



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavalle Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Rodolfo Rodríguez Carranza
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sierra Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXI, NÚMERO 1 ENERO - FEBRERO 2012

Contenido

Enfermedad periodontal y diabetes mellitus, influencia bidireccional	1
La marcha atópica	6

Enfermedad periodontal y diabetes mellitus, influencia bidireccional

El examen estomatológico es un aliado pocas veces utilizado de manera correcta. La adecuada inspección de la mucosa bucal, los dientes y sus tejidos de soporte permiten identificar numerosos padecimientos de carácter local y enfermedades sistémicas, a menudo en etapa temprana y con anterioridad a la expresión de su cuadro clínico característico.

Al respecto, durante las últimas dos décadas se han estudiado los diversos tipos de interrelación que pueden existir entre la enfermedad periodontal preestablecida y la diabetes *mellitus*, y se ha llegado a la conclusión de que, más que una posible asociación causal, existe asociación sinérgica y desarrollo en paralelo entre ambos procesos patológicos, por lo que se ha considerado que ambas entidades

podrían tener un componente hereditario común, aunque no ha sido posible relacionarlas con algún trastorno o mutación genética específica.

La enfermedad periodontal es una entidad inflamatoria crónica multifactorial, inducida por la formación de una biopelícula (microbiota periodontopatógena), la cual ocasiona en un huésped susceptible y bajo la influencia de factores ambientales conocidos, la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes o periodonto (encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar). La enfermedad periodontal abarca una condición inflamatoria superficial, reversible (gingivitis) y un proceso profundo e irreversible (periodontitis).

El diagnóstico de periodontitis se establece cuando existe destrucción del tejido conjuntivo y se produce migración apical del tejido de soporte (bolsa periodontal), con la eventual movilidad y/o pérdida del diente, causada por el desprendimiento de la inserción epitelial de la superficie dura del diente en el fondo del surco gingival, lo que favorece la colonización bacteriana.

Esta bolsa puede diagnosticarse mediante sondeo periodontal, en conjunto con exámenes radiográficos, para determinar su existencia y profundidad y estudios microbiológicos específicos para identificar a los agentes infecciosos presentes en dicha lesión. La importancia clínica de la enfermedad periodontal reside en su elevada prevalencia, la cual se ha estimado en alrededor del 25% de la población adulta de los E.U.A. y en cifras superiores al 50% en población mexicana.

Diabetes como factor de riesgo de enfermedad periodontal.

En la patogenia de las complicaciones tardías de la diabetes se han implicado principalmente tres vías metabólicas: 1. Alteración de las vías de los polioles; 2. Producción de productos terminales de glucosilación avanzada (AGEs); y 3. Activación de la proteína C cinasa.

Ante períodos de hiperglicemia, los tejidos que no requieren de la insulina para introducir la glucosa a las células tienen un incremento en la glucosa intracelular con alteración de las vías de los polioles, en donde la glucosa es convertida en sorbitol (poliol) por la acción de la enzima aldosa-reductasa, favoreciendo el fenómeno oxidativo nocivo para los tejidos por reducirse significativamente la producción de glutatión reducido (GSH).

Con respecto a la formación de AGEs, esta segunda vía propone que al unirse la glucosa a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, da lugar a la aparición de AGEs que alteran sus funciones; así, la unión de la glucosa a la hemoglobina, colágeno o albúmina, produciría complicaciones de acuerdo al órgano en el cual se

depositen los AGEs (por ejemplo, riñón, sistema nervioso, sistema vascular, retina, etc.). Estos resultan nocivos para la matriz extracelular y para las células endoteliales, y provocan interacciones anormales matriz-matriz y matriz-célula, lo que en la colágena tipo I da lugar a menor elasticidad vascular, predisponiendo a estrés y daño endotelial.

Este fenómeno se observa en las grandes arterias, en donde se facilita la formación de ateromas por atrapamiento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y depósito de colesterol en la capa íntima, en tanto que en la microcirculación la albúmina se une a la membrana basal glicada, contribuyendo al engrosamiento que se aprecia en la microangiopatía diabética.

