



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Causas de alteraciones bucodentales en diabetes
mellitus**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta
VERÓNICA OCHOA PÉREZ

DIRECTORA: LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: OCTAVIO GODÍNEZ NERI

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**"A TODOS LOS PACIENTES QUE TUVE, POR DEPOSITAR SU
CONFIANZA EN MÍ Y SER PARTE DE LO QUE HE APRENDIDO".**

A mi familia

Que siempre me ayuda y da buenos consejos

Gerardo

***Gracias por estar conmigo en momentos difíciles, por entenderme
y apoyarme.***

A C.D Luz del Carmen González García

***Agradezco sus enseñanzas, dedicación y paciencia, ya que esto fue
importante para realizar mi trabajo.***

A M.C Octavio Godínez Neri

***Gracias por poner empeño e interés en mi trabajo, y por sembrar en mí
el deseo de hacer bien las cosas.***

A C.D Laura Margarita Méndez Gutierrez

***Gracias por su ayuda y los consejos brindados que me sirvieron para
mejorar mi trabajo.***

A .D. en C. José Domingo Méndez Francisco

Gracias por compartir su conocimiento, por guiarme y brindarme su tiempo.

A C.D María Eriksen Persson

Gracias por despejar dudas y por estar en la mejor disposición de enseñar.

INDICE

INTRODUCCION	V
CAPÍTULO I	
Antecedentes	1
CAPÍTULO II	
Generalidades	5
2.1 Definición	5
2.2 Etiología	5
2.3 Prevalencia	6
CAPÍTULO III	
3.1 Anatomía funcional del páncreas	7
3.1.1 Relaciones anatómicas del páncreas	7
3.1.2 Páncreas exócrino	7
3.1.3 Páncreas endócrino	10
3.1.4 Hormonas de los islotes pancreáticos	10
3.2 Fisiología de la insulina	11
CAPÍTULO IV	
4.1 Signos y síntomas	13
4.2 Clasificación	13
4.3 Diagnóstico	14

4.4 Cifras de glucosa en sangre 15

4.6 Hemoglobina glucosilada 15

CAPÍTULO V

5.1 Complicaciones de la diabetes 16

5.1.1 Complicaciones agudas 20

5.1.2 Complicaciones crónicas 22

5.2 Tratamiento 27

CAPÍTULO VI

6.1 Condición oral 34

6.1.1 Disminución del flujo de saliva y caries 34

6.1.2 Infección y cicatrización 37

6.1.3 Periodontitis 38

6.1.4 Lesiones de la mucosa bucal 46

CAPÍTULO VII

7.1 Recomendaciones y restricciones durante la consulta 50

7.2 Plan de tratamiento 52

CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	56

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que afecta a un gran número de personas y que va en aumento debido a la alimentación, sedentarismo y estilo de vida de las personas.

Esta enfermedad es producida por un defecto en la secreción de la insulina, provocando deficiencia en su acción e ineficacia en su captación por las células, lo cual produce un estado no controlado de hiperglucemia que en periodos prolongados puede desencadenar complicaciones.

Las complicaciones orales tienen relación con la hiperglucemia y con un control inadecuado.

Entre las complicaciones más comunes están la periodontitis, disminución del flujo de la saliva, caries, problemas en la cicatrización de la herida e infección por candida.

Estas alteraciones no se presentan en todos los pacientes ya que esto depende del grado de control de la enfermedad, es decir, que entre menos control haya mayor será el daño. Para lograr la mejoría es necesario tener un control adecuado de la enfermedad, por lo cual es indispensable para el cirujano dentista identificar al paciente diabético y trabajar en conjunto con el médico para lograr una mejor atención del paciente.

El objetivo de este trabajo es, que por medio de una revisión, registrar las alteraciones más comunes y lo que las origina para comprender los daños a los que está expuesto un diabético y así poder identificar las alteraciones oportunamente para darles tratamiento adecuado y evitar complicaciones mayores.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

Los síntomas relacionados con la diabetes son reconocidos desde hace más de tres mil años por las más viejas descripciones recopiladas en los papiros egipcios que datan del año 1550 A.C. Hasta la actualidad, el papiro de Ebers constituye la referencia histórica de la diabetes más antigua.

