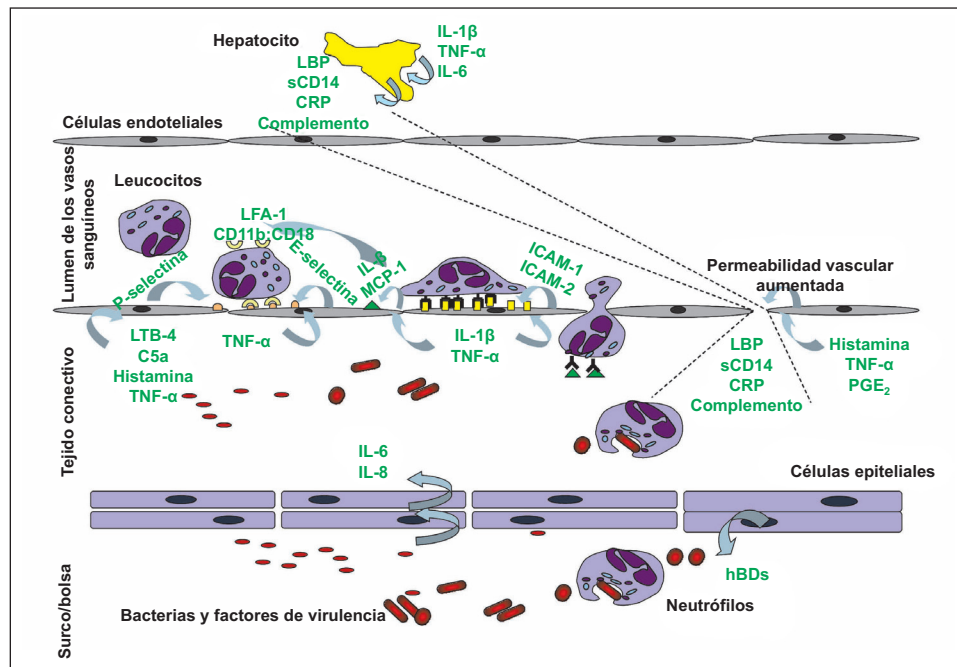
Las proteínas del complemento y la proteína c-reactiva (PCR) contribuyen opsonizando bacterias, por lo tanto, ayudando en el reconocimiento para la fagocitosis. Estos productos entran en la circulación a causa de la permeabilidad vascular aumentada y se difunden en los tejidos gingivales inflamados. La figura 1 ilustra el inicio de la inflamación en la encía.

La Respuesta Inmune

Si la infección persiste, la respuesta inmune adquirida se inicia y se crea la "lesión establecida" tal como la describen Page y

Schroeder.¹⁴ Brevemente, las células dendríticas dentro del epitelio toman los antígenos bacterianos y migran a los nodos linfoides periféricos. Los antígenos son procesados de una manera que es reconocida por el sistema inmune, p.e. el péptido antigénico se une al receptor de complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH), y consecuentemente "presentan" el antígeno. Como resultado, la célula T-efectora específica para el antígeno y la célula B que secreta el anticuerpo son generadas por expansión clonal y diferenciación en el curso de varios días, tiempo durante el cual las respuestas inducidas por la inmunidad innata continúan funcionando. Eventualmente, las células T específicas para el

Figura 1. Iniciación de la inflamación a nivel gingival



Los neutrófilos en el fluido crevicular gingival y las células epiteliales constituyen la primera línea de defensa para prevenir que las bacterias invadan al huésped. La interacción de la biopelícula bacteriana con las células epiteliales induce la activación y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (verde). Las bacterias y sus factores de virulencia (rojo) pueden atravesar el borde epitelial y entrar en el tejido conectivo. En este compartimento, ellos pueden interactuar con las células del huésped, como macrófagos, fibroblastos, y mastocitos para estimularlas a liberar más mediadores pro-inflamatorios como TNF- α , IL-1 β , IL-8, LTB-4, e histamina. Estos mediadores, junto con los factores de virulencia bacterianos, pueden activar las células endoteliales para atraer los leucocitos circulantes al tejido conectivo. En este compartimento, las células fagocíticas ingieren la bacteria y sus moléculas antigénicas. Este proceso, es posteriormente potenciado por las proteínas de fase aguda, como la PCR, que son producidas por hepatocitos activados, entra al tejido conectivo vía circulación por la permeabilidad vascular aumentada. Si el agente nocivo es eliminado, le sigue la resolución de la inflamación. Sin embargo, si el desafío bacteriano persiste, una respuesta inmune adaptativa más eficiente toma lugar. Adaptado de J Clin Periodontol 2005;32(Suppl 6):57-71⁸

antígeno y luego los anticuerpos, son liberados en la sangre para ubicar el sitio de la infección.¹⁵ Los macrófagos que engolfan las bacterias en el sitio de la infección expresan moléculas co-estimuladoras (MHC-II) y presentan antígenos bacterianos en su superficie. Las células T específicas para el antígeno "ven" los antígenos y activan los macrófagos, permitiéndoles destruir la bacteria intracelularmente de forma más eficiente. Además, los anticuerpos secretados protegen el huésped de la infección por: (a) inhibición de los efectos tóxicos la ineffectividad de los patógenos vía unión (neutralización); (b) opsonización de los patógenos y promoción de la fagocitosis; y (c) activación del sistema del complemento.

La falla en la eliminación de la infección en este punto conlleva posterior daño tisular. Los macrófagos activados producen radicales de oxígeno, NO, y proteasas en los tejidos gingivales que son tóxicos para las células del huésped. Más aún, un trabajo reciente en un modelo de ratón reveló que la inducción de una respuesta inmune adaptativa a los patógenos colonizadores resulta en pérdida ósea periodontal dependiente del factor nuclear del receptor activador del ligando kappa-B.¹⁶

Resumen de la Parte I

El disparador que causa el cambio de la homeostasis del tejido hacia la patología permanece sin aclararse. La extensión lógica de la observación de Løe señala que es causado por bacterias específicas y en verdad, un gran cuerpo de evidencia sugiere que ciertas bacterias están asociadas con enfermedad progresiva. Sin embargo, estudios de la microbiota de la lesión periodontal son de corte transversal y no se han demostrado relaciones definitivas causa/efecto.

Recientemente, un estudio longitudinal de la progresión de la enfermedad periodontal falló en señalar a un único organismo o grupo de organismos en la iniciación de la pérdida de inserción periodontal.¹⁷ Adicionalmente, recientes estudios en animales sugieren que el nivel de inflamación del huésped tiene

un impacto determinante en la composición de la biopelícula.¹⁷ Claramente, la etiología y la patogénesis de la periodontitis requieren posterior estudio. También es aparente que los patógenos periodontales "tradicionales" ("complejo rojo" de Socransky) contribuyen y aceleran la enfermedad cuando crecen en el ambiente periodontal. Sin embargo, el papel de la inflamación en la respuesta inmune del huésped se está analizando en una nueva perspectiva, determinando potencialmente la susceptibilidad y proveyendo un novedoso objetivo terapéutico.

PARTE II: INFLAMACIÓN SISTÉMICA POR LA INFECCIÓN PERIODONTAL

A pesar de la naturaleza local de la enfermedad periodontal, la infección del surco/bolsa periodontal con periodontopatógenos puede ser responsable de las respuestas inflamatorias que se desarrollan a distancia del periodonto. A la fecha, se han reconocido varias vías biológicas para justificar la hipótesis razonable de la inducción de la inflamación sistémica por parte de la enfermedad periodontal.

Vías Inflamatorias

En condiciones de salud, el epitelio surcular, con las moléculas inmunes innatas, actúa como un sistema de barrera natural que inhibe y elimina las bacterias penetrantes. Así, sólo un pequeño número de bacterias, principalmente facultativas, logran entrar en los tejidos gingivales y al torrente sanguíneo. Sin embargo, en condiciones de enfermedad periodontal, el epitelio ulcerado e inflamado de la bolsa es vulnerable a la penetración bacteriana y se convierte en un puerto de entrada fácil para las bacterias. Esto lleva al aumento en el número de periodontopatógenos, principalmente anaerobios gramnegativos, en el tejido gingival y consecuentemente en la circulación. La bacteremia puede ser iniciada después de la irritación mecánica de la encía inflamada durante el cepillado, la masticación, el examen oral y el raspaje y alisado radicular.¹⁸ Los microorganismos que ganan acceso a la sangre y circulan por el cuerpo son usualmente eliminados por el sistema reticuloendotelial

en minutos (bacteremia transitoria) y usualmente no hay otros síntomas clínicos diferentes a un ligero aumento en la temperatura corporal.¹⁹ Sin embargo si las bacterias diseminadas encuentran condiciones favorables, pueden colonizar sitios distantes y formar focos de infección ectópicos. Similarmente, los factores de virulencia bacterianos que son secretados o vertidos en los tejidos gingivales también pueden diseminarse por la circulación y estimular tejidos remotos.²⁰ Las bacterias y los antígenos bacterianos que están sistémicamente dispersos pueden disparar una inflamación sistémica significativa. Los leucocitos así como las células endoteliales y los hepatocitos responden a los factores de virulencia bacterianos, produciendo mediadores inmunes proinflamatorios. Más aún, los antígenos solubles pueden reaccionar con anticuerpos específicos circulantes, formando complejos macromoleculares. Estos complejos inmunes pueden amplificar más adelante reacciones inflamatorias en los sitios de depósito.²¹

Mediadores Pro-Inflamatorios

Una vía biológica diferente, que puede explicar la inflamación sistémica inducida por enfermedad periodontal, incluye mediadores pro-inflamatorios tales como IL-1 β , IL-6, TNF- α y PGE2 que son producidos por las células del huésped en los tejidos gingivales inflamados. Estos mediadores son secretados localmente en respuesta al desafío bacteriano, pero pueden “vertirse” a la circulación y ejercer efectos distantes o sistémicos.

Específicamente, las citoquinas pueden alcanzar sitios distantes y activar posteriormente células endoteliales produciendo en algunos casos disfunción endotelial.²² Más aún, los mediadores circulantes, por la permeabilidad vascular aumentada en los sitios de inflamación, pueden entrar a los tejidos inflamados y exacerbar los procesos inflamatorios. Sin embargo, el impacto más importante de estos mediadores inflamatorios es sistémico. Las citoquinas proinflamatorias pueden inducir leucocitosis, que es un incremento en los neutrófilos circulantes. Además, la IL-1 β ,

el TNF- α , y especialmente la IL-6 pueden alcanzar el hígado y activar los hepatocitos para producir proteínas de fase aguda. Los reactantes de fase aguda más importantes incluyen la PCR, la proteína amiloide A sérica (SAA), el fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), las proteínas del complemento, las proteínas de unión a lipopolisacáridos LBP y CD14 soluble. Estas proteínas son liberadas en el plasma y poseen una amplia variedad de funciones, tales como actividades proinflamatorias múltiples y estimulación de los mecanismos de reparación de los tejidos. La producción de estas proteínas es parte de una respuesta de fase aguda que se caracteriza por fiebre, permeabilidad vascular aumentada, y elevación generalizada de los procesos metabólicos. Una respuesta de fase aguda comienza en horas o días, en la mayoría de formas de daño tisular agudo o inflamación e independientemente de cómo se llame o su nombre, persiste con la inflamación crónica. Como los reactantes de fase aguda entran en la circulación, ellos pueden volver a los tejidos gingivales inflamados. Sin embargo, ya que ellos circulan en el cuerpo, pueden afectar sitios ectópicos, causando inflamación o exacerbación de procesos inflamatorios existentes. Este concepto adquiere un nuevo significado a la luz de la reciente implicación de la PCR en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.²³ Debido a que no hay información ni consenso sobre los mecanismos que inducen la inflamación sistémica desde la enfermedad periodontal, cualquiera de las vías anteriores (bacteremia, derramamiento de citoquinas, y activación de la respuesta de fase aguda) deben ser consideradas como fuentes para la generación de inflamación sistémica. También es posible que dependiendo de la severidad de la enfermedad periodontal, pueda ocurrir cualquiera de estos mecanismos sólo o en combinación, produciendo variaciones en la inflamación sistémica inducida.

Proteínas de Fase Aguda

La Proteína C Reactiva (PCR) es producida principalmente por el hígado, pero también puede ser sintetizada localmente en sitios de inflamación.

La PCR opsoniza diferentes bacterias uniéndose a la fosforilcolina que se encuentra en la superficie, por lo tanto ayuda a la ingesta de la bacteria por fagocitosis.²⁴ La opsonización y fagocitosis son potenciadas por la activación del sistema del complemento por parte de la PCR. Otras actividades proinflamatorias de la PCR incluyen la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y E-selectina en las células endoteliales y la inducción de IL-6, IL-1 β , y TNF- α , y de las quimioquinas IL-8 y MCP-1. Otras propiedades de la PCR que pueden no ser de importancia obvia en la enfermedad periodontal pero pueden afectar significativamente otras enfermedades inflamatorias sistémicas (p.e. lesiones ateroscleróticas), incluyen trombosis debidas a la actividad procoagulante y a la reducción de la fibrinólisis induciendo un aumento en la expresión de la PAI-1, el principal inhibidor de la fibrinólisis.²⁵ Finalmente, la PCR media la proliferación y la activación de las células de músculo liso (CML) y disminuye la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (SONe). La PCR también puede tener propiedades antiinflamatorias y por lo tanto su papel primario es la regulación de la inflamación aguda.

AAS

Las proteínas Amiloides A séricas (AAS) son una familia de apolipoproteínas asociadas con lipoproteínas de alta densidad en el plasma. Ellas tienen varias funciones pro-inflamatorias, como el reclutamiento de las células inmunes en los sitios inflamatorios y la inducción de enzimas que degradan la matriz extracelular. También, las proteínas (AAS) transportan colesterol al hígado para la secreción en la bilis.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática soluble. Los procesos en la cascada de la coagulación activan la protrombina en trombina, responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina. La fibrina es entonces entrecruzada por el Factor XIII para formar el coágulo. Así, el fibrinógeno está involucrado en la coagulación sanguínea y en la activación plaquetaria.

IAP-1

El inhibidor del Activador del Plasminógeno (IAP-1) es producido por el hígado y las células endoteliales. Inhibe las proteasas de la serina tPA y la uPA/uroquinasa, y por lo tanto es un inhibidor de la fibrinólisis, el proceso fisiológico que degrada los coágulos sanguíneos.

Proteínas del Complemento

Estas proteínas forman parte de una cascada de enzimas gatillo que activan el sistema del complemento. Hay tres formas por las que se involucra el complemento en los procesos inflamatorios. Primero, las proteínas del complemento activadas pueden unirse covalentemente a los patógenos como opsoninas para el engolfamiento por parte de los fagocitos cargando los receptores para el complemento. Segundo, los pequeños fragmentos de algunas proteínas del complemento actúan como quimioatrayentes para reclutar más leucocitos al sitio de la activación del complemento. Tercero, los componentes terminales del complemento dañan ciertas bacterias creando poros en la membrana bacteriana.²⁶

LBP Y CD14 Soluble

Estas proteínas juegan un papel importante en la transferencia de LPS y PGN al receptor tipo-Toll. Por lo tanto, su presencia es crítica para el inicio y la organización de la respuesta inmune inflamatoria después del ataque bacteriano.

Marcadores Celulares y Moleculares Sistémicos de la Inflamación

La infección periodontal puede inducir una respuesta inflamatoria que no se limite a los tejidos que circundan los dientes, sino también que se extienda sistémicamente. Los principales marcadores celulares y moleculares de la inflamación sistémica inducidos por la enfermedad periodontal incluyen, número aumentado de leucocitos periféricos, altas concentraciones de anticuerpos séricos contra los periodontopatógenos, y niveles elevados de citoquinas proinflamatorias circulantes y proteínas de fase aguda. Con la excepción de anticuerpos séricos contra los

periodontopatógenos, estos marcadores no son específicos para la enfermedad periodontal, y podrían ser compartidos con procesos inflamatorios distantes que tengan efectos sistémicos. Así, estos marcadores pueden ser afectados por otras enfermedades inflamatorias que pueden ocurrir concomitantemente. Los siguientes marcadores sistémicos han sido asociados con la presencia de enfermedad periodontal y son usualmente afectados por la severidad de la inflamación en la encía.

Leucocitos en Sangre Periférica

En pacientes con periodontitis, se ha mostrado que los conteos de leucocitos están ligeramente elevados comparados con los sujetos sanos, aunque no siempre significativamente.²⁷ Los niveles elevados de leucocitos circulantes dependen principalmente de la extensión y la severidad de la enfermedad periodontal. La terapia periodontal puede producir la reducción del número de leucocitos periféricos,²⁸ los PMNs son los principales leucocitos que están aumentados, y es posible que estas células sean reclutadas en altos niveles durante episodios de bacteremia y filtración de factores de virulencia bacterianos en enfermedad periodontal.

Anticuerpos Séricos Contra los Periodontopatógenos

En la enfermedad periodontal crónica en que la respuesta inmune adaptativa ha sido activada, la exposición local y sistémica a los periodontopatógenos produce un aumento en los niveles de anticuerpos circulantes contra los antígenos patogénicos. El tratamiento de la enfermedad es seguido por reducción de niveles de esos anticuerpos.

Citoquinas Proinflamatorias Séricas

En sujetos sanos, los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes son muy bajos o no detectables. Sin embargo, en pacientes con periodontitis, muchas citoquinas pueden “vertirse” en el torrente sanguíneo y aumentar su concentración en plasma. De los mediadores proinflamatorios estudiados, solamente se han mostrado niveles de IL-6 elevados en

el suero de forma consistente. Este aumento se relaciona con la extensión y severidad de la inflamación en los tejidos periodontales.²⁹

Sin embargo, se han publicado reportes controversiales sobre el impacto de la terapia periodontal en los niveles de IL-6 sugiriendo la necesidad de futura investigación a propósito. Finalmente, la mayoría de los estudios sobre los niveles séricos de IL-1 y TNF- α entre pacientes sanos y con periodontitis fallan en reportar cualquier diferencia, y en la mayoría de los casos los niveles de citoquinas no fueron medibles.³⁰

Proteínas de Fase Aguda

Los niveles de muchos reactantes de fase aguda, como la PCR, el fibrinógeno, la LBP y el CD14 soluble han sido estudiados y se ha visto que están elevados en pacientes con enfermedad periodontal. Sin embargo, las proteínas de fase aguda que han recibido más atención y son marcadores consistentes de la inflamación sistémica en la enfermedad periodontal son la PCR y el fibrinógeno. Un gran número de estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han revelado asociación positiva entre la enfermedad periodontal y los niveles de PCR circulante; adicionalmente, un meta-análisis reciente, limitado a estudios en humanos, ha confirmado que la PCR plasmática está elevada en pacientes con periodontitis comparada con la de los individuos sanos.³¹ Más aún, este incremento fue proporcional a la extensión y severidad de la enfermedad. Muchos estudios reportan una disminución de la PCR plasmática después de la intervención periodontal, aunque hay escasa evidencia de que la terapia periodontal disminuya los niveles de esta proteína. Finalmente, en muchos estudios, también se ha encontrado que los niveles de fibrinógeno están elevados en pacientes con periodontitis comparados con pacientes sanos.³² Sin embargo, a la fecha no hay evidencia disponible para soportar que la terapia periodontal realmente reduzca la cantidad de fibrinógeno circulante.

Posible Papel de la Inflamación Sistémica en Diferentes Desórdenes

Durante los finales del siglo XIX y comienzos del XX, la teoría de la “infección focal” dominó

el mundo médico.³³ Esta teoría sostenía que los focos de sepsis eran responsables de la iniciación y progresión de cantidad de enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis, úlceras pépticas, y apendicitis. Como resultado, exodoncias terapéuticas de boca completa se tomaron comunes en la práctica odontológica. Sin embargo, muchos dientes fueron extraídos sin evidencia de infección. Cuando finalmente se estableció que no había beneficio terapéutico, la teoría fue finalmente desacreditada y la práctica abandonada. Durante las dos últimas décadas del siglo XX – en la medida en que nuestra comprensión de la relación de la enfermedad periodontal con la inflamación sistémica fue aumentando, resurgió la idea de que la infección periodontal puede afectar la progresión de los desórdenes sistémicos como la enfermedad cardiovascular, complicaciones adversas del embarazo, diabetes mellitus, y otras enfermedades re-emergentes.

En esta posible asociación, la inflamación sistémica parece jugar un papel determinante. Específicamente, por un lado, la enfermedad periodontal puede inducir la inflamación sistémica, y por otro, hay evidencia creciente que sugiere que los niveles elevados de marcadores de inflamación sistémica están asociados con un riesgo incrementado para las enfermedades sistémicas.

Enfermedad Cardiovascular (ECV)

Actualmente hay abundante evidencia clínica que muestra que muchos biomarcadores de la inflamación están elevados mucho antes del primer evento de infarto de miocardio (IM) o ataque trombotico, y que estos mismos biomarcadores son altamente predictivos del IM recurrente, de derrame recurrente, y de muerte por ECV.²

Más aún, los estudios han demostrado que los niveles séricos de IL-6 estuvieron significativamente elevados en sujetos que subsecuentemente experimentaron un IM, comparados con controles equiparados para edad.³⁴

Similarmente, los niveles plasmáticos de la selectina P soluble, el CD40L soluble, y la citoquina I inhibitoria del macrófago, aumentaron significativamente en sujetos sanos que desarrollaron subsecuentemente eventos de ECV comparados con los controles comparables.³⁵

También se han asociado concentraciones plasmáticas elevadas de TNF- α con ECV, y específicamente con IM recurrente no fatal u otros eventos cardiovasculares. Más aún, los niveles de TNF- α estaban persistentemente elevados ente los pacientes post infarto del miocardio con riesgo aumentado para eventos coronarios recurrentes. Al lado de estas citoquinas proinflamatorias, muchos reactantes de fase aguda han sido también asociados con ECV. Uno de los factores con mayor evidencia, un biomarcador, para predecir los eventos de la ECV es la PCR (específicamente, PCR ultrasensible, PCR-US).

Cuando se mide en sangre, la PCR-US, ha sido probada como un predictor independiente consistente de futuro IM y evento cerebro vascular entre hombres aparentemente sanos asintomáticos. También, el riesgo relativo para el primer IM y para infarto cerebral isquémico aumentó significativamente con cada cuartil aumentado de las concentraciones iniciales de PCR.³⁶ Como se describió previamente, la PCR puede contribuir a la iniciación y el desarrollo de lesiones aterotrombóticas no solamente regulando la expresión de citoquinas proinflamatorias, sino también midiendo la proliferación y activación de células de músculo liso vascular (CMLV) y activando el sistema procoagulante. Esta última propiedad puede ser potenciada por otra proteína de fase aguda, el fibrinógeno, que se encuentra a menudo en pacientes con (ECV).

Resultados Adversos del Embarazo

La inflamación sistémica también ha sido implicada en resultados adversos del embarazo, ya que las concentraciones elevadas de PCR en el embarazo temprano están asociadas con riesgo aumentado de parto pretérmino y parto muy pretérmino.

Diabetes Mellitus

Finalmente, la inflamación sistémica ha sido asociada con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Estudios recientes sugieren que en la diabetes tipo 1, los niveles de marcadores sistémicos de inflamación, como PCR, no difieren entre individuos sanos y sujetos para quienes la diabetes tipo 1 ha

sido recién diagnosticada. Sin embargo, los niveles de PCR circulante son significativamente altos en individuos con diabetes de mucho tiempo.³⁷ También se cree que los procesos inflamatorios pueden tener efecto pronunciado en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes tipo I. Así, los niveles elevados de PCR plasmática y de las moléculas de adhesión celular vascular 1 (MACV-1), se han encontrado en pacientes con enfermedad microvascular comparada con aquellos sin enfermedad.

En Diabetes tipo 2, los procesos inflamatorios están más estrechamente asociados con el desarrollo de la enfermedad. Se han hallado marcadores sistémicos de la inflamación aumentados en individuos sanos quienes desarrollan diabetes tipo 2 tarde en sus vidas. Entre los indios Pima, una población con una alta prevalencia de diabetes tipo 2, sujetos con conteos de células blancas sanguíneas dentro del más alto tercil tendieron a desarrollar diabetes tipo 2 por un periodo de 20 años comparados con aquellos en el más bajo tercil. Más aún, en otros dos estudios, los individuos sanos demostraron niveles de PCR e IL-6 séricos dentro de los más altos cuartiles y parecían desarrollar más diabetes tipo 2 en los siguientes cuatro a siete años comparados con los sujetos en el cuartil más bajo.⁴ Resultados similares fueron encontrados con los niveles aumentados de otra proteína de fase aguda, la IAP-1.

La resistencia a la insulina, que está asociada con diabetes tipo 2, y usualmente procede al desarrollo de la diabetes franca, puede también estar afectada por la inflamación sistémica pre-existente ya que muchas proteínas de fase aguda y proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-6, MCP-1, IAP-1 y AAS se asocian con la inducción de la resistencia a la insulina.³⁸

Resumen de la Parte II

Basados en la evidencia disponible, es posible que la inflamación sistémica pueda realmente ser el vínculo que asocie la enfermedad periodontal con otras enfermedades sistémicas. Detalles de los

mecanismos plausibles biológicos que pueden asociar la enfermedad periodontal con varias enfermedades sistémicas serán analizados en otros capítulos de este libro.

PARTE III. RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN LA PERIODONTITIS Y OTRAS ENFERMEDADES SITÉMICAS.

Se ha pensado que la inflamación juega un papel central en la progresión de la enfermedad periodontal y de cierto número de enfermedades sistémicas. Experimentos en modelos animales y en humanos han mostrado que la destrucción periodontal está mediada principalmente por la respuesta inflamatoria, siendo necesariamente los patógenos periodontales el factor etiológico.^{20,39,40} Los polimorfismos genéticos y otros factores pueden también ser responsables de un “fenotipo hiperinflamatorio” que puede afectar posteriormente la susceptibilidad del huésped a la enfermedad periodontal y a la destrucción tisular. Actualmente se cree que en enfermedad periodontal crónica, la destrucción no solo sigue un patrón lineal con el tiempo sino que ocurre en “explosiones aleatorias” con periodos de remisión y exacerbación. Sin embargo, las razones detrás de esta progresión aleatoria se hacen aún más enigmáticas considerando que no siempre es clara la vía en la que una inflamación crónica de la encía puede permanecer como gingivitis en algunos pacientes o progresar a periodontitis en otros. Independiente de la naturaleza de la progresión de la enfermedad periodontal, la perpetuación del proceso inflamatorio en la encía puede conducir a una respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado, que a su vez contribuye a la progresión de las enfermedades sistémicas.

El Proceso de la Resolución Inflamatoria

Los eventos típicos durante la inflamación son la acumulación de leucocitos en el área infectada y la fagocitosis de la bacteria y/o de los factores de virulencia. Como parte del proceso inflamatorio, la activación de la fosfolipasa lisosomal del neutrófilo libera ácido araquidónico libre de los fosfolípidos de la membrana.

Una vez el ácido araquidónico está disponible, pueden iniciarse dos vías diferentes: (a) la ciclooxigenasa (COX) que conduce a la producción de prostaglandinas (p.e. PGE₂), y (b) la lipoxigenasa (LO) que conduce a la producción de una serie de ácidos de hidroxilo caracterizados por los productos 5-LO, y los leucotrienos (p.e.,LTB₄). Hay tres tipos de células específicas para las LOs; la 5-LO de células mieloides; la 12-LO de las plaquetas, y la 15-LO de las células epiteliales y endoteliales. La PGE₂ es un potente activador de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos, y con otros eicosanoides media la inflamación y la destrucción del tejido periodontal. La LTB₄ atrae los neutrófilos, estimula la liberación de las enzimas de los neutrófilos asociadas a gránulos, y contribuye a los procesos proinflamatorios y al daño tisular posterior.

Regresando a la Homeostasis

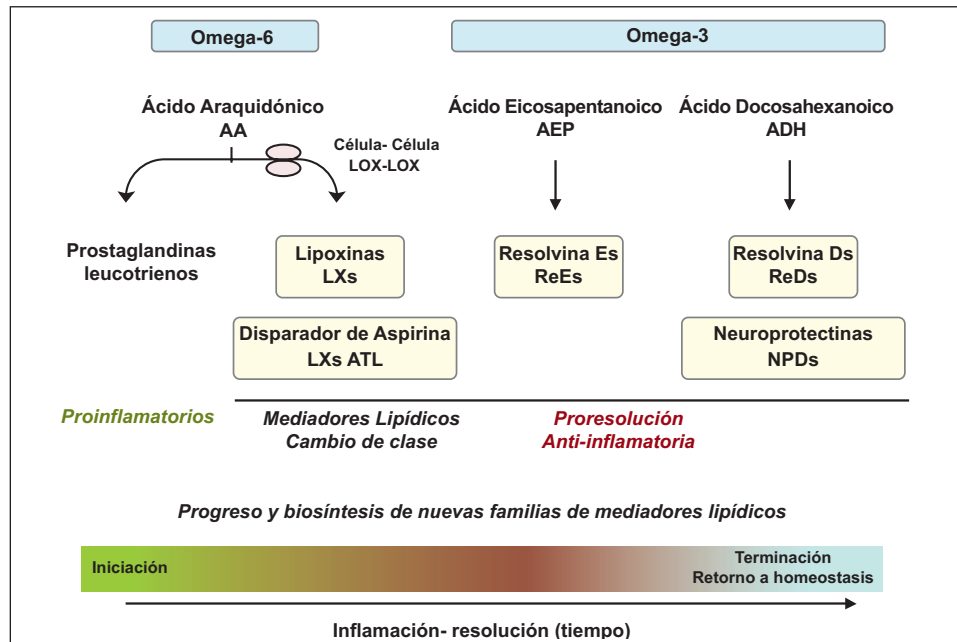
Una vez la bacteria ha sido removida por fagocitosis, ocurre la resolución de la inflamación con la reducción o remoción de los leucocitos y restos de los sitios inflamados con retorno a la homeostasis.⁵ Hasta hace poco, la resolución de la inflamación fue considerada un proceso pasivo en el que la falta de estímulo bacteriano disminuía la producción de los mediadores inflamatorios, lo que a su vez reducía la respuesta inflamatoria, por lo tanto se retornaba a la función normal. Nueva información sugiere que la resolución de la inflamación es un proceso bioquímico y metabólico activo que se inicia por una clase recientemente identificada de receptores agonistas que emergen temporalmente a medida que la lesión inflamatoria madura.⁵ Aunque las prostaglandinas y los leucotrienos segregados por los neutrófilos tienen propiedades proinflamatorias, cuando se da la inflamación, las mismas prostaglandinas (PGE₂ y PGD₂) pueden promover la expresión del gen 15-LO, causando a un cambio en la expresión de enzimas biosintéticas por neutrófilos infiltrados (figura 2). La unión de la lipoxina A4 a los neutrófilos produce un

cambio fenotípico, deteniendo toda actividad proinflamatoria de los neutrófilos y causando la apoptosis. Como resultado, ellos paran de secretar el quimio-atrayente LTB₄, y muchas vías celulares son activadas, produciendo, a nivel local, otros antiinflamatorios de acción dual y mediadores de pro-resolución lipídica, incluyendo las resolvinas y las protectinas.

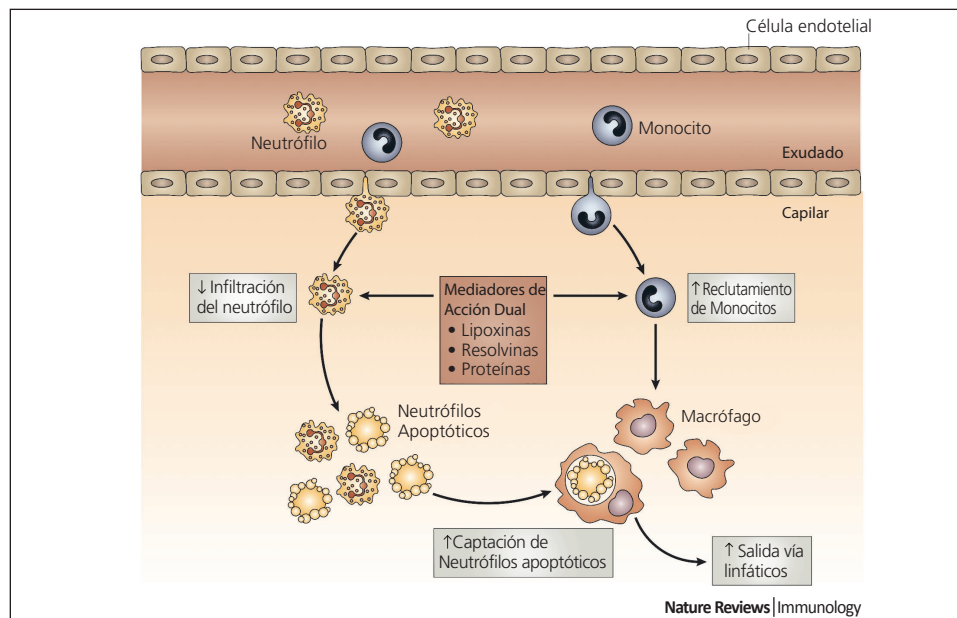
Mecanismos de Resolución de la Inflamación

Las resolvinas y las protectinas proporcionan señales potentes que orquestan y aceleran mecanismos que promueven la resolución de la inflamación y la homeostasis. Especialmente como se representa en la figura 3 los mediadores de pro-resolución paran la infiltración de neutrófilos e inducen a los neutrófilos a la apoptosis mientras que al mismo tiempo atraen a los monocitos a la lesión.⁴¹ Los monocitos/macrófagos estimulados por la lipoxina obtienen un fenotipo no flogístico, que conduce a la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos y potencia la limpieza mucosal de las bacterias sin secreción concomitante de mediadores pro-inflamatorios que pudieran contribuir al daño tisular.⁴² Más aún, moléculas lipídicas de pro-resolución aumentan el éxito de la fagocitosis desde el sitio inflamado a través de los vasos linfáticos. Finalmente, algunas de esas moléculas pueden también estimular la captación y disolución de citoquinas locales por neutrófilos apoptóticos.