Por otra parte, al agregarse residuos de AGEs a las proteínas plasmáticas éstas se modifican y se unen a receptores de las células endoteliales, macrófagos y células mesangiales, dando como resultado la producción de citocinas, moléculas pro-inflamatorias y factores de crecimiento, así como inducción de la formación de trombomodulina y otras sustancias que favorecen la aterogénesis acelerada que se observa en la diabetes no controlada.

En relación con la activación de la proteína cinasa C intracelular (PKC) por iones de calcio y del segundo mensajero diacilglicerol (DAG), el resultado es un incremento en la producción de endotelina-1 (vasoconstrictor) y descenso de sintetasa endotelial del óxido nítrico (vasodilatador), producción del precursor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que al inducir el depósito de matriz extracelular y material incrementa la membrana basal, así como la producción del inhibidor del activador del plasminógeno, favoreciendo la posibilidad de oclusión vascular y la producción de citocinas pro-inflamatorias por el endotelio vascular.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes diabéticos tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar enfermedad periodontal que los pacientes no diabéticos, después de controlar edad, género y

otros factores confusores. La diabetes y la enfermedad periodontal son enfermedades que poseen acción sinérgica e influencia mutua en sentido bidireccional, pues se ha observado que con niveles similares de placa dentobacteriana la prevalencia y severidad de las enfermedades periodontales es mayor en el paciente diabético que en población sana de edad similar.

Asimismo, el control glicémico se asocia con un decremento de la inflamación gingival y del número de sitios con sangrado gingival. Al parecer, esto es debido a que los tejidos bucales sufren los mismos efectos de daño en la microvasculatura por mal control glicémico que los observados al paso del tiempo en otros tejidos del organismo, lo que ha llevado a algunos autores a sugerir que la periodontitis sea considerada como una complicación de la diabetes.

Está comprobado que las funciones de los neutrófilos, la quimiotaxis, la producción de moléculas de adhesión y la fagocitosis están disminuidas en la diabetes no controlada, y qué, paradójicamente, existe una mayor respuesta de monocitos y macrófagos frente a antígenos bacterianos, lo que ocasiona un incremento en la producción de citocinas inflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β), lo que favorece el crecimiento de las bacterias anaerobias Gram negativas, y a su vez, explica la mayor prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal en el diabético.

Al mismo tiempo, por ser la diabetes *mellitus* una enfermedad en la que prevalecen los procesos catabólicos, la pérdida ósea que se observa en la enfermedad periodontal podría ser consecuencia de la inhibición en la función osteoblástica y disminución de la producción de colágena, con reducción en la producción de hueso nuevo.

A mayor duración de una diabetes no controlada, mayor producción de AGEs, los cuales activan a los receptores (RAGE), presentes en las células endoteliales, macrófagos, monocitos, células musculares lisas y neuronas.