En el segundo siglo de nuestra era Galeno (médico romano) escribió acerca de dos casos, y Arateo de Capadocia la describió como "misteriosa infección caracterizada como un derretimiento de la carne y los miembros dentro de la orina, enfermedad de vida muy corta, dolorosa, que provocaba una sed implacable y una muerte inevitable". En el siglo XVII Thomas Willis, médico del rey Carlos II se refirió acerca del sabor dulce de la orina, lo cual notó con una creciente incidencia y lo atribuyó "a la buena vida". Es a Mathew Dobson a quien le pertenece el mérito, en 1775, de reconocer que el gusto particular de la orina se debe al azúcar, que, además, él encuentra en la sangre. Hay que esperar a que en 1815 Chevreui ponga a punto una reacción específica para dosificar el azúcar de la orina.¹ Fue hasta 1788 cuando Thomas Cawley escribió en la Journal Medical de London que la causa podría ser una afección pancreática. En el siglo XIX Claud Bernard observó que la glucosa estaba sedimentada en el hígado de quienes la padecían². En 1869 Paul Langerhans, publicó su tesis doctoral sobre histología del páncreas. En sus estudios al microscopio, Langerhans describió a un grupo de células en forma de pequeñas islas, independientes del resto de la estructura de la glándula y cuya naturaleza y función según propias palabras "no soy capaz de explicar". Algunos años más tarde, Laguesse dará el nombre de "islotos de Langerhans" a estas nuevas células, declarando por otro lado que si el páncreas posee otras funciones además de

la secreción del jugo digestivo, estas células probablemente están implicadas. Se superó una etapa capital cuando Oscar Minkowski, de la Universidad de Estrasburgo, demostró que la ablación del páncreas en el perro ocasionaba la aparición de diabetes mellitus. El hecho de que las células de Langerhans estén implicadas en la patología de la diabetes mellitus se pone en evidencia a partir de 1900 por los anatomopatólogos, L. W. Szobolev en Rusia y E. L. Opie en EE.UU.

En 1912 E. L. Scott, estudiante de medicina en Chicago, presenció la muerte de un amigo suyo a causa de la diabetes y emprendió investigaciones sobre los extractos pancreáticos, suponiendo que las experiencias anteriores habían fracasado debido a la destrucción del principio activo por enzimas proteolíticas del páncreas. Utilizando extractos pancreáticos filtrados y luego disueltos en alcohol, aisló una mezcla capaz de mejorar el estado de perros diabéticos. Sin embargo las experiencias no fueron concluyentes y los maestros de Scott, aunque le animaron a proseguir, emitieron opiniones negativas en cuanto a los efectos de los extractos aislados por el autor.¹

El interés creciente por las funciones del páncreas resultó en el descubrimiento de la insulina y su efecto sobre la glucosa en 1921 por Fredrick Bantingun, cirujano canadiense, y un estudiante de medicina de nombre Charles Best. Esto fue seguido de tratamientos exitosos a niños con diabetes y después de tres años del uso de la insulina se consideró viable. Después de leer un artículo que trataba del páncreas Banting pensó que debía existir una secreción interna del páncreas que regulara la glucemia. Preparando un extracto del páncreas a partir de las células restantes cuando las que secretaban el jugo pancreático estuvieran atrofiadas. También habría que probar su actividad sobre la glucosuria cuando nuevos métodos de dosificación de la glucosa acababan de ser perfeccionados. En 1921 dos perros diabéticos fueron los primeros en ser tratados con éxito con un extracto activo, el isletin. Los extractos fueron mejorados por J.B. Collip que fue a trabajar con Banting y Best, los resultados fueron publicados en el Journal of

Laboratory and Clinical Medicine of St-Louis bajo el título: "La secreción interna del páncreas".

El 1922 Leonard Thomson, joven diabético de 14 años, fue el primer ser humano que recibió una inyección de extractos pancreáticos que contenían insulina.