Después de que los neutrófilos y los restos son removidos, la homeostasis regresa y los mecanismos de reparación son iniciados; las lipoxinas son anti-fibróticas y permiten una completa cicatrización del tejido sin cicatrices. Por lo tanto, se puede argumentar que la persistencia de una enfermedad inflamatoria, como la enfermedad periodontal, puede ser causada por demasiadas señales proinflamatorias o no suficientes señales pro-resolutorias. En otras palabras, un “fenotipo hiperinflamatorio” debido a un pasado genético particular del huésped, puede resultar en una sobre-secreción de mediadores inflamatorios en respuesta a los estímulos bacterianos, los que a su vez contribuyen a la susceptibilidad a

Figura 2. Progresión y Biosíntesis de los Mediadores Lipídicos durante la Resolución de la Inflamación

Los mediadores químicos involucrados en la iniciación de la inflamación aguda, como las prostaglandinas (PGs) y los leucotrienos (LTS), inducen un "cambio de clase" hacia los mediadores lipídicos pro-resolutorios. Los mediadores pro-resolutorios incluyen ω -6PUFAs, LXs derivados de AA, ATLs, ω -3PUFA RvEs derivados de EPA, RvDs derivado del ácido docosahexaenoico (DHA), y protectinas (PDs) (o neuroprotectinas en los tejidos nerviosos). Reimpreso con permiso de Wiley-Blackwell: Br J Pharmacol 2008;153(Suppl)S200-S215

Figura 3. Acciones duales antiinflamatorias y de Pro-Resolución de Lipoxinas, Resolvinas y Protectinas específicas.

Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Immunol 2008;8:349-361.⁵

la enfermedad periodontal, o a fallas en las vías de resolución. A medida que se mantienen los niveles altos de citoquinas inflamatorias, la destrucción de los tejidos continúa y la inflamación persiste. Si las señales de pro-resolución son débiles, los neutrófilos no son removidos y los monocitos/macrófagos mantienen un fenotipo flogístico. Este resulta en posterior producción de citoquinas inflamatorias y perpetuación de los estados inflamatorios.

Nuevos Paradigmas de Tratamiento

Es razonable sugerir que el conocimiento y la capacidad de manipular la resolución de la inflamación pueden proporcionar un nuevo paradigma de tratamiento para las enfermedades inflamatorias, locales y sistémicas. Aunque los datos en humanos no están todavía disponibles, hay literatura creciente y prometedora desde los trabajos *in vitro* y los modelos animales que soportan las acciones benéficas y los agonistas de resolución tanto en enfermedad periodontal como en otras enfermedades sistémicas.⁵

El Papel de los Mediadores de Pro-Resolución

Los ejemplos de las acciones de los mediadores de pro-resolución terapéutica en la enfermedad periodontal incluyen sobre-expresión de la lipoxina A_4 en conejos transgénicos, protectora contra la periodontitis y la aterosclerosis.⁴³ En otro estudio el tratamiento tópico con las resolvinas (ω 3 agonistas de resolución derivados de los ácidos grasos, *vide infra*) previnieron más del 95% de la destrucción ósea alveolar en conejos. Más aún, los análisis histológicos revelaron pocos, si alguno, neutrófilos en el tejido y poco daño tisular. Al mismo tiempo, los números de osteoclastos estuvieron reducidos. Además, el tratamiento de la periodontitis con resolvinas reversó sistemáticamente el aumento observado en niveles de PCR e IL-1 β . Finalmente, en la enfermedad periodontal establecida, las resolvinas previnieron ulterior destrucción tisular, y tanto los tejidos gingivales como óseos que se habían perdido durante la enfermedad, se regeneraron.⁴⁴

Se ha mostrado en modelos animales que las resolvinas, las lipoxinas, y las protectinas tienen

impactos benéficos en muchas otras enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, las lipoxinas detienen el reclutamiento de neutrófilos y promueven la remoción linfática de fagocitos en la peritonitis.⁴² También en fibrosis quística, las lipoxinas disminuyen la inflamación por neutrófilos, la carga bacteriana pulmonar y la severidad de la enfermedad.⁴⁵ Las resolvinas en un modelo de colitis en ratones disminuyeron el reclutamiento de neutrófilos y la expresión génica proinflamatoria, mejoró la supervivencia y se redujo la pérdida de peso.⁴⁶ Adicionalmente, las resolvinas protegieron contra la neo-vascularización en la retinopatía.⁴⁷ Finalmente, en un modelo de asma, las protectinas protegieron contra el daño pulmonar, la inflamación de vías aéreas, y la hiper-reatividad bronquial.⁴⁸ La tabla 2 muestra el impacto de las lipoxinas, resolvinas, y protectinas en diferentes modelos de enfermedad inflamatoria.

Es concebible que el uso de los mediadores de pro-resolución en el manejo periodontal y otras enfermedades inflamatorias pueda también ser benéfico en humanos. El debridamiento mecánico, que apunta a la reducción de la carga bacteriana en la bolsa gingival, puede ayudar al huésped/paciente a eliminar la infección. Adicionalmente, es posible que el uso de mediadores pro-resolutivos localmente aplicados pueda prevenir futuro daño tisular, potenciar la resolución de la inflamación que puede conducir a una encía sana) e idealmente resultar en regeneración del tejido periodontal más que en cicatrización y reparación. Más aún, la resolución de la inflamación en el nivel gingival puede minimizar la inflamación sistémica inducida por la enfermedad periodontal, por lo tanto atenuar los posibles efectos negativos de la enfermedad periodontal en las enfermedades sistémicas

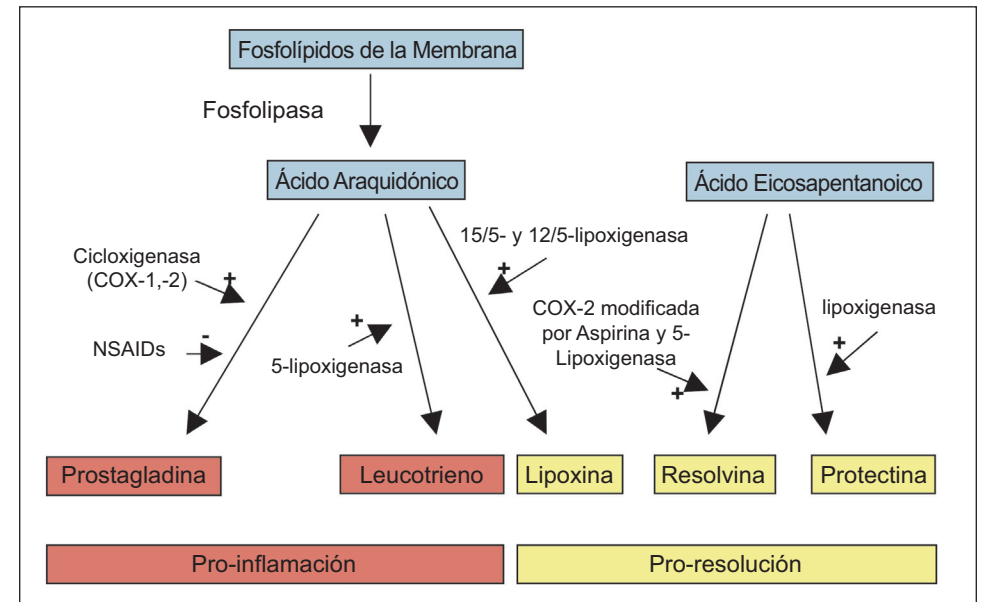
Orígenes de los Mediadores de Pro-Resolución

Para manipular la resolución de la inflamación más efectivamente, es imperativo entender el origen biológico de los mediadores de pro-resolución. Las lipoxinas (p.e. lipoxina A_4) se derivan del ácido araquidónico después de la activación de la vía de del 12-/5-LO o del 15-/5-LO. Las resolvinas y las protectinas son biosintetizadas de los ácidos grasos omega 3 esenciales

Tabla 2. Impacto de las Lipoxinas, Resolvinas, y Protectinas en diferentes modelos de enfermedad Inflamatoria

Modelo de enfermedad	Especies	Acción(es)
Lipoxina A4/ATL		
Periodontitis	Conejos	-Reduce infiltración de neutrófilos -Previene pérdida de tejido conectivo y de hueso
Peritonitis	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos y remoción linfática de fagocitos
Bolsa de aire dorsal	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos
Inflamación dérmica	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos y filtración vascular
Colitis	Ratón	-Atenúa expresión genética pro-inflamatoria -Reduce severidad de la colitis -Inhibe pérdida de peso, inflamación y disfunción pulmonar
Asma	Ratón	-Inhibe hiper-reactividad de vías aéreas e inflamación pulmonar
Fibrosis quística	Ratón	Disminuye inflamación neutrofílica, carga bacteriana pulmonar, severidad de la enfermedad
Injuria por isquemia y re-perfusión	Ratón	-Atenúa injuria pulmonar por isquemia y re-perfusión de extremidades posteriores -Causa desinserción de leucocitos adherentes en injuria mesentérica por isquemia-re-perfusión
Desórdenes de córnea	Ratón	-Acelera re-epitelialización de la córnea -Limita secuelas de injuria térmica (como neovascularización y opacidad)
Angiogenesis	Ratón	-Promueve defensa del huésped
Transplante de médula ósea	Ratón	Reduce fenotipo angiogénico; proliferación y migración de células endoteliales
Glomerulonefritis	Ratón	Protege contra enfermedades del huésped inducidas por injertos de médula ósea
Hiperalgnesia	Ratón	-Reduce rodamiento y adherencia de leucocitos
Pleuritis	Ratón	-Disminuye reclutamiento de neutrófilos -Prolonga latencia de retiro de la pata y reduce índices de hiperalgnesia -Reduce edema de la pata
Pleuritis	Rata	Acorta la duración del exudado pleural
Pleuritis	Rata	Acorta la duración del exudado pleural
Resolvina E1		
Periodontitis	Conejo	-Reduce infiltración de neutrófilos -Previene pérdida de tejido conectivo y óseo -Promueve cicatrización de los tejidos enfermos
Peritonitis	Ratón	-Regenera tejidos blandos y hueso perdidos -Detiene reclutamiento de neutrófilos -Regula producción de quimioquinas y/o citoquinas
Bolsa de aire dorsal	Ratón	-Promueve remoción linfática de fagocitos
Retinopatía	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos
Colitis	Ratón	Protege contra neovascularización
Colitis	Ratón	-Disminuye reclutamiento de neutrófilos y expresión genética pro-inflamatoria -Mejora supervivencia -Reduce pérdida de peso
Resolvina D1		
Peritonitis	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos
Bolsa de aire en piel dorsal	Ratón	Detiene reclutamiento de neutrófilos
Injuria renal por isquemia-re-perfusión	Ratón	-Protege de daño renal y pérdida de función por isquemia-re-perfusión -Regula macrófagos
Retinopatía	Ratón	Protege contra neovascularización
Protectina D1		
Peritonitis	Ratón	-Inhibe reclutamiento de neutrófilos -Regula producción de quimioquinas y/o citoquinas -Promueve remoción linfática de fagocitos -Regula migración de células T
Asma	Ratón	Protege de daño pulmonar, inflamación e hiper-reactividad de vías aéreas
Asma	Humano	Protectina D1 generada en humanos, parece estar disminuida en asmáticos
Injuria renal por isquemia-re-perfusión	Ratón	-Protege de daño renal y pérdida de función por isquemia-re-perfusión -Regula función de macrófagos
Retinopatía	Ratón	Protege contra neovascularización
Derrame isquémico	Rata	-Detiene infiltración leucocitaria
Enfermedad de Alzheimer	Humano	-Inhibe inducción de factor nuclear-KB y ciclooxigenasa 2 -Disminuye producción de D1 protectora en Enfermedad de Alzheimer en humanos

Figura 4. Ilustración esquemática de las vías pro-inflamatorias y de pro-resolución mediadas por Lípidos



poliinsaturados ($\omega 3$ PUFAs), así como el ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El EPA y el DHA pueden ser metabolizados por las vías de la COX-2 modificadas por la aspirina para formar resolvinas, mientras que el DHA puede ser convertido a protectinas por la vía mediada por la LO (figura 4). Otro aspecto de las estrategias antiinflamatorias actuales es el descubrimiento de que la disrupción de biosíntesis de estos mediadores pro-resolutorios ya sea por los inhibidores de la COX-2 o de la LO pueden conducir a un fenotipo de “déficit de resolución”, que se caracteriza por la incapacidad en la remoción de fagocitos, destrucción demorada e inflamación prolongada. Esto puede explicar por qué varios agentes antiinflamatorios, como los inhibidores selectivos de la COX-2 y ciertos inhibidores la LO, han mostrado perjudicar la resolución de la inflamación y llevar a complicaciones inflamatorias sistémicas.

Resumen de la Parte III

Teóricamente, combinar mediadores de pro-resolución y agentes anti-inflamatorios tales como aspirina y estatinas – agentes que

disminuyen la extensión de la inflamación sin interferir con los procesos de pro-resolución endógenos- puede ser una estrategia útil para controlar la inflamación excesiva y restaurar la homeostasis. Se necesita más investigación para obtener información sólida en la eficacia y seguridad de estas intervenciones en humanos. Sin embargo, es posible que en el futuro podamos esperar que nuevas estrategias de tratamiento estén disponibles para el tratamiento de la enfermedad periodontal y sus complicaciones sistémicas.

Lecturas Complementarias

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8(5):349–61.

Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005;32 (Suppl 6):57–71.

Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76(Suppl 11):2106–2115.

Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79 (Suppl 8):1544–1551.

REFERENCIAS

1. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177–187.
2. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79:1544–1551.
3. Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem* 2007;40:330–335.
4. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334.
5. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and proresolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:349–361.
6. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000 2006;42:80–87.
7. Haffajee AD, Cugini MA, Tanner A, Pollack RP, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998;25:346–353.
8. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: How bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):57–71.
9. Sandros J, Papapanou PN, Nannmark U, Dahlén G. Porphyromonas gingivalis invades human pocket epithelium in vitro. *J Periodontal Res* 1994;29:62–69.
10. Takada H, Mihara J, Morisaki I, Hamada S. Induction of interleukin-1 and -6 in human gingival fibroblast cultures stimulated with Bacteroides lipopolysaccharides. *Infect Immun* 1991;59:295–301.
11. Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 2002;109:1351–1359.
12. Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, Dietsch M, Page RC, Aruffo A. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. *Infect Immun* 1995;63:1311–1317.
13. Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980;303:27–34.
14. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235–249.
15. Kinane DF, Karim SN, Garioch JJ, al Badri AT, Moughal N, Goudie RB. Heterogeneity and selective localisation of T cell clones in human skin and gingival mucosa. *J Periodontal Res* 1993;28:497–499.
16. Kawai T, Paster BJ, Komatsuzawa H, Ernst CW, Goncalves RB, Sasaki H, Ouhara K, Stashenko PP, Sugai M, Taubman MA. Cross-reactive adaptive immune response to oral commensal bacteria results in an induction of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)-dependent periodontal bone resorption in a mouse model. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:208–215.
17. Tanner AC, Kent R Jr, Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST, Murray LA, Van Dyke TE. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol* 2007;34:917–930.
18. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005;32:708–713.
19. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547–558.
20. Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun* 2003;71:6012–6018.
21. Thoden van Velzen SK, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and systemic disease: A reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol* 1984;11:209–220.
22. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245–1249.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
24. Casey R, Newcombe J, McFadden J, Bodman-Smith KB. The acute-phase reactant C-reactive protein binds to phosphorylcholine-expressing Neisseria meningitidis and increases uptake by human phagocytes. *Infect Immun* 2008;76:1298–1304.
25. Nakakuki T, Ito M, Iwasaki H, Kureishi Y, Okamoto R, Moriki N, Kongo M, Kato S, Yamada N, Isaka N, Nakano T. Rho/Rho-kinase pathway contributes to C-reactive protein-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2088–2093.
26. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. *Immunobiology. The immune system in health and disease.* 5th Edition. Garland Publishing, New York; 2001:44.
27. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76:2106–2115.
28. Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29:201–206.
29. Mengel R, Bacher M, Flores-De-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1beta, interleukin 6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol* 2002;29:1012–1022.
30. Meyle J. Neutrophil chemotaxis and serum concentration of tumor-necrosis-factor-alpha (TNF- α). *J Periodontal Res* 1993;28(Pt 2):491–493.
31. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277–290.
32. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993;38:73–74.
33. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841–850.
34. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factoralpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149–2153.
35. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491–495.
36. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979.
37. Treszl A, Szereday L, Doria A, King GL, Orban T. Elevated C-reactive protein levels do not correspond to autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2769–2770.
38. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–1801.
39. Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarci A, Behbehani B, Colgan SP, Stahl GL, Merched A, Petasis NA, Chan L, Van Dyke TE. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 2003;171:6856–6865.
40. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Reddy MS, Johnson HG, Hall CM, Goldhaber P. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *J Periodontal Res* 1988;23:166–169.
41. Ariel A, Fredman G, Sun YP, Kantarci A, Van Dyke TE, Luster AD, Serhan CN. Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nat Immunol* 2006;7:1209–1216.
42. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammationresolution programmes. *Nature* 2007;447:869–874.
43. Shen J, Herderick E, Cornhill JF, Zsigmond E, Kim HS, Kühn H, Guevara NV, Chan L. Macrophage-mediated 15-lipoxygenase expression protects against atherosclerosis development. *J Clin Invest* 1996;98:2201–2208.
44. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan CN, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006;20:401–403.
45. Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R, Yang R, Uddin J, Guggino WB, Atabani SF, Belkaid Y, Xu Y, Whitsett JA, Accurso FJ, Wills-Karp M, Petasis NA. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004;5:388–392.
46. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A, Serhan CN, Kang JX. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:11276–11281.
47. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868–873.
48. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E. Severe Asthma Research Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:824–830.

Noel M. Claffey, Ioannis N. Polyzois, Ray C. Williams

INTRODUCCIÓN

Durante la década pasada, se destacó en varios reportes la posible asociación entre la salud oral y la salud sistémica. El foco de atención ha sido principalmente la periodontitis y su impacto en ciertas condiciones. La periodontitis es una enfermedad infecciosa asociada con bacterias predominantemente gram-negativas, y actualmente se reconoce que para la iniciación y progresión de esta enfermedad, se requiere también un huésped susceptible. También está bien documentado que ciertas condiciones sistémicas pueden modificar la susceptibilidad del huésped favoreciendo la periodontitis, pero es sólo recientemente que la evidencia ha explorado la posibilidad de una relación de doble vía. Específicamente, la periodontitis ha sido implicada como un factor de riesgo potencial para las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias, la diabetes mellitus, el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, y la enfermedad renal.

El interés por la relación de la salud oral/enfermedad periodontal con la salud general no es nueva, aunque existe un resurgimiento del antiguo y desacreditado concepto de infección focal. La teoría de la infección focal se tornó popular a comienzos del siglo veinte ya que explicaba un número de condiciones para las cuales no había justificación científica en ese momento. Esta teoría cayó eventualmente en descrédito por falta de evidencia científica.

Este capítulo examina la historia de la hipótesis de que los micro-organismos se trasladan desde la fuente del foco hacia un sitio distante sistémico, y luego, paso a paso, revisa los conceptos que han evolucionado a través de los años sobre la relación oral-sistémica.

CIVILIZACIONES ANTIGUAS Y LA EDAD MEDIA

A través de la historia registrada, se han propuesto muchas teorías para explicar la enfermedad humana. Una parte del cuerpo que ha sido repetidamente implicada en el origen de las enfermedades humanas es la cavidad oral. Escritos tan antiguos como los de los antiguos egipcios (2100 AC) mencionan el dolor dental asociado con las enfermedades del sistema reproductivo de las mujeres.¹ En Asiria, el médico del rey Ashurbanipal (669-626 AC) escribió acerca de los problemas de su rey: “Los dolores en su cabeza, brazos, y pies son causados por sus dientes y estos deben ser removidos”² En la antigua Grecia, Hipócrates (400 AC) registró dos casos en los cuales la erradicación de las infecciones de la boca parecían aliviar a los pacientes de problemas reumáticos de las articulaciones.³ Aristóteles, quizás el primer anatomista dental –especialmente desde el punto de vista de la anatomía comparativa– afirmó que “aquellas personas que tenían más dientes eran los que más vivían”.⁴ En su libro, *En Higiene*, el médico romano Galeno (166-201 AC) enfatizó la interrelación entre la cavidad oral y otras enfermedades.⁵

Desde el final del imperio romano hasta la edad media, todas las ciencias estuvieron en receso, y de no haber sido por los árabes (quienes tuvieron acceso al aprendizaje y a la ciencia contenida en los manuscritos griegos traídos a su país por exiliados nestorianos de Bizancio y los griegos que se establecieron en el sur de Italia), el grueso de la ciencia y los conocimientos acumulados a la fecha se hubieran perdido.⁴ El siguiente avance notable en odontología probablemente ocurrió en Italia hacia 1400 cuando un médico llamado Giovanni d'Arcoi empezó a llenar dientes cariados con hojas de oro; un paso admirablemente progresivo para la

época. Éste se acreditó posteriormente estableciendo este procedimiento para casos de severo dolor dental, cuya intervención temprana era aconsejable ya que “estos dolores violentos, son seguidos por síncope o epilepsia, por la injuria comunicada hacia el corazón o el cerebro.”⁶

En 1548, Ryff escribió una monografía que trataba exclusivamente de aflicciones dentales. En su panfleto titulado *Instrucciones útiles sobre la forma para mantener saludables, fortalecer y revigorizar los ojos y la vista. Con instrucciones posteriores sobre la forma de mantener la boca fresca, los dientes limpios y las encías firmes*, él escribió, “los ojos y los dientes tienen una extraordinaria afinidad o relación recíproca, por la que se comunican fácilmente entre sí sus defectos y enfermedades, de modo que una no puede estar perfectamente sana sin que la otra lo esté también.”⁵

En 1768, Berdmore en *Un tratado de los desórdenes y las deformidades de los dientes y las encías*, describió la relación entre los dientes y el cuerpo entero como aquella responsable de los más “agudos dolores y peligrosas inflamaciones, y algunas veces profundos abscesos con destrucción de las partes vecinas, y afección de todo el sistema por simpatía, o por infección de la sangre con materia corrupta.”⁷

En 1818, uno de los más famosos médicos en América, Benjamin Rush, reportó el curso de una enfermedad en la que una mujer que había sufrido de reumatismo de larga data tuvo una extracción de un diente que le dolía y “ella se recuperó tan solo en pocos días.”⁷

Todas estas afirmaciones en el curso de la historia fueron hechas sin suficiente soporte de evidencia, sólo eran creencias del momento. Estas conclusiones fueron obtenidas usualmente por observaciones repetidas de un número de pacientes con síntomas y resultados similares. Hoy en día, estas antiguas teorías –especialmente aquellas relacionadas con condiciones orales sistémicas– no pueden ser consideradas sino como trabajos bien intencionados basados en simples observaciones. Sin embargo, es de gran interés observar que históricamente ha existido sospecha o corazonada sobre la existencia de una interrelación entre la

enfermedad oral y las condiciones sistémicas.

SEPSIS ORAL COMO CAUSA DE LA ENFERMEDAD

La importancia de la higiene oral en relación con la bacteriología fue primero detallada por el científico holandés Antonie von Leeuwenhoek en 1683. Sin embargo, fue con los descubrimientos de los finales de 1800 que comenzaron los debates sobre la influencia de la boca en el resto del cuerpo. Una de las principales razones para el interés en el área fueron los avances hechos en el estudio de la microbiología. Los principales contribuyentes a los avances en microbiología incluyen a Pasteur, Lister, y Koch. Koch fue un médico que trabajó como oficial en el Distrito Médico de Wöllstein, una pequeña ciudad en lo que hoy es Alemania. Durante la guerra franco-prusiana, él empezó a estudiar la enfermedad del ántrax, que era altamente prevalente entre los animales de granja en la comunidad. El bacilo del ántrax había sido descubierto antes por Pollande, Royer y Davine. Con una serie de experimentos, Koch demostró que con cultivos puros del bacilo del ántrax se podría causar la enfermedad del mismo nombre. Su trabajo fue publicado en 1876 y la “teoría del germen como causa de la enfermedad” fue presentada al mundo. Pronto, los científicos alrededor del mundo se interesaron en la bacteria y en su papel en la etiología de la enfermedad.

Miller, un odontólogo americano que trabajaba en el Instituto para Enfermedades Infecciosas de Koch, estaba convencido de que las bacterias residentes en la boca podían explicar la mayoría de las enfermedades. En 1880, para soportar esta teoría, publicó un libro con el título “Los microorganismos de la boca humana: las enfermedades locales y generales que son causadas por ellos”. En 1891, publicó un artículo clásico en el *Dental Cosmos Journal*.⁸ El título del artículo fue “la boca humana como foco de infección.” Este artículo se proponía “llamar la atención a varias enfermedades locales y generales que se sabe resultan de la acción de los microorganismos que se han acumulado en la boca y que por varios canales estos o sus productos de desecho pueden lograr entrada a partes

del cuerpo adyacentes o remotas de la boca.” También se proponía “establecer la gran importancia de un completo entendimiento por parte del médico, y no menos del odontólogo, de los gérmenes de la boca como un factor en la producción de la enfermedad.” El artículo fue presentado bajo tres grandes secciones:

- Enfermedades del cuerpo humano atribuidas a la acción de las bacterias de la boca
- Las bacterias patógenicas de la boca
- Medidas profilácticas

Las enfermedades que él sintió que podían ser atribuidas a las bacterias colonizadoras de la boca incluían osteítis, osteomielitis, septicemia, meningitis piógena, disturbios del tracto alimenticio, neumonía, gangrena de los pulmones, angina de Ludwig, enfermedades de los senos maxilares, actinomicosis, noma, difteria, tuberculosis, sífilis y candidiasis. Él describió 149 casos, muchos de los cuales los adjudicó a un origen dental, tales como fistulas que salían al cuello, hombro, brazo, o pecho. Así se desarrolló el concepto de foco de infección, con los organismos de la cavidad oral implicados en enfermedades en el cuerpo distantes de la boca. Aunque él no mandaba remover los dientes como método de erradicación de los focos de infección, si sugirió algunas veces que el “tratamiento y obturación de los conductos radiculares” podrían servir para este propósito. En la opinión de Miller, la acumulación local de organismos que producen enfermedad podría producir “un absceso metastásico donde quiera que exista una disminución de la resistencia”. Más aún, él postuló que los dientes no eran la única fuente de agregación de dichas bacterias, sino que estos focos en otros órganos, como las amígdalas y el útero, podrían estar implicados.^{5,8}

La siguiente figura importante en la historia de la sepsis oral como causa de la enfermedad fue el médico inglés Hunter. Éste asistió a la presentación del artículo de Miller, siendo médico asistente sénior en el hospital de Fiebre de Londres y su atención

ya se había enfocado a la boca como posible fuente de infección. En 1900, escribió un artículo titulado “sepsis oral como causa de la enfermedad”, que fue publicado en el *British Medical Journal*.⁹ Hunter responsabilizaba a la mala higiene oral, junto con la odontología conservadora iatrogénica, como causas de la multitud de enfermedades atribuidas a la infección focal. Él defendía las medidas de antisepsia oral para dientes enfermos o encías inflamadas, la remoción de “muñones”, la ebullición de toda “placa parcial” usada y evitar restauraciones como puentes, que no pudieran ser mantenidos limpios.^{5,9}

En 1900, Godlee describió cómo los signos y síntomas de otras condiciones, como la pleuresía, podrían ser atribuidos a la piorrea alveolar, y cómo todos los signos y síntomas desaparecían después de la remoción cuidadosa de todos los cálculos y de la irrigación regular de las bolsas con una solución de peróxido de hidrógeno.^{5,10} En 1902, Colyer describió la resolución de palpitations irregulares, efectos gástricos y “debilidad general” después del tratamiento de cualquier sepsis oral presente. También sugirió una buena máxima con la que un odontólogo debería trabajar: era “mejor sin dientes que con unos sépticos”^{5,11}

En un artículo publicado por Wilcox en 1903, la enfermedad antral fue presentada como una secuela importante de la sepsis oral.¹² Se creía que la supuración antral prolongada podría llevar a extrema depresión mental, a menudo terminando en tendencias suicidas.^{5,12} Otras relaciones expuestas fueron aquellas entre la sepsis oral y los dolores de cabeza migrañosos, dolor laríngeo y espasmo que puede inducir tos, pérdida de voz, y deterioro general, ceguera, y sordera; Wilcox tenía la hipótesis que todas podrían ser curadas con el tratamiento de la sepsis oral.⁵ A medida que el concepto de sepsis oral se hizo más popular, las teorías fueron avanzando hacia aquellos órganos que eran más susceptibles a diferentes tipos de sepsis oral y cómo el tratamiento de la sepsis oral podía lograr la recuperación de la tonsilitis, la tuberculosis y la diabetes. También se creía que la sepsis oral podía ser transmitida

por el cierre de sobres, el uso de teléfonos contaminados, y en los hombres con barba.

En 1908, Merritt publicó un artículo en el *Dental Cosmos* bajo el título “infección de la boca: la causa de la Enfermedad sistémica.”¹³ En este artículo él afirmó que “hay una disposición general en la parte de las profesiones médicas y odontológicas para subestimar las relaciones que existen entre una boca sucia y muchos desórdenes sistémicos de naturaleza grave”. Él sentía que en muchos casos de malnutrición, la causa era una “boca sucia” y que “nada más grande o mejor le podría pasar a la humanidad que el completo reconocimiento de los peligros de esta infección insidiosa prolífica y virulenta en la boca humana”. También afirmó que “la adopción de prácticas de higiene oral adecuadas resultaría en una mejoría inmediata y marcada de la salud general y en un aumento notable en la duración promedio de la vida humana”

En octubre 3 de 1910, Hunter fue invitado a la Universidad de McGill en Montreal, Canadá para dar el discurso de inauguración del edificio Médico de Strathcona. El título de su discurso fue “el papel de la Sepsis y Antisepsis en Medicina”. En su disertación él culpó a la “sepsis oral” como la causa de una gran cantidad de enfermedades, e hizo un ataque a la odontología conservadora, o como la llamó “odontología séptica”.⁵ Su discurso fue publicado en *The Lancet*, el *Journal médico británico* líder de la época, así como en el *Dental Register*.^{14,15} Hunter es mejor recordado por la siguiente afirmación en el reporte de *The Lancet*: “Probablemente nadie ha tenido más razón que la que yo he tenido para admirar la ingenuidad pura y la habilidad mecánica demostrada por el cirujano dentista. Y nadie ha tenido mayor razón para apreciar las tragedias horribles de las sepsis orales que su desafortunada ingenuidad tan a menudo acarrear. Las obturaciones en oro, las coronas y los puentes, las prótesis fijas, construidas en raíces enfermas forman un verdadero mausoleo de oro sobre una masa de sepsis con la que no hay paralelo en todo el ámbito de la medicina.” Continúa,

“los peores casos de anemia, gastritis, fiebre oscura, disturbios nerviosos desde todo tipo de depresión mental hasta lesiones reales de medula, infecciones reumáticas crónicas, enfermedades renales, todas aquellas, deben su origen, o están gravemente complicadas por la sepsis oral producida por estas trampas de oro sépticas”. “Una y otra vez he señalado la primera aparición de todo el problema al cabo de un mes o dos de su inserción.” Parece que la condena de Hunter a la odontología conservadora se basó principalmente en su mala calidad. Estaba de moda en Londres en esa época imitar la complicada odontología americana. Sin embargo, en muchos casos los resultados fueron de una calidad inferior a la esperada. Algunos dentistas bien respetados en la época, como Edward Cameron Kirk, el editor del *Dental Cosmos*, reconoció los potenciales efectos sistémicos de la sepsis oral, pero sintió que la crítica de Hunter hacia la odontología era poco amable ya que sus observaciones estaban basadas principalmente en los efectos desastrosos de una odontología de muy baja calidad.⁵

En 1911, Billings, decano de medicina en la universidad de Chicago y jefe del equipo de investigación de infección focal en el Rush Medical College y Hospital presbiteriano, reemplazó el término “sepsis oral” por el de “infección focal”. Al poco tiempo lo homenajearon solicitándole dictar la conferencia anual de Lane Memorial en la Universidad de Stanford en 1915. Allí, él definió un foco de infección como un “área circunscrita de tejido infectado con organismos patógenicos” y dijo que el término de infección focal implicaba que: (1) existiera un foco o lesión de infección, (2) la infección fuera de naturaleza bacteriana, y (3) fuera capaz de diseminación, resultando en infección sistémica de otras partes contiguas o no contiguas. Se pensó que los dientes, amígdalas, adenoides, y mastoides, eran la fuentes usuales de bacteremia, y que ciertas bacterias tales como estreptococos y neumococos, tenían afinidades especiales por órganos objetivo como el corazón y los pulmones.^{5,16}

Billings argumentó que la artritis infecciosa crónica estaba asociada a menudo con focos remotos de estreptococos, gonococos, u organismos de tuberculosis, y sugirió la remoción de todos los focos de infección y la higiene oral individual y de la población en general para el alivio y la mejoría en la inmunidad de los pacientes.^{17,18} Uno de los primeros estudios, en 1917, para medir el beneficio clínico de la remoción de la infección focal confirmó sus sugerencias, esta investigación se llevó a cabo como un estudio postal retrospectivo, y el 23 % reportó una cura de su artritis después de la remoción de los focos infecciosos. Un 46% adicional reportó haber experimentado alguna mejoría en sus síntomas.^{5,19}

Uno de los asociados de investigación de Billings fue Rosenow, quien había sido su alumno en el Rush Medical College donde se graduó. El utilizó métodos especiales para el material de cultivo de varios focos de infección. Obtuvo cierta cantidad de bacterias patógenas de los pacientes, incluyendo estreptococos y gonococos y las inyectó en animales.