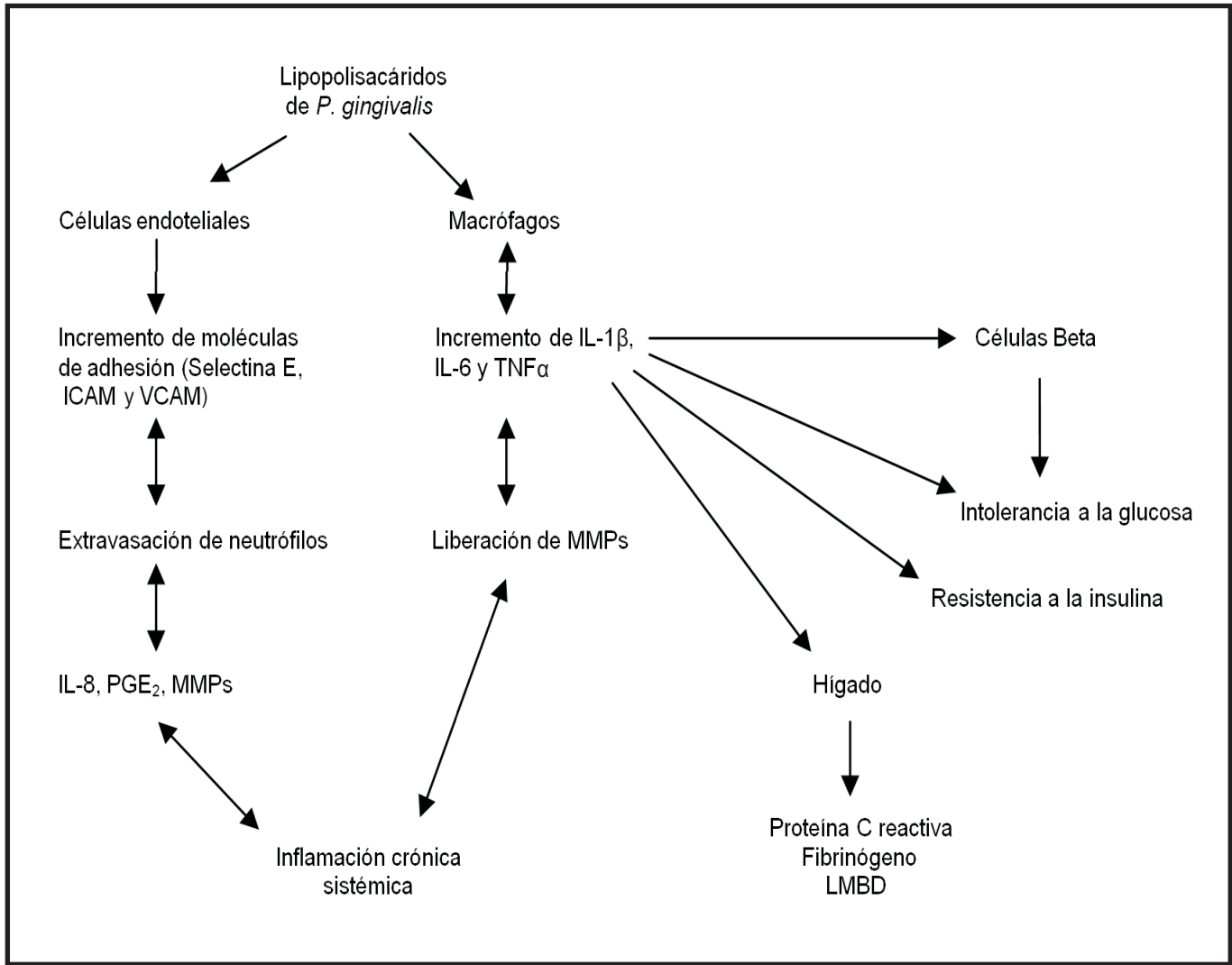
Los diabéticos presentan un incremento de hasta 50% de los RAGE en comparación a los sujetos sanos, y la interacción AGE-RAGE de los monocitos parece ser responsable del incremento del estrés oxidativo celular dando como resultado la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como IL-1 β y TNF α , así como niveles elevados de prostaglandina E2 (PGE2), corresponsable a su vez de la activación osteoclástica que produce la pérdida ósea característica de la enfermedad periodontal avanzada en este tipo de pacientes. También se ha observado interacción AGE-RAGE en fibroblastos, lo que repercute en trastornos de la síntesis de colágena y su maduración, que son comunes cuando existen niveles elevados de glucosa por glicación de los fibroblastos, así como la degradación de dicha proteína fibrosa por metaloproteinasas de la matriz (MMP) y colagenasas, enzimas que influyen tanto en la destrucción como en la reparación tisular, disminuyendo la resistencia de los tejidos periodontales al ataque bacteriano.

Asimismo, el incremento en los niveles de MMPs, y específicamente de MMP-9 se ha vinculado con mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, la mayoría de las alteraciones bucales asociadas a diabetes se presentan en pacientes con mal control de su enfermedad; así, la presencia de aliento cetónico, retraso del proceso de cicatrización, candidosis, atrofia de la mucosa, disgeusia, ardor lingual y enfermedad periodontal severa son procesos derivados de alteraciones metabólicas crónicas que no se observan en pacientes con diabetes controlada o de reciente inicio.

Efecto de la enfermedad periodontal sobre la diabetes

De la misma forma en que una diabetes mal controlada influye negativamente sobre el periodonto y agrava estados inflamatorios presentes en este, la periodontitis impacta de manera muy importante y nociva sobre los niveles de glucosa sanguínea y amplifica los niveles de citocinas proinflamatorias, contribuyendo a incrementar las complicaciones sistémicas de la diabetes (Cuadro I).