Indudablemente en el México prehispánico hubo descripciones relacionadas con la Diabetes, sin embargo no se identificaba como una entidad específica.

En México las primeras referencias explícitas de la enfermedad aparecen en la obra de J.Esteynefer, que se publican en el siglo XVIII. En el capítulo LIX, titulado "Del demasiado flujo de la orina", el autor dice: "San Antíoco, médico y mártir, es abogado contra el demasiado flujo de la orina. El demasiado flujo de la orina, que en latín se llama hidrops mutulae, o diabetes en griego, es cuando se orina mucho más de lo que se debe; y así los que han bebido mucho orinan otro tanto como bebieron, éstos no padecen esta enfermedad. Fuera de eso quedan con mucha sed, aunque beban mucho, y todo lo que beben así, luego sin inmutarse la calidad, lo vuelven a orinar, caen de ánimo con mucho enfado consigo mismo, abundan de saliva blanca y espumosa en la boca y, durando mucho dicha enfermedad, se les arruga el vientre; y con fiebre lenta se consumen" .²

En Michoacán, hacia 1869, el Dr. Juan Manuel González Ureña, fundador de la Escuela de Medicina de dicho estado, escribió una monografía titulada "Memorias sobre Diabetes en general y, especialmente, el que se conoce con este nombre en Michoacán". Fue uno de los pocos estudios que se conocen haber investigado dicha enfermedad en el siglo pasado.

A partir de 1950, Salvador Zubirán, con un grupo de colaboradores del entonces Hospital de Enfermedades de Nutrición, empezó a interesarse en el estudio de la diabetes, haciéndose estudios epidemiológicos. Más tarde otros

grupos como el Instituto Nacional de la Nutrición, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado, ampliaron los estudios médico-sociales de carácter nacional.³

CAPÍTULO II

GENERALIDADES

Las enfermedades endócrino metabólicas se caracterizan por una inadecuada secreción hormonal de glándulas de secreción interna que regulan el funcionamiento corporal a través del control de las funciones celulares o por los estímulos de éstas. Las hormonas son sustancias secretadas por un tejido o glándula que ejerce su acción secretoria o inhibidora en otro tejido, órgano o incluso otra hormona.

2.1 DEFINICIÓN

La diabetes mellitus, es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia persistente debida a un deterioro en el metabolismo de carbohidratos y lípidos que a su vez es causado por un defecto en la secreción y/o acción de la insulina.

2.2 ETIOLOGÍA

Dentro de su etiología se involucran factores genéticos, ambientales y patogénicos diversos, desde la destrucción auto inmune de las células pancreáticas con su consecuente déficit de insulina, hasta anomalías resultantes en la resistencia a la acción a la insulina.

También se encuentran factores de riesgo que contribuyen a ésta enfermedad que incluyen antecedentes de historia familiar, edad de 45 años en adelante, obesidad, falta de ejercicio físico, pertenecer a grupos étnicos caucásicos, áfrico-americanos, hispanos, asiáticos, antecedentes de parto con peso del producto mayor a 4 kg, hipertensión arterial.⁴

2.3 PREVALENCIA

Según datos de la Asociación Mexicana de diabetes se estima que en México poco más del 8% de los adultos mayores de 20 años padecen de diabetes y ésta se encuentra dentro de las principales causas de muerte en el país.⁴ El incremento del riesgo de padecer diabetes en grupos minoritarios es dramático. Los afroamericanos son el 1.7% más propensos a tener el tipo 2 de diabetes mellitus que el general de la población. Un estimado de 2 millones de afroamericanos (10.8%) padece diabetes. Los hispanoamericanos son casi 2 veces más propensos de padecer el tipo 2 de diabetes mellitus, por ejemplo la Diabetes afecta a 1.2 millones (10.6%) de la población México-americana. La prevalencia general del tipo 2 de diabetes mellitus en los indios americanos es 12.2% contra el 5.2% de la población en general. En algunas de las tribus de E.U el 50% de la población padece diabetes.⁵ Se estima que para el 2025 la incidencia de la diabetes se incremente a 42% afectando a 300 millones de personas (5.4% de la población mundial) para esta fecha se prevé que los países con mayor número de personas con diabetes serán la India, China, Estados Unidos, en los países industrializados la diabetes es más prevalente en personas de 45 a 65 años.