Evaluó entonces si esos organismos provocaban lesiones similares a las manifestaciones secundarias notadas en los pacientes en que los focos habían sido removidos. Utilizó el término “localización electiva” para anotar que ciertas cepas de bacterias patógenas (principalmente estreptococos) aislados de la cavidad oral de los pacientes, se habían localizado en las articulaciones, válvulas cardíacas, o en otras áreas de los animales.⁵

Médicos como Billings y Rosenow fueron prominentes y convincentes. Más y más artículos fueron publicados y muchos otros médicos, como Barker y Cecil, acogieron el concepto de infección focal. Cecil, mejor conocido por su texto de medicina, reportó en 1933 que “la piedra angular del tratamiento moderno de la artritis reumatoidea es la eliminación de los focos infectados.”²⁰ En un artículo en 1938, citó a Rosenow quien había dicho que “la prevención de la sepsis oral en el futuro, con el propósito de disminuir

la incidencia de las enfermedades sistémicas, debe servir a partir de ahora de precedente en la práctica odontológica para la preservación de los dientes sólo con propósitos cosméticos o mecánicos”²¹ Otros miembros líderes de la comunidad médica, como Mayo, también defendieron la teoría de la infección focal. Este afirmó que “en niños las amígdalas y la boca probablemente llevan el 80% de las enfermedades infecciosas que causan muchos problemas en la vida futura.” El escribió que “los dientes con pulpas pútridas pueden contener estreptococos alfa hemolíticos y aunque ellos no muestren enrojecimiento de la encía, sí puede ser muy peligroso mantenerlos en boca.”³⁻⁵

Lo que siguió en odontología como resultado de la “teoría de la infección focal” fue una ola sin precedentes de exodoncias y de evitar la odontología conservadora.^{5, 22} Todos los dientes endodóntica o periodontalmente involucrados se extraían para evitar un posible foco de infección. Este abordaje fue conocido como el “100 por ciento”. La persona líder para este abordaje radical fue el fisiólogo Fisher. El veía un diente con una obturación radicular como un órgano muerto que necesitaba ser extraído.⁵

A medida que la investigación médica evolucionó en el inicio de los años 30, se comenzó también a evaluar conceptos en una base científica. Fue entonces cuando la fuerte creencia en la teoría de la infección focal empezó a declinar. Lo que provocó este declive fue el trabajo de Holman, que notó que el trabajo de Rosenow estaba metodológicamente contaminado y que su información era inconsistente.^{22,23} Otros anotaron que Rosenow inoculaba animales con tal cantidad de bacterias, que era inevitable que cualquier órgano o articulación se afectara.^{24,25} Grossman, en su libro *Terapia de conductos radiculares* anotó que la técnica de Rosenow “devastó el laboratorio animal tanto que a veces se produjeron lesiones en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo.” El hecho de que el trabajo de Rosenow en modelos animales no pudiera ser reproducido por otros investigadores desacreditó bastante estas teorías.²⁵

Cecil, un gran proponente de la teoría de la infección focal, junto con el resto de la comunidad médica, empezó a re-evaluar este concepto. Él y Angevine publicaron un artículo en 1938 que reportó un estudio de seguimiento a 156 pacientes con artritis reumatoidea a quienes se les había extraído los dientes y/o las amígdalas como causa de focos de infección. Ellos concluyeron que la infección focal crónica era relativamente irrelevante en artritis reumatoidea ya que de los 52 pacientes que tenían dientes extraídos, 47 no se mejoraron y tres empeoraron. En sus propias palabras ellos concluyeron que “la infección focal es un ejemplo espléndido de una teoría médica plausible que está en peligro de ser convertida por sus partidarios entusiastas en el estatus de un hecho aceptado.”²¹

En 1940, Reiman y Havens hicieron una revisión crítica de la teoría de la infección focal en el *Journal of the American Medical Association*.²⁶ Ellos revisaron la literatura en detalle y terminaron el reporte con el siguiente párrafo: “se puede decir, por lo tanto que: (a) La teoría de la infección focal, en el sentido de los términos usados aquí, no ha sido probada (b) los agentes infecciosos involucrados son desconocidos, (c) grandes grupos de personas con amígdalas presentes no están peor que aquellas con las amígdalas operadas (d) pacientes con dientes o amígdalas extraídos a menudo continúan sufriendo de la enfermedad original por la cual les fueron extraídos (e) los efectos benéficos pueden ser a veces atribuidos a los procedimientos quirúrgicos solos (f) las medidas son a menudo compensadas por los efectos dañinos o por ningún efecto en absoluto, y (g) muchos focos sugestivos de infección cicatrizan después de recobrar de la enfermedad sistémica, o cuando la salud general se mejora con medidas higiénicas y dietarias.”

En 1951, una revisión de Williams y Burket²⁷ concluyó lo siguiente: “No hay una buena evidencia científica para soportar la teoría de que la remoción de estos dientes infectados alivien o curen la artritis, la enfermedad cardíaca reumática, y otros desórdenes de riñón, ojo, u otros desórdenes”. La revisión

fuertemente defendida por Reiman y Havens, así como la nueva evidencia abrumadora, llevó a la “era de la infección focal” a su fin.²⁶ Un editorial del *Journal of the American Medical Association* en 1952²⁸ afirmó que esto pasaba debido a que “muchos pacientes con enfermedades presumiblemente causadas por focos de infección no se habían aliviado de sus síntomas con la remoción de los focos. Muchos pacientes con estas mismas enfermedades sistémicas no tienen focos evidentes de infección, igualmente los focos de infección, son de acuerdo con los estudios estadísticos, tan comunes en personas aparentemente sanas como en aquellas con enfermedad.” Mirando hacia atrás, la teoría de la infección focal no solamente era una manera fácil de explicar la causa de muchas enfermedades, sino también defendía el tratamiento que estaba disponible para los pacientes de la época.⁵ De acuerdo con Gibbons²², el papel de la economía en el esparcimiento de la teoría de la infección focal no debería ser subestimado. Es fácil entender que en la medida en que la era de la infección focal se terminó, el negocio lucrativo de las exodoncias, la extracción de amígdalas, y los tratamientos de senos como una forma de tratamiento de enfermedades humanas, también disminuyó gradualmente. En su artículo, “Gérmenes, el Dr. Billings y la teoría de la infección focal”, Gibbons citó a un bacteriólogo del período de la infección focal diciendo “la era de la especialización estimula la cirugía. Las intervenciones implican mejores tarifas, y sin querer pensar que la economía juega un papel importante en la decisión del especialista, de todas maneras es razonable verlo como humano si es el orgulloso poseedor de la habilidad quirúrgica, se es más propenso a usarla.”²²

En odontología, por casi 50 años (1940 – 1989), hubo poco interés en el efecto de la boca en el resto del cuerpo. Sin embargo, durante la segunda mitad del siglo XX, hubo científicos odontólogos que siguieron preguntándose si la infección oral podría afectar de alguna manera la salud general de una persona, pero las razones existentes eran

principalmente especulativas. Ellos continuaron sugiriendo que las bacterias y sus productos bacterianos encontrados en la boca podrían entrar en el torrente sanguíneo y de alguna manera podrían ser nocivos para la salud general.²⁹ No fue sino hasta la última década del siglo XX que la odontología y la medicina empezaron otra vez a considerar que la relación de las enfermedades orales como la enfermedad periodontal, eran factores de riesgo contribuyentes para ciertas enfermedades sistémicas.

Relaciones Orales- Sistémicas. Revisión

Los finales de los 80 vieron un número incrementado de publicaciones que señalaban una asociación entre las bacterias periodontopatogénicas y ciertas condiciones sistémicas como la enfermedad de arterias coronarias, el evento cerebrovascular, y la prematuridad de niños con bajo peso al nacer. Las mismas insinuaciones ya habían sido hechas a principios del siglo XX, pero los reportes de la época fueron juzgados tímidamente.³⁰ De acuerdo con Barnett³⁰ esta reacción fue el resultado de varios factores: (a) mayor conocimiento analítico y estadístico, y mejor entendimiento de los límites de la investigación epidemiológica en el establecimiento de la causalidad de la enfermedad³¹; (b) aumento de la conciencia de la etiología y patogénesis de las enfermedades orales; (c) aumento de la conciencia de la etiología y patogénesis de las enfermedades sistémicas asociadas (d) progresos en el tratamiento de las condiciones orales; (e) conciencia de que las bacterias pueden estar de alguna manera implicadas en el desarrollo de las enfermedades que hasta ahora han tenido etiología indeterminada.

En 1989, Mattila y colaboradores³¹ en Finlandia realizaron un estudio de casos y controles en 100 pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio y compararon estos pacientes con 102 sujetos control, seleccionados de la comunidad. A todos los sujetos estudiados se les realizó un examen odontológico completo. Adicionalmente, se sistematizó un índice dental, que computarizó la suma de los puntajes del número de dientes perdidos, lesiones cariosas,

lesiones periapicales, profundidades al sondaje y la presencia o ausencia de pericoronitis. Se encontró que la salud dental estaba significativamente peor en pacientes con historia de infarto agudo de miocardio que en los sujetos control. Esta asociación siguió siendo válida aún después del ajuste para edad, clase social, hábito de fumar, concentraciones de lípidos séricos, y presencia de diabetes. Fue este estudio principalmente el que renovó el interés de los médicos y odontólogos en la relación de la enfermedad oral y la enfermedad sistémica. En retrospectiva, es claro que el advenimiento de los reportes de Mattila y colegas –seguidos pronto por DeStefano y col,³² y Offenbacher y col³³.- fue el comienzo de una nueva era de entendimiento del impacto de la salud y la enfermedad oral en la salud y enfermedad general.^{25,30} Hacia 1996, el término “medicina periodontal” emergió con científicos y clínicos en odontología y medicina que empezaron a apreciar el tremendo efecto que la enfermedad oral podía tener en el organismo.³⁴

ENFERMEDAD PERIODONTAL/ORAL COMO FACTOR DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD SISTÉMICA

A pesar de muchos años de historia demostrando la influencia del estado oral en la salud general, las décadas recientes han visto un esfuerzo acelerado para la prevención y manejo de estas condiciones a través de avances innovadores. Específicamente, la periodontitis como enfermedad inflamatoria infecciosa crónica de la encía y tejidos de soporte, se ha asociado con condiciones sistémicas como enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebro vascular, alto riesgo para parto pretérmino, bebés de bajo peso al nacer, y ciertos tipos de cáncer. También se ha sugerido que ésta puede implicar amenaza para enfermedades crónicas como por ejemplo, diabetes, enfermedades respiratorias y osteoporosis.³⁵⁻³⁸ Las enfermedades periodontales son infecciones causadas por microorganismos que colonizan la superficie del diente en o por debajo del margen gingival. Estas infecciones afectan los tejidos gingivales y pueden causar daño al tejido conectivo y hueso de soporte. Las enfermedades periodontales pueden ser

causadas por bacterias específicas (tales como *Porphyromonas gingivalis*) de la biopelícula de la bolsa periodontal. Se han sugerido muchas vías diferentes para el paso de los patógenos periodontales y sus productos a la circulación, que actualmente son sujeto de investigación intensiva.

La teoría de la infección focal, como se propuso y se defendió inicialmente, estuvo principalmente basada en evidencia anecdótica y en reportes de caso ocasionales. Para que la hipótesis no perdiera reputación en esta segunda época, hubo que revisar diferentes niveles de evidencia para establecer una relación entre la condición periodontal y la salud sistémica del paciente. Ya que no toda la evidencia científica tiene el mismo valor, entre más fuerte la evidencia, más veraz la relación entre las condiciones.

Los reportes de caso proporcionan una evidencia muy débil y solamente pueden sugerir un vínculo, pero no una relación como tal. Los estudios de casos y controles son principalmente usados para identificar factores que pueden contribuir a una condición médica comparando sujetos que tienen la condición con pacientes que no la tienen pero que son similares en otras circunstancias. Estos estudios pueden conducir a análisis transversales. Los estudios observacionales son usados para examinar asociaciones entre exposiciones y la enfermedad. Estos son relativamente poco costosos y frecuentemente usados en estudios epidemiológicos. Sin embargo, el hecho de que sean retrospectivos y no aleatorizados limitan su validez.

Los análisis transversales estudian la relación entre diferentes variables en un momento determinado. Este tipo de información puede ser usada para evaluar la prevalencia de condiciones agudas o crónicas en una población. Sin embargo, la exposición y el estado de la enfermedad son medidos en el momento mismo, no puede ser posible distinguir si la exposición precedió o siguió a la enfermedad. La evidencia más fuerte se obtiene con los estudios longitudinales, en los que las poblaciones son examinadas a lo

largo del tiempo. Un estudio longitudinal es a menudo realizado para obtener evidencia, para tratar de refutar la existencia de una asociación sospechosa entre la causa y la enfermedad; fallar en la refutación de la hipótesis fortalece la confianza en ella. Los estudios longitudinales con controles son mucho más fuertes que los que no tienen controles, lo mismo sucede con los estudios de intervención que proporcionan la forma más sólida de evidencia. Desafortunadamente, no solamente son difíciles de realizar, sino que son costosos y conllevan muchas consideraciones éticas.

Qué es Riesgo?

Riesgo es la probabilidad estadística de que ciertos factores estén asociados con el desarrollo de una enfermedad. “Puede ser dividido en riesgo absoluto, que es la probabilidad de adquirir la enfermedad, y riesgo relativo, que es la posibilidad de adquirir la enfermedad si ciertos factores son modificados, comparada con la misma probabilidad si estos factores no se modifican. Es fácil entender que si los factores de riesgo reales son identificados, entonces la intervención de estos en el riesgo puede ser planeada e implementada.

La fuerza de la asociación entre factores de riesgo putativos y un estado de enfermedad puede ser expresada en riesgo relativo (odd ratio). Un riesgo relativo de uno indica una posibilidad igual de que ocurra como de que no ocurra la asociación. Un riesgo relativo de dos indica una posibilidad dos veces de que la asociación esté presente. Debe tenerse cuidado al inferir la causalidad de los riesgos relativos. La asociación no infiere causalidad por sí misma. En la interpretación de los riesgos relativos es importante que los intervalos de confianza de los riesgos relativos no atraviesen el uno. Si lo hacen, el riesgo relativo – independiente de la magnitud- puede no ser confiable. Ha habido gran interés en el papel de los factores sistémicos y cómo afectan la enfermedad periodontal. Una serie de estudios se han llevado a cabo mirando los factores de riesgo sistémico para la enfermedad periodontal, los cuales fueron resumidos por Genco en 1996.³⁹

En esta revisión, se señaló que adicionalmente a las enfermedades preexistentes, se han identificado otros factores sistémicos. Estos incluyen función neutrófila reducida, estrés y conductas de enfrentamiento, osteopenia, edad, género (con más enfermedad vista en hombres), factores hereditarios, infección con patógenos periodontales, cigarrillo y diabetes.

Se debe anotar que estos factores de riesgo comunes a muchas enfermedades crónicas no comunicables, como enfermedad cardíaca, evento cerebrovascular, y diabetes, también están asociados con la periodontitis.³⁹

Salud Oral/Periodontitis como Riesgo para las Enfermedades Específicas; Evidencia para una Asociación.

Cardiovascular

Hay al menos tres mecanismos posibles por los que las infecciones orales pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular:⁴⁰

1. Efecto directo de un agente infeccioso en la formación del ateroma
2. Respuesta indirecta o mediada por el huésped
3. Predisposición genética común

Bahekar³⁵ y colegas recientemente llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura para evaluar si dicha asociación existía. Esta revisión revela cinco estudios de cohorte prospectivos incluyendo 86092 pacientes por lo menos durante seis años. Los autores consideraron que tres de los cinco estudios prospectivos fueron de buena calidad, y tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad coronaria se aumentaron en sujetos con enfermedad periodontal después de ajustarla para otras variables que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad coronaria. Más aún, cinco estudios de casos y controles con 1423 pacientes y cinco estudios transversales con 17724 pacientes también fueron evaluados. Todos encontraron una relación significativa entre la enfermedad periodontal y la enfermedad coronaria. Se necesitan más estudios prospectivos, sin embargo, para probar la presunción de que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y para evaluar la reducción del riesgo con el

tratamiento de la periodontitis. En la planeación de estudios prospectivos, es importante recordar que los pacientes con enfermedad periodontal comparten muchos de los mismos factores de riesgo que los pacientes con enfermedad cardiovascular. Estos factores de riesgo incluyen edad, género, bajo estrato socioeconómico, estrés, y hábito de fumar.⁴¹ Adicionalmente, un gran número de pacientes con enfermedad periodontal también exhiben enfermedad cardiovascular, esto podría ser una indicación de que la enfermedad periodontal y la aterosclerosis comparten vías etiológicas similares o comunes.⁴² La literatura también sugiere que un número de patógenos, antígenos, endotoxinas, y citoquinas de la periodontitis pueden ser factores contribuyentes significativos.^{43,44} De acuerdo con Williams y col,⁴⁵ controlar estos factores de confusión cuando se hacen estudios epidemiológicos y observacionales requieren vincular grandes cantidades de sujetos y estos tienen que ser seguidos por largos periodos de tiempo. Los patógenos periodontales comunes como la *Porphyromonas gingivalis* y el *Streptococcus sanguis* se han encontrado en placas arteriales de las muestras de endarterectomía carotídea. Más aún la enfermedad periodontal ha sido asociada con niveles elevados de marcadores inflamatorios, tales como la proteína c reactiva. Aunque hay evidencia creciente para soportar que la proteína c reactiva tenga un papel predictivo patogénico para el riesgo vascular, se reconoce que se necesita más investigación.³⁵

Se necesitan estudios de intervención prospectivos a gran escala para evaluar si la periodontitis puede ser considerada como un factor de riesgo efectivamente modificable o no en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Resultados Adversos del Embarazo

Muchos estudios en animales de laboratorio que se hicieron en los 70s y 80s revelaron que la endotoxina bacteriana (un componente de la pared celular aislada de la *E. coli*) es capaz de producir abortos espontáneos, peso bajo del feto, y malformaciones.⁴⁶ Collins y colegas demostraron exitosamente que los anaerobios orales como la *P. gingivalis* tienen efectos similares.^{47,48}

En 1996, Offenbacher y colegas diseñaron un

estudio de casos y controles con el título “infección periodontal como posible factor de bajo peso al nacer.”³³ En esta investigación, buscaron determinar si la prevalencia de la infección materna podría estar asociada o no con el bajo peso al nacer de los bebés prematuros, con el control de factores de riesgo conocidos como el hábito de fumar y la malnutrición. Los resultados observados en 124 mujeres embarazadas o postparto que tomaron parte en el estudio indicaron que la enfermedad periodontal representa un factor de riesgo clínicamente significativo para los bebés prematuros de bajo peso al nacer. Este reporte de referencia de Offenbacher y colegas fue el primero de este tipo.

En los últimos siete años, ha habido una explosión de información de parte de estudios de casos y controles, de cohortes, y estudios clínicos así como revisiones sistemáticas. Muchos estudios han reportado una asociación positiva, pero se debe concluir que debido a los diferentes diseños de los estudios, a la heterogeneidad las diferentes formas como se midieron los resultados adversos del embarazo, así como a la falta de análisis adecuados de los factores de confusión, no hay aún evidencia consistente en pro o en contra de esta asociación.

Se necesitan estudios de intervención a gran escala en los que los resultados adversos del embarazo y la severidad de la enfermedad periodontal estén claramente definidos.

Diabetes: Una Relación de Doble Vía

Está claro en los estudios epidemiológicos que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de la enfermedad periodontal.^{49,50} La literatura disponible resalta la importancia de la salud oral en sujetos con diabetes, y demuestra una prevalencia aumentada de periodontitis en pacientes con diabetes pobremente controlada.⁴⁵ Los pacientes con diabetes controlada muestran condiciones periodontales similares a aquellas de la población sana.

La literatura actual no proporciona evidencia concluyente para soportar una relación causal entre la enfermedad periodontal y el riesgo de diabetes tipo 2. Hay

evidencia de que hay un riesgo incrementado de periodontitis en pacientes con diabetes, aunque Taylor y colaboradores también mostraron que pacientes con Diabetes tipo 2 que sufren de periodontitis tienen peor control de la glicemia, sugiriendo que no solamente la diabetes afecta la periodontitis, sino que una vez el diabético tiene periodontitis, ésta conduce a empeorar la diabetes o el control glicémico.⁵¹ Seguidamente en un artículo de Grossi y Genco la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus fueron presentadas como una relación de doble vía.⁵² Esto dio inicio a una gran línea de investigación en la que, con uno de los primeros estudios reportados por Grossi y colegas,⁵³ se encontró que el tratamiento de la enfermedad periodontal en la diabetes contribuía al control glicémico. Recientemente, un metanálisis al respecto de nueve estudios controlados confirmó que la reducción de la hemoglobina glicosilada con la terapia periodontal puede ser significativa, comparada con otros intentos de controlar la hemoglobina glicosilada.⁴⁵ Los investigadores trataron de evaluar los efectos de la terapia periodontal en los marcadores inflamatorios sistémicos y en el control de la glicemia.⁵⁴ Muchos estudios controlados aleatorizados y un número de estudios longitudinales y observacionales proporcionaron alguna evidencia que soporta el concepto de que la periodontitis puede afectar adversamente el manejo de la glicemia. Aunque en general, no es concluyente que el tratamiento periodontal resulte en mejoría del control metabólico y mejoría de los marcadores de inflamación sistémica. Ha surgido evidencia que sugiere que la periodontitis predice el desarrollo de nefropatía abierta y enfermedad renal terminal en pacientes con diabetes tipo 2.^{37, 55} Un estudio prospectivo de Shultis³⁷ y colegas fue realizado exclusivamente en individuos con diabetes. También incluyó un gran número proporcional de individuos con enfermedad renal. Si el tratamiento o no de la periodontitis reduce el riesgo de enfermedad renal diabética no ha sido aún determinado, pero su estudio proporciona una

justificación para una investigación posterior sobre la conexión entre la enfermedad periodontal y la progresión de la diabetes.

Hay necesidad de estudios de intervención prospectivos de gran escala, principalmente en grupos específicos de alto riesgo, ya que de acuerdo con Williams⁴⁵ y colegas, estos grupos pueden proporcionar respuestas más inmediatas que los estudios con población diabética más heterogénea.

Infecciones Respiratorias

Scannapieco⁵⁶ describe cuatro posibles mecanismos de la presencia de bacterias orales en la patogénesis de las infecciones respiratorias:

1. La cavidad oral podría ser un reservorio para los microorganismos que contaminan la saliva y son aspirados entonces hacia los pulmones.
2. Las enzimas asociadas a la enfermedad periodontal en la saliva pueden facilitar la adherencia de patógenos respiratorios en las superficies mucosas.
3. Las enzimas asociadas a enfermedad periodontal pueden destruir las películas salivales protectoras, resultando en menos mecanismos no específicos de defensa del huésped en pacientes de alto riesgo.
4. Las citoquinas y otras moléculas originadas en tejidos periodontales no tratados son continuamente liberadas en la saliva. La aspiración de estas pueden alterar el epitelio respiratorio y promover la colonización de patógenos respiratorios.

Una revisión sistemática publicada en 2006 por Azarpazhooh y Leake investigó la evidencia de una posible asociación etiológica entre la salud oral y la neumonía u otra enfermedad respiratoria.⁵⁷ Concluyeron que hay una evidencia razonable de asociación de neumonía con la salud oral, y pobre evidencia de asociación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con la salud oral.

Adicionalmente, hay buena evidencia de que la implementación de cuidado oral de alta frecuencia y calidad disminuye la ocurrencia y progresión de las enfermedades respiratorias entre los individuos mayores, hospitalizados o institucionalizados.⁵⁷

Se necesitan estudios de intervención prospectiva a gran escala teniendo como objetivo

las personas de alto riesgo de la comunidad, de casas de enfermos, y de unidades de cuidados intensivos.

Osteoporosis

En la última década, se ha especulado que por disminución de la masa ósea alveolar del paciente, la osteoporosis hace los dientes más susceptibles a la reabsorción por la reacción inflamatoria periodontal. Los estudios en humanos han señalado esta relación y muchos estudios a gran escala han mostrado que hay asociación entre osteoporosis y altura de la cresta ósea alveolar en mujeres postmenopáusicas.⁵⁸ Otro estudio encontró que la osteoporosis y la infección periodontal eran independientes de los factores de riesgo de pérdida ósea oral.⁵⁹ Son necesarios otros estudios especialmente estudios longitudinales, para determinar la naturaleza temporal de esta relación y evaluarla posteriormente.

Algunos estudios investigaron el efecto de la terapia de reemplazo hormonal o ingesta de vitamina D en la pérdida ósea.⁶⁰ En casi todos los estudios, ha habido una correlación positiva entre el número de dientes presentes y el tratamiento médico, aunque se ha mantenido en mente que los factores de confusión, como la edad, el hábito de fumar, el estado socioeconómico, y muchos otros pueden haber afectado los resultados.⁴⁰

Hay necesidad de estudios prospectivos específicos de gran escala con tantos factores de confusión como sea posible para ser analizados en estas investigaciones.

CONCLUSIONES

Hay un principio bien aceptado y de larga data de que la buena salud oral es un componente integral de la buena salud general. En años recientes, ha habido un intento de unir las condiciones orales con las enfermedades sistémicas en una relación causal, aunque la información existente soporta solamente una asociación. La evidencia para esta relación está creciendo, y se está desarrollando un conocimiento científicamente basado de cómo la salud oral puede presentar un riesgo para ciertas enfermedades sistémicas. Algunas asociaciones son más fuertes que otras, pero hasta que haya un número de estudios de intervención controlados

bien diseñados, que proporcionen evidencias fuertes, las recomendaciones de tratamiento deben ser reservadas.

Lecturas Complementarias

O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol* 2000;23:13–18.

Gibbons RV. Germs, Dr. Billings and the theory of focal infection. *Clin Infect Dis* 1998;27:629–633.

Mattila K, Nieminen M, Valttonen V, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779–782.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103–1113.

Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, Lip GY, Thackray S. The potential impact of periodontal disease on general health: A consensus view. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1635–1643.

REFERENCIAS

1. Gold SI. Periodontics. The past. Part (I) Early sources. *J Clin Periodontol* 1985;12:79–97.
2. Francke OC. William Hunters' "oral sepsis" and American odontology. *Bull Hist Dent* 1973;21: 73–79.
3. Mayo CH. Focal infection of dental origin. *Dental Cosmos* 1922; 64:1206–1208.
4. Lindsay LL. A short history of dentistry. London: John Bale, Sons and Danielsson, Ltd; 1933:14–17.
5. O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology* 2000;23:13–18.
6. Arculani J. Comenteria, Venetis. Cap. XIViii. De Dolore Dentium 1542:192.
7. Rush ME. An account of the core of several diseases by the extraction of decayed teeth. 1818:5th ed.:197–201.
8. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891;33:689–706.
9. Hunter WD. Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J* 1900;2:215–216.
10. Godlee RJ. On some of the medical and surgical complications of pyorrhea alveolaris. *Dent Rec* 1900;20:337–347.
11. Colyer S. Oral sepsis: and some of its effects. *Dent Rec* 1902;20:200–206.

12. Wilcox R. Some immediate and remote effects of suppuration in the mouth and jaws. *Br Dent J* 1903;24:733–736.
13. Merritt AH. Mouth infection: the cause of systemic disease. *Dental Cosmos* 1908;50:344–348.
14. Hunter WD. The role of sepsis and antiseptics in medicine. *Lancet* 1911;1:79–86.
15. Hunter W. The role of sepsis and antiseptics in medicine and the importance of oral sepsis as its chief cause. *Dental Register* 1911;44:579–611.
16. Billings FA. Focal infection: its broader application in the etiology of general disease. *JAMA* 1914;63:899–903.
17. Billings FA. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Int Med* 1912;9:484–498.
18. Billings FA. Chronic focal infection as a causative factor in chronic arthritis. *JAMA* 1913;61:819–823.
19. Hughes RA. Focal infection revisited. *Br J Rheumatol* 1994;33:370–377.
20. Woods AC. Focal infection. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:1423–1444.
21. Cecil RL, Angevine DM. Clinical and experimental observations on focal infection with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1938;12:577–584.
22. Gibbons RV. Germs, Dr. Billings and the theory of focal infection. *Clin Infect Diseases* 1998;27:627–633.
23. Holman WL. Focal infection and selective localization: a critical review. *Arch Path Lab Med* 1928;5: 68–136.
24. Beeson PB. Fashions in pathogenetic concepts during the present century: autointoxication, focal infection, psychosomatic disease and autoimmunity. *Perspect Biol Med* 1992;36:13–23.
25. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history. *Endod Topics* 2003;4:32–45.
26. Reiman HA, Havens WP. Focal infections and systemic disease: a critical appraisal. *JAMA* 1940; 114:1–6.
27. Williams NB, Burkett LW. Focal infection—a review. *Philadelphia Med* 1951;46:1509.
28. Editorial. *JAMA* 1952;150:490.
29. Thoden van Velzen T, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and systemic disease: A reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol* 1984;11:209–220.
30. Barnett ML. The oral systemic disease connection. An update for the practicing dentist. *JADA* 2006;137:5S–6S.
31. Mattila K, Nieminen M, Valttonen V, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779–781.

32. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688–691.
33. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103–1113.
34. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL., Eds., Periodontal Medicine. BC Decker, Inc., Hamilton, Ontario, 2000.
35. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:830–837.
36. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfel CE. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496–501.
37. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Knowler WC, Nelson RG. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:306–311.
38. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JADA* 2006;137:7s–13s.
39. Genco RJ. Current view of the risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041–1049.
40. Renvert S. Destructive periodontal disease in relation to diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis and respiratory diseases. *Oral Health Prev Dent*. 2003;1 Suppl:341–357.
41. Beck JD, Offenbacher S, Williams RC, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998;3:127–141.
42. Umino M, Nagao M. Systemic diseases in elderly dental patients. *Int Dent J* 1993;43:213–218.
43. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in communitydwelling adults Atherosclerosis 2005;183:342–348.
44. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:17–18.
45. Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, Lip GY, Thackray S. The potential impact of periodontal disease on general health: A consensus view. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1635–1643.
46. Lanning JC, Hilbelink DR, Chen LT. Teratogenic effects of endotoxin on the golden hamster. *Teratog Carcinog Mutagen* 1983;3:145–149.
47. Collins JG, Windley HW 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcomes in hamsters. *Infect Immun* 1994;62:4356–4361.
48. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994;62:4652–4655.
49. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*;1996;1:1–36.
50. Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS. Diabetes, periodontal diseases, dental caries and tooth loss: A review of the literature. *Compend Contin Educ Dent* 2004;25:179–184.
51. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085–1093.
52. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3(1):52–61
53. Grossi SG, Skrepinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated haemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713–719.
54. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14:191–203.
55. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27–32.
56. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793–802.
57. Azarpazhooh A, Leake J. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006;77:1465–1482.
58. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Evid Based Dent Pract* 2006;6:289–290.
59. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Osteoporosis and oral infection: Independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res* 2008;87:232–237.
60. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *JADA* 1996;127:370–377.

CAPÍTULO 5

Diabetes Mellitus: Una Revisión Médica

Srividya Kidambi, Shailendra B. Patel

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica muy importante en la que el fenotipo característico es la pérdida de control de la homeostasis de la glucosa, aunque su patofisiología también afecta el metabolismo de lípidos y proteínas. La hiperglicemia resultante está asociada con complicaciones a corto y largo plazo, haciendo que el diagnóstico y tratamiento tempranos de esta condición sea esencial. Los disturbios hormonales importantes que causan la DM pueden ser defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o en las dos. Se han propuesto muchos mecanismos patogénicos para la enfermedad, y más de un mecanismo puede estar en juego para que la enfermedad se haga clínicamente evidente. Este capítulo describe la clasificación, la epidemiología, la patogénesis/patofisiología, las presentaciones clínicas, las complicaciones y el diagnóstico de la enfermedad así como una breve revisión de las opciones de tratamiento.