Cuadro I.
Contribución de la enfermedad periodontal a
la inflamación sistémica y a la diabetes



ICAM: Moléculas de adhesión intercelular; VCAM: Molécula de adhesión celular vascular; IL-8: Interleucina 8; PGE2: Prostaglandina E2; MMPs: Metaloproteinasas de matriz; LMBD: Lipoproteína de muy baja densidad.

Diversos estudios a largo plazo han puesto de manifiesto que la periodontitis severa ocasiona el empeoramiento de la glicemia en sujetos con diabetes, lo que no ocurre en los diabéticos sin enfermedad periodontal. Es interesante notar que la periodontitis también parece incrementar notablemente en los diabéticos el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y eventos vasculares periféricos, y que este impacto negativo va mas allá, pues el riesgo de muerte por cardiopatías coronarias y

nefropatías es mucho más alto que el que presentan los diabéticos libres de enfermedad periodontal.

A lo largo de los últimos 50 años se ha visto que al realizar terapia periodontal, procedimientos quirúrgicos localizados, extracciones selectas y la prescripción de tetraciclinas (antimicrobianos con acción anti-inflamatoria) a pacientes diabéticos, estos suelen requerir una dosis menor de insulina o presentan mejores respuestas a los hipoglucemiantes orales que aquellos a quienes no se les realizó dicho

tratamiento periodontal. En algunos estudios se ha observado que junto con el mejoramiento periodontal hay una reducción del 10% de los valores base de la hemoglobina A1c. Así como las infecciones virales y bacterianas generan resistencia a la insulina en individuos con diabetes y dificultan el control de la enfermedad, la microbiota Gram negativa responsable de la periodontitis también lo hace. Microorganismos tales como la *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Prevotella intermedia* incrementan en el suero los niveles de MMP-9, proteína C reactiva, IL-6 y fibrinógeno. Asimismo, la diseminación hematogena de las bacterias y sus productos (lipopolisacáridos y proteínas de la pared) inducen un estado inflamatorio crónico que dificulta el control glicémico, de ahí que se especule que al controlar el proceso inflamatorio local, el adecuado tratamiento periodontal ayuda a controlar la glicemia al disminuir las citocinas circulantes. El concepto de

influencia bidireccional, en la que una enfermedad empeora o contribuye a controlar a la otra es de gran importancia ya que permite comprender que el manejo de ambas entidades, diabetes y periodontitis, debe ser simultáneo. La terapia periodontal puede por lo tanto no ser exitosa si el paciente diabético no logra controlar la enfermedad sistémica y, de igual manera, un tratamiento médico puede fracasar o verse limitado si el paciente no recibe el manejo odontológico preventivo, consistente en el control de la placa dentobacteriana (adecuada técnica de cepillado y uso de hilo dental), sustituir restauraciones defectuosas, recibir aplicaciones tópicas de flúor y mantener una correcta higiene y ajuste adecuado de los aparatos protésicos. Es muy importante considerar que en caso de pacientes diabéticos con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o renales, el tratamiento y control periodontal debe realizarse a su máximo nivel de eficiencia (Figuras 1 y 2).



Figura 1.

Paciente diabética no controlada con enfermedad periodontal severa



Figura 2.

Resultado del tratamiento periodontal, extracciones dentales y control de la diabetes al cabo de 6 meses. Paciente en condiciones de rehabilitarse mediante prótesis.

Dada la interrelación existente entre diabetes y enfermedad periodontal, es muy importante establecer una buena comunicación entre los profesionales responsables del paciente diabético (médico, nutriólogo y dentista), y entre ellos lograr el adecuado apego al tratamiento integral, en el que debe incluirse de manera prioritaria el control dietético y la prevención de infecciones bucodentales. Los resultados publicados sobre la interacción de enfermedad periodontal con diabetes *mellitus* tipo 1 no

permiten sugerir las mismas conclusiones vertidas en los párrafos anteriores, las cuales son válidas para los pacientes con diabetes tipo 2 con respecto a la efectividad del tratamiento periodontal sobre el control glicémico, ya que existen diferencias etiológicas entre ambos tipos de enfermedad, y el paciente insulino-dependiente suele tener un control más estricto de la enfermedad, por lo que son necesarios nuevos estudios antes de obtener conclusiones definitivas al respecto.