CAPÍTULO III

3.1 ANATOMIA FUNCIONAL DEL PÁNCREAS

Para comprender el mecanismo por el cual se produce la diabetes es necesario la revisión breve del páncreas y las hormonas que secreta.

El páncreas es una glándula mixta compuesta por dos elementos: exócrino y endócrino.

El componente exócrino es una glándula serosa que sintetiza y secreta al duodeno algunas enzimas esenciales para la digestión intestinal.

El componente endócrino sintetiza y secreta a la sangre, insulina y glucagón, hormonas que regulan el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en todo el organismo.

3.1.1 RELACIONES ANATÓMICAS DEL PÁNCREAS

Es una glándula alargada que presenta una cabeza, un cuerpo y una cola. La cabeza es la porción expandida que se acomoda en la curva en forma de "c" del duodeno. La parte central es el cuerpo, que atraviesa la línea media del abdomen, y la cola se extiende hacia el hilio del bazo. El conducto pancreático se extiende a todo lo largo de la glándula y desemboca en el duodeno a través de la ampolla hepatopancreática, hay un conducto pancreático accesorio (Fig 1)

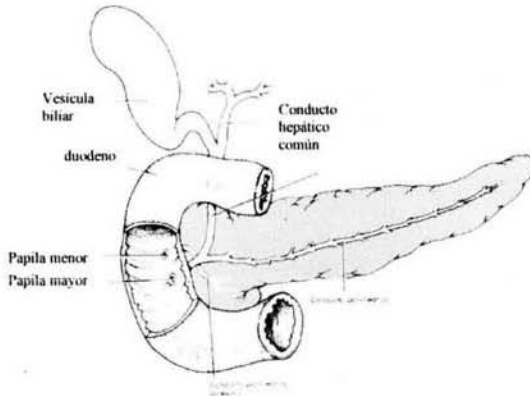


fig. 1. Representación esquemática del páncreas⁶

3.1.2 PÁNCREAS EXÓCRINO

Es una glándula serosa muy similar a la glándula parótida. Las unidades secretoras son de forma acinosa, las células secretoras de los acinos producen los precursores de las enzimas digestivas secretadas por el páncreas. Las enzimas se enlistan a continuación junto con las sustancias específicas que digieren cuando pasan a la forma activa:

- El tripsinógeno, pepsinógeno y la procarboxipeptidasa digieren proteínas.
- La amilasa digiere hidratos de carbono.
- La lipasa digiere lípidos.
- La desoxirribonucleasa, ribonucleasa digieren ácidos nucleicos.

Las enzimas digestivas se activan después de alcanzar la luz del intestino delgado. La actividad proteolítica de las enzimas de las microvellosidades de las células absortivas intestinales convierten al tripsinógeno en tripsina la cual cataliza la conversión de las demás enzimas.

Las células centroacinosas comienzan en un sistema de conductos del páncreas exócrino, las cuales se continúan con las células del corto conducto intercalares que transcurre por fuera del acino, los conductos intercalares son cortos y drenan a los conductos colectores interlobulillares los cuales drenan en los conductos interlobulillares de mayor calibre, estos se vacían directamente en el conducto pancreático . En la cabeza del páncreas se origina un segundo conducto importante, el conducto pancreático accesorio . El páncreas secreta alrededor de un litro de líquido por día, pero todo el volumen de la secreción pancreática se vacía en el duodeno, las células de los conductos intercalares secretan un importante volumen de líquido rico en sodio y bicarbonato. El bicarbonato neutraliza la acidez del quimo que ingresa al duodeno desde el estómago y establece el pH óptimo para la actividad de las principales enzimas pancreáticas.

Los principales reguladores del páncreas exócrino son dos hormonas secretadas por las células del duodeno, la secretina y pancreozimina. La acción coordinada de las dos hormonas induce la secreción al duodeno de un volumen importante de líquido alcalino, rico en enzimas. En la regulación del flujo sanguíneo pancreático intervienen fibras nerviosas simpáticas.