Objetivos educativos claves para entender que :

- La Diabetes es un verdadero desorden metabólico causado por interrupción de la acción de la insulina.
- Tanto factores genéticos como ambientales están involucrados en la causa de la diabetes
- Hay dos formas principales de Diabetes, Tipo 1 y Tipo 2, diferenciadas por una deficiencia absoluta y relativa de insulina respectivamente
- La acción de la insulina está íntimamente unida a muchas otras acciones contra-regulatorias.
- Las complicaciones a largo plazo de la diabetes afectan a todos los órganos del cuerpo.
- Es importante controlar los niveles de glicemia además de los factores de riesgo cardiovascular para prevenir, retardar o

aminorar las complicaciones de amenaza de la vida.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La DM se clasifica en varios subtipos basados en la etiología, que pueden explicar las manifestaciones clínicas y proporcionar una base racional para diferentes tratamientos (tabla 1). La mayoría de pacientes con DM tienen enfermedad tipo 2 (85% - 90%) marcada por una acción defectuosa de la insulina así como una deficiencia relativa en la secreción de insulina, otro 5% - 10% de los pacientes tienen enfermedad tipo 1 (defecto absoluto en la secreción de insulina). Los subtipos restantes son raros (Tabla 1). Este capítulo se enfocará en los grandes subgrupos: DM Tipo 1, DM Tipo 2, y DM gestacional (DMG); la última afecta la salud fetal y materna y es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de DM tipo 2.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con un estimado en 2007, 23.6 millones de personas (ó 7,8% de la población) en los Estados Unidos tenían DM.¹ Aproximadamente 6 millones de estos individuos no sabían que la tenían y se presentaron al profesional de la salud después de un punto de no retorno para prevenir las complicaciones. La prevalencia aumenta con el avance de la edad, afectando casi al 24% de individuos por encima de los 60 años. La DM se está desarrollando de forma epidémica tanto en los países desarrollados como en los países emergentes, pero el peso se deja sentir más en los países emergentes.²⁻⁴ Globalmente, se espera que aumente el número de personas con Diabetes de 150 millones a 220 millones en 2010 y a 300 millones en 2025, haciendo que el costo de los tratamientos de la DM y sus complicaciones sean una presión económica y una preocupación clínica⁵

Tabla 1. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus

- I. Diabetes Tipo 1 (destrucción de células β , que usualmente conducen a deficiencia absoluta de insulina)
- Medicada inmune
 - Idiopática
- II. Diabetes Tipo 2 (puede ir desde una resistencia predominante a la insulina con deficiencia relativa de insulina, hasta un defecto predominantemente secretor con insulino-resistencia)
- III. Otros tipos específicos
- Defectos genéticos de la función de la célula β
 - Cromosoma 20, HNF-4^a (MODY1)
 - Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2)
 - Cromosoma 12, HNF-1^a (MODY3)
 - Cromosoma 13, factor-1 promotor de la insulina (IPF-1; MODY4)
 - Cromosoma 17, HNF-1b (MODY5)
 - Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY6)
 - DNA mitocondrial
 - Otros
 - Defectos genéticos en la acción de la insulina
 - Síndromes lipodistróficos
 - Resistencia a la insulina tipo A
 - Leprechaunismo
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Otros
 - Enfermedades del páncreas exocrino
 - Pancreatitis
 - Trauma/Pancreatectomía
 - Neoplasia
 - Fibrosis quística
 - Hemocromatosis
 - Pancreatopatía fibrocalculosa
 - Endocrinopatías
 - Síndrome de Cushing
 - Acromegalia
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
 - Otros
 - Inducida por drogas o químicos
 - Glucocorticoides
 - Antipsicóticos atípicos
 - Pentamida
 - Diazóxida
 - Interferón α
 - Otros
 - Infecciones
 - Rubeola congénita
 - Formas no comunes de diabetes inmunemediadas
 - Síndrome "Stiff-man"
 - Anticuerpos a receptores anti-insulina
 - Otros
 - Otros síndromes genéticos asociados algunas veces con Diabetes
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Wolfram
 - Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Otros
- IV. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Nota: Los pacientes con alguna forma de Diabetes pueden requerir tratamiento con insulina en algún momento de su enfermedad. Dicho uso de insulina no clasifica al paciente, por sí mismo. Adaptado de la Asociación Americana de Diabetes. Diabetes Care 2009; 31 (Suppl 1)³⁷

Los pacientes con DM tienen 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca y evento cerebrovascular comparados con la gente que no tiene DM.

Adicionalmente, la DM es la causa líder de nuevos casos de ceguera y de falla renal entre los adultos entre los 20 y los 74 años.¹ La gingivitis y la periodontitis también son más comunes en personas con DM. Casi un tercio de la población con DM tiene enfermedad periodontal severa con pérdida de inserción gingival de cinco milímetros o más.¹

Además de la enorme morbilidad asociada a la DM, esta enfermedad es la séptima causa de muerte en Estados Unidos certificada en 2006. Sobre todo, el riesgo de muerte entre las personas con DM es cerca del doble de la gente de edad similar sin DM.¹

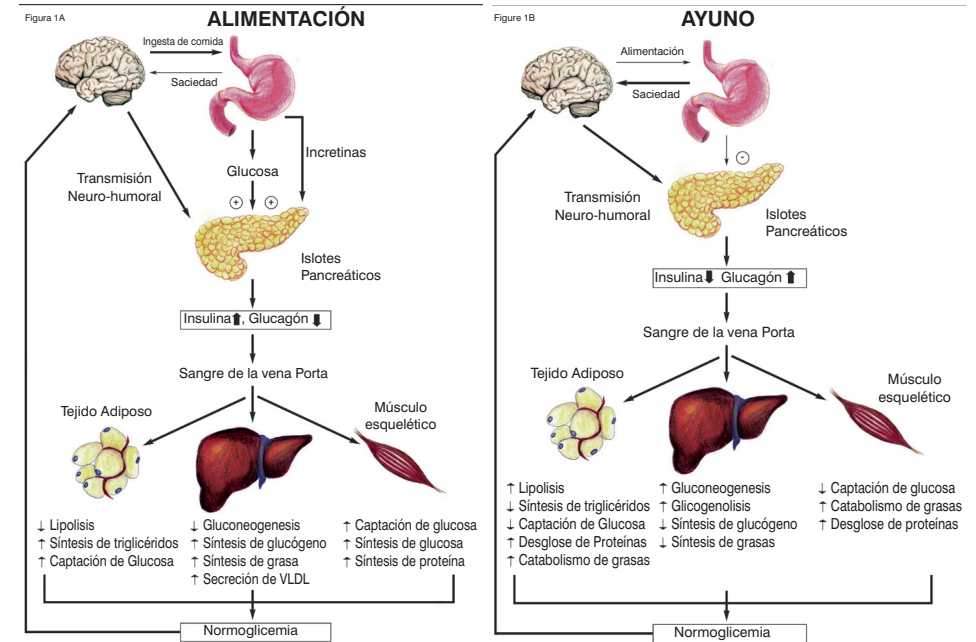
PATOFISIOLOGÍA

La patofisiología de la DM incluye los defectos de la secreción de insulina, la resistencia a la insulina, o ambas, resultando en la utilización disminuida de la glucosa, hiperglicemia y defectos en el metabolismo de los ácidos grasos. Los síntomas y las complicaciones de la DM se deben a la hiperglicemia y a la falta de acción adecuada de la insulina.

Metabolismo De La Glucosa

Los carbohidratos, que se descomponen en glucosa principalmente, son una fuente importante de energía en los humanos. Es crucial tener en cuenta las vías metabólicas de la glucosa y de la insulina para el entendimiento de la patofisiología de la DM (Figura 1).

La glucosa se deriva de tres fuentes: la absorción intestinal después de la digestión de carbohidratos de la dieta; la glicogenólisis, descomposición del glicógeno que es la forma de almacenamiento de la glucosa polimerizada; y la gluconeogénesis, formación de glucosa a partir de precursores como el lactato (y piruvato), aminoácidos (especialmente alanina y glutamina), y en menos cantidad el glicerol.⁵ Solamente el hígado y los riñones son capaces de liberar glucosa en la circulación por glicogenólisis y gluconeogénesis. Todos los tejidos pueden utilizar

Figura 1. Acción de la insulina y del glucagón bajo condiciones de ayuno y de alimentación.

La alimentación, la saciedad, y la respuesta neuro-humoral a la alimentación se integran por el cerebro, especialmente por el hipotálamo (1 A). Esto incluye el sistema vagal, la secreción de la hormona sincrética, y las hormonas de motilidad intestinal, entre otros mecanismos. Después de comer (1 A), la respuesta neuro-humoral, y la estimulación de la glucosa del páncreas, generan la activación de las vías que inducen secreción eficiente de insulina y disminución de la secreción del glucagón, de los isletos de Langerhans en el páncreas al tracto de la porta. Lo anterior resulta en captación aumentada de glucosa en el hígado, inhibición de la gluconeogénesis hepática, síntesis aumentada de ácidos grasos y secreción de VLDL (lipoproteína de densidad muy baja) y almacenamiento aumentado del glicógeno.

Aunque la mayoría de la insulina es liberada por el hígado, también alcanza la circulación central donde en la grasa aumenta la captación de glucosa y el almacenamiento de triglicéridos, e inhibe la liberación de ácidos grasos. En el músculo, la insulina aumenta la captación de glucosa y el almacenamiento de glicógeno; en el riñón, inhibe la gluconeogénesis.

Bajo condiciones de ayuno (1B), la respuesta neuro-humoral se cambia hacia el mantenimiento de los niveles de glucosa, resultando en secreción disminuida de insulina y secreción aumentada de glucagón, con los efectos resultantes opuestos en los órganos objetivo anteriormente descritos.

En el hígado, se estimula la gluconeogénesis, la glicogenólisis, y la degradación de los ácidos grasos. En los tejidos adiposos, la grasa se moviliza con lipólisis y liberación de ácidos libres. En el músculo, se produce captación disminuida de glucosa y catabolismo aumentado de ácidos grasos. Todas estas acciones están estrechamente reguladas y coordinadas por todos los procesos fisiológicos, que van desde el gasto de energía a corto plazo (como el ejercicio) hasta ayuno a corto y largo plazo. Además, muchas otras hormonas (p.e. cortisol, hormonas de crecimiento, catecolaminas) están involucradas, aunque aquí no se describen.

glucosa como sustrato de producción de energía pero solamente el cerebro es totalmente dependiente de la glucosa como su principal fuente de energía. Así, los mecanismos para mantener un estado estable de suministro de glucosa al sistema nervioso central están integrados al control metabólico. Tanto la vía insulino-dependiente como la no insulino-dependiente pueden determinar la eliminación de glucosa en todo el cuerpo.⁶ La glucosa es transportada al interior de las células por transportadores específicos,⁷ activados por

fosforilación de la glucosa 6-fosfato por las enzimas específicas de los tejidos, hexoquinasa o glucoquinasa, permitiéndole entrar a las vías metabólicas como la glicólisis, la síntesis de glicógeno, la biosíntesis de hexosamina (vía alterna a la glicólisis) o las vías de la pentosa fosfato.⁶ Estas vías están sujetas a la regulación de la insulina y del glucagón. Es importante notar que la entrada de glucosa en los diferentes tejidos es regulada por la expresión de diferentes transportadores de glucosa; en el músculo y la grasa, la entrada de glucosa solamente es

permitida por una traslocación del transportador de la glucosa insulino-dependiente (GLUT)-4, a la superficie celular, mientras que en el cerebro, el GLUT-1 es constitutivamente activo y no depende de la acción de la insulina. La insulina regula la captación de glucosa, inhibe la descomposición del glucógeno y la gluconeogenesis, mientras que el glucagón tiene los efectos opuestos.⁸ Por lo tanto, la deficiencia absoluta de insulina (como en la DM tipo 1), o la deficiencia relativa (como en la DM Tipo 2) está asociada con disminución en la eliminación de la glucosa sanguínea del cuerpo y produce hiperglicemia (Figura 1)

Papel de la Insulina en el Organismo

La insulina es secretada por las células de los islotes de Langerhans, un sistema endocrino, presente en el páncreas. Los islotes pancreáticos comprenden un grupo de células llamadas células α , β , y δ , rodeadas por el páncreas exocrino. Estos islotes sintetizan y liberan hormonas, siendo las clásicas la insulina y la amilina de las células β , el glucagón de las células α , la somatostatina de las δ , así como otros polipéptidos bioactivos. La insulina es sintetizada como una pro-hormona que es transportada a los gránulos donde es procesada por una pro-proteína, la convertasa, transformándose en insulina, un péptido c, (como producto del proceso de la proinsulina), y amilina.^{9,10} Estos son almacenados en los gránulos maduros hasta que son liberados por estimulación de la célula β . La producción de insulina usualmente excede la necesidad, así que los gránulos no liberados son almacenados o destruidos en el compartimento lisosomal de la célula β . La glucosa es la principal estimulante de la secreción de insulina y se requiere del metabolismo oxidativo de la glucosa para estimular la exocitosis de los gránulos.¹¹⁻¹⁵ Algunos otros secretagogos, incluyendo hormonas, péptidos intestinales y aminoácidos, también tienen la habilidad de provocar la secreción de insulina.

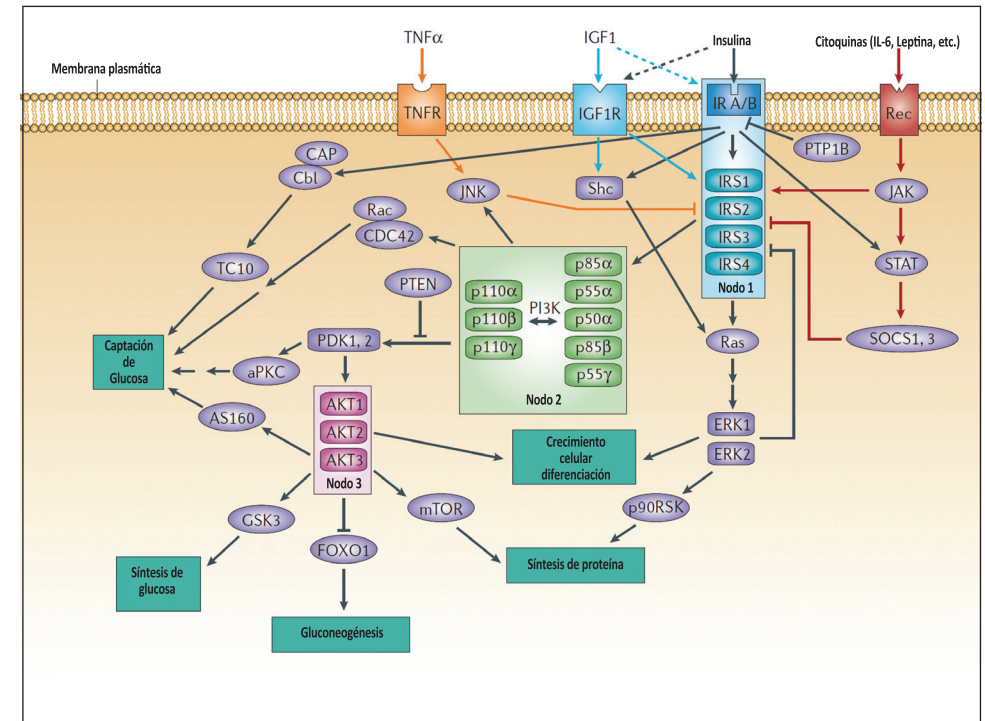
La función principal de la insulina en el cuerpo puede ser descrita como anabólica, resultando en el almacenamiento de combustible de carbohidratos y grasas ingeridos y la regulación del catabolismo del combustible almacenado. Sus principales órganos objetivo son el hígado, el

músculo esquelético, y el tejido adiposo y su acción en estos tejidos (o falta de ella) es la responsable de los efectos sistémicos de la insulina.¹⁶

Si la insulina es el “yin”, un grupo de hormonas como el glucagón, el cortisol, y la hormona del crecimiento, comprenden el “yang” para contrarrestar y mantener el metabolismo en balance para las necesidades energéticas. Bajo condiciones de alimentación, con la entrada de nutrientes, la insulina se aumenta y el glucagón se disminuye, resultando en un almacenamiento de los nutrientes ingeridos. En condiciones de ayuno, la insulina disminuye y el glucagón aumenta, resultando en lipólisis aumentada de la grasa, permitiendo a los ácidos grasos ser transportados hacia el hígado y otros tejidos, e incrementar la gluconeogenesis del hígado (y el riñón) para mantener la glucosa sanguínea y algo de glicogenólisis. Bajo hambre prolongada, los ácidos grasos son metabolizados a cuerpos cetónicos para suplir el sistema nervioso central con combustible, además de la glucosa.

La insulina ejerce su acción uniéndose al receptor de la superficie celular, el receptor de la insulina (RI), que tiene un dominio extracelular y un dominio intracelular.¹⁷ El dominio intracelular posee una actividad de la proteína quinasa específica de la tirosina, la que activada por la unión con la insulina, fosforila muchas proteínas intracelulares, específicamente los sustratos de los receptores de la insulina (SRI)-1,-2,-3, y -4 (Figura 2). Estos SRIs llevan a la activación de múltiples vías de señalización del torrente y por último la activación de vías metabólicas, incluyendo la captación aumentada de glucosa por el músculo y la grasa, la activación de la síntesis de glucógeno, y la supresión de la gluconeogenesis por el hígado y la lipólisis por la grasa.¹⁷ Además del metabolismo de carbohidratos, la insulina tiene otras acciones. Su principal efecto en el tejido adiposo es suprimir la lipólisis, aumentar la captación de ácidos grasos y sintetizar los triglicéridos, manteniendo así los niveles de ácidos grasos circulantes bajo monitoreo.^{18,19} Los ácidos grasos libres elevados inhiben la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos²⁰ y también aumenta la gluconeogenesis hepática. Se ha propuesto que el metabolismo desordenado de ácidos grasos tiene

Figura 2. Vías de señalización de la Insulina



La señalización de la insulina ocurre por varias vías y genera diferentes acciones de la insulina. Estas vías de señalización interactúan con muchas otras vías que no son representadas (p.e. cortisol, epinefrina, glucagón), y se ha evocado el concepto de nodos críticos para explicar algunas interacciones claves. Los nodos críticos forman parte importante de la red de señalización que funciona por debajo del receptor de insulina (IR-flechas negras) y del receptor del factor de crecimiento de insulina (IGF1R – flechas azules). Las vías de señalización activadas por las citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6), y la leptina interfieren con la señalización de la insulina a través de la interferencia (flechas rojas y naranjas). Los tres nodos importantes en la vía de la insulina son el IR, los sustratos del IR (IRS 1-4- cuadro azul pálido), el fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) con sus subunidades reguladoras y catalíticas (cuadro verde pálido), y las tres isoformas AKT/protein-quinasa B (PKB) (cuadro rosado). Los efectores intermedios y los moduladores de estos nodos críticos incluyen:

- Sustrato Akt de 160 kDa (AS160)
- Proteína quinasa C atípica (aPKC)
- Cas-BR-M (murina)
- Proteína Cb1 asociada
- Homólogo de secuencia cotrópica retroviral transformante (Cb1)
- Ciclo de división celular 42 (CDC42)
- Quinasa c-Jun-N-terminal (JNK)
- Quinasa 1 y 2 regulada por señal extracelular (ERK1 y ERK2)
- Proteína Forkhead 01 (FOXO1)
- Quinasa glicógeno sintasa 3 (GSK3)
- Quinasa Janus (JAK)
- Blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR)
- Proteína ribosomal p90 s6 quinasa (p90RSK)
- Fosfatasa y homólogo de la tensina (PTEN)
- Quinasa dependiente de la Fosfoinositida 1 y 2 (PDK1 y 2)
- Proteína Fosfatasa tirosina 1B (PTP1B)
- Rac
- Ras
- Familia de genes homóloga de Ras, miembro Q (ARHQ; también llamada TC10)
- Transductor de señal y activador de la transcripción (STAT)
- Proteína que contiene Src-homología – 2 (Shc)
- Supresor de la señalización de la citoquina (SOCS)

Nota: Las flechas punteadas representan un proceso de activación con menos intensidad. Reproducida con permiso de *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85-96.¹⁷

un mayor efecto en la patofisiología de la diabetes.²¹ Los efectos de la insulina en el tejido adiposo parecen ser tan importantes como sus efectos en el metabolismo de los carbohidratos.

El desarrollo de la DM involucra no sólo la disfunción/destrucción de los islotes β pancreáticos sino que también involucra la acción de la insulina en la periferia. Aunque la atención es centrada en la insulina, es importante conocer el papel de las hormonas contra-regulatorias (el “yang”) para entender completamente la patofisiología de la DM.

DM Tipo 1

En la mayoría de pacientes, la DM Tipo 1 es un desorden autoinmune con destrucción selectiva de las células β en los islotes pancreáticos, resultando en deficiencia absoluta de insulina.²²⁻²⁴ Los auto-anticuerpos son detectados como un epifenómeno en el 85% - 90% de los individuos en los estados iniciales de la enfermedad, pero el daño inmune es mediado por células, involucrando disfunción de las células T CD-4. Los auto-anticuerpos están dirigidos contra la insulina, la descarboxilasa de ácido glutámico (DAG65), y la fosfatasa tirosina. En unos pocos pacientes, en el momento del diagnóstico, se pueden haber disipado los auto-anticuerpos, ó se puede haber hecho presente una vía alterna para la destrucción de las células β pancreáticas. Aunque no hay buenos marcadores para predecir el desarrollo inminente de la DM Tipo 1, la presencia de estos auto-anticuerpos se ha utilizado para identificar individuos de alto riesgo.

Genética del Tipo 1

La DM tipo 1 se desarrolla con base en la susceptibilidad genética en el contexto de los factores ambientales pobremente definidos. La susceptibilidad de la Diabetes tipo 1 parece estar determinada por múltiples locus genéticos, y avances recientes en el examen del genoma han comenzado a aclarar muchos de estos genes. Aunque la prevalencia de la DM tipo 1 en poblaciones occidentales es aproximadamente 0,3%,²⁷ este aumenta al 6% si el padre es afectado y al 3% si la madre es afectada.²⁸ Aunque el riesgo de DM es mayor para los parientes de los

pacientes con DM tipo1, >85% de las personas que desarrollan DM tipo1 no tienen un parentesco en primer grado con la enfermedad.²⁹ El riesgo para unos gemelos idénticos es estimado en un 30% a un 50%, sugiriendo un fuerte efecto ambiental.³⁰⁻³³ Estos factores ambientales no han sido identificados. Hay una asociación robusta entre la DM Tipo1 y el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6, especialmente con polimorfismos en los genes de la respuesta inmune Clase II (HLA-DR y HLA-DQ).^{34,35}

Alelos específicos de HLA-DR y HLA_DQ pueden aumentar o disminuir el riesgo de la DM tipo 1. La función de estas moléculas de HLA es la de presentar antígenos a las células inmunes específicamente a los linfocitos T, por lo tanto los sensibiliza como auto-antígenos. Los pacientes con DM Tipo 1 también están predispuestos a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo), vitiligo (pérdida de pigmentación de la piel), enfermedad de Addison (deficiencia de cortisol y aldosterona), y anemia perniciososa (deficiencia de vitamina B12)³⁶

DM Tipo 2

La DM Tipo 2, también conocida como DM no insulino-dependiente está asociada con defectos en la acción de la insulina (insulino-resistencia) y la secreción de la insulina.³⁷ La resistencia a la insulina requiere niveles elevados de insulina para la homeostasis de la glucosa y de los lípidos; una persona puede mantener normoglicemia tanto como su páncreas pueda incrementar la producción de insulina. Sin embargo, en individuos predispuestos, a lo largo del tiempo las células β son incapaces de aumentar la producción de insulina a los niveles requeridos para compensar la resistencia a la insulina, una condición ocasionalmente llamada “agotamiento de células β ”, resultando en un aumento de la hiperglicemia y finalmente en Diabetes.

Resistencia A La Insulina

Parece que varios procesos, como las elevaciones de los ácidos grasos libres, aumentan en tejidos inflamados, y las hormonas contra-regulatorias que llevan al desarrollo de la

resistencia a la insulina se elevan.

La obesidad puede predisponer a una persona a desarrollar resistencia a la insulina, y por lo tanto a la DM tipo2, causando resistencia a la insulina por varios mecanismos, aunque muchos de estos mecanismos deben aún ser aclarados.³⁸ Uno de los mecanismos atribuidos a la resistencia aumentada a la insulina en la obesidad es la actividad del receptor de la quinasa tirosina disminuida en el músculo esquelético³⁹ y posiblemente en otros tejidos.^{40,41}

La pérdida de peso mejora la actividad del receptor quinasa tirosina para la insulina.⁴² Este y otros estudios proporcionan evidencia de que la resistencia a la insulina no siempre tiene que estar genéticamente determinada y que puede ser adquirida y reversada en alguna medida.^{43,44} Otra hipótesis postula que las sustancias secretadas por el tejido adiposo hacen que estos tejidos se vuelvan insulino resistentes. Estas sustancias incluyen ácidos grasos, adipocitoquinas anti y pro inflamatorias como la leptina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), adiponectina, etc.⁴⁵ Algunos productos como los ácidos grasos libres, pueden crear un círculo vicioso donde la resistencia a la insulina aumenta los niveles de ácidos grasos libres, los que a su vez aumentan la resistencia a la insulina. Una ruptura en el ciclo del aumento progresivo de los ácidos grasos libres, ya sea por la disminución de peso (reduciendo así la resistencia a la insulina) o por tratamiento con insulina o con sensibilizantes de insulina, pueden aliviar el grado de resistencia a la insulina. Al menos algunos de los defectos relacionados con la obesidad parecen ser adquiridos y parcialmente reversibles.⁴⁶ El tejido adiposo también puede secretar factores, como la adiponectina, que son beneficiosos para la sensibilidad a la insulina, y la caída en sus niveles puede ser contributiva.

La toxicidad de la glucosa resulta de la exposición crónica de las células de los islotes pancreáticos a concentraciones supra fisiológicas de glucosa en la sangre llevando a disfunción celular. La toxicidad de las células β , en alguna medida reversible, puede tornarse irreversible con el tiempo.⁴⁶ Además, en

animales, la hiperglicemia también es asociada con la resistencia a la insulina por disminución del transporte de glucosa en las células.^{48, 49} Por lo tanto, altas concentraciones de glucosa pueden causar defectos secretores, así como aumento en la resistencia a la insulina, pero con el tratamiento a tiempo esto puede ser reversible.

El defecto secretor relativo en la DM tipo2 no está asociado con una destrucción inmune de las células β , pero sí con los depósitos amiloides en los islotes que están asociados con la reducción en la masa celular de los islotes.⁵⁰⁻⁵² Se encontró que el componente de la proteína de estos depósitos era el producto secretor de la célula β , la amilina.^{53,54} Sin embargo, el mecanismo para la iniciación de la formación de amiloide y la deposición en los islotes aún no está claro. Puede tener etiología genética y ambiental.⁵⁵ Se ha descrito una cantidad de anomalías secretoras de insulina en la DM tipo2, incluyendo el tiempo y la intensidad de la respuesta al desafío de la glucosa y de otros secretagogos.⁵⁶⁻⁶⁴

Genética del Tipo 2

La DM tipo2 tiene una predisposición genética más fuerte que la DM tipo 1,^{26,65} con influencias ambientales superpuestas.⁶⁶⁻⁶⁹ Muchos aspectos del desarrollo de la DM tipo 2 están bajo control genético, incluyendo obesidad intrabdominal, resistencia a la insulina y defectos en la secreción de la insulina.⁷⁰⁻⁷⁸

Estudios en gemelos monocigóticos muestran una concordancia extremadamente alta, cerca del 90%, mucho más alta que en la DM tipo 1, sugiriendo alta heredabilidad.⁷⁹ Aunque los aspectos ambientales son también importantes, a diferencia de la DM tipo1, hay más información disponible sobre las influencias ambientales. Estas incluyen la obesidad centripeta, el desarrollo de hipertensión y dislipidemia y el estilo de vida sedentaria.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En general los pacientes con DM tipo1 se presentan de una forma más aguda y dramática que los pacientes con DM tipo2, que es más

insidiosa en su presentación. En ambos casos, los síntomas más comunes son poliuria, (y nocturia de nueva aparición), polidipsia y pérdida de peso. Sin embargo, la DM tipo 2 es una enfermedad insidiosa y puede pasar desapercibida por años antes de que se haga un diagnóstico.

DM Tipo 1

La DM tipo 1, aunque comúnmente conocida como Diabetes Juvenil, puede ocurrir a cualquier edad, y se presenta típicamente alrededor de la pubertad. Hay una fase corta prodrómica con fatiga, pérdida de peso, poliuria, y polidipsia. En los niños pequeños orinar nuevamente la cama después de haberlo superado, puede ser una característica que se presente. Si estos síntomas no son reconocidos, ésta puede progresar a cetoacidosis con taquipnea, taquicardia, hipotensión – una condición llamada cetoacidosis diabética (CAD)- y puede llevar a un estado mental alterado y coma. Frecuentemente, una enfermedad o infección intercurrente puede ser el evento disparador.

Como hay una deficiencia absoluta de insulina, la presentación es aguda (en días) y necesita urgente atención médica. En adultos que tienen enfermedades autoinmunes, o han sufrido algún daño o cirugía en el páncreas (típicamente causada por el alcohol), se debería considerar el diagnóstico de diabetes cuando hay dificultad de ganar peso o una pérdida inexplicable del mismo.

DM Tipo 2

La DM tipo 2 ha sido considerada como una enfermedad de aparición en adultos, aunque se aumentan los niños y adultos jóvenes que son diagnosticados con esta enfermedad. La enfermedad puede evolucionar en muchos años y la historia natural puede diferir en cada paciente. Muchos pacientes con DM tipo2 son mayores de 40, con sobrepeso u obesos, o con un perímetro de cintura aumentado (marcador indirecto de acumulación de grasa visceral).⁸⁰

La presencia de marcadores de síndrome metabólico (p.e. aumento de la proporción de cintura y cadera, hipertensión, bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) de colesterol, defecto de glucosa en ayunas) es fuertemente

predictivo de desarrollo de la DM Tipo2.⁸¹

Aunque la resistencia a la insulina es la principal causa de la DM tipo 2, no es suficiente para causar la DM siempre y cuando el páncreas pueda secretar suficiente insulina para compensar. La presentación es usualmente insidiosa y no es reconocida por años, ya que la hiperglicemia leve a moderada puede no causar síntomas notables. Sin embargo, esta hiperglicemia leve y las anomalías lipídicas y de presión sanguínea asociadas no son completamente benignas ya que ellas aumentan el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares; cerca del 20% de pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados manifiestan signos de complicaciones diabéticas.

Con el empeoramiento de la hiperglicemia, los síntomas de poliuria, pérdida de peso, etc., pueden resultar siendo las condiciones que se manifiesten. No es infrecuente que otras enfermedades como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o infección, descubran la diabetes. Raramente, la hiperglicemia (por 1 a 2 días) puede llevar a un estado no cetónico, hiperglicémico, hiperosmolar (EHHNC) con estados mentales alterados y coma como característica de presentación aguda. Por lo tanto, la detección en individuos de alto riesgo es esencial para minimizar el riesgo de estas complicaciones. La presentación con cetoacidosis ocurre raramente pero puede aparecer en conjunción con otras enfermedades, como infarto agudo de miocardio.

Se podría considerar que la DM tipo2 evoluciona en dos estados: el estado 1 es el desarrollo de la tolerancia defectuosa a la glucosa o defecto de glucosa en ayunas (también llamada prediabetes) y el estado 2 es el desarrollo de la diabetes franca. (Tabla 2)

Diabetes Gestacional

La Diabetes Mellitus Gestacional DMG es una forma de DM que tiene su aparición inicial durante el último estadio del segundo trimestre del embarazo y se resuelve al final del mismo. Cerca del 4% de los embarazos en Estados Unidos se complican por el desarrollo de la DMG. Durante el embarazo, la DMG aumenta el crecimiento fetal (macrosomía) y las complicaciones obstétricas.

Tabla 2. Criterios Diagnósticos para la Diabetes Mellitus

Criterios de prueba	Pre-Diabetes Mellitus	Franca Diabetes Mellitus
Glucosa en plasma en ayunas ^a	≥100mg/dL	≥126mg/dL
Prueba de tolerancia a la Glucosa en plasma post 75 g de glucosa oral ^b	p140 – 199 mg/dL	2 horas: ≥200 mg/dL
Glucosa en plasma aleatoria con síntomas de hiperglicemia ^d	—	≥200 mg/dL

a. Ayuno definido como no haber ingerido calorías por 8 horas

b. Prueba de tolerancia a la glucosa oral incluye medida de la glucosa en plasma en un determinado tiempo después de consumir una carga de glucosa de 75 o 100 g disuelta en agua.

c. Glucosa en plasma aleatoria definida en cualquier momento del día sin ninguna asociación temporal con ingesta calórica.

d. Síntomas de hiperglicemia incluyen poliuria, polifagia, polidipsia, y pérdida de peso inexplicable.

Aunque los lineamientos de detección difieren entre los médicos, la mayoría está de acuerdo en que hay que prestar atención a mujeres obesas, que tengan parentesco en primer grado con diabéticos, sean mayores de 25 años, y vengan de un grupo étnico de alto riesgo (hispanos, afroamericanos o nativos americanos) entre la semana 24 y 28 de embarazo.

Muchos de los factores de riesgo y los procesos patofisiológicos de la DMG son similares a los de la DM tipo2.⁸² Con el aumento de la resistencia a la insulina durante el embarazo, las mujeres que son susceptibles a desarrollar DM tipo 2 debido a un defecto concomitante secretor pueden desarrollarla.