La marcha atópica

En la primera década de la vida se lleva a cabo el completo desarrollo y maduración del sistema inmunológico, donde además de los cuadros infecciosos, principalmente de vías respiratorias y gastrointestinales, los procesos alérgicos tienen su mayor prevalencia.

La función principal de la respuesta inmunológica es la protección contra agentes infecciosos y tóxicos. En diferentes situaciones pueden presentarse respuestas exageradas y causar lesiones de magnitud variada, que incluso pueden llegar a acabar con la vida.

A este fenómeno, en forma general, se le conoce como HIPERSENSIBILIDAD y los daños que se presentan son causados por los mismos mecanismos que promueven la protección, pero de una manera magnificada y generalmente es contra agentes que no representan ningún riesgo para la mayoría de las personas. En forma didáctica estas reacciones las podemos diferenciar en cuatro tipos de hipersensibilidad, también conocida como ALERGIA, en donde la tipo I es mediada por IgE, la II o citotóxica, la III por complejos inmunes y la IV mediada por células. (Cuadro I)

(Cuadro I)

Tipo	Nombre
I	Anafiláctico. Mediado por IgE
II	Anticuerpos contra antígenos de membrana celular
III	Por complejos antígeno-anticuerpo
IV	Hipersensibilidad celular

Nos referiremos exclusivamente a la Tipo I y para ello, debemos definir algunos términos como:

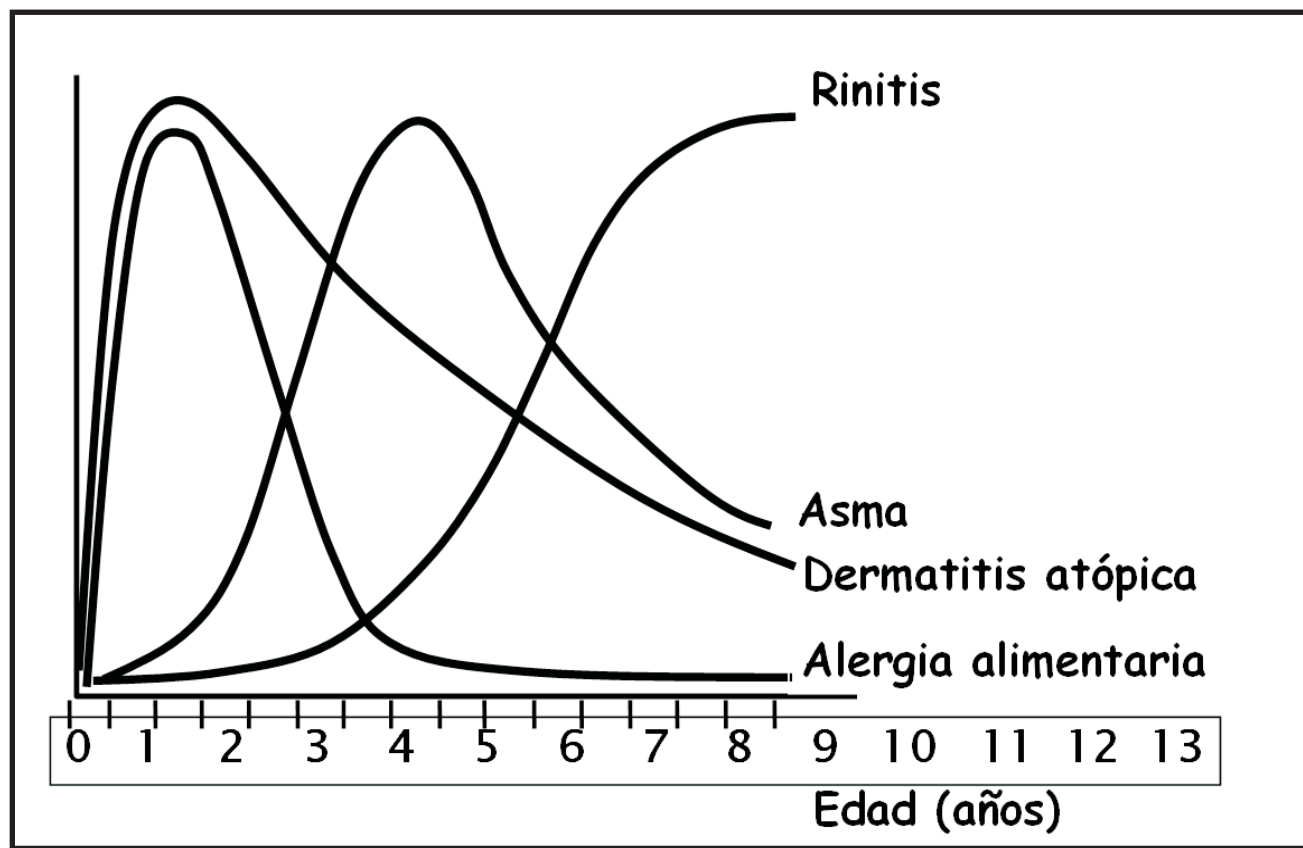
ATOPIA; Es el antecedente familiar (genético), de tener la posibilidad de producir mayor cantidad de inmunoglobulina E (IgE), siendo más importante por la rama materna, pero cuando existe en ambas ramas la probabilidad de sensibilizarse a diferentes sustancias del medio ambiente es hasta del 70%. Si esta sensibilización se expresa clínicamente causando síntomas se la conoce como ALERGIA o ENFERMEDAD ALÉRGICA.