3.1.3 PÁNCREAS ENDÓCRINO

Es un órgano difuso que secreta hormonas reguladoras de los niveles de glucemia. Los islotes de Langerhans son el componente endócrino del páncreas y están dispersos en todo el órgano. Los islotes constituyen el 1-2% del volumen pancreático, se identifican tres tipos celulares principales α , β , δ mediante la fijación con zenker-formol las células α se tiñen de rojo, las células β de pardo anaranjado y las células δ de azul (Fig 2).

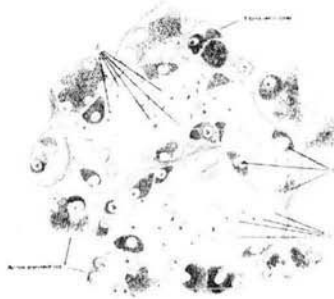


Fig.2. Esquema de un islote Langerhans.⁶

3.1.4 HORMONAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Células β representan alrededor del 70% del total de las células de los islotes y por lo general se localizan en la porción central. Secretan insulina.

Células α constituyen alrededor del 15-20% del total de las células pancreáticas y suelen estar ubicadas en la periferia de los islotes, secretan glucagón.

Células δ constituyen casi el 5-10% del total del tejido endócrino pancreático y también se localizan en la periferia de los islotes, secretan somatostatina.

Las células pp constituyen alrededor del 5% del tejido insular y segregan diversos péptidos con funciones gastrointestinales.

Todas las hormonas secretadas por el páncreas endocrino regulan las funciones metabólicas.

La insulina ejerce sus principales efectos sobre el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina estimula la captación de glucosa en la circulación, la utilización y almacenamiento de glucosa por todas las células, la fosforilación de glucosa en las células. La ausencia o la cantidad insuficiente de insulina causa el aumento de la glucemia y la aparición de diabetes mellitus. El glucagón estimula la liberación de la glucosa al torrente sanguíneo, la somatostatina inhibe la secreción de insulina y de glucagón.⁶

3.2 FISIOLÓGÍA DE LA INSULINA

Para comprender la naturaleza de la resistencia a la insulina es importante revisar cómo actúa la insulina en las células. La insulina es producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, es un péptido con 2 cadenas de aminoácidos unidas por puentes de disulfuro. La insulina se forma en los ribosomas de las células β en forma de proinsulina la cual es trasladada al aparato de Golgi, esta se divide en insulina y péptido C empaquetándose en las vesículas de Golgi y su contenido es liberado a la sangre por exocitosis. El mecanismo de acción de la insulina se inicia por la unión a un receptor de superficie, este receptor parece ser una glucoproteína formado por dos unidades alfa y beta. Los cuales son sintetizados por un mRNA unidas entre sí por enlaces de disulfuro. La unión de la insulina desencadena la actividad de tirosina cinasa produciendo autofosforilación, la cual es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos,

desencadenando la fosforilación de algunas proteínas transportadoras de glucosa las cuales con la estimulación de la insulina se mueven con rapidez hacia la membrana celular y cuando cesa la estimulación regresan al citoplasma, estas rodean los conductos por los que entra la glucosa, entonces cambia la conformación y la glucosa se libera dentro de la célula, después insulina-receptor entran en los lisosomas donde se presume que los receptores se destruyen o se reciclan.⁷

La secreción de la insulina estimulada por la comida tiene lugar en dos fases. La primera fase dura pocos segundos y la segunda fase se prolonga alrededor de una hora y representa la principal secreción de la insulina.

La insulina es necesaria para que los tejidos empleen la glucosa sanguínea. Al comer, las células de los islotes pancreáticos liberan insulina. La ausencia de la insulina o de su acción permite que la glucosa se acumule en los líquidos tisulares y en la sangre.⁸

CAPÍTULO IV

4.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Signos y síntomas de la diabetes son la poliuria, polidipsia, polifagia y fatiga, pérdida de peso. Otros síntomas pueden ser infecciones cutáneas repetidas, irritabilidad, malestar, visión borrosa, pérdida de la sensibilidad.