Aunque el riesgo de anomalías en el desarrollo mental del feto es más alto en mujeres que ya son diabéticas antes del embarazo, en la DMG, la diabetes se desarrolla al final del segundo trimestre, el tiempo que la organogénesis ha sido completada. La mayoría de las mujeres vuelven a la tolerancia normal a la glucosa postparto. Aproximadamente el 50% de las pacientes que han tenido DMG tienen una recurrencia en futuros embarazos, así como un 30% a 60% de riesgo de desarrollar a largo plazo diabetes establecida.⁸³ La DMG proporciona una oportunidad única de educar a las mujeres sobre la necesidad de cambios en su estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio, dieta

mejorada) para prevenir la DM franca en el futuro.

Complicaciones Agudas

La Cetoacidosis Diabética, CAD, y el Estado Hiperosmolar Hiperglicémico no cetósico, EHHNC, son complicaciones agudas de la DM no tratada, potencialmente fatales, aunque ampliamente prevenibles.⁸⁴ La CAD es la más común en pacientes con DM tipo1, aunque puede ocurrir en pacientes con DM tipo2 también; el EHHNC es más común en pacientes con DM tipo 2. Aunque estas condiciones son discutidas como entidades separadas, son parte del mismo espectro de enfermedades caracterizadas por una insulina inadecuada. La CAD resulta cuando hay una deficiencia absoluta de insulina, mientras que la EHHNC se desarrolla con una deficiencia relativa de insulina. Sin embargo, difieren en el grado de deshidratación, cetosis, y acidosis metabólica. Para ambos desórdenes, los factores precipitantes pueden ser los mismos, incluyendo dosis perdidas de insulina, deshidratación, infección, ciertas medicaciones u otras enfermedades mayores.^{85,86} Sin embargo, la captación restringida de agua resultado de alguna enfermedad o inmovilización, agravada por una respuesta de sed alterada, puede contribuir a la deshidratación y al EHHNC en pacientes mayores con DM tipo2.

Cetoacidosis Diabética

La CAD se caracteriza por diferentes grados de hiperglicemia, acetonemia, y acidosis metabólica.⁸⁷ Cuando se combinan estos elementos, se da el síndrome clínico de CAD, que está asociado con deshidratación, anomalías de electrolitos, y sensaciones alteradas. Debido a la deficiencia severa de insulina hay una gluconeogenesis y glicogenolisis no controlada y la utilización de la glucosa disminuida resulta en hiperglicemia.⁸⁸ La gluconeogenesis también es suplida por disponibilidad aumentada de aminoácidos que son el resultado del catabolismo aumentado, debido nuevamente a la insulina disminuida.

La glucosa sanguínea elevada produce niveles de osmolaridad plasmática aumentada (estado hiperosmolar) que causan un cambio de agua del espacio intracelular y una deshidratación celular. La osmolaridad plasmática aumentada

(estado hiperosmolar) que causan un cambio de agua del espacio intracelular y una deshidratación celular. La osmolaridad plasmática aumentada promueve la diuresis osmótica, resultando en pérdida lenta de agua corporal, iniciando así un círculo vicioso de osmolaridad plasmática aumentada y deshidratación progresiva. La deshidratación progresiva también conduce a la generación de ácido láctico, hipoxia, y a la acción reducida de la insulina, conformando un círculo vicioso. La diuresis osmótica también promueve la pérdida de múltiples minerales y electrolitos, incluyendo sodio, potasio, fosfato, calcio, magnesio y cloruro, que requieren ser reemplazados.

La pérdida de acción de la insulina produce un aumento en la lipólisis y la producción de ácidos grasos; estos ácidos grasos son metabolizados por el hígado en cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y b-hidroxibutirato, una fuente de energía para el corazón y el cerebro, utilizado durante el ayuno).⁸⁹ Inicialmente, la acetonemia puede ser leve en la medida que el cuerpo trata de metabolizar estos ácidos grasos.^{90,91} Con la acidosis de la hipoxia de los tejidos y la acción posterior reducida de la insulina, se producen cantidades excesivas de cuerpos cetónicos.

La acidosis promueve el movimiento de potasio del espacio intracelular al extracelular, desde donde se puede excretar a través de la orina junto con la diuresis osmótica, resultando en hipopotasemia. Las cetonas pueden ser detectadas clínicamente en el aliento y estas son volátiles. Las anomalías de laboratorio que pueden ser útiles para el diagnóstico son la hiperglicemia, un anión gap incrementado (indicativo de acidosis), pH de sangre arterial bajo (<7.4 hasta 6.9), bajo nivel de bicarbonato, niveles elevados de ácido láctico, y cuerpos cetónicos aumentados. Como la producción de cuerpos cetónicos es parte de una respuesta normal al ayuno, su detección por se, no es indicativo de CAD.

Además la CAD puede estar asociada con niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias y factores pro-coagulantes. Estos con la deshidratación, crean una base fértil para un

estado protrombótico.⁹²

Estado hiperosmolar, hiperglicémico, no cetósico

Esta condición de EHHNC es similar a la CAD, pero difiere por la presencia de suficiente insulina para prevenir la lipólisis, así que la acidosis no es su factor principal. Los niveles de insulina requeridos para inhibir la lipólisis son mucho más bajos que los requeridos para aumentar la captación de glucosa por el tejido o inhibir la gluconeogenesis. Ya que los pacientes con DM tipo 2 tienen insulina residual, desarrollan menos CAD, pero son propensos a desarrollar hiperglicemias severas y deshidratación.⁹³ Otros factores como el uso de diuréticos, enfermedad febril, diarrea, náusea, y vómito pueden contribuir a pérdidas excesivas de volumen. La mortalidad del EHHNC es mayor en edades avanzadas, en condiciones co-mórbidas y dependiendo de la severidad de la deshidratación. Mientras que la CAD comienza rápidamente en pocas horas de eventos precipitantes, el EHHNC puede ser sutil en la aparición y no ser aparente hasta que sea muy severo.

Las anomalías de laboratorio incluyen hiperglicemia significativa (típicamente >500 mg/dL) aunque ninguna alteración significativa en el pH sanguíneo, ni aumento en la osmolaridad sanguínea, ni normo ni hiperanemia. La hipopotasemia puede ser menos severa y los objetivos de la terapia en estos pacientes son restaurar el volumen circulatorio y la perfusión de los tejidos, reducir gradualmente la glucosa sérica (ya que la reducción rápida puede resultar en edema cerebral), y corregir las anomalías de los electrolitos. Se deben identificar y tratar las causas precipitantes como la infección. Los líquidos intravenosos y la infusión de insulina son la base del tratamiento, junto con un monitoreo frecuente de los parámetros clínicos y de laboratorio y ajuste del tratamiento.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes es una verdadera enfermedad metabólica y puede afectar muchos órganos y sistemas en el curso de la enfermedad. Las

Tabla 3. Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus

Complicaciones Crónicas	Características más Destacadas
Enfermedades oculares: <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía • Edema macular • Cataratas y glaucoma 	El examen anual debe comenzar en el momento del diagnóstico en pacientes con DM tipo2, y 5 años después de la aparición de la DM tipo1 La retinopatía progresa en dos etapas: No proliferativa y proliferativa. La fotocoagulación de la retina con láser es la modalidad principal de tratamiento para prevenir pérdidas futuras Estas condiciones son más comunes en pacientes jóvenes con DM y progresan más rápidamente que lo usual
Enfermedad renal <ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía • Falla renal 	Examen anual de orina para microalbúmina Microalbuminuria (30-300mg/24hrs), potencialmente reversible Proteinuria franca (>300mg/24hrs) irreversible Causa principal de falla renal y requerimiento de diálisis
Neuropatía simétrica generalizada <ul style="list-style-type: none"> • Sensorial aguda • Sensoriomotora crónica • Autónoma Neuropatía focal o multifocal <ul style="list-style-type: none"> • Craneal, troncal • Amiotrofia diabética 	Examen anual para neuropatía, mediante examen de pies con prueba de monofilamento Debería considerarse remisión a podiatría para calzado personalizado en todos los pacientes con neuropatía El manejo del dolor con farmacoterapia aún es un reto
Enfermedad de arteria coronaria, arterial periférica, y enfermedad cerebrovascular	La Enfermedad cardiovascular es la causa primordial de muerte en pacientes con DM tipo 2 Lineamientos bien definidos y medicamentos para el manejo de la presión sanguínea y de los lípidos Es vital dejar el cigarrillo
Infecciones	El estricto control glicémico reduce el riesgo de infecciones
Cambios de piel	La mayoría son autolimitantes Las infecciones de la piel se pueden prevenir con un buen control glicémico La hidratación puede disminuir la resecaedad de la piel Necrobiosis lipídica ocasionalmente vista en pacientes con DM tipo 1
Enfermedad gingival y periodontal, pérdida dental	Mala higiene oral asociada con morbilidad / mortalidad cardiovascular
Pérdida de audición	Aumenta la pérdida de audición sensorineural
Osteoporosis	No hay lineamientos basados en la evidencia para su manejo, el riesgo de pérdida ósea aumenta con la DM
Complicaciones musculoesqueléticas	Rigidez en articulaciones y artralgias mucho más comunes que las sospechadas previamente Queiroartropatía diabética, tendosinovitis del flexor, contractura de Dupuytren, y articulaciones de Charcot (secundaria a déficits neurológicos) requieren alguna intervención

siguientes complicaciones son responsables de morbilidad y mortalidad considerable. Estas condiciones pueden ser divididas en microvasculares, macrovasculares, y no vasculares, y se resumen en la

tabla 3. El riesgo de estas complicaciones aumenta en función de la hiperglicemia y la duración de la DM, y usualmente se observan por primera vez diez años después del diagnóstico.

Complicaciones Microvasculares

Grandes estudios clínicos aleatorizados en individuos con DM tipo 1 o tipo 2, así como estudios de Control de la Diabetes y de complicaciones (ECCD),⁹⁴ y el estudio prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS),⁹⁶ han demostrado concluyentemente que reducir la hiperglicemia crónica previene o retarda estas complicaciones (tabla 3).

Se debe anotar que no todos los individuos con pobre control de la glicemia desarrollan estas complicaciones, sugiriendo que otros factores, como la genética o el ambiente, pueden modular su desarrollo.

Complicaciones Oftálmicas

La retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en individuos entre las edades de 20 y 74 años. La retinopatía no proliferativa se caracteriza por microaneurismas retinales vasculares, coágulos por hemorragias, anomalías microvasculares intra-retinales con permeabilidad vascular retinal aumentada, y alteraciones en el fluido sanguíneo retinal, todo esto conducente a isquemia retinal. Esta se encuentra en casi todos los individuos que han tenido DM por más de 20 años. La neovascularización en respuesta a la hipoxia retinal es característica de la retinopatía proliferativa. Los vasos sanguíneos nuevamente formados carecen de integridad suficiente, se rompen fácilmente, resultando en hemorragia intravítrea, y subsecuentemente llevan a la fibrosis y desprendimiento de la retina.

Se necesita un control intensivo de la glucosa desde el diagnóstico de la DM con el fin de prevenir la aparición y la progresión de la retinopatía. Un examen anual para detección temprana y fotocoagulación con láser (panretinal o focal) puede retardar o prevenir la ceguera.

Complicaciones Renales

La DM es la causa más común de falla renal en los Estados Unidos. Los cambios patológicos más tempranos alteran la microcirculación, causando cambios estructurales en la matriz glomerular, aumentando por tanto la tasa de filtración glomerular (GFR). Esto aumenta la excreción de pequeñas cantidades de albúmina

en la orina (microalbuminuria 30 – 300 mg/día). Aproximadamente el 50% de estos individuos progresan a una franca proteinuria (300mg a 1 g/día) o a un síndrome nefrítico (proteína en orina >1g/día). La excreción de la proteína en la orina se exacerba considerablemente por la hipertensión incontrolada, y la combinación de la Diabetes y la Hipertensión, es el factor predisponente más frecuente para la enfermedad renal terminal. Adicional a la nefropatía, la acidosis tubular renal tipo IV (y la hiperpotasemia resultante), y la predisposición a la nefrotoxicidad inducida por radiocontraste, también ocurren en pacientes con DM. Se recomienda control intensivo de la glucosa sanguínea, de la dislipidemia, y de la presión sanguínea, para prevenir la aparición de microalbuminuria y para prevenir la progresión de una franca proteinuria o falla renal.

Complicaciones Neurológicas

Aproximadamente la mitad de los pacientes con DM tipo 1 o tipo 2 desarrollan neuropatías. Usualmente se trata de una polineuropatía sensorial simétrica pero también pueden ser una mononeuropatía focal y/o una neuropatía autónoma con pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas. Hasta el 50% de individuos con neuropatías no son sintomáticos.⁹⁶

La polineuropatía simétrica generalizada es la manifestación más común y puede involucrar nervios somáticos sensoriomotores; sin embargo, los nervios distales de las manos y los pies son los afectados más frecuentemente con una distribución de “guantes y medias”. Los síntomas incluyen dolor, hormigueo, entumecimiento, y el examen físico revela pérdida del tacto fino, vibración y sentido de posición. Esto puede progresar con deterioro de músculos pequeños de manos y pies, resultando en articulaciones de Charcot y ataxia sensorial. La mononeuropatía está asociada con dolor y debilidad en la distribución de un nervio que es autolimitante. La amiotrofia diabética es vista principalmente en pacientes mayores tipo 2, es asociada con dolor en las extremidades inferiores seguida por debilidad muscular en los músculos principales de los muslos y las nalgas. Es una condición autolimitante, se

resuelve en 12 a 24 meses, y el tratamiento es de apoyo. La neuropatía autónoma, si no está bien diagnosticada, puede afectar todos los órganos y sistemas mayores. Se destacan las anomalías cardiovasculares múltiples, incluyendo taquicardia en reposo, variabilidad de la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca y presión sanguínea disminuidas al ejercicio y postural. Se pierde la típica respuesta dolorosa a la isquemia cardíaca, produciéndose el “infarto/isquemia de miocardio silencioso”.

La alteración de motilidad del intestino delgado y grueso (constipación o diarrea) y la gastroparesis (anorexia, vómito, náusea, distensión) son manifestaciones frecuentes de que el sistema gastrointestinal está comprometido.

El sistema genitourinario también se afecta y se manifiesta hipotonía vesical (vaciamiento incompleto, goteo, incontinencia), disfunción eréctil, y disfunción sexual femenina. La producción anormal de sudor puede resultar en xerosis, resquebrajamiento de la piel, y sudor disminuido en respuesta a la hipoglicemia. Además, los síndromes de atrapamiento (p.e. síndrome del túnel carpiano) son también comunes entre diabéticos.

Se necesita un estrecho control de la glicemia desde el momento de la aparición de la DM para prevenir la neuropatía diabética. El tratamiento es difícil una vez la neuropatía afecta varios órganos y sistemas. Para el tratamiento sintomático de la neuropatía dolorosa, muchas terapias se han tratado con eficacia limitada y se han incluido antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, serotonina selectiva e inhibidores de la captación de norepinefrina, y terapias tópicas. El tratamiento de las complicaciones de órganos específicos de la neuropatía autónoma es sintomático.

Complicaciones Macrovasculares

La asociación de complicaciones macrovasculares con hiperglicemia es menos concluyente y parece estar más relacionada con condiciones coexistentes como la dislipidemia y la hipertensión.

El riesgo de enfermedad cardiovascular está aumentado en individuos con DM tipo 2 y dos veces a cuatro veces más en mujeres. No es claro

si los pacientes con DM tipo 1 también tienen alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. La presencia de la DM tipo 2 hoy por hoy es considerada por la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Diabetes como factor de riesgo cardiovascular principal, equivalente a haber tenido un evento cardiovascular en ausencia de la diabetes. Adicionalmente, algunos pacientes con DM pueden haber sufrido un infarto o isquemia silenciosa de miocardio, la que a menudo no se manifiesta en sí por dolor en el pecho u otros síntomas que son típicos de enfermedad de arterias coronarias. La presencia de resistencia a la insulina se asocia con riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares en individuos con y sin DM. Individuos con resistencia a la insulina y DM tipo 2 tienen niveles elevados del activador del plasminógeno y fibrinógeno, que potencia el proceso de coagulación y pone en peligro la fibrinólisis, favoreciendo así el desarrollo de trombosis. El riesgo cardiovascular se aumenta cuando coexisten retinopatía, nefropatía, hipertensión o dislipidemia con la DM.

La dislipidemia frecuentemente coexiste con la DM, especialmente con la DM tipo 2 con un patrón típico de triglicéridos aumentados, colesterol HDL disminuido, y aumentan las partículas de lipoproteína de baja densidad del colesterol (LDL). Los objetivos de la terapia son reducir el colesterol LDL a <100mg/dL y los triglicéridos a <150mg/dL.

La hipertensión se asocia frecuentemente con la DM y puede acelerar la aparición de complicaciones, especialmente para enfermedad cardiovascular y nefropatía. El manejo incluye control agresivo de la presión sanguínea y pueden requerirse múltiples medicamentos. Como medida preventiva, la aspirina debe prescribirse a todos los pacientes con DM Tipo 2, a menos que exista alguna contraindicación.

Complicaciones Diversas

A continuación se describen otras complicaciones de la DM

Infecciones

La DM se asocia con una mayor frecuencia y severidad a las infecciones comunes; además se han visto algunas infecciones exclusivamente en

pacientes con DM. La hiperglicemia produce función disminuida de células blancas y potencia la colonización y crecimiento de diversas especies bacterianas y micóticas. Las infecciones bacterianas como orzuelos, forúnculos y carbuncos son las más comunes. La infecciones micóticas frecuentemente vistas incluyen *Cándida albicans*, e infecciones por *Tiña*.

Manifestaciones Dermatológicas

Los problemas dermatológicos son comunes en la diabetes, aproximadamente 30% de los pacientes experimentan algún tipo de afección cutánea durante el curso de la enfermedad. Muchas condiciones de la piel son más comunes en pacientes con DM, incluyendo infecciones bacterianas, micóticas, picazón, aunque estas no son exclusivas de pacientes con DM. Las manifestaciones de la piel generalmente aparecen durante el curso de la enfermedad en pacientes que se sabe tienen diabetes aunque estos pueden ser los primeros signos de diabetes, y pueden preceder al diagnóstico de DM por muchos años.⁹⁷

Algunas condiciones ocurren exclusivamente en pacientes con DM. La dermatopatía diabética es una condición benigna asintomática que se produce debido a cambios de los vasos pequeños y se presenta como manchas escamosas circulares u ovaladas pigmentadas en las piernas. La necrobiosis lipídica diabetorum es otra enfermedad causada por cambios en los vasos sanguíneos. Este extraño desorden comienza en la región pretibial como pápulas eritematosas dolorosas que se agrandan en placas brillantes con bordes irregulares y centros atróficos. Estas manchas son más profundas que en la dermatopatía, pueden dar picazón y ser dolorosas y pueden ulcerarse. No hay tratamientos probados, aunque los apósitos oclusivos de esteroides han sido usados para prevenir ulceraciones y rompimiento de la piel. El Bullous diabetorum es una condición en la que se presentan ampollas en el dorso de las manos y los pies, y es autolimitante. Un tercio de la población que tiene DM tipo 1 puede desarrollar piel gruesa, tensa, y cerosa en el dorso de las manos, conocida como esclerosis digital. No existe ningún tratamiento específico para esta condición diferente al de lograr un

adecuado control glicémico.

Infecciones micóticas de la piel, lo mismo que el vitiligo, etc., ocurren con mayor frecuencia en pacientes con Diabetes.⁹⁷

Complicaciones Relacionadas Con Los Huesos

La osteoporosis es la complicación más desatendida de la DM⁹⁸ La asociación de osteoporosis y riesgo de fractura con la DM tipo 1 es relativamente incontrovertible.⁹⁹ Para sujetos con DM tipo2, la densidad ósea general parece preservarse. Sin embargo, existe riesgo aumentado de fractura que ha sido atribuido a varias causas, incluyendo caídas por hipoglicemia, mal balance debido a la neuropatía diabética, úlceras en los pies y amputaciones, mala visión debido a cataratas y retinopatía, e hipotensión ortostática.

Enfermedad Periodontal

La salud oral es hoy en día reconocida como una parte importante del manejo de la diabetes; existe relación mutuamente recíproca entre el control de la glicemia y la salud oral. La infección periodontal empeora el control metabólico de la DM mientras que la mejoría de la higiene oral ayuda al control glicémico.^{100,101} Las personas con DM pobremente controlada son más propensas a desarrollar enfermedad periodontal, boca seca, abscesos dentales e infecciones micóticas, y cicatrización lenta.¹⁰²

El Pie Diabético

Las principales causas de los problemas de pie diabético son neuropatía, vasculopatía, o ambos, usualmente sobre una base de pobre control glicémico. Otros factores que lo exacerban son la hipertensión y el cigarrillo. Aproximadamente 15% de los pacientes diabéticos puede experimentar ulceración del pie en su vida. Además, las deformidades de los pies, la debilidad muscular y los defectos visuales se unen a los factores predisponentes para la injuria de los pies. El cuidado preventivo es esencial y debe incluir no solo cuidado profesional (Tabla 4) sino también el cuidado individual diariamente. La inspección diaria de los pies y el uso de medias suaves y zapatos adecuados están dentro

Tabla 4. Principios integrales para prevenir las complicaciones de la DM

<p>Cambios en el estilo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta: Dieta libre de azúcar para DM tipo 2; no hay restricciones para la DM tipo 1 - 20% - 35% de grasa del total de calorías ingeridas; grasas saturadas <7% de calorías, <200mg/dL de colesterol en la dieta • Ejercicio: Por lo menos 150 min/semana de actividad física aeróbica • Peso óptimo (IMC < 25) • Dejar de fumar
<p>Factores de riesgo modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de glicemia <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina glicosilada – medida por lo menos dos veces al año (HbA1c<7%) - Auto-monitoreo de la glucosa sanguínea (AMGS) – no recomendada con mucha frecuencia, aunque probablemente debe ser medida 3-4 veces al día en pacientes que son tratados con insulina (glucosa plasmática pre-prandial 90-130 mg/dL, glucosa en plasma 2 hrs pos-prandial de <180mg/dL) • Manejo de lípidos (LDL <100mg/dL, óptimo <70 mg/dL; HDL > 45mg/dL en hombres y >55mg/dL en mujeres; triglicéridos <150mg/dL) • Control de la presión sanguínea (<130/80mmHg; <125/75mmHg preferible en personas con nefropatía) • Profilaxis con aspirina (prevención primaria en diabéticos mayores de 40)
<p>Cuidado preventivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen anual <ul style="list-style-type: none"> - Examen de microalbuminuria - Examen ocular anual - Examen podiátrico • Vacunación anual contra la influenza • Vacunación contra neumococo

de las precauciones que se deben tener para prevenir las ulceraciones de los pies.

Una vez se forma la ulcera, los antibióticos, el alivio de presión en el área ulcerada, el control de la glucosa en sangre, y esfuerzos para mejorar el flujo sanguíneo forman el pilar fundamental del tratamiento.

Hasta el momento, no hay un mecanismo unificado para explicar la patogénesis de las complicaciones diabéticas. Parece que diferentes mecanismos están involucrados.

DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

Los criterios para el diagnóstico de la DM se basan en los niveles de glucosa plasmática y en la sintomatología. Los valores límite para la glucosa en plasma no fueron escogidos arbitrariamente, sino debido a su capacidad de predecir la retinopatía.^{103,104} El diagnóstico de la Diabetes se da si el nivel de glucosa en plasma en ayunas es >126 mg/dL, si la prueba de tolerancia a la glucosa es de 200 mg/dL, o si la glucosa sanguínea

aleatoria es >200 mg/dL, con síntomas clínicos en un sujeto estable. Aunque estos valores de corte son útiles para el manejo clínico, se debe señalar que hay una progresión continua en el nivel de la glucosa a una glucosa defectuosa en la diabetes. Se ha mostrado que los sujetos con niveles de glucosa alterados han aumentado el riesgo cardiovascular, por lo tanto, estas definiciones bioquímicas deben revisarse en el futuro.

MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS

Los objetivos de manejar la DM deben ser lograr una homeostasis de la glucosa cercana a lo normal, prevenir la progresión de la enfermedad, y evitar las complicaciones a largo plazo. Los objetivos del tratamiento se enumeran en la Tabla 4 y requieren un abordaje multidisciplinario.

Educación Sobre Diabetes

A todo paciente con DM se le debe enseñar habilidades de auto-manejo de la diabetes. La educación debe incluir buenos hábitos dietarios y de nutrición, control del peso y ejercicio, auto monitoreo de la glucosa sanguínea (AMGS),

cientización de las complicaciones agudas y crónicas y cómo prevenirlas, opciones de tratamiento, y administración de la insulina (si es su caso). Los pacientes también necesitan que se les enseñe a reconocer y tratar la hipoglicemia y modificar los estilos de vida, como dejar de fumar.

Modificación del Estilo de Vida

La terapia de nutrición médica (TNM) y el ejercicio son componentes centrales para el manejo de la DM. La educación del paciente con relación a estos aspectos debe ser continua y reforzada en cada visita de control. Aunque el papel de la dieta en el manejo de la DM tipo 1 no es tan crítico como en la tipo 2, de todas formas es importante prestar atención a la ingesta de calorías y a una dieta sana para el corazón. El TNM es importante para prevenir la aparición de la DM tipo 2 promoviendo los hábitos sanos alimenticios y perdiendo peso en aquellos con obesidad y prediabetes (prevención primaria), manejando diabetes tipo 1 y tipo 2 existentes (prevención secundaria), y previniendo complicaciones de la DM (prevención terciaria). Los objetivos de la TNM deben ser individualizados, y las dietas deben ser balanceadas con respecto al contenido de grasas, proteínas, y carbohidratos, y debe incluir frutas, vegetales, y fibra. Para los pacientes con DM tipo 2 es mandatorio evitar el azúcar de la dieta, mientras que para la tipo 1, ésta necesita ser ajustada con la aplicación de la insulina. Es esencial monitorear la ingesta de carbohidratos a través del conteo de carbohidratos o intercambios alimenticios, para lograr el control glicémico. Las comidas mixtas (aquellas con combinación de proteínas/carbohidratos/grasas) disminuyen la excursión postprandial de la glucosa sanguínea; las comidas de bajos índices glicémicos (asociados con elevación baja de la glucosa sanguínea postprandial) pueden mejorar el control glicémico. Los pacientes que están con insulina deberían aprender a estimar los carbohidratos en sus dietas y hacer coincidir los carbohidratos a la dosis de insulina.

En individuos con sobrepeso y obesos, aún una pérdida modesta de peso del 5% al 10% se asocia con una mejoría en la resistencia a la insulina, y se previene el desarrollo de

DM en individuos con prediabetes o con requerimientos de tratamiento en aquellos que ya tienen DM. Aumentar la actividad física es también un componente esencial, especialmente para mantener la pérdida de peso lograda con la modificación de la dieta. Las medicaciones para perder peso pueden ser consideradas como aquellas que pueden ayudar a lograr perder peso de 5% a 10% como se recomienda, pero los efectos duran poco, especialmente si no se implementan cambios en el estilo de vida.

Es esencial para mantener la pérdida de peso, mejorar la condición física, y reducir las concentraciones de glucosa en la sangre. La cirugía bariátrica está creciendo como opción y su eficacia tiene soporte científico.¹⁰⁵ Los diabéticos mayores que comienzan un nuevo programa de ejercicio pueden necesitar una autorización médica debido a la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular asintomática.

Ciertas restricciones dietarias pueden ser necesarias cuando se presentan las complicaciones (p.e. limitar la ingesta de proteína a 0,8g/Kg del peso corporal por día puede ser esencial en pacientes con franca nefropatía diabética con proteinuria).

Monitoreo del Control del Nivel de Glicemia

Evaluaciones a largo plazo (cada tres meses) de control glicémico se hacen midiendo los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en un entorno clínico. La glucosa sanguínea lleva a la glicosilación no enzimática de la hemoglobina. Existe una relación entre la HbA1c y el promedio de los niveles de glucosa que permite que el nivel general del control glicémico sea evaluado clínicamente. Ya que el promedio de vida del eritrocito (y su hemoglobina) es de 120 días, los niveles de HbA1c se toman para determinar el promedio del control glicémico de los últimos tres meses. En general, la HbA1c objetivo debe ser <7% (glucosa sanguínea promedio de 150mg/dL) aunque debe ser individualizada con variaciones altas y bajas aceptables en algunos pacientes. Es importante el AMGS con la ayuda de glucómetros mejoran el cuidado promedio para pacientes con DM tipo 1) cuando se usa la insulina diariamente para ayudar a dosificar la insulina y prevenir la hipoglicemia. Los sistemas de monitoreo

continuo de glucosa son métodos nuevos que pueden utilizarse para el control glicémico. Estos sistemas miden la glucosa en el fluido intersticial que está en equilibrio con la glucosa sanguínea.

Tratamiento Farmacológico

La insulina es el tratamiento requerido para la DM tipo 1 (los agentes orales no están indicados para la DM Tipo 1), mientras que los pacientes con DM tipo 2 pueden ser manejados con dieta únicamente o pueden requerir agentes hipoglicemiantes orales y/o insulina. Para los últimos, es común el uso de agentes múltiples e incluye farmacoterapia para el manejo de factores de riesgo cardiovascular. Los agentes orales, resumidos en la tabla 5, pueden trabajar para estimular a las células β para secretar la insulina (sulfonilureas, miglinitidas); sensibilizar la respuesta a la insulina (tiazolidinedionas, biguanidas); inhibir la absorción intestinal de la glucosa (inhibidores de la α -glucosidasa); o mejorar la función de la incretina que produce aumento de la insulina y disminución en la secreción del glucagón (gliptinas miméticos de la incretina). Estos agentes y sus principales efectos pueden tener otros beneficios como se discutirá a continuación. Para la terapia con insulina, hay ahora muchos tipos de insulina que permiten diferenciar la aparición, el pico, y los tiempos de duración de la acción así como los sistemas de aplicación. Prácticamente todas las insulinas usadas actualmente son sintéticas, aunque hay algunas insulinas derivadas de animales que son raramente usadas.

Agentes Orales Anti-Diabéticos

Sulfonilureas: Estas drogas consagradas en el tiempo han estado disponibles desde los 50s, y aunque algunos agentes de vieja generación (p.e. gliburida) se continúan usando, los agentes de primera línea más comunes son glipizida y glimepirida. A diferencia de la gliburida que es secretada principalmente por los riñones, la glipizida y la glimepirida son metabolizadas en el hígado y son más seguras para los pacientes con función renal disminuida. Las sulfonilureas, dosificadas una o dos veces al día, producen aumento de la secreción de (la

insulina de las células β por la unión al receptor de la sulfonilurea. El principal efecto colateral de estos agentes es la hipoglicemia, especialmente cuando se usan en combinación con otros agentes, o si existe una enfermedad renal o hepática.

Estos agentes (junto con la metformina, ver abajo) son los agentes más frecuentemente prescritos para la diabetes tipo 2 y ahora son genéricos.

Miglinitidas: Estos agentes (repaglinida, nateglinida) también estimulan el receptor de la sulfonilurea, aunque tienen farmacocinéticas muy diferentes; ellos se unen, estimulan y tienen un tiempo de acción muy corto, permitiéndoles ser usados como agentes de “tiempo real”.

Estas drogas son particularmente útiles en ancianos o en sujetos cuyos patrones alimenticios inconsistentes son un problema.