Para que se desencadene este proceso se requiere la unión de una IgE sensibilizada a células como el basófilo,

eosinófilo o mastocito y de un ALERGENO, que es una glicoproteína capaz de desencadenar una respuesta inmunológica mediada por IgE.

Son pocos los síntomas que se presentan al nacimiento, aunque hay producción de IgE desde la undécima semana de gestación. A la secuencia con que se presentan las enfermedades alérgicas se la denomina “marcha atópica o marcha alérgica”, y se refiere a la progresión, al parecer predeterminada; de la historia natural de este grupo de padecimientos que afecta a gran número de personas manifestandose progresivamente durante varios años, aunque en algunos casos desaparecen para dar paso a otros síntomas o bien permanecen en unión de ellos. (Figura 1)

Figura 1



Generalmente la respuesta de IgE estará dirigida a las proteínas extrañas con las cuales se tiene contacto, y que en los primeros meses son los alimentos, con excepción de la leche humana, los más importantes, destacándose por su frecuencia la leche de vaca y posteriormente el huevo.

Existen reportes aislados de casos de niños alimentados exclusivamente con leche materna que presentan síntomas de alergia; se ha tratado de sustentar lo anterior por el hecho del paso de proteínas a través de la leche materna, lo cual no está plenamente aceptado.

La sensibilización a aeroalergenos del medio ambiente se inicia con los que están presentes dentro del hogar (polvo y sus componentes) y, posteriormente, con aquellos que se encuentran fuera de la casa (pólenes), existiendo relación directa con la cantidad de antígenos a los que se exponga y las condiciones ambientales de cada caso.

Hay gran controversia en cuanto a qué factores pueden estar influyendo en esta sensibilización, como lo que se denomina “teoría de la higiene”, o bien a la presencia de mascotas y otros animales, antes o después del nacimiento

y al papel que tienen las endotoxinas, ya que pueden favorecer la presencia de sensibilización o por el contrario ser protectoras.

Se podría decir que los síntomas dermatológicos que constituyen la dermatitis atópica, son generalmente los primeros y encabezan la marcha atópica, se presentan tempranamente, ya que aparecen en los primeros meses de vida y tienen su pico mayor de prevalencia en el primer año. Junto con ellos o un poco después aparecen los síntomas gastrointestinales, en donde el principal “culpable” es la leche de vaca, que después de los primeros años de vida pierde su importancia al ser sustituida por otros alimentos.