4.2 CLASIFICACIÓN

Se han realizado varias clasificaciones de Diabetes pero algunas no incorporaban la relación entre la resistencia a la insulina y la secreción de la hormona en Diabetes tipo 2, no tomaban en cuenta aspectos de la terapéutica más si son o no dependientes de insulina, motivo por el cual después de una revisión propuesta por el National Diabetes Data Group revisada por un grupo de expertos patrocinados por la ADA y la OMS la clasificación actual es la siguiente:

1. Tipo 1. Asociada con deficiencia absoluta de insulina por destrucción de las células β relacionados con procesos autoinmunes o de etiología desconocida.
2. Tipo 2. Resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina o defecto secretor.
3. Diabetes asociadas con otras condiciones específicas o síndromes
4. Daño en la tolerancia a la glucosa (IG)
5. Diabetes gestacional. ⁴

4.3 DIAGNÓSTICO

Los criterios para diagnóstico de la diabetes son los signos y síntomas clásicos y una elevación casual de glucosa $>200\text{mg/dl}$ debe ponerse en estudio y confirmar la glucemia. Para realizar esto nos valemos de exámenes de laboratorio los cuales se dividen en 2 grupos: diagnósticos y control/monitoreo.

DIAGNÓSTICOS

- Glucosa 2 hrs posprandial. El cual se utiliza en pacientes sospechosos y grupos de riesgo.
- Curva de tolerancia a la glucosa .Se utiliza en pacientes sospechosos con cambios sutiles.

CONTROL/MONITOREO

- Hemoglobina glucosilada. Se usa en pacientes diabéticos, lábiles o mal controlados.
- Glucosa en sangre (cintas reactivas). Empleo prequirúrgico inmediato.
- Curva de tolerancia a la glucosa. Cuando se ajustan dosis en un paciente nuevo.

4.4 CIFRAS DE GLUCOSA EN SANGRE

Tipo de prueba	mg/dl	interpretación
Glucosa rápida en plasma	<110	glucosa en ayunas normal
Glucosa 2 h posprandial	<140	tolerancia normal a la glucosa
Glucosa rápida en plasma	>110pero<126	intolerancia glucosa en ayunas
Glucosa 2 h posprandial	>140pero>200	intolerancia a la glucosa
Glucosa rápida en plasma	>126	Dx presuntivo de DM
Glucosa 2 h posprandial	>200	Dx presuntivo de DM

4.5 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Interpretación	Porcentaje
Pésimo control	>18%
Falla en el control	12 a 14%
Excelente control	8 a 10%
Normal	6 a 8%
Hipoglucemia	<6% ⁹

CAPÍTULO V

5.1 COMPLICACIONES DE DIABETES

Las complicaciones de la diabetes las podemos dividir en agudas y crónicas. Dentro de las agudas se encuentran la cetoacidosis (CAD), coma hiperosmolar no cetósico y en las crónicas retinopatía, nefropatía, neuropatía, arteriopatía aterosclerótica, todas estas se dan como resultado de la hiperglicemia pero pueden proponerse 2 mecanismos posibles de las complicaciones: el primero el de la ruta del poliol donde la glucosa es reducida en sorbitol por la enzima aldosa reductasa, el sorbitol es considerado como una toxina del tejido, y el segundo mecanismo es la producción de AGEs (productos finales de la glucosilación avanzada) . Esta alteración de las proteínas ocasiona daño en tejidos y órganos. Se dice que al incrementar en la circulación niveles de adhesión molecular celular vascular son asociados con la retinopatía y nefropatía y la elevación de la adhesión molecular intercelular tiene un rol en la patogénesis de la neuropatía.¹⁰ La hiperglucemia puede conducir a la producción de AGEs desencadenando una respuesta inflamatoria (la cual puede ser desencadenada por un proceso infeccioso, algunos virus como citomegalovirus, herpes simples) con el estímulo de macrófagos y linfocitos los cuales secretan citosina TNF α y interleucinas IL-6 y IL-1 las cuales estimulan la adhesión molecular en la vasculatura, incrementando la viscosidad sanguínea, activando el sistema de coagulación, alterando el comportamiento plaquetario y/o inhiben la lisis del coágulo, en estado crónico esto ayuda a explicar el incremento en la incidencia de trombosis vascular en personas con diabetes tipo 2.¹¹