Sensibilizantes de la Insulina: Estas drogas actúan mejorando la acción de la insulina en los tejidos objetivo (p.e.: hígado, músculo esquelético, tejidos adiposos). El grupo incluye metformina biguanida (cuya acción es inhibir la gluconeogenesis hepática, junto con la mejoría en la captación de la glucosa del músculo esquelético) así como tiazolidinedionas pioglitazona y rosiglitazona (que actúan principalmente en músculo esquelético y tejido adiposo para mejorar la acción de la insulina). La metformina es uno de los agentes orales más comúnmente usados ya que promueve la pérdida de peso o su mantenimiento (un problema para la mayoría de los pacientes con DM tipo 2). Sin embargo el mayor efecto colateral, los trastornos gastrointestinales (dolor y/o diarrea), pueden limitar su uso. Adicionalmente, un efecto colateral potencial es la acidosis láctica, efecto que puede ocurrir en el contexto de falla significativa en órganos principales (riñón, hígado, o corazón). Estos efectos adversos, sin embargo, son casi despreciables cuando la metformina se usa bajo lineamientos de prescripción. A causa de que la metformina se excreta vía renal, no es utilizada en pacientes con falla renal. Su uso se suspende cuando los agentes de contraste intravenoso necesitan ser usados para propósitos radiológicos ya que puede resultar una nefropatía por contraste. Las tiazolidinedionas actúan en los tejidos musculares y adiposos para sensibilizar la acción de la insulina. Como la metformina,

Tabla 5. Agentes hipoglicemiantes orales

Agente	Características	Efectos adversos
	Secretagogos de Insulina	
Sulfonilureas: — Glipizida — Gliburida — Glimpirida	<ul style="list-style-type: none"> • Se unen y activan el receptor de sulfonilurea en la célula β • La duración de la acción y las dosis diarias varían con cada agente • Pueden ser excretadas por el hígado (glimpirida, glipizida) o por los riñones (gliburida) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia • Ganancia de peso
Meglitinidas: — Repaglinida — Nateglinida	<ul style="list-style-type: none"> • Se unen y activan el receptor de sulfonilurea en la célula β • Corta duración, y rápida aparición de la acción; pueden tomarse 15 min antes de las comidas para atacar la hiperglicemia posprandial • Contraindicadas en gastroparesis e insuficiencia renal crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente ninguna, aunque posiblemente hipoglicemia
	Sensibilizadores de Insulina	
Biguanida: — Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • El mecanismo exacto no está caracterizado, parece que es una acción mitocondrial de bajo nivel que lleva a una activación de la AMP-quinasa • Disminuye la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación de glucosa periférica • Contraindicada en insuficiencia renal (GFR <40 mL/min), mayores de 80 años, falla cardíaca, falla hepática, abuso de alcohol, enfermedades agudas • Promueve la pérdida de peso ligera y tiene un bajo riesgo de hipoglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes gastrointestinales con diarrea, náusea, cólico abdominal, y disgeusia • Raramente se puede desarrollar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal • Puede causar nefropatía por contraste
Tiazolidinedionas: — Pioglitazona — Rosiglitazona	<ul style="list-style-type: none"> • Activan el receptor gama activado por el factor de transcripción nuclear peroxisoma proliferador (PPAR-γ) • Mejoran la captación de glucosa periférica en el músculo esquelético y la grasa y reduce los niveles de ácidos grasos libres, reduciendo así la resistencia a la insulina • Tomarlas cada 6-12 semanas para obtener el efecto terapéutico óptimo • Contraindicadas en falla cardíaca • No hay riesgo significativo de hipoglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de peso • Retención de líquidos, puede precipitar falla cardíaca congestiva en individuos susceptibles • Posible aumento en el riesgo de pérdida ósea
	Agentes que disminuyen la absorción de glucosa	
Inhibidores del alfa-glucosidasas: — Acarbose — Miglitol	<ul style="list-style-type: none"> • Inhiben la alfa-glucosidasa en el intestino y previene el desglose de algunos carbohidratos complejos en azúcares simples, los cuales no pueden ser absorbidos • Previenen las excursiones de glucosa post-prandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón, diarrea, y flatulencia por la acción de las bacterias colonizadoras en los carbohidratos no digeridos • Posible angioedema en casos raros
	Agentes que aumentan las vías de la Incretina	
Inhibidor IV de la dipeptidil peptidasa: — Sitagliptina	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la degradación de la GLP-1 y la GIP, potenciando el efecto de la Incretina • La experiencia clínica con este agente es limitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Bien tolerada y segura en falla renal • Posible angioedema
Agonista del receptor de GLP: — Exenatida	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectable únicamente • Actúa por imitación de las Incretinas • Puede actuar centralmente y periféricamente • Causa saciedad y lleva a pérdida de peso 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en piel, erupciones • Náusea • Se ha reportado pancreatitis

estos agentes se ha mostrado que retardan y/o previenen la aparición de la diabetes cuando son usados en sujetos pre diabéticos en ensayos clínicos (las tiazolidinedionas no son indicadas para este uso). El principal efecto de estos agentes es la ganancia de peso (debida a la retención de líquidos así como al aumento de tejido adiposo), y se han asociado con pérdida ósea potencial, limitando su amplio uso. Sin embargo, en sujetos con resistencia a la insulina considerable, son particularmente útiles limitando la necesidad de terapia con insulina.

Inhibidores de la Alfa-Glucosidasa: Estos actúan por disminución de la absorción de la glucosa del intestino. Los principales efectos colaterales incluyen trastornos gastrointestinales (p.e. diarrea y flatulencia); su alto costo también limita su uso.

Incretinas y Miméticos de las Incretinas: Las incretinas son hormonas que en un desafío dietario, amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa, disminuye la acción del glucagón, y puede mejorar la salud de la célula del islote (lo último solo ha sido demostrado en modelos animales).¹⁰⁶

Hay dos incretinas conocidas; el péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico (GIP). Las incretinas son producidas en las células L intestinales (GLP-1) o en las células K. En respuesta a los nutrientes, estos estimulan la secreción de la insulina en la forma dependiente de la glucosa, por lo tanto inhibiendo la secreción del glucagón, disminuyendo el vaciamiento gástrico, reduciendo el apetito, y mejorando la saciedad. Actúan uniéndose a sus receptores afines y son inactivados en el torrente sanguíneo por la peptidasa dipeptidil IV (PDP-IV). Un inhibidor de la actividad de la PDP-IV aprobado por la FDA es la droga sitagliptina; otras (p.e. vildagliptina, alogliptina) parece que van a ser aprobadas en el futuro próximo. Se discute aquí un agente inyectable que por su mecanismo de acción que está relacionado, por que también usa la vía de la incretina. Esta droga fue identificada como el ingrediente activo en la saliva que le causa hipoglicemia al monstruo de Gila, (que causa hipoglicemia).

La exenatida se une y activa el receptor GLP1 en el hipotálamo para

suprimir la alimentación y aumentar la saciedad, además de la acción en la periferia.

La sitagliptina es bien tolerada generalmente pero no ha estado lo suficiente en el mercado para concluir que sea segura, la exenatida también es por lo general bien tolerada; la náusea, el vómito y la diarrea son comunes pero pueden ser transitorias con su uso continuo. Rara vez, se ha reportado pancreatitis con la exenatida.

Terapia de Combinación: Es común (a menudo necesario) usar terapia de combinación en el manejo de la DM tipo 2. Usando la terapia de combinación se asegura que cada uno de los componentes actúe por una vía diferente, por lo tanto se asegura un sinergismo en la acción. Las combinaciones más comunes son un agente sulfonilurea y un sensibilizante de la insulina, Incluso triples combinaciones con una sulfonilurea, un sensibilizante de la insulina, y un inhibidor de la DDPIV se han usado. La metformina y la tiazolidinedionas pueden ser usadas juntas ya que atacan diferentes tejidos para mejorar la sensibilidad a la insulina y actúan por vías diferentes. Con toda combinación de terapias, el riesgo de hipoglicemia se incrementa y puede requerir ajustes de las dosis apropiadas. En general, una vez la terapia de la insulina es iniciada, la mayoría de los agentes orales, excepto por los sensibilizantes de la insulina, quedan descontinuados.

Terapia con Insulina

Para los pacientes con DM tipo 1, la insulina es el pilar y en la mayoría de los pacientes, la dosis múltiple frecuente (basal y en bolo) es lo común. La insulina debería ser considerada como la terapia inicial en ciertos individuos con diabetes tipo 2, tales como aquellos con enfermedad hepática o renal, y en cualquier enfermedad aguda; También puede ser usada como terapia única para los pacientes con DM tipo 2. Muchos pacientes con DM tipo 2 necesitan insulina cuando la enfermedad progresa y los agentes hipoglicemiantes orales no logran buen control de los azúcares en sangre. Aunque las insulinas iniciales fueron extraídas de páncreas ovino o bovino, todos las actuales son recombinantes y están en el rango de regulares genéricas e isofane (NPH), hasta los análogos más costosos (tabla 6).

Cada una de estas insulinas tiene una aparición, pico y duración de acción relativamente predecible. La elección de la insulina y el método de administración se basa en las características del paciente, los costos y el seguro de salud. El tipo y régimen usado es individualizado para controlar el azúcar en la sangre y minimizar la hipoglicemia. Ningún régimen disponible de insulina puede imitar la forma como el páncreas libera insulina endógena. Un régimen recomendado es insulina basal suplementada con un bolo de insulina, para cubrir las comidas. Las insulinas más nuevas de larga acción, como la glargina administrada una vez al día y el detemir, funcionan para un perfil basal, aunque la NPH dada dos veces al día puede también cumplir esta tarea. Las insulinas del tiempo de la comida se dan con cada comida y típicamente se usan los nuevos análogos (aspart, lispro o glusina), que actúan en ayunas y tienen corta duración de la acción (<3hrs), aunque la insulina corriente también puede usarse. Las insulinas son autoadministradas con una jeringa calibrada y agujas ultrafinas, aunque dispositivos como una pluma o una bomba continua están disponibles. La infusión subcutánea de insulina continua (también conocida como terapia con

bomba de insulina) libera la insulina a través de un tubo delgado y suave unido a una cánula que es implantada bajo la piel con una aguja (set de infusión). El tubo en el otro extremo es conectado a un aparato externo que contiene un chip de computador, un reservorio de insulina que puede contener hasta 300 unidades de insulina de rápida acción y un sistema de bombeo. El set de infusión necesita cambiarse una vez cada tres días. Este sistema es probablemente el más cercano en imitar la secreción pancreática de insulina de todas las tecnologías disponibles. La tasa de infusión se puede ajustar automáticamente para varios segmentos a lo largo del día, y la bomba puede ser programada para múltiples ratas basales durante el ciclo de 24 horas teniendo en cuenta el ejercicio o el nivel de actividad. La bomba es un sistema de vuelta abierta, que requiere un usuario de la bomba que decida qué tanta dosis basal o de bolo va a suministrar. Además de eliminar las múltiples inyecciones diarias, puede administrar pequeñas cantidades de insulina con gran seguridad, por lo tanto reducir el riesgo de hipoglicemia. Sin embargo, como todos los regímenes, su éxito es usuario-dependiente y requiere algo de autodisciplina.

Tabla 6 Diferentes tipos de insulina y sus perfiles

Tipo de Insulina	Características	Acción en horas
Insulina de acción rápida: — Lispro — Aspart — Glulisina	<ul style="list-style-type: none"> Análogos de la insulina Secuencia de aminoácidos alterados promueven los monómeros de insulina que son rápidamente absorbidos Inyectada poco antes de las comidas Resultados de duración de la acción más cortos en menos episodios hipoglicémicos 	Aparición de la acción: <1hr Pico de la acción: 1-2 hrs Duración de la acción: 2-3hrs
Insulina de acción corta: — Regular	<ul style="list-style-type: none"> Insulina humana genérica soluble Inyectada 30-60 min antes de las comidas para acción óptima, fallan en los resultados de la hiperglicemia post-prandial Menos conveniente que los análogos de acción rápida 	Aparición de la acción: 0,5 -1hr Pico de la acción: 2-4 hrs Duración de la acción: 4-6hrs
Insulina de acción intermedia: — NPH(suspensión de isofane)	<ul style="list-style-type: none"> Formada por adición de protamina a la insulina humana, genérica Actúa tanto en la basal como en la de bolo en un pico de 4-6 hrs La hipoglicemia es un problema debido a estos picos 	Aparición de la acción: 2-3hrs Pico de la acción: 4-6 hrs Duración de la acción: 6-8hrs
Insulina de acción larga: — Glargina — Detemir	<ul style="list-style-type: none"> Análogos de la insulina Menor incidencia de hipoglicemia que con la insulina NPH Glargina: Proporciona un nivel consistente en plasma de larga duración Detemir: Se une a la albúmina por la cadena de ácidos grasos, por lo tanto disminuye los niveles de absorción y consistencia, más corta duración que la glargina 	Aparición de la acción: 1-4hrs Pico de la acción: ninguno Duración de la acción: hasta 22hrs

Otras Terapias:

Pramlintida: La amilina es una hormona usualmente co-secretada con la insulina en respuesta a la glucosa por las células pancreáticas beta. Sus efectos afectan principalmente en el intestino e incluyen supresión de la secreción del glucagón, disminución del vaciamiento gástrico, y promoción de la saciedad, complementando la acción de la insulina en el establecimiento de la homeostasis de la glucosa. Se ha visto que los pacientes con DM tipo 1 y tipo2 tienen deficiencia de amilina así como de insulina. La Pramlintida, un análogo sintético de amilina, es actualmente aprobada para usarlo con la insulina en pacientes con DM tipo 1 y tipo2. Se suministra antes de las comidas, usualmente en conjunto con la insulina prandial, pero en una inyección subcutánea separada. Los efectos colaterales incluyen náusea y vómito, especialmente en altas dosis. El esquema frecuente de dosis (3 veces al día) también lo hace inconveniente para algunos pacientes. A causa de su efecto en promover la pérdida de peso, la pramlintida parece ser más atractiva para los pacientes que están en sobrepeso. Debido al riesgo aumentado de hipoglicemia se puede necesitar reducir la dosis de insulina.

Exenatide: ver **Incretinas**, más adelante.

Trasplante: El trasplante de páncreas completo (común) o de células de islote aisladas (experimental) es una opción de tratamiento para los pacientes con DM tipo 1. EL trasplante del órgano sólido usualmente se lleva a cabo en conjunto con trasplantes renales (la mayoría de pacientes tienen falla renal), como parte del tratamiento necesita medicamentos antirechazantes que tienen potenciales efectos colaterales.

Ambas formas de trasplante eliminan o reducen la necesidad de terapia intensiva de insulina, que se asocia con hipoglicemia severa, para lograr control de la glicemia cercano a lo normal. El trasplante de todo el páncreas, ya sea solo o en combinación con trasplante de riñón, está limitado por disponibilidad de órganos, falla del injerto,

complicaciones quirúrgicas, y morbilidad asociada con la terapia inmunosupresora.¹⁰⁸ Mejoras en las técnicas quirúrgicas y los regímenes de terapia inmunosupresora han ayudado a reducir la morbilidad y la mortalidad, haciendo del trasplante una alternativa terapéutica viable para tratar la DM.¹⁰⁹

Lo más promisorio del trasplante de las células del islote es la posibilidad de un trasplante sin inmunosupresión, evitando a los pacientes los efectos colaterales asociados con medicamentos antirechazo. Actualmente este procedimiento es experimental. Los principales efectos adversos del trasplante de células de islotes incluyen falla por rechazo, así como los efectos colaterales asociados con las drogas antirechazo (p.e. riesgo aumentado de supresión inmune a largo plazo, cambios óseos y dérmicos inducidos por esteroides, ciertas malignidades y enfermedad aterosclerótica).

Embarazo y DM

La hiperglicemia materna en el momento de la concepción ya sea tipo 1 o tipo 2 aumenta considerablemente el riesgo de aborto y eleva el riesgo de morbilidad y mortalidad tanto a la madre como al feto.^{110,111} Además, la DM en embarazo es un factor de riesgo independiente para hipertensión inducida por el embarazo y la pre-eclampsia.⁸² La glucosa en sangre no controlada en el último trimestre está asociada con macrosomía fetal (debido a la alta glucosa en sangre que alcanza el feto y estimula la producción de insulina fetal, que aumenta el crecimiento del feto), con polihidramnios (líquido amniótico elevado por los altos niveles de glucosa en sangre) y muerte fetal repentina. Un cuidado intensivo de la DM desde el pre-embarazo, a través del embarazo junto con la vigilancia fetal y el cuidado perinatal, mejora los resultados.⁸² El control de la glucosa en sangre durante este periodo debe ser visto como un estándar de cuidado. La insulina es el tratamiento preferido para el manejo de la DM durante el embarazo, no solamente en la DM tipo 1, sino también en la DM tipo 2, o en la DME en la que la terapia con dieta solamente no es eficaz. Los requerimientos de

insulina caen precipitadamente en el periodo inmediato de posparto, de manera que se deben hacer ajustes necesarios. Aunque hay evidencia de estudios clínicos de que los agentes hipoglicemiantes orales pueden usarse bajo algunas circunstancias en mujeres embarazadas con DM tipo 2, estos no han sido aprobados por la FDA hasta el momento.

Hipoglicemia

Esta es la complicación diaria más común que puede ocurrir en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. Se determina hipoglicemia cuando los niveles de glucosa en sangre caen por debajo de 65 mg/dL., aunque la aparición de los síntomas puede variar. Casi todos los eventos de hipoglicemia en un sujeto diabético son resultado de la medicación; la sobredosis de insulina relativa no liberada es la razón más frecuentemente citada. Por ejemplo, tomar la insulina del desayuno pero no ingerir suficientes carbohidratos puede resultar en una caída de la glucosa en sangre en 1 o 2 horas. Para los pacientes con DM tipo 2, los medicamentos más comúnmente asociados con hipoglicemia son los agentes de sulfonilurea. En un paciente bien controlado, un evento como saltarse una comida o hacer demasiado ejercicio son razones comunes. Otra causa iatrogénica que ocurre algunas veces es cuando los pacientes que están con la insulina se les pide que ayunen (usualmente por pruebas de laboratorio) y no obstante toman su dosis de insulina usual.

Otros factores de riesgo para la hipoglicemia incluyen ejercicio (causando utilización aumentada de glucosa), alcoholismo (el cual interfiere con la glucogénesis) y falla renal (producción de la insulina disminuida). Todos los sujetos deben ser instruidos para reconocer estos síntomas, confirmar con un glucómetro, si lo tiene, y tratar pronto con un bocado apropiado. Cuando los niveles de glucosa sanguínea alcanzan un umbral de aproximadamente 70-80 mg/dL, las hormonas contra-regulatorias como el glucagón, la epinefrina, la hormona del crecimiento, y el cortisol aumentan.

Estas hormonas estimulan la glicogenólisis y la gluconeogénesis (figura 1). En individuos con DM, estos umbrales pueden no ser los mismos que para los individuos sanos. Los mecanismos contra-regulatorios generan cambios en los niveles de glucosa en sangre, a un nivel más alto en aquellos con DM pobremente controlada (que a menudo tienen síntomas de hipoglicemia con niveles de glucosa normales) y a un nivel más bajo en personas con hipoglicemia recurrente. La hipoglicemia es “percibida” centralmente, produciendo activación del sistema nervioso simpático, así como con liberación de catecolaminas de las glándulas adrenales. Los síntomas autónomos y signos incluyen palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, ansiedad por la comida, y elevación en la presión sanguínea y el pulso. Con la glucosa continua, los síntomas neuroglicopénicos pueden generar cambios comportamentales, confusión, fatiga o debilidad, cambios visuales, convulsiones, pérdida de la conciencia, y daño neurológico permanente o muerte –si la hipoglicemia es severa y prolongada-. Una vez la neuroglicopenia (conocida como severa hipoglicemia) se desarrolla, los pacientes no son capaces de cuidarse a sí mismos y necesitan ayuda. Es importante minimizar la frecuencia de las reacciones hipoglicémicas ya que la glucosa puede caer significativamente cerca a los niveles que pueden comprometer la función mental sin que la persona sea consciente. Ya que el control intensivo de la DM es recomendado para prevenir complicaciones microvasculares, es importante reconocer las limitaciones de dicha terapia. Los objetivos del tratamiento deben ser individualizados tomando en cuenta edad, enfermedades colaterales y restricciones económicas. La mayoría de los episodios son leves a moderados (con o sin síntomas) y pueden ser efectivamente tratados con suplemento de glucosa oral y tratamiento parenteral si es necesario en pacientes que no desean o no son capaces de tomar carbohidratos orales. (Tabla 7).

CONCLUSIÓN

La DM es una enfermedad antigua que se hace cada vez más prevalente en el mundo. Aunque hay una fuerte predisposición genética para desarrollar DM tipo 1 o tipo 2, los factores ambientales son un componente crítico debido a la elevación en la incidencia que ocurre a un paso mucho más rápido de lo que la genética sola puede producir. Los disturbios patofisiológicos claves están centrados en la acción de la insulina, que está íntimamente involucrada con casi todos los procesos metabólicos y vías endocrinas. El entendimiento de la patofisiología necesita una comprensión de las vías metabólicas interrumpidas. Por ejemplo, la insulina regula no sólo el metabolismo de la glucosa, sino también el de los ácidos grasos, el colesterol, y el metabolismo de los aminoácidos en el crecimiento celular y la división celular,

actuando como balance frente a otras hormonas que desempeñan la función opuesta. Los disturbios a largo plazo de estas vías son responsables de complicaciones severas: la diabetes es la principal causa de retinopatía y ceguera, falla renal y requerimiento de diálisis, enfermedad cardiovascular prematura (ataques cardíacos, derrame y enfermedad vascular periférica) y pérdida de miembros. Muchos otros órganos o sistemas también se reconocen que están afectados por la diabetes como todos los aspectos de la salud oral. Aunque la diabetes es diagnosticada con un criterio bioquímico bien definido, es bien sabido que cualquier nivel de glicemia elevada (una indicación de acción reducida de insulina) lleva a una mayor morbilidad cardiovascular y mortalidad. Hay un aumento de terapias sofisticadas disponibles para manejar este desorden con el fin de mejorar la salud del paciente.

Tabla 7 Identificación y Tratamiento de la Hipoglicemia

Síntomas de Hipoglicemia	Signos de Hipoglicemia
<ul style="list-style-type: none"> • Temblor • Ansiedad • Palpitaciones • Sudoración aumentada 	<ul style="list-style-type: none"> • Tremores • Taquicardia • Sudoración • Confusión, comportamiento inapropiado
<p>Principios generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debe iniciarse tratamiento tan pronto como sea posible • Debe darse instrucciones a todos los pacientes sobre cómo tratar la hipoglicemia • En una institución médica el personal no debe esperar los resultados de laboratorio o la respuesta de un médico • Si la glucosa en sangre es extremadamente baja en el glucómetro, p.e., <40mg/dL, debe tomarse muestra de sangre y enviar al laboratorio para asegurar el nivel de glucosa en sangre ya que la precisión de los glucómetros es baja a niveles extremadamente bajos de glucosa en sangre 	
<p>Tratar al paciente hipoglicémico consciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar con ≈15 gm de carbohidratos simples oralmente <ul style="list-style-type: none"> - Media lata de soda regular - 4 oz de jugo de fruta regular, o - 3-4 tabletas de glucosa • Repetir una estaca de glucosa en 15 minutos • Si la glucosa sanguínea es <60mg/dL, repetir 15 gms de carbohidratos simples y chequear la glucosa en sangre en 15 min; continuar este protocolo hasta que la glucosa en sangre esté >60 y luego continuar con un pasabocas mixto • Determinar la causa, y si no parece recurrente, pedirle al paciente que lo consulte con sus médicos tratantes. 	
<p>Tratar al paciente hipoglicémico inconsciente o incapaz de consumir carbohidratos orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con acceso IV: <ul style="list-style-type: none"> Se puede dar inmediatamente 25 a 50 gm de 50% de dextrosa • Sin acceso IV: <ul style="list-style-type: none"> - Un gel de glucosa se puede aplicar en la boca o el recto en el paciente semi-obnubilado - Tratar con 1 mg de glucagón intramuscular o subcutáneo; el paciente debe reganar conciencia en 15 a 20 minutos - Repetir la glucosa en sangre en 15 minutos. 	

Lecturas Complementarias

Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP, eds. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. St. Louis: W.B. Saunders Company; 2008:1329–1330.

Taylor SI. Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. In: Valle D, ed. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, Part 7*; McGraw-Hill, 2006: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/fulltext/part7/ch68.

McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766–770.

Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595–601.

Kitabachi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:738–770.

McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of Type I diabetic bone loss. *J Biochem* 2007;102:1343–1357.

Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–2157.

REFERENCIAS

- National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Diabetes Statistics, 2007; Vol 2008: National Diabetes Information Clearinghouse. Available at: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm>. Accessed Dec 28, 2008.
- Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000;23:1242–1248.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Vijay V, Viswanathan M. Rising prevalence of NIDDM in an urban population in India. *Diabetologia* 1997;40:232–237.
- O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med J Aust* 1991;155:258–264.
- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky

KS, Larsen RP, eds. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. St. Louis: W.B. Saunders Company; 2008:1329–1330.

6. Cryer P.E. Glucose homeostasis and hypoglycemia.

In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP, eds. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. St. Louis: W.B. Saunders Company; 2008:1503–1508.

7. Brown GK. Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000;23:237–246.

8. Bouché C, Serdy S, Kahn CR, Goldfine AB. The cellular fate of glucose and its relevance in Type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:807–830.

9. Halban PA, Irminger JC. Sorting and processing of secretory proteins. *Biochem J* 1994;299 (Pt 1):1–18.

10. Badman MK, Shennan KI, Jerman JL, Docherty K, Clark A. Processing of pro-islet amyloid polypeptide (proIAPP) by the prohormone convertase PC2. *FEBS Lett* 1996;378:227–231.

11. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta cells and hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:647–652.

12. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, Cohen D, Permutt MA, Tanizawa Y, Jetton TL, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993;92:2092–2098.

13. Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 1984;311:271–273.

14. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;39:1157–1175.

15. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 1963;12:197–204.

16. Taylor SI. Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. In: Valle D, ed. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, Part 7*; McGraw-Hill, 2006: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/fulltext/part7/ch68.

17. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85–96.

18. Swislocki AL, Chen YD, Golay A, Chang MO, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free

fatty acid concentration in normal individuals and patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987;30:622–626.

19. Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Reaven GM.

Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:17–21.

20. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: Role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:623–638.

21. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766–770.

22. Pipeleers D, Ling Z. Pancreatic beta cells in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1992;8:209–227.

23. Doniach I, Morgan AG. Islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973;2:233–248.

24. Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981;70:105–115.

25. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R, Nejentsev S, Field SF, Payne F, Lowe CE, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:857–864.

26. Rich SS, Norris JM, Rotter JI. Genes associated with risk of type 2 diabetes identified by a candidate-wide association scan: As a trickle becomes a flood. *Diabetes* 2008;57:2915–2917.

27. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2004;552:219–246.

28. el-Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995;44:295–299.

29. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP, eds. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. St. Louis: W.B. Saunders Company; 2008:1393–1396.

30. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengård J, Kesäniemi YA. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060–1067.

31. Leslie RD, Pyke DA. Escaping insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1991;302:1103–1104.

32. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, Dwyer JH, Roy-Burman P, Bray GA, Mack TM. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes* 1993;42:1351–1363.

33. Lo SS, Tun RY, Hawa M, Leslie RD. Studies of diabetic twins. *Diabetes Metab Rev* 1991;7:223–238.

34. Erlich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, Beshkov Y, Costin G, Pressman S, Bugawan T, et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet* 1993;3:358–364.

35. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: Molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996;59:1134–1148.

36. Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum Immunol* 1997;53:1–11.

37. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:S55–60.

38. Kolterman OG, Scarlett JA, Olefsky JM. Insulin resistance in non-insulin-dependent, type II diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 1982;11:363–388.

39. Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Dohm GL. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:1330–1337.

40. Caro JF, Ittoop O, Pories WJ, Meelheim D, Flickinger EG, Thomas F, Jenquin M, Silverman JF, Khazanie PG, Sinha MK. Studies on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with noninsulin-dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure, and kinase activity. *J Clin Invest* 1986;78:249–258.

41. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type II diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:453–462.

42. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988;82:1398–1406.

43. Cama A, Patterson AP, Kadowaki T, Kadowaki H, Siegel G, D'Ambrosio D, Lillioja S, Roth J, Taylor

SI. The amino acid sequence of the insulin receptor is normal

- in an insulin-resistant Pima Indian. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1155–1161.
44. Moller DE, Yokota A, Flier JS. Normal insulinreceptor cDNA sequence in Pima Indians with NIDDM. *Diabetes* 1989;38:1496–1500.
45. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S64–73.
46. Brillon DJ, Freidenberg GR, Henry RR, Olefsky JM. Mechanism of defective insulin-receptor kinase activity in NIDDM. Evidence for two receptor populations. *Diabetes* 1989;38:397–403.
47. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in β -cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003;52:581–587.
48. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest* 1991;87:561–570.
49. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79:1510–1515.
50. Westermark P, Wilander E. The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978;15:417–421.
51. Clark A, Wells CA, Buley ID, Cruickshank JK, Vanhegan RI, Matthews DR, Cooper GJ, Holman RR, Turner RC. Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: Quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res* 1988;9:151–159.
52. Clark A, Saad MF, Nezzet T, Uren C, Knowler WC, Bennett PH, Turner RC. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians. *Diabetologia* 1990;33:285–289.
53. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8628–8632.
54. Bertelli A, Breschi MC, Mazzanti L, Schinetti ML. Protective action of some drugs in amanitin and phalloidin intoxication. *Curr Probl Clin Biochem* 1977;7:75–85.
55. Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, Shimomura H, Ohagi S, Kumagaya KY, Nakajima K, Nanjo K. Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45:1279–1281.
56. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1967;46:323–335.
57. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954–1962.
58. Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967;55:278–304.
59. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70:579–588.
60. Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:827–835.
61. Ferrone JD Jr. Congenital deformities about the knee. *Orthop Clin North Am* 1976;7:323–330.
62. Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte D Jr. Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984;74: 1318–1328.
63. Roder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:604–608.
64. Halter JB, Graf RJ, Porte D Jr. Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: Evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:946–954.
65. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PI, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40:638–664.
66. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992;8:287–338.
67. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066–1084.
68. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:S52–59.
69. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595–601.
70. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm

- DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633–638.
71. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988–1992.
72. Martin BC, Warram JH, Rosner B, Rich SS, Soeldner JS, Krolewski AS. Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes* 1992;41:850–854.
73. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318–368.
74. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:111–138.
75. Bogardus C, Lillioja S, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Esposito-Del Puente A, Knowler WC, Ravussin E, Mott DM, Bennett PH. Distribution of in vivo insulin action in Pima Indians as mixture of three normal distributions. *Diabetes* 1989;38:1423–1432.
76. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:615–622.
77. Iselius L, Lindsten J, Morton NE, Eféndi S, Cerasi E, Haegermark A, Luft R. Genetic regulation of the kinetics of glucose-induced insulin release in man. Studies in families with diabetic and nondiabetic probands. *Clin Genet* 1985;28:8–15.
78. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378–1388.
79. Bowden DW, Sale M, Howard TD, Qadri A, Spray BJ, Rothschild CB, Akots G, Rich SS, Freedman BI. Linkage of genetic markers on human chromosomes 20 and 12 to NIDDM in Caucasian sib pairs with a history of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46:882–886.
80. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
81. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, Ford I, Forouhi NG, Freeman DJ, Jukema JW, Lennon L, Macfarlane PW, Murphy MB, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Whincup PH, Shepherd J, Wannamethee SG. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371:1927–1935.
82. Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortion among insulin-independent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:372–376.
83. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition. McGraw-Hill, 2006; <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2891108>.
84. Kitabachi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th edition. Philadelphia; Lea & Febiger; 1994:738–770.
85. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987;147:499–501.
86. Kitabachi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3rd edition. Chichester (UK); John Wiley & Sons; 2004:1101–1119.
87. Kitabachi AE, Fisher JN. Clinical studies in medical biochemistry. In: Glew RA, Peters SP, eds. *Clinical Studies in Medical Biochemistry*, 3rd edition. New York; Oxford University Press; 1987:102–117.
88. Exton JH. Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:163–183.
89. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, Foster DW. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:271–284.
90. Reichard GA Jr, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE. Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1986;35:668–674.
91. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: Effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:247–270.
92. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004;53:2079–2086.
93. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. C-peptide blood levels in keto-acidosis and in hyperosmolar nonketotic diabetic coma. *Acta Diabetol Lat* 1981;18:123–128.
94. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.

95. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
96. Kles KA, Vinik AI. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: The case for diabetic neurovascular function as an essential component. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:131–145.
97. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med* 2008;75:772, 774, 776–777.
98. Saller A, Maggi S, Romanato G, Tonin P, Crepaldi G. Diabetes and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:280–289.
99. McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343–1357.00. Grossi SG, Skrepinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713–719.01. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and Its Epidemiologic Follow-Up Study. *Diabetes Care* 2008;31:1373–1379.
02. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30:182–192.03. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785–791.04. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *British Med J* 1994;308:1323–1328.
05. Pories WJ. Bariatric surgery: Risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S89–96.06. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132: 2131–2157.07. Uwaifo GI, Ratner RE. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:155–197.08. Meloche RM. Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. *World J Gastroenterol* 2007;13:6347–6355.09. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463–501.
10. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:127–136.11. Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus—time to treat. *N Engl J Med* 2005;352:2544–2546.

CAPÍTULO 6

Asociación Entre Enfermedades Periodontales y Diabetes Mellitus

George W. Taylor, Wenche S. Borgnakke, Dana T. Graves

INTRODUCCIÓN

La diabetes y las enfermedades periodontales son desórdenes crónicos comunes en muchas partes del mundo. Este capítulo hará una descripción de la evidencia que soporta una relación bidireccional entre la diabetes y la enfermedad periodontal. Una relación bidireccional es aquella en la que se reconoce que la diabetes afecta adversamente la salud periodontal, y la infección periodontal (o enfermedad periodontal) afecta adversamente la diabetes contribuyendo a un peor control glicémico, aumentando el riesgo de ciertas complicaciones diabéticas y posiblemente aumentando el riesgo de desarrollo de la diabetes.

Es importante no sólo para los profesionales de la odontología sino para todos los profesionales de la salud, entender el papel y la importancia de la salud oral en el manejo de los pacientes con diabetes. Con un esfuerzo relativamente pequeño pero concertado, se puede obtener una gran ganancia mejorando la calidad de vida de los individuos con diabetes, y se reduce el inmenso costo de la diabetes en los pacientes, sus familias y empleados, y en la sociedad en general.

Los siguientes objetivos educativos proporcionan un resumen de los tópicos en este capítulo:

1. Efecto de la diabetes en la Enfermedad Periodontal
 - Describe en términos generales los tipos y la fuerza de la evidencia empírica, p.e. estudios realizados en humanos que soportan el concepto de que la diabetes tiene un efecto adverso en la enfermedad periodontal.
 - Describe el mecanismo mediante el cual se piensa que la diabetes contribuye

a empeorar la salud periodontal, p.e.: interacciones y dinámicas tisulares, celulares y moleculares.