A nivel nasal, la rinitis, rinosinusitis o rinoconjuntivitis intermitente, aparece transcurridos los dos años de edad, debido a que los pólenes son los principales causantes y para ser sensibilizado se deberá, por lo menos, tener contacto con ellos durante la época de polinización.

Sin embargo, los cuadros persistentes se pueden presentar antes del primer año de vida y son secundarios a la

sensibilización por alérgenos intradomiciliarios presentes todo el año, (ácaros, cucarachas, etc).

En tanto, la aparición de sibilancias en los primeros meses está más relacionada con infecciones virales que con la sensibilización alérgica y puede ir desapareciendo en forma paulatina, pero si persisten o aparecen después de los tres años, con IgE elevada, van a ser parte del cuadro asmático.

Hay múltiples opiniones y especulaciones del por qué se presenta esta secuencia de enfermedades. Al respecto se han detectado algunos factores comunes dando pie a lo que se le conoce como el fenotipo alérgico, que se caracteriza por la presencia de:

- 1.- Dermatitis atópica.
- 2.- Rinoconjuntivitis intermitente.
- 3.- Hiperreactividad bronquial.
- 4.- Sibilancias recurrentes.
- 5.- Concentraciones elevadas de IgE en suero,
- 6.- Eosinofilia sanguínea.
- 7.- Pruebas cutáneas positivas ó IgE específica elevada y
- 8.- Antecedente de alergia a alimentos.

Lo anterior, basado en algunos estudios genéticos que nos han permitido identificar quienes podrían ser estos pacientes, e iniciar en ellos algunas medidas preventivas, o bien conocer cuál será su respuesta a los medicamentos.

Es sumamente importante conocer las condiciones ambientales en el hogar, ya que son otro de los puntos que hay que tener en cuenta; está demostrado que la exposición a alérgenos ambientales tiene un riesgo potencial muy alto de sensibilización, como sería el contacto con los ácaros y sus excretas o bien a alérgenos de los animales como el gato.

Es controversial el que sí se aplican medidas extremas de higiene en el hogar, disminuirá la presencia de alergia o bien si solo tiene efecto como un factor de primer orden en

el tratamiento del paciente alérgico.

Los movimientos migratorios hacia las grandes ciudades altamente industrializadas y el nivel socioeconómico, han sido probablemente las causas del incremento de este grupo de enfermedades. Está plenamente comprobado que la incidencia de padecimientos alérgicos es mucho mayor en la ciudad y en sujetos con mayores ingresos, sobre todo en los países más industrializados, pero en los países llamados en desarrollo también se presentan y sus cuadros son más intensos y de difícil de control.

En la década de los 80 del siglo pasado se especuló sobre si las condiciones de higiene familiar, tenían algún efecto benéfico o no (a mayor higiene, menos infecciones y endotoxinas, como consecuencia más alergia, “Teoría de la higiene”), lo mismo sucede con la exposición temprana a procesos virales, tanto en las guarderías como en las familias con varios hijos, (al principio mas cuadros infecciosos con sibilancias, pero luego al parecer juega un papel protector); así mismo ha tomado auge el papel que tienen las endotoxinas y la flora intestinal en la protección del paciente alérgico, ya que al parecer interfieren en el desarrollo de la marcha atópica, como la presencia y contacto materno con animales de granja o domésticos antes de nacer el sujeto susceptible, pero no ha sido totalmente aceptado y no está sustentado en los países de menores ingresos económicos.

Lo anterior, aunado a la posible relación entre los eventos infecciosos y los alérgicos, abre un gran campo de investigación y nos obliga a que cada vez más se busquen opciones, no solo de control ambiental sino farmacológicas, resaltando el papel que juegan algunos antihistamínicos, que usados en etapas tempranas de la marcha atópica, pueden incidir favorablemente para que se retrasen, o no se presenten, cuadros más serios y persistentes como el asma.



**Mesa Directiva
2011 - 2012**

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Dr. Enrique Ruelas Barajas
Presidente *Vicepresidente*

Dr. Enrique Graue Wiechers Dr. Javier Mancilla Ramírez
Secretario General *Tesorero*

Dr. Francisco P. Navarro Reynoso
Secretario Adjunto

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2012
Vol. XXI
No. 1