En la glucosilación no enzimática de proteínas, los productos que se forman son estables y se acumulan dentro de las células que no dependen de insulina, pero también se acumulan fuera de la célula y se unen a proteínas de la membrana plasmática, a proteínas circundantes y a proteínas estructurales. La formación de hemoglobina glucosilada dentro de los eritrocitos es el mejor

ejemplo de la glucosilación no enzimática de proteínas y de que ésta ocurre in vivo.

Las primeras observaciones sobre las reacciones entre carbohidratos y aminoácidos datan de 1912. Fue el francés Louis-Camille Maillard quien describió la formación de productos café –oscuro o amarillo marrón (productos de Millard) por calentamiento de una mezcla de carbohidratos y aminoácidos. La formación de productos de Millard comienza con la reacción de los grupos amino de las proteínas, esta modificación se denominó “glucosilación no enzimática” o “reacción de Millard”, que en el caso de la glucosa conduce en horas a la formación reversible de una base de Schiff, esta base de Schiff se transforma en un compuesto más estable, una cetoamida o fructosamina conocida como producto de Amadori, lo que ocurre en días. Después, a través de subsecuentes rearrreglos moleculares, procesos que llevan semanas o meses, se forma un grupo heterogéneo de productos fluorescentes y café oscuro, llamados productos finales de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés).

Hay evidencias que indican que la glicación conduce a modificaciones químicas de las proteínas que contribuyen a la patogénesis de las complicaciones diabéticas.

El mayor daño en pacientes diabéticos ocurre en tejidos y órganos ricos en colágena y donde la entrada de la glucosa no es regulada por la insulina, tal es el caso del riñón, retina y endotelio vascular, esto apoya fuertemente la hipótesis de la glicación.

La glicación ocurre preferentemente en las proteínas, pero también ocurre en otras biomoléculas que representan grupos funcionales capaces de reaccionar con el grupo aldehído de la glucosa, tal es el caso de los lípidos y de los ácidos nucleicos. Durante el tiempo de vida de las proteínas celulares y plasmáticas los productos tempranos de Amadori están en equilibrio con la glucosa durante períodos de horas o días y no evolucionan a estructuras más

complejas que requieren de semanas. En contraste, la formación de estructuras complejas que resultan de la transformación de los productos de Amadori ocurren constante y espontáneamente con proteínas de vida media larga, formándose así los AGEs. La glicación comienza en todos los casos con la unión de la glucosa a los grupos amino de las proteínas para formar una base de Schiff, en un período de semanas ocurre un rearrreglo químico que da como resultado un producto de Amadori, compuesto estable formado entre glucosa y la proteína. Después de que se ha alcanzado el equilibrio, los valores de la concentración de los productos de Amadori se hacen constantes y no se incrementan en función del tiempo.

Las proteínas estructurales como la colágena, elastina, las proteínas de la vaina de mielina y las proteínas del cristalino, tienen un tiempo de recambio mucho más lento que la hemoglobina, por eso acumulan productos de glicación que se forman por transformación de los productos de Amadori. Estos productos se forman muy lentamente a partir de una serie de transformaciones químicas descritas anteriormente y participan en entrecruzamientos proteína-proteína. La estructura de estos compuestos es compleja e irreversible, de modo que se acumulan en proporción con la vida media de la proteína.

La glucosa es capaz de formar AGEs tanto en la parte lipídica, como en la parte proteínica de las lipoproteínas. Estas observaciones han sido corroboradas con lipoproteínas de baja densidad (LDL), aisladas de pacientes diabéticos, que revelan la formación de AGEs tanto en la fracción lipídica como en la apoproteína B, componente proteínico de esta lipoproteína. Esta información apoya la idea de que las reacciones de glicación juegan un papel importante en la oxidación de lípidos y en la aterogénesis in vivo. Se ha observado glicación de las bases nitrogenadas que constituyen a los ácidos nucleicos la cual provoca anomalías en el patrón del DNA. Se piensa que in vivo el DNA podría acumular de manera progresiva productos de glicación, específicamente AGEs. Tal acumulación podría ser responsable de los

cambios dependientes de la edad en el material genético que incluyen aberraciones cromosómicas, ruptura de cadenas del DNA y una declinación de los procesos de reparación, replicación y transcripción. En condiciones de hiperglucemia estos procesos pueden acelerarse y dar como resultado un "envejecimiento celular" temprano. La glicación de los ácidos nucleicos puede también ser responsable del aumento de la frecuencia de anomalías congénitas en niños de madres diabéticas.

La degradación de proteínas extracelulares modificadas por AGEs requiere que éstos sean reconocidos por receptores específicos (RAGEs), que se internalice el complejo AGE-RAGE y que ocurra el procesamiento proteolítico del AGE-ligando. Se conocen varios RAGEs y proteínas que unen AGEs. Dos proteínas que unen AGEs con pesos moleculares de 35 y 80 kD fueron aisladas del pulmón bovino. La proteína 35kD es un fragmento proteolítico de una proteína de 42kD que junto con otra cadena de oligosacáridos tiene un peso de 45kD esta proteína de 45kD fue descrita como el receptor para los AGEs y es un nuevo miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. EL RAGE del humano tiene un dominio extracelular en forma de V, estas proteínas receptoras se expresan en células endoteliales, células del músculo liso vascular, monocitos y neuronas. Actualmente se investiga el fragmento proteolítico de 35kD del dominio extracelular, al que denominó RAGE soluble que se ha usado como un ligando para proteínas modificadas por AGEs como un agente farmacológico para prevenir efectos vasculares de la diabetes experimental in vivo. Las consecuencias patológicas de la formación de puentes intercatenarios de los AGEs puede prevenirse si se bloquean los productos iniciales de glicación. Varios compuestos se encuentran en estudio. La aminoguanidina fue introducida como un reactivo de hidracina para atrapar grupos carbonilos formados durante la reacción de Millard. Experimentos iniciales in vitro, han demostrado que la aminoguanidina inhibe la formación de AGEs, ya que bloquea a los grupos carbonilo de los compuestos de Amadori y de sus derivados, evitando así la formación de puentes entre las proteínas solubles del plasma y la colágena, de la colágena

con ella misma y de puentes que inducen la formación de enlaces entre proteoglicanos y colágena. Recientemente se describió una serie de inhibidores capaces de impedir la conversión de los productops de Amadori a AGEs. Estas sustancias se denominaron "Amadorinas".¹²

5.1.1 COMPLICACIONES AGUDAS

Los diabéticos están expuestos a dos complicaciones metabólicas agudas: la cetoacidosis diabética y el como hiperosmolar.

Para que aparezca cetoacidosis diabética parece necesario que exista un déficit de insulina combinado con un aumento absoluto de la concentración de glucagón, pero también puede deberse a un estrés físico o emocional aunque el paciente mantenga el tratamiento con insulina. En el primer caso la concentración de glucagón se eleva como consecuencia de la suspensión de la insulina, mientras que en le caso de estrés, el estímulo para la liberación de glucagón es probablemente la epinefrina, estas alteraciones hormonales producen la inducción de la gluconeogénesis y la disminución de la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, produciendo una intensa hiperglucemia. La hiperglucemia resultante provoca diuresis osmótica, seguida de la disminución de la volemia y de deshidratación. Para que aparezca la cetosis, deben producirse alteraciones en el tejido adiposo y en el hígado, los ácidos grasos libres procedentes del tejido graso de depósito son el principal sustrato que permite la formación de cetonas en el cuerpo, aunque el déficit de insulina favorece la liberación de ácidos grasos libres, el glucagón es el principal inductor de la oxidación