2. Efecto de la infección periodontal en el control glicémico en la diabetes
 - Describe los mecanismos mediante los cuales se piensa que la enfermedad periodontal contribuye a un mal control glicémico en las personas con diabetes
 - Describe el estado actual de la evidencia empírica de los estudios observacionales sobre la infección periodontal y sus efectos adversos en el control glicémico.
 - Describe el estado actual de la evidencia empírica de los estudios de tratamiento que muestran que la terapia periodontal tiene un efecto benéfico en la mejoría del control glicémico.
3. La infección periodontal y el desarrollo de complicaciones en la Diabetes y posiblemente de la Diabetes por sí misma
 - Describe el papel que el control de la glucosa en sangre juega en la prevención de la ocurrencia y/o progresión de las complicaciones de la diabetes y la evidencia definitiva de los ensayos clínicos que soportan este concepto.
 - Describe el estado actual de la evidencia del efecto de la enfermedad periodontal severa en el riesgo de las complicaciones de la diabetes y el desarrollo de la diabetes tipo 2.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA DIABETES EN LA SALUD PERIODONTAL

Evidencia de estudios epidemiológicos y otros estudios clínicos

La evidencia de que la Diabetes afecta adversamente la salud periodontal viene de estudios realizados en diferentes partes del mundo.

La figura 1 muestra los países en los que se han publicado reportes de investigaciones sobre el papel de la diabetes en la salud periodontal. Solamente se muestran estudios que incluyen personas con y sin diabetes. Los colores representan el número relativo de reportes en cada uno de los países, mostrados globalmente.

La variedad en el cuerpo de la evidencia no solamente viene de los orígenes geográficos de los reportes, sino también están determinados por los diseños y métodos de los estudios ya que estos factores ayudan a determinar conclusiones sobre causalidad que pueden ser inferidas de los resultados. Los factores de causalidad relevantes en los aspectos de salud humana pueden definirse así: Un factor es una causa de enfermedad o de un estado de salud, si su acción aumenta la frecuencia de la enfermedad o condición.¹ Al estudiar las interrelaciones entre la diabetes y la enfermedad periodontal, nuestro principal interés es determinar si la diabetes causa (o contribuye) a empeorar la salud periodontal, y si la infección periodontal contribuye a empeorar el control

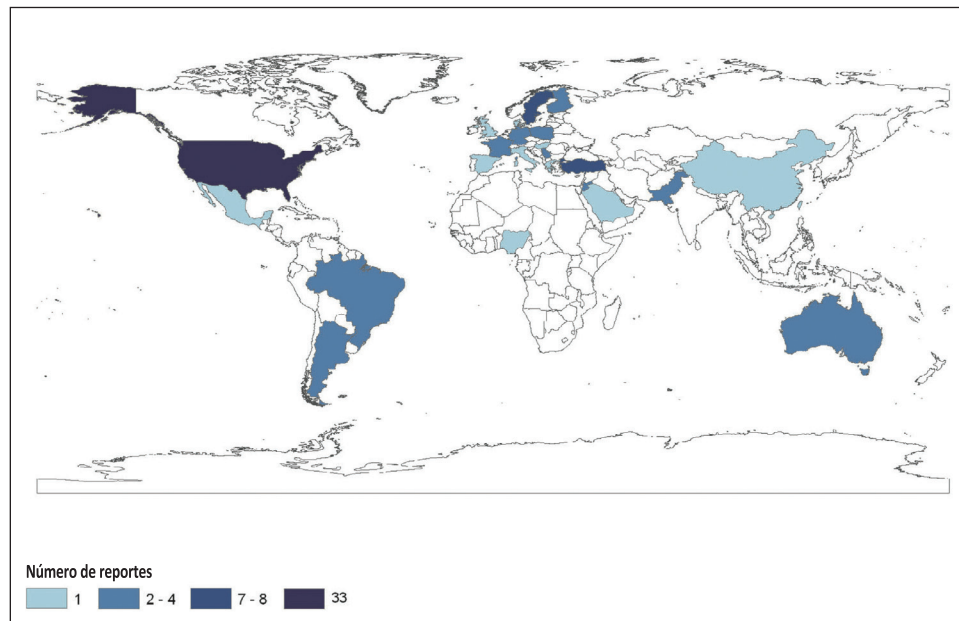
glicémico o complicar la diabetes, y finalmente, si la infección periodontal contribuye al desarrollo de la patogénesis de la Diabetes Tipo 2.

Debido a que las interrelaciones entre la diabetes y la enfermedad periodontal son evaluadas en ambas direcciones, a esto se le ha llamado una relación bidireccional (de doble vía). Dependiendo del tipo de pregunta, el factor causal puede relacionarse con la diabetes o con la enfermedad periodontal.

DISEÑOS DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y EVIDENCIA QUE SOPORTA LAS RELACIONES CAUSALES

Los diseños de las investigaciones difieren en la fuerza con la cual soportan las relaciones causales. La siguiente sección acerca de diseños de estudios y relaciones causales muestran un manejo claro e integral de estos tópicos planteado por Elwood.¹ La prueba más simple, más directa de causalidad en salud

Figura 1. Efecto de la diabetes en la salud periodontal



Los 89 estudios que incluyen un grupo control sin diabetes, se realizaron en 30 países de seis continentes.

es un estudio experimental en el que hay dos grupos de personas que son tan similares como sea posible en todas sus características relevantes, pero el factor causal sospechoso (putativo) se aplica solamente a un grupo. Las características relevantes son esos factores, diferentes al estudiado, que pueden afectar la frecuencia o la severidad de la ocurrencia de la enfermedad o condición. En estudios de salud humana este tipo de experimento se llama un estudio aleatorizado controlado (EAC), por su sigla en español (RCT, por su sigla en inglés). El EAC ha sido usado más extensamente para comparar métodos de tratamiento, en el que los grupos que reciben diferente tratamiento se seleccionan por asignación por probabilidades (asignación aleatoria), y cuando es posible ni los participantes ni los investigadores, conocen el tratamiento (doble ciego). “Cegando” a los investigadores y a los participantes del estudio, las observaciones de los resultados pueden aplicarse de la misma manera a todos los participantes del estudio, sin conocimiento del tratamiento que está afectando la evaluación de los investigadores o la percepción de los efectos en los participantes del estudio. EL EAC doble ciego es la forma más definitiva de evaluar una relación causal en la salud humana. En circunstancias apropiadas, los EACs se consideran como el “estándar de oro” (“gold standard”) o el mejor método posible de la evidencia causal.

Sin embargo, por razones éticas y prácticas, los EACs no siempre son apropiados. Los EACs pueden emplearse únicamente para evaluar métodos de tratamiento que van a ser benéficos. En estudios de salud humana, muchas relaciones importantes son las que tratan de efectos o exposiciones dañinas más que benéficas. Este es el caso en que se hacen estudios para establecer si la diabetes tiene efecto adverso en la salud periodontal. Por otro lado, los EACs que incluyen tratamiento periodontal, son apropiados para proporcionar evidencia que demuestre que tratar la infección periodontal contribuye a mejorar el control glicémico

o quizás reducir el riesgo de desarrollo de diabetes o sus complicaciones. Sin embargo, en el estudio del papel de la enfermedad periodontal en la patogénesis de la diabetes o sus complicaciones, el EAC puede no ser práctico por el tiempo requerido para observar complicaciones o para diagnosticar diabetes, y por el gran número de participantes requerido para demostrar dicha relación causal.

Diseños Analíticos Observacionales: Estudios de Cohortes, Casos y Controles, y Estudios Transversales

Debido a las limitaciones éticas, metodológicas y prácticas de los estudios experimentales (EACs) para resolver preguntas de causalidad para muchos asuntos relacionados con la salud, también se usan otros diseños de estudios. Los tres tipos principales de diseños analíticos no experimentales usados para soportar o explorar las relaciones causales en la salud humana son los diseños de cohortes, de casos y controles, y los estudios transversales. Estos tres diseños se han considerado “observacionales” que difieren en la forma en que se escogen los participantes del estudio y en la relación de tiempo entre la ocurrencia de la exposición al agente putativo causal y la ocurrencia de la enfermedad o condición, referido como el “resultado”.

Estudios de cohortes

Estos estudios comparan grupos de gente expuesta a un factor putativo causal con aquellos que no están expuestos. Las exposiciones son identificadas en un momento determinado en el que ninguno de los participantes de los dos grupos ha tenido el resultado de interés. Los grupos se observan por un período de tiempo para comparar las diferencias entre los grupos en la ocurrencia del resultado. Si un gran número de personas en el grupo expuesto al factor putativo causal desarrolla el resultado, y otras características relevantes han sido consideradas, entonces se puede inferir que el factor putativo causal puede ser la causa o el factor de riesgo del resultado.

Estudios de Casos y Control

Estos estudios comparan un grupo de personas que ya han tenido la experiencia del resultado (casos) con un grupo de personas similar sin el resultado (controles). Los investigadores, entonces, miran hacia atrás en el tiempo, o retrospectivamente, para evaluar la frecuencia con la que los casos y los controles estuvieron expuestos al factor causal putativo en el período previo al diagnóstico del resultado. Si los casos tienen una mayor frecuencia de exposición al factor putativo causal, entonces se puede inferir acerca de la causalidad después de tener en cuenta otras características relevantes.

Estudios Transversales

Este diseño selecciona los participantes que comprenden una población o se considera que son una muestra representativa de la población. Toda la información del factor putativo causal (o de exposición) y del resultado, son recogidos en el mismo momento, es decir en un punto transversal en el tiempo. Se puede evaluar si hay una asociación entre el factor putativo causal y el resultado, al comparar las diferencias en la frecuencia del resultado en los que tienen el factor putativo causal con las personas que no lo tienen. Aunque se puede observar una mayor frecuencia del resultado en las personas expuestas al factor putativo causal, la habilidad para hacer inferencias sobre la relación es limitada ya que la secuencia de tiempo de los eventos no se puede establecer. Esto para decir que no se puede determinar si la exposición al factor putativo causal ocurrió antes de la enfermedad o condición o viceversa. El diseño del estudio transversal permite comprobar la hipótesis de qué tan fuertemente asociado puede estar un factor causal putativo a un resultado.

Para abordar la cuestión de si la diabetes afecta adversamente la salud periodontal, no es ético utilizar un EAC en humanos, ya que hacerlo requeriría que los investigadores intervinieran para que algunos individuos desarrollaran diabetes. (Sin embargo, una

sección posterior en este capítulo describirá evidencia experimental en modelos de roedores). Por lo tanto, la evidencia de si la diabetes afecta adversamente o no la salud periodontal debe venir de estudios observacionales.

Efectos Adversos de la Diabetes en la Salud Periodontal: Evidencia de los Estudios Observacionales

Como se esperaría, los reportes en la literatura proporcionan respuestas a diferentes preguntas y varían en su capacidad de ayudar a entender cómo la diabetes puede considerarse una causa de mala salud periodontal, y a establecer qué tan fuerte es la relación. La mayoría de los reportes que proporcionan información sobre la asociación entre la diabetes y prevalencia de la enfermedad periodontal, son estudios transversales. Los estudios de prevalencia permiten comparar las diferencias en porcentajes o proporciones de individuos con enfermedad periodontal entre aquellos con y sin diabetes. La gran mayoría de estudios que reportan prevalencia de la enfermedad periodontal concluyen que la prevalencia es mayor en personas que tienen diabetes.

Algunos de los estudios proporcionan información sobre la extensión o severidad de la enfermedad periodontal en personas con diabetes. Los estudios que reportan la extensión de la enfermedad periodontal evalúan el número de dientes o sitios afectados, mientras que los estudios de severidad evalúan la cantidad de destrucción periodontal considerando la extensión de la profundidad de la bolsa o de la pérdida de inserción. Las personas con diabetes probablemente tienen bolsas periodontales más profundas y mayor pérdida de inserción que las personas que no tienen diabetes. El tipo de evidencia más fuerte que soporta el papel de la diabetes en la contribución al empeoramiento de la salud periodontal, proviene de estudios de incidencia y progresión de la enfermedad periodontal. Estos tipos de estudios deben seguir los sujetos a través del tiempo y por lo

tanto pueden permitir conclusiones que contribuyan a establecer una relación causal entre la diabetes y la mala salud periodontal. La incidencia es una medida de la aparición de nuevos casos de la enfermedad periodontal en el tiempo. La progresión de la enfermedad periodontal es una medida del empeoramiento del estado periodontal en el tiempo.

Los estudios transversales proporcionan información sobre la prevalencia, extensión, y severidad de la enfermedad periodontal en personas con diabetes en un momento determinado. Los estudios que hacen seguimiento a individuos con diabetes a lo largo del tiempo (prospectivos, de cohortes, o longitudinales) permiten la cuantificación del grado en el que la diabetes aumenta el riesgo para la incidencia, severidad, o progresión de la enfermedad periodontal.

La Tabla 1 resume las conclusiones de los estudios reportados en la literatura que abordan la cuestión de si la diabetes afecta o no adversamente la salud periodontal. Para interpretar el contenido de la Tabla 1, primero se deben mirar los encabezados de las columnas y luego los de las filas. Las columnas indican el tipo de diabetes incluida en el estudio y las filas indican el tipo de estudio. Nótese que hay tanto estudios de cohorte como transversales que han abordado la cuestión de si la diabetes tiene un efecto adverso en la salud periodontal. Es importante tener en mente que los EACs no son apropiados para responder la pregunta resumida en la tabla 1, es decir si la diabetes afecta adversamente la salud periodontal,

ya que no sería ético usar una intervención en humanos que cause diabetes a un grupo experimental. Por lo tanto, el nivel más alto de evidencia útil para responder esta pregunta vendría de los resultados de los estudios de cohortes.

En cada categoría (o grupo de estudios) dentro de la Tabla 1, el numerador es el número de estudios que confirman que la diabetes afecta adversamente una o más medidas de la salud periodontal (p.e. gingivitis, profundidad de bolsa, pérdida de inserción, pérdida ósea radiográfica). El denominador representa el número total de estudios de ese tipo (p.e. estudios transversales con participantes que tienen diabetes tipo 2). Por ejemplo, los cuatro reportes de los estudios de cohortes que incluyeron personas con diabetes tipo 2 concluyeron que la salud periodontal era peor en personas que tenían diabetes que en aquellos sin diabetes. Similarmente, los tres reportes que investigaron diabetes mellitus gestacional (DMG) concluyeron que las mujeres con DMG probablemente tendrían peor salud periodontal que las mujeres embarazadas sin DMG. En la fila de abajo hay aproximadamente números iguales de estudios que reportan Diabetes tipo 1 (26) y Diabetes tipo 2(27), exclusivamente; solamente tres reportan DMG. De la información presentada en la Tabla 1 se puede ver la gran mayoría de reportes, nominalmente 79 de 89 estudios como se muestran en la esquina inferior derecha, que proporcionan evidencia de que la diabetes afecta adversamente la salud periodontal.

Tabla 1. Efectos de la Diabetes en la Salud Periodontal: Conclusiones de los 89 estudios que incluyen un grupo control no diabético (Figura 1)

Diseño del Estudio	Tipo de Diabetes Mellitus					Número total de estudios (# con efecto/# total de estudios)
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1 o 2	Gestacional (DMG)	Tipo no reportado	
Cohortes	3/3	4/4	0/0	0/0	0/0	0/0
Descriptivos, Transversales	22/23	20/23	15/18	3/3	11/15	72/83
Total:	25/26	24/27	15/18	3/3	11/15	79/89

Nota: El numerador representa el número de estudios que reportan diabetes con un efecto adverso en la salud periodontal; el denominador representa el número total de estudios en cada grupo: # de estudios con efectos/# total de estudios.

Otro grupo de estudios en la literatura pregunta si el grado de control glicémico de la diabetes está asociado con mala salud periodontal. El grado en el que la diabetes es controlada o manejada es usualmente evaluado midiendo la cantidad de hemoglobina A1c (HbA1c) en la sangre, llamada hemoglobina glicosilada (o glicada). La HbA1c es una medida de cuánta glucosa ha habido en la sangre y se ha unido a la hemoglobina en las células rojas de la sangre a lo largo de la vida de estas células. La sangre del dedo puede ser analizada y el resultado indica el nivel de control de glicemia de los 60 a 90 días previos, medida como un porcentaje de HbA1c. El objetivo terapéutico actual para la HbA1c es lograr un nivel menor del 7%. Las personas sin diabetes usualmente tienen un nivel de 4.5% a 6%.

La Tabla 2 resume las conclusiones de los estudios que proporcionan información que compara los efectos de mejor o peor control glicémico en la salud periodontal en personas con diabetes. Similarmente a la tabla 1, la evidencia proviene de estudios de cohorte y transversales, como se indica en los títulos de la filas de la tabla; los encabezados de las columnas indican el tipo de diabetes de los participantes en los estudios. La mayoría de los estudios en la tabla 2 concluyen que las personas con peor control glicémico tienen peor salud periodontal que aquellos con mejor control glicémico (42 de 61 estudios).

La evidencia más fuerte proviene del grupo de estudios de cohortes que siguen las personas a lo largo del tiempo, permitiendo conclusiones

más definitivas en cuanto a la causalidad. Ocho de diez estudios de cohortes soportan la conclusión de que el pobre control glicémico lleva a una peor salud periodontal a lo largo del tiempo.

Aunque la mayoría de estudios que reportan los efectos adversos de la diabetes, son transversales e incluyen muestras por conveniencia de los pacientes, principalmente de hospitales y clínicas, un grupo más pequeño de estudios longitudinales y basados en la población proporcionan soporte adicional para la asociación entre diabetes y enfermedad periodontal. Los estudios se realizaron en diferentes entornos y diferentes países, con diferentes poblaciones étnicas, y edades, y con una variedad de mediciones del estado de enfermedad periodontal (p.e. inflamación gingival, profundidad al sondaje patológica, pérdida de inserción periodontal, o evidencia radiográfica de pérdida ósea alveolar). Los estudios usan diferentes parámetros para evaluar la ocurrencia de la enfermedad periodontal (p.e. prevalencia, incidencia, extensión, severidad, o progresión). Esta variación inevitable en la metodología y poblaciones de estudio limita la posibilidad de que los mismos sesgos o factores de confusión apliquen en todos los estudios y proporcionen soporte para concluir que la diabetes es un factor de riesgo para la incidencia, progresión, y severidad de la enfermedad periodontal. Además, hay una evidencia sustancial para soportar una relación “dosis-respuesta”, es decir, si el control glicémico empeora, los efectos adversos de la diabetes en la salud periodontal serán mayores. Finalmente, no hay estudios con características de diseño

Tabla 2. Efectos del grado de control glicémico en la salud periodontal: Conclusiones de los estudios

Diseño del Estudio	Tipo de Diabetes Mellitus				Número total de estudios (# con efecto/# total de estudios)
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1 o 2	Tipo no reportado	
Cohortes	4/4	3/3	1/3	0/0	8/10
Descriptivos, Transversales	11/18	15/17	7/11	1/5	34/61
Total:	15/22	18/20	8/14	1/5	42/61

Nota: El numerador representa el número de estudios que reportan un grado aumentado de control glicémico con disminución de efectos adversos en la salud periodontal; el denominador representa el número total de estudios en cada grupo: # de estudios con efectos/# total de estudios.

superior para refutar esta conclusión. Ejemplos de revisiones completas de los estudios en la literatura se presentan en los artículos de Mealey y Ocampo,² Lamster y col.,³ y Taylor y Borgnakke.^{4,5}

EFFECTOS ADVERSOS DE LA DIABETES EN LA SALUD PERIODONTAL: EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS IN VITRO Y EN ANIMALES:

La siguiente sección proporciona información sobre los mecanismos de la diabetes y su influencia en la enfermedad periodontal desde los estudios in vitro y en animales. Los estudios en las personas con diabetes claramente indican que la diabetes causa un incremento en la respuesta inflamatoria. Esto tiene un impacto significativo en las enfermedades periodontales, que son el resultado de cambios inflamatorios disparados por invasión bacteriana en los tejidos conectivos.⁶ En ratas diabéticas ha aumentado la inflamación de los tejidos epitelial y conectivo periodontales, junto con degradación aumentada del tejido conectivo y pérdida ósea aumentada.^{7,8} En forma similar, se ha mostrado que los ratones diabéticos tienen inflamación aumentada, estrés oxidativo, y pérdida ósea.⁹ Más aún, la diabetes puede aumentar la respuesta sistémica a las bacterias periodontales o sus productos.¹⁰

Respuesta Inflamatoria Elevada: Eventos Celulares y Moleculares

La comprensión de los mecanismos por los que la diabetes potencia la periodontitis proviene de estudios en animales e in vitro que establecen relaciones de causa y efecto entre los eventos específicos celulares y moleculares que no pueden ser realizados fácilmente en estudios humanos.¹¹ Estudios de cultivo celular han demostrado que los monocitos estimulados por los lipopolisacáridos (LPS) aislados de individuos con diabetes exhiben mayor producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que los de los individuos que no

tienen diabetes.¹² Los neutrófilos en individuos con diabetes han aumentado la producción de súper-óxidos, lo que potencia el estrés oxidativo.¹³ En un modelo animal, se mostró que la inyección de *Porphyrromonas gingivalis*, un patógeno periodontal reconocido, en el tejido conectivo, estimulaba la formación más prolongada de infiltrado inflamatorio con altos niveles de citoquinas inflamatorias.¹⁴ Esto se vinculó con altos niveles de TNF α ya que un inhibidor específico de la TNF reversa la inflamación aumentada en los ratones diabéticos estimulado por la *P.gingivalis*.¹⁵ En otro modelo animal, se mostró que la diabetes tipo 2, aumentaba significativamente la inflamación periodontal inducida por la aparición de la enfermedad periodontal, al ser comparada con ratas marcadas como saludables.¹⁶ Las ratas diabéticas tenían significativamente inflamación gingival más prolongada y mayor número de osteoclastos y pérdida ósea aumentada.

Desacoplamiento de la Reabsorción y la Formación Ósea

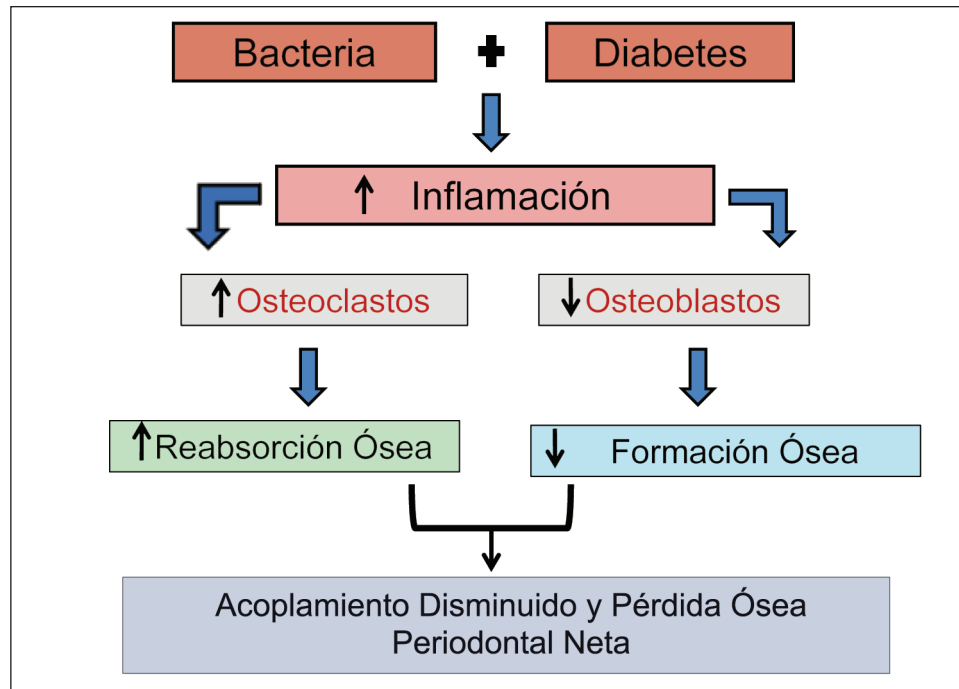
Se ha propuesto un segundo mecanismo para contribuir a aumentar la pérdida ósea en los animales diabéticos, llamado desacoplamiento de la reabsorción ósea y la formación ósea.¹⁶ Una vez el hueso es reabsorbido, éste se repara por nueva formación de hueso en virtud de un proceso referido como acoplamiento.¹⁷ Así, la cantidad de hueso perdido es igual a la cantidad de reabsorción ósea menos la cantidad de formación de nuevo hueso reparativo. Los animales diabéticos tienen significativamente menos acoplamiento de manera que hay menos formación de hueso reparativo después de un episodio de reabsorción, lo que contribuye a una pérdida ósea neta. El mecanismo potencial se estableció por el número disminuido de células de ligamento periodontal y de hueso lamelar, que pueden ser explicados por los altos niveles de muerte celular (apoptosis).¹⁶ Esta interpretación se soporta en estudios en los que la relación causa – efecto entre la apoptosis potenciada por la

diabetes y la capacidad de formar hueso después de un episodio de reabsorción,¹⁸ por la inhibición de la apoptosis con un inhibidor de la caspasa que mejora significativamente la cantidad de formación de hueso reparativo en animales diabéticos, después de la reabsorción ósea inducida por *P.gingivalis*. La inflamación también podría afectar las células del hueso lamelar reduciendo la proliferación o interfiriendo con la diferenciación de los osteoblastos.⁶ Un esquema del proceso se muestra en la figura 2. La desregulación del TNF también se sugirió como un mecanismo ya que un inhibidor del TNF redujo significativamente la muerte celular y mejoró la formación ósea.¹⁹ Es interesante cómo la inhibición del TNF mejoró significativamente estos parámetros en los animales diabéticos, y no en animales normales, lo que sugiere que el nivel de TNF α en el grupo diabético es especialmente problemático.

Glicación Avanzada y Formación de Productos Terminales

La inflamación potenciada a través de productos finales de la glicación (AGEs) se ha relacionado con la pérdida ósea inducida por *P.gingivalis* en un modelo periodontal murino.²⁰ Los AGEs son moléculas de larga vida formadas por la unión irreversible de la glucosa a las proteínas y los lípidos en el plasma y los tejidos durante la hiperglicemia persistente. En estos estudios, se utilizó un receptor soluble para los productos finales de glicación (sRAGE) para prevenir la unión de los AGEs a los receptores AGE de la superficie celular en ratones. El tratamiento con sRAGE disminuyó los niveles de TNF- α y de interleuquina 6 (IL-6, un mediador inflamatorio) en los tejidos gingivales y suprimió la pérdida ósea alveolar. Estos hallazgos vinculan los AGEs con una respuesta inflamatoria exagerada y con pérdida ósea aumentada en la enfermedad.

Figura 2. Impacto de la diabetes en la pérdida ósea periodontal.



La diabetes potencia la respuesta inflamatoria contra las bacterias orales. La inflamación aumentada puede afectar el hueso alveolar aumentando la reabsorción e inhibiendo la formación ósea, generando desacoplamiento y mayor pérdida ósea neta. Uno de los mecanismos de la formación ósea disminuida se debe al número reducido de osteoblastos causado por el impacto de la inflamación en la apoptosis, la proliferación, o la diferenciación de las células del hueso lamelar.

periodontal potenciada por la diabetes.

Otros Mecanismos

Muchos otros estudios han proporcionado información sobre los mecanismos por los que la diabetes aumenta la pérdida ósea periodontal en modelos animales. En un ejemplo, el tratamiento con N-acetilcisteína inhibió la pérdida de hueso alveolar en un modelo murino.²¹ Debido a que la N-acetilcisteína reduce la inflamación y el estrés oxidativo, estos estudios sugieren que los niveles elevados de inflamación y oxidación en animales diabéticos promueven mayor pérdida de tejido periodontal. Mahamed y colegas han demostrado que la producción aumentada del activador del receptor del factor nuclear KappaB (NF- κ B) ligando (RANKL) ocurre en el periodonto de los ratones diabéticos.²² Mostraron una relación causa-efecto entre el RANKL aumentado en la diabetes y la pérdida ósea acelerada, por la reducción exitosa de la pérdida ósea mediante el tratamiento con un inhibidor del RANKL, la osteoprotegerina.

La pérdida ósea aumentada en ratas diabéticas se ha vinculado con actividad aumentada de las metaloproteinasas de la matriz (MMP).²³ Las MMPs son un grupo de enzimas que pueden fragmentar las proteínas, como el colágeno, que se encuentran normalmente en los espacios intercelulares en los tejidos (proteínas de la matriz extracelular). Cuando la actividad de las MMPs se inhibían en ratas diabéticas, había reducción significativa de la pérdida ósea.²³ Paradójicamente, una respuesta inflamatoria aumentada puede estar asociada con una reacción menos efectiva que resulte en un déficit en la muerte bacteriana.²⁴ La muerte bacteriana disminuida puede favorecer potencialmente el crecimiento de los patógenos e incrementar la posibilidad de que las bacterias oportunistas causen pérdida de tejido periodontal. Una respuesta alterada del huésped a la bacteria puede llevar a una expresión mayor o más prolongada de las citoquinas que estimulan la reabsorción ósea y puede limitar la reparación ósea. Se notan alteraciones similares en otras complicaciones diabéticas como la retinopatía, la nefropatía, y

la cicatrización defectuosa de fracturas.

Desregulación Lipídica y Cicatrización Defectuosa

Tres revisiones proporcionan discusión sobre investigaciones que ofrecen perspectivas adicionales a la desregulación metabólica en la diabetes y los efectos de la hiperlipidemia en la función monocito/macrófago en la señalización para la cicatrización de heridas.²⁵⁻²⁷ El monocito/macrófago es considerado el mayor mediador de la fase inflamatoria en la cicatrización de heridas, teniendo papeles primarios en la transducción de la señal de la herida y en la iniciación de la transición de la fase inflamatoria a la fase de granulación, en la cicatrización. Un efecto hipotético de hiperlipidemia ocurre a través de la interacción entre los ácidos grasos con la membrana celular del monocito, causando función defectuosa de los receptores de unión de membrana y de los sistemas de enzimas. Esto lleva a la amplificación y transducción defectuosas de la señal de la cicatrización de la herida. Otra vía postulada lleva a la función defectuosa del monocito en la diabetes, y la señalización de la cicatrización se hace vía glicosilación no enzimática de los lípidos y triglicéridos además de las proteínas. Se ha pensado que estos AGEs afectan la diferenciación normal y la maduración de fenotipos específicos de monocitos a través de los diferentes estados de la cicatrización. El resultado neto de estas dos vías es la respuesta inflamatoria exacerbada mediada por el huésped y destrucción tisular. Con la función del monocito disminuida, la desregulación lipídica asociada a la diabetes, que lleva a altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, puede ser un factor principal en la incidencia y severidad de la enfermedad periodontal.

Desregulación Molecular en la Diabetes que Favorece la Inflamación

Cierto número de vías metabólicas son afectadas por la diabetes. En muchos casos éstas se han vinculado a la hiperglicemia, aunque también debería considerarse la contribución potencial de la

hipoinsulinemia. Uno de los cambios que ocurre es la maniobra a través de la vía del poliol que lleva a una actividad mayor de la aldosa reductasa y a una mayor producción de azúcares sorbitol y fructosa. Como resultado, hay formación aumentada de AGEs y formación aumentada de especies reactivas al oxígeno (ROS) y de óxido nítrico (NO). Los AGEs, ROS y NO son pro-inflamatorios. Se ha mostrado que esta vía es importante en diabetes, con el uso de los inhibidores de la aldosa reductasa. Cuando la aldosa reductasa es inhibida, hay activación de la proteína C Quinasa (PKC), menos translocación de NF.κB, y expresión reducida de los marcadores de inflamación.^{28,29} La inhibición de la aldosa reductasa también disminuye la producción de ROS.^{28,29} Adicionalmente, la muerte bacteriana por neutrófilos, la cual está reducida en individuos con Diabetes, se mejora con el uso de un inhibidor de la aldosa reductasa.³⁰ Esto puede tener implicaciones para la enfermedad periodontal ya que la diabetes reduce la capacidad de los neutrófilos de matar patógenos periodontales como la *P.gingivalis*.²⁴ Como se indicó anteriormente, el estrés oxidativo se aumenta significativamente con la diabetes y está asociado con la formación potenciada de ROS y con la capacidad anti-oxidante disminuida.^{6,7} Uno de los mecanismos por los que esto ocurre es por la sobrecarga de las cadenas de transporte de electrones en la mitocondria, que lleva a un escape de electrones que reaccionan con los superóxidos productores de oxígeno. Los ROS causan daño celular y también estimulan la producción de citoquinas inflamatorias. La importancia del estrés oxidativo en las condiciones diabéticas ha sido demostrada por mejoras en las complicaciones diabéticas por el tratamiento con antioxidantes en animales diabéticos.³¹

Las complicaciones diabéticas se han vinculado a la activación elevada de PKC. La diabetes aumenta la glicólisis, la que a su vez genera niveles aumentados de fosfato de dihidroxiacetona que puede ser convertido en diacilglicerol. La PKC es activada por el diacilglicerol y por una proporción aumentada

del dinucleótido adenina nicotinamida (forma reducida) al dinucleótido adenina nicotinamida (radio NADH/NAD+) asociado con la diabetes.³² La actividad aumentada de la PKC entonces estimula la formación de ROS y la inflamación. Los inhibidores de la PKC-α/PKC-β reversan este incremento. La hiperglicemia también está vinculada con formación aumentada de los productos finales de la glicosilación/glicación avanzada, los cuales son pro-inflamatorios.^{20,39} Los AGEs también poseen una actividad pro-apoptótica.³³⁻³⁷ La inhibición de uno de los receptores de los AGEs, los RAGE, reducen la inflamación que es potenciada por la diabetes.^{20,38} El uso de un inhibidor del RAGE en un modelo periodontal fue discutido en una sección anterior.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA INFECCIÓN PERIODONTAL EN EL CONTROL GLICÉMICO

Esta sección evalúa la evidencia de un efecto que va en la dirección contraria, llamada *infección periodontal que afecta adversamente el control glicémico en las personas con diabetes*.

Además de la evidencia sustancial que demuestra que la diabetes es un factor de riesgo para la mala salud periodontal, hay un cuerpo de evidencia creciente que soporta las observaciones clínicas de larga data de que la infección periodontal afecta el control glicémico. Hay también evidencia creciente de que la infección periodontal contribuye a un riesgo aumentado para las complicaciones diabéticas. Las complicaciones diabéticas son las condiciones o enfermedades que las personas con diabetes a menudo desarrollan debido a su estado diabético, tales como el riesgo aumentado de enfermedad coronaria (CHD), evento cerebrovascular, infarto del miocardio, y otros eventos cardiovasculares; nefropatías (enfermedades del riñón, que llevan en últimas a una enfermedad renal terminal (ESRD), que requieren diálisis renal para que el paciente sobreviva); neuropatías (enfermedades de los nervios autónomos y periféricos); retinopatías (enfermedades de la retina,

posiblemente conducentes a ceguera); cicatrización extremadamente disminuida; y amputaciones debidas a una o más complicaciones mencionadas.

La evidencia que soporta la plausibilidad biológica de que la infección periodontal contribuye a un mal control glicémico, a complicaciones de la diabetes, y quizás al desarrollo de la diabetes tipo 2, proviene de la integración de varias perspectivas convergentes. Esta plausibilidad biológica se fundamenta en que la periodontitis es una respuesta inflamatoria crónica a una infección bacteriana predominantemente gram-negativa y la evidencia emergente vincula la infección crónica y la inflamación, la resistencia a la insulina, y al desarrollo de diabetes y sus complicaciones.³⁹

Infección Periodontal: Contribución a la Carga Inflamatoria Sistémica Crónica

La infección periodontal, si no se trata, puede llevar a destrucción extensa de los tejidos conectivos blandos locales y del hueso alveolar, y es causa principal de la pérdida dental.⁴⁰ La infección periodontal provoca una respuesta inflamatoria crónica local y es considerada como una fuente que contribuye a la carga inflamatoria sistémica crónica total.⁴¹ El epitelio de la bolsa periodontal ulcerada proporciona un portal de entrada para los patógenos periodontales de la biopelícula, muchos de los cuales son anaerobios gramnegativos y anaerobios obligados. En la periodontitis, se reconoce que ocurre la bacteremia, situación en la que las bacterias han penetrado el torrente sanguíneo y por lo tanto circulan por el cuerpo. Los patógenos periodontales se han identificado en las placas ateromatosas y se ha mostrado que invaden las células endoteliales aórticas y coronarias.⁴² Los componentes bacterianos (p.e.: LPS) también se diseminan en la circulación sistémica. La bacteremia y la dispersión sistémica subsecuente de los patógenos periodontales y de los componentes bacterianos pueden reubicar el estímulo antigénico en sitios como las células endoteliales y los hepatocitos,

provocando la producción de mediadores inmunes pro-inflamatorios.

Adicionalmente, los mediadores pro-inflamatorios, como la IL-1β, el TNFα, la IL-6, las prostaglandinas E₂ (PGE₂), y el tromboxano B₂, producidos localmente en la lesión periodontal, también pueden entrar a la circulación sistémica y producir efectos pro-inflamatorios sistémicos distantes en los tejidos y órganos objetivo.^{41,42} Por lo tanto, el tejido periodontal inflamado se comporta como una fuente endocrina para aumentar el reto inflamatorio crónico sistémico.

Se ha mostrado que todos los mediadores importantes en la inflamación periodontal, TNFα, IL-6, e IL-1β, tienen efectos importantes en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos y en la acción de la insulina, después de un reto de infección agudo o de trauma.⁴³⁻⁴⁷ Adicionalmente, se ha mostrado que la inflamación crónica, de bajo grado, en la que estos mismos mediadores están involucrados, está asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes, y sus complicaciones.^{39,48}

Los mecanismos por los que la infección periodontal puede contribuir a la resistencia a la insulina, al mal control glicémico y a complicaciones de la diabetes, y posiblemente al desarrollo de diabetes tipo 2, son quizás mejor entendidos considerando la evidencia emergente con respecto a los efectos sistémicos de la obesidad. Ahora se reconoce que el tejido adiposo es importante en la activación crónica del sistema inmune innato y en la contribución de carga inflamatoria sistémica crónica, de bajo grado. Los efectos adversos de la activación de la inflamación sistémica relacionada con la obesidad incluyen igualmente el desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, y riesgo incrementado para el desarrollo de diabetes tipo 2.⁴⁹

El tejido adiposo secreta varias proteínas bio-activas, conocidas como adipoquinas, que tienen efectos locales autocrinos/paracrinos así como efectos hormonales sistémicos. Muchas de las adipoquinas son mediadores inflamatorios que pueden contribuir a establecer inflamación sistémica crónica de bajo grado.⁵⁰ Como se mencionó previamente, una

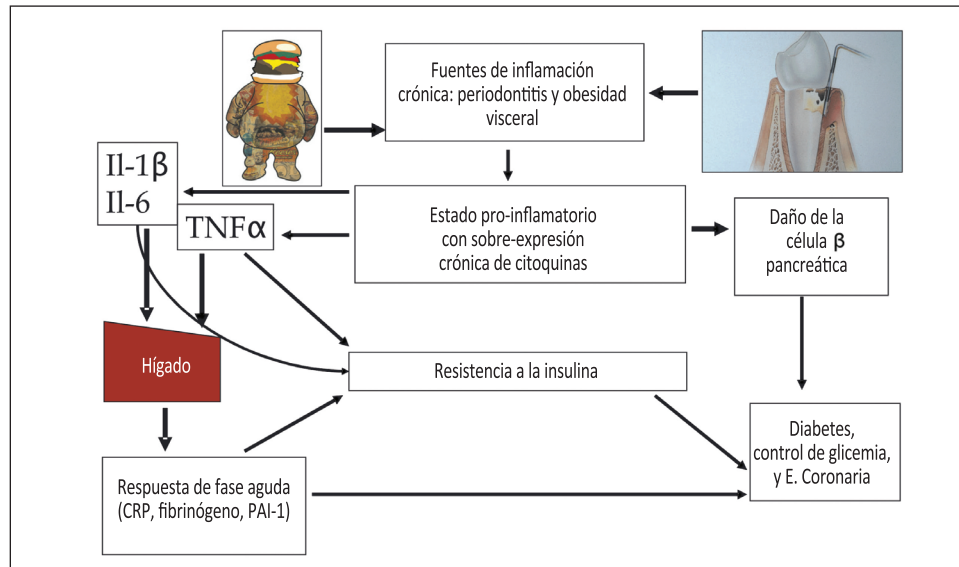
serie de adipocinas producidas por el tejido adiposo están también entre los mediadores inflamatorios producidos localmente en el tejido periodontal como parte de la respuesta del huésped a la infección periodontal. Estos incluyen el TNF- α , la IL-1 β , y la IL-6.

Estos mediadores tienen efectos directos en la activación del sistema inmune innato y su componente sistémico, la respuesta de fase aguda; en la inhibición de la acción de la insulina, y en la resistencia a la insulina; todo llevando a la desregulación de la glucosa y a

la hiperglicemia. La figura 3 ilustra un modelo conceptual que integra el cuadro clínico de la periodontitis y la obesidad con el papel hipotético de la inflamación en la patogénesis de diabetes, el mal control glicémico y enfermedad coronaria.

Hay un creciente cuerpo de evidencia recogida de estudios epidemiológicos transversales y de cohortes, y de estudios experimentales en humanos y modelos animales que vinculan la obesidad, la inflamación crónica, la resistencia a la insulina, y el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Figura 3. Modelo conceptual que integra los cuadros clínicos de periodontitis y obesidad con el papel hipotético de la inflamación en la patogénesis de la diabetes, el mal control glicémico, y la enfermedad coronaria



Adaptado de Donahue RP, Wu T. Ann Periodontol 2001;6: 119-124.¹⁰⁷ Este modelo conceptual integra los cuadros clínicos de periodontitis y obesidad con el papel hipotético de la inflamación en la patogénesis de la diabetes, el mal control glicémico, y la enfermedad coronaria (EC). El modelo representa la EC por la evidencia que soporta que la inflamación es un factor principal en la patogénesis de la EC, y el reconocimiento de la diabetes como un factor de riesgo para esta condición. En este modelo, las fuentes de la inflamación crónica, como la periodontitis y la obesidad visceral, producen un estado pro-inflamatorio generalizado que incluye sobre-expresión crónica de las citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Como se muestra acá, una hipótesis de asociación prevalente es que la respuesta del huésped a la infección periodontal puede ser un sitio importante de inflamación crónica, de bajo grado, y una fuente de carga sistémica de citoquinas pro-inflamatorias. Sin embargo, debería notarse que los desórdenes metabólicos asociados a la diabetes afectan muchas vías, algunas de las cuales están unidas a la inflamación, mientras que otras pueden agravar los procesos patológicos de una manera independiente a la citoquina.

La IL-6, el TNF α , y la IL-1 β están entre los mediadores pro-inflamatorios importantes que se producen en la periodontitis. Se ha reportado que estos mediadores son importantes en las vías de la patogénesis de la resistencia a la insulina, de la EC y más recientemente, de la diabetes en sí. En una vía hipotética la IL-6 y el TNF- α estimulan la respuesta de fase aguda en el hígado, generando producción de reactantes de fase aguda como la proteína c reactiva (PCR), el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno -1 (IAP-1). Se ha reportado que estos reactantes de fase aguda contribuyen a la resistencia de la insulina, y son indicadores de riesgo y factores de riesgo para la prevalencia e incidencia de EC y diabetes en estudios epidemiológicos. También se ha mostrado que la IL-6, el TNF- α , y la IL-1 β interrumpen la señalización de la insulina, provocando captación reducida de glucosa en las células. Más aún, la resistencia a la insulina, como componente del síndrome metabólico, se reconoce como factor de riesgo en la patogénesis de la diabetes y sus complicaciones, así como de la enfermedad coronaria (EC). No se incluyen en este diagrama las adipocinas y otros factores que se piensa que contribuyen significativamente a la resistencia a la insulina.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que los marcadores de inflamación están asociados con diabetes tipo 2, y con características de síndrome metabólico en estudios transversales de individuos sin diabetes o con tolerancia disminuida a la glucosa o con glucosa defectuosa en ayunas; que los marcadores de la inflamación predicen la diabetes tipo 2; que la inflamación está involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis, una característica común de la diabetes tipo 2; que los agentes antiinflamatorios (p.e.: aspirina, estatinas, glitazonas) disminuyen la respuesta de fase aguda y pueden reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y mejorar el control glicémico en diabetes establecida; y que la DMG, un factor de riesgo para la diabetes tipo 2, está asociada con una respuesta inflamatoria. Los estudios experimentales han incluido intervenciones farmacológicas, nutricionales y genéticas que proporcionan mayor entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares a través de los que los factores de estrés crónicos (p.e. sobrenutrición, productos microbianos, hiperglicemia, hiperlipidemia, estrés oxidativo, y estrés psicológico), de inmunidad innata, inflamación sistémica crónica, obesidad, resistencia a la insulina, y desregulación metabólica se integran.⁴⁹⁻⁵⁵ La conexión de esta evidencia con los efectos potenciales sistémicos de la infección periodontal en la inflamación crónica la da el cuerpo emergente de evidencia que vincula los estudios epidemiológicos y de intervención de la infección periodontal con los marcadores de inflamación sistémica y con los cambios en los niveles de los marcadores inflamatorios después del tratamiento periodontal.^{41,42,56-58}

Infección Periodontal que Afecta Adversamente el Control Glicémico: Evidencia Empírica de Estudios de Tratamiento Periodontal no Quirúrgico

La evidencia empírica más directa para los efectos de la infección periodontal en el control glicémico de la diabetes, proviene de estudios de tratamiento usando terapia periodontal no

quirúrgica y de estudios observacionales. Los estudios de tratamiento son un grupo de 31 reportes que incluyen 10 ECAs y 21 estudios clínicos de tratamiento no aleatorizados como se muestra en la Tabla 3. Los ECAs emplearon grupos de control que fueron controles no tratados,^{59,60} controles positivos (el grupo control que recibió tratamiento periodontal relativamente menos intenso),^{61,66} o controles a quienes se les aconseja continuar su cuidado dental usual.⁶⁷ De los 10 ECAs revisados, seis reportaron un efecto benéfico de la terapia periodontal.^{60-63,65,66}

Entre el grupo de los 21 estudios de tratamiento periodontal que no fueron ECAs, 12 reportaron efecto benéfico en el control glicémico⁶⁸⁻⁸⁰ mientras que nueve no lo reportaron.⁸¹⁻⁸⁹ Es de destacar que sólo dos de esos 21 estudios incluyen grupos de control o de comparación.^{68,81} Estos estudios tienen variaciones marcadas en el uso de antibióticos

Tabla 3. Efectos de la terapia periodontal no quirúrgica en el control glicémico: Conclusiones de los 31 estudios

Diseño del estudio	Número de estudios con mejoría significativa en el control glicémico/ Total de estudios
Ensayos clínicos Aleatorizados (ECAs):	
Grupo control no tratado	1/3
Grupo control positivo (tratado menos intensamente)	5/6
Grupo control de cuidado usual	0/1
Total ECAs	6/10
Ensayos clínicos no aleatorizados (ECNAs):	
Grupo control no tratado	1/2
Sin grupo control	11/19
Total ECNAs	12/21
Total de estudios con Tratamiento no quirúrgico (ECAs + ECNAs)	18/31

*Estos 10 estudios ECA son descritos posteriormente en la Tabla 4.

Nota: El numerador representa el número de estudios que reportan la terapia no quirúrgica asociada con grados incrementados de control glicémico; el denominador representa el número total de estudios en cada grupo: # de estudios con Efecto/# total de estudios

adjuntos, con cuatro de cinco estudios que usaron antibióticos sistémicos reportando un efecto benéfico en el control glicémico^{71,74,76,79} y uno que encontró una disminución numérica en el nivel de HbA1c que no alcanza la significancia estadística.⁸¹

Para el cuerpo de literatura consistente en ECAs y otros tipos de estudios, hay una marcada heterogeneidad en los diseños de los estudios, ubicaciones geográficas, poblaciones, conductas, duración del seguimiento para la evaluación del control glicémico, tipos de participantes y su enfermedad periodontal inicial y el control del estado glicémico inicial, la inclusión de grupos de control, los protocolos de tratamiento periodontal, el tamaño de la muestra y el poder para detectar diferencias en la respuesta periodontal y metabólica y las hipótesis específicas probadas.⁹⁰ Los detalles de la variación en este cuerpo de literatura ha sido extensamente descrita en varias revisiones.^{43,91,92}

La tabla 4 proporciona información adicional sobre los ECAs resumidos en la Tabla

3. Para cada estudio, se da la información del número de participantes y del tipo de diabetes incluida, junto con la indicación del antibiótico, si fue usado, en conjunto con el tratamiento. Los tipos de antibiótico usados y la información de su forma de administración (local, sistémica, enjuague) puede ser vista al pie de la tabla- en una nota marcada con un asterisco (*). Finalmente, en la columna del extremo derecho está el resultado logrado, indicando si el tratamiento resultó en una mejoría del control glicémico medido por la disminución en el nivel de HbA1c.

Se observan notablemente los números relativamente pequeños de los participantes en algunos de los estudios. Esto es principalmente debido a los inmensos recursos requeridos para llevar a cabo estudios clínicos, especialmente aquellos que tienen un largo período de seguimiento. También es difícil encontrar individuos que cumplan con los criterios de inclusión y que éstos no cumplan los criterios de exclusión; así como reclutar, enrolar y mantener los participantes asistiendo a las visitas del

Tabla 4. Efectos de la Terapia Periodontal no Quirúrgica en el control glicémico (HbA1c): Descripciones y conclusiones de los 10 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) resumidos en la tabla 3

Diseño de estudio clínico por el tipo de grupo control	Tamaño de la muestra	Tipo de Diabetes	Antibióticos adjuntos utilizados*	Efecto benéfico estadísticamente significativo en HbA1c
ECA con grupo control no tratado:				
Aldridge y col. Estudio 1 (1995) ⁵⁹	31	1	No	No
Aldridge y col. Estudio 2 (1995) ⁵⁹	22	1	No	No
Kiran y col. Estudio 1 (2005) ⁶⁰	44	2	No	Si
ECA con grupo control positivo (menos intensamente tratado):				
Grossi y col. (1997) ⁶¹	113	2	Si ^a	Si
Al-Mubarak y col. (2002) ⁶⁴	78	1,2	No	No
Rodrigues y col. (2003) ⁶²	30	2	Si ^b	Si**
Skalericy col. (2004) ⁶³	20	2	Si ^c	Si
Yuny col. (2007) ⁶⁶	46	2	Si ^a	Si
O'Connelly col. (2008) ⁶⁵	30	2	Si ^a	Si
ECA con grupo control de cuidado usual:				
Jones y col. (2007) ⁶⁷	165	2	Si ^a	No

*Tipos de Antibiótico adjunto: a) doxiciclina sistémica, b) amoxicilina y augmentin, c) minociclina, administrada localmente.

**El grupo que no recibió antibiótico y mostró mayor mejoría.

estudio que típicamente son de larga duración debido a sus muchos componentes (p.e.: entrevista, examen clínico, muestra de sangre, examen radiográfico, terapia inicial y visitas de mantenimiento). Además, los estudios clínicos típicamente tardan varios meses o años.

Una fuente importante de variación en los ECAs es el uso de los antibióticos adjuntos a la terapia periodontal no quirúrgica. Entre los seis ECAs que incluyeron antibióticos adjuntos, cinco los usaron sistémicamente^{61,62,65-67} y uno lo utilizó localmente.⁶³ Cinco de los seis ECAs que emplearon antibióticos mostraron efectos benéficos en el control glicémico.^{61-63, 65, 66} Sin embargo, es importante notar que la mejoría significativa para uno de los estudios fue en el grupo control positivo que no recibió antibiótico sistémico.⁶² También, uno de los seis ECAs que reportó efecto benéfico, no usó antibióticos.⁶⁰ Por lo tanto, a la fecha es sugestivo, pero no hay evidencia clara y contundente para soportar el uso de antibióticos en combinación con el tratamiento periodontal no quirúrgico para observar una mejoría en el control glicémico.

Infeción Periodontal que Afecta Adversamente el Control Glicémico: Evidencia Empírica de Estudios Observacionales

La evidencia adicional para soportar el efecto de la periodontitis en el riesgo incrementado de un mal control glicémico proviene de un número pequeño de estudios observacionales. Un estudio epidemiológico longitudinal de los indios Pima en Arizona encontró que los sujetos que al inicio tenían diabetes tipo 2, que tenían un control moderado a bueno, pero que también tenían periodontitis, eran aproximadamente seis veces más susceptibles a tener mal control, que aquellos que no tenían periodontitis severa en el inicio en un seguimiento a dos años.⁹³ En otro estudio observacional de 25 adultos de 58 a 77 años con diabetes tipo 2, Collin y col reportaron asociación entre la enfermedad periodontal avanzada y el control metabólico defectuoso⁹⁴

Finalmente, dos estudios transversales reportan hallazgos consistentes con peor salud

periodontal asociada con mal control glicémico. Uno de estos estudios, incluyó 127 mujeres embarazadas con diabetes, reportando que las mujeres con periodontitis eran más susceptibles a tener mal control glicémico, después de controlarlas para presencia de infecciones en el tracto urinario y/o infección cervico/vaginal y con medición de cumplimiento al tratamiento médico recomendado para la diabetes.⁹⁵ El otro estudio, analizando la asociación entre el número de sitios sangrantes y el grado de control glicémico (HbA1c) reportó asociación estadísticamente significativa, es decir, los valores de HbA1c incrementados (mal control con HbA1c altos) con el número de sitios sangrantes aumentados. Sin embargo, los autores determinaron que este resultado no tenía significancia clínica⁹⁶ ya que la medida de la asociación entre el número de sitios sangrantes y el control glicémico era muy pequeña.

Infeción Periodontal como Factor de Riesgo Potencial para las Complicaciones de la Diabetes: Evidencia Empírica de los Estudios Observacionales

Es bien reconocido que el mal control glicémico es un determinante principal para el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Resultados del estudio clave sobre el control y las complicaciones de la diabetes (incluyendo diabetes tipo 1) y el estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido (UKPDS, incluyendo diabetes tipo 2) demostraron que logrando y manteniendo un buen control glicémico se puede reducir el riesgo y reducir la progresión de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.⁹⁷⁻⁹⁹ Adicionalmente, el UKPDS observó un 16% de reducción (p=0,052) en el riesgo de infarto del miocardio fatal o no fatal combinados y muerte súbita. Posteriores análisis epidemiológicos del UKPDS mostraron asociación continua entre el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la glicemia; cada punto de porcentaje que se disminuía en la HbA1c (p.e., 9% a 8%) estaba asociado con un 25% de reducción en la diabetes relacionada con muerte, un 7% de reducción en

los infartos de miocardio fatales y no fatales combinados.¹⁰⁰

Hay evidencia emergente de estudios observacionales de asociación entre enfermedad periodontal y el riesgo de complicaciones de la diabetes. Thorstensson y colegas¹⁰¹ estudiaron 39 pares de individuos en un estudio de casos y controles con diabetes tipo 1 y tipo 2 por seis años de seguimiento en Jonkoping, Suecia. En cada par, los casos tenían pérdida ósea alveolar severa, y los controles tenían gingivitis o pérdida ósea alveolar leve. Encontraron que los casos eran significativamente más propensos a tener proteinuria prevalente y complicaciones cardiovasculares, incluyendo accidente cerebro vascular, ataques isquémicos transitorios, angina, infarto de miocardio, y calambres intermitentes, que los controles en los exámenes médicos de seguimiento.

Dos reportes del estudio longitudinal de diabetes y sus complicaciones en la comunidad indígena del Gila River en Arizona, realizado por el Instituto Nacional de Diabetes y enfermedades digestivas y del riñón, describen nefropatía y enfermedad cardiovascular. Saremi y colegas¹⁰² estudiaron una cohorte de 628 individuos con un seguimiento promedio de 11 años. Los individuos con enfermedad periodontal severa tenían 3,2 veces mayor riesgo de mortalidad cardio-renal (enfermedad cardíaca isquémica y nefropatía combinada) que aquellos que no tenían enfermedad periodontal o la tenían leve o moderada. Esta estimación de mayor riesgo significativo persiste mientras se controlan los principales factores de riesgo de mortalidad cardio-renal, incluyendo, edad, sexo, duración de la diabetes, HbA1c, índice de masa corporal, hipertensión, glucosa sanguínea, colesterol, anomalías electrocardiográficas, macroalbuminuria, y hábito de fumar.

En el segundo reporte Shultis y colegas¹⁰³ investigaron el efecto de la periodontitis en el riesgo de desarrollar franca nefropatía (macroalbuminuria) y estado terminal de enfermedad renal (ESRD) en un grupo de 529 adultos de la comunidad indígena Gila River con diabetes tipo 2. Su modelo de análisis de riesgo, ajustado para edad, sexo, duración de la

diabetes, índice de masa corporal, y hábito de fumar, indicó que la periodontitis y el edentulismo estaban significativamente asociadas con el riesgo de desarrollar franca nefropatía y estado terminal de enfermedad renal (ESRD). La incidencia de macroalbuminuria fue 2.0, 2.1, y 2.6 veces mayor en individuos con periodontitis moderada, severa, o edéntulos respectivamente, que aquellos que no tenían periodontitis o era muy leve. La incidencia del ESRD fue también de 2.3, 3.5, y 4.9 veces mayor para los individuos con periodontitis moderada o severa o para aquellos edéntulos, respectivamente, que aquellos que no tenían o tenían periodontitis leve.

Infección Periodontal como Factor de Riesgo Potencial para el Desarrollo de la Diabetes: Evidencia Empírica de Estudios Observacionales

Además de la evidencia que soporta la enfermedad periodontal como un factor de riesgo potencial para desarrollar complicaciones de la diabetes, también hay evidencia emergente de que la enfermedad periodontal puede ser factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y posiblemente para la DMG. Demmer y colegas¹⁰⁴ investigaron la asociación entre la enfermedad periodontal y la aparición de nuevos casos de diabetes en una muestra representativa de la población de Estados Unidos, analizando datos del Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES I) y su estudio epidemiológico de seguimiento (NHEFS). El seguimiento promedio para 9,296 individuos en el análisis, fue de 17 años, durante el periodo entre 1971 y 1992. El estudio usó un diseño de cohortes ya que la información sobre la presencia o ausencia de enfermedad periodontal (el factor causal hipotético) se conocía en el momento del inicio del estudio, y el resultado (el desarrollo de diabetes) fue evaluado subsecuentemente. Este estudio, concluyó que tener enfermedad periodontal estaba significativamente asociado con un 50% a 100% de mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, después de controlar otros factores de riesgo establecidos para la diabetes. El mayor riesgo para diabetes fue consistente también con investigaciones

previas usando el NHANES y el NHEFS, en los cuales los factores de riesgo para diabetes que no incluyeron enfermedad periodontal, por ejemplo, medidas de adiposidad (índice de masa corporal, y espesor del pliegue subescapular), hipertensión y edad avanzada, que fueron también estadísticamente significativos.¹⁰⁵

Finalmente, Dasanayake y colegas¹⁰⁶ investigaron si mujeres embarazadas desarrollaban o no DMG, comparadas con mujeres embarazadas que no desarrollaron DMG, tienen peor salud periodontal y/o han demostrado niveles más altos de otros marcadores biológicos de enfermedad periodontal, aproximadamente dos meses antes de su diagnóstico de DMG. Los otros marcadores biológicos incluyeron los bacteriológicos (en muestras de biopelícula y cervicovaginales), inmunológicos, y mediadores inflamatorios relacionados con la periodontitis. Este estudio encontró que las mujeres que tenían más altos niveles de *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), un patógeno periodontal reconocido, en la flora vaginal eran estadísticamente significativamente más propensas a desarrollar DMG que aquellas mujeres con bajos niveles. El estudio de Dasanayake y col, concluyó que la *T.forsythia* en la flora vaginal es un factor de riesgo potencial para la DMG.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La evidencia revisada en este capítulo soporta la conclusión de que existe una asociación bi-direccional entre diabetes mellitus y salud periodontal: la diabetes está asociada con un desarrollo aumentado y progresión de la periodontitis, y la infección periodontal está asociada con un pobre control glicémico en personas con diabetes.

También existe evidencia emergente de que la diabetes gestacional puede afectar adversamente la salud periodontal. Adicionalmente, ha surgido evidencia para sugerir que la enfermedad periodontal está asociada con un riesgo incrementado de complicaciones de la diabetes, desarrollo de diabetes tipo 2, y quizás desarrollo de DMG. Aunque el tratamiento de la infección

periodontal en personas con diabetes es claramente un componente importante en el mantenimiento de la salud oral, también juega un papel importante en establecer y mantener el control glicémico y posiblemente retardar la progresión o la aparición de la diabetes y sus complicaciones. Por lo tanto los profesionales de la salud oral deben cumplir un papel importante en el mantenimiento o mejoramiento de la salud, y finalmente en la calidad de vida de los individuos con diabetes y con DMG, así como ayudar a restar la inmensa carga de diabetes y de enfermedad periodontal en nuestra sociedad en general.

Lecturas Complementarias

Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008;34:497-506.

Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident Type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373-1379.

Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: impact on periodontal pathosis. *Periodontology* 2000 2007;45:128-137.

King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008;79:1527-1534.

Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:127-153.

Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14:191-203.

REFERENCIAS

1. Elwood J. *Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials*. New York: Oxford University Press; 1998.
2. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:127-153.
3. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *JADA* 2008;139(Suppl):19S-24S.
4. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease:

- associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14:191–203.
5. Taylor GW, Borgnakke WS. Treatment of established complications: periodontal disease. In: Herman W, Kinmouth AL, Wareham NJ, Williams R, eds. *The Evidence Base in Diabetes Care*, 2nd edition. Chichester, The United Kingdom: John Wiley & Sons, 2009.
 6. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *J Dent Res* 2006;85:15–21.
 7. Silva JA, Lorencini M, Reis JR, Carvalho HF, Cagnon VH, Stach-Machado DR. The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue Cell* 2008;40:283–292.
 8. Bissada NF, Schaffer EM, Lazarow A. Effect of alloxan diabetes and local irritating factors on the periodontal structures of the rat. *Periodontics* 1966;4:233–240.
 9. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol* 2006;177:7250–7256.
 10. Lu H, Raptis M, Black E, Stan M, Amar S, Graves DT. Influence of diabetes on the exacerbation of an inflammatory response in cardiovascular tissue. *Endocrinology* 2004;145:4934–4939.
 11. Graves DT, Fine D, Teng YT, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:89–105.
 12. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24:8–16.
 13. Omori K, Ohira T, Uchida Y, Ayilavarapu S, Batista EL Jr, Yagi M, Iwata T, Liu H, Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. *J Leukoc Biol* 2008;84:292–301.
 14. Graves DT, Naguib G, Lu H, Leone C, Hsue H, Krall E. Inflammation is more persistent in type I diabetic mice. *J Dent Res* 2005;84:324–328.
 15. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol* 2004;123:87–92.
 16. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, Graves DT. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J Dent Res* 2006;85:510–514.
 17. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982;4:1–6.
 18. Al-Mashat HA, Kandru S, Liu R, Behl Y, Desta T, Graves DT. Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes* 2006;55: 487–495.
 19. Liu R, Bal HS, Desta T, Behl Y, Graves DT. Tumor necrosis factor-alpha mediates diabetes-enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing. *Am J Pathol* 2006;168:757–764.
 20. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000;105:1117–1124.
 21. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodontol Res* 2009;44:43–51.
 22. Mahamed DA, Marleau A, Alnaeli M, Singh B, Zhang X, Penninger JM, Teng YT. G(-) anaerobes-reactive CD4+ T-cells trigger RANKL-mediated enhanced alveolar bone loss in diabetic NOD mice. *Diabetes* 2005;54:1477–1486.
 23. Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, Golub LM. MMP-mediated events in diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1999;878:311–334.
 24. Cutler CW, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patient. A case report. *J Periodontol* 1991;62:394–401.
 25. Iacopino AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995;1:214–229.
 26. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001;6:125–137.
 27. Cutler CW, Iacopino AM. Periodontal disease: links with serum lipid/ triglyceride levels? Review and new data. *J Int Acad Periodontol* 2003;5:47–51.
 28. Ihm SH, Yoo HJ, Park SW, Park CJ. Effect of tolrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil respiratory burst activity in diabetic patients. *Metabolism* 1997;46:634–638.
 29. Tebbs SE, Lumbwe CM, Tesfaye S, Gonzalez AM, Wilson RM. The influence of aldose reductase on the oxidative burst in diabetic neutrophils. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;15:121–129.

30. Boland OM, Blackwell CC, Clarke BF, Ewing DJ. Effects of ponalrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil killing of *Escherichia coli* and autonomic function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;42:336–340.
31. Stosic-Grubic SD, Miljkovic DM, Cvetkovic ID, Maksimovic-Ivanic DD, Trajkovic V. Immuno-suppressive and anti-inflammatory action of antioxidants in rat autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2004;22:267–276.
32. Koya D, King G. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859–866.
33. Hiramatsu Y, Sekiguchi N, Hayashi M, Isshiki K, Yokota T, King GL, Loeken MR. Diacylglycerol production and protein kinase C activity are increased in a mouse model of diabetic embryopathy. *Diabetes* 2002;51:2804–2810.
34. Cohen MP, Shea E, Chen S, Shearman CW. Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF-kappa B and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and stimulates ERK-dependent transforming growth factor-beta 1 production in macrophage RAW cells. *J Lab Clin Med* 2003; 141:242–249.
35. Rashid G, Luzon AA, Korzets Z, Klein O, Zeltzer E, Bernheim J. The effect of advanced glycation end-products and aminoguanidine on TNF alpha production by rat peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 2001;21:122–129.
36. Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, Nagao K, Trackman PC, Graves DT. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *J Biol Chem* 2005;280:12087–12095.
37. Alikhani M, Maclellan CM, Raptis M, Vora S, Trackman PC, Graves DT. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C850–856.
38. Goova MT, Li J, Kislinger T, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, Nowygrod S, Wolf BM, Caliste X, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol* 2001;159:513–525.
39. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008;79:1527–1534.
40. Phipps KR, Stevens VJ. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *J Public Health Dent* 1995;55:250–252.
41. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76 (Suppl):2106–2115.
42. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005;45:650–657.
43. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51–61.
44. Feingold KR, Soued M, Serio MK, Moser AH, Dinarello CA, Grunfeld C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology* 1989;125:267–274.
45. Ling PR, Istfan NW, Colon E, Bistrian BR. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist in cytokine- and endotoxin-treated rats. *Am J Physiol* 1995;268:E255–E261.
46. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41 (Suppl):97–101.
47. Grunfeld C, Soued M, Adi S, Moser AH, Dinarello CA, Feingold KR. Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis: relationships among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon-alpha. *Endocrinology* 1990;127:46–54.
48. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–1801.
49. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005;54:917–927.
50. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–2180.
51. Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:7–17.
52. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813–823.
53. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–1119.
54. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–867.
55. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev* 2007;65:S152–S156.
56. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 2005;76 (Suppl):2089–2100.
57. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *JADA* 2006;137(Suppl):14S–20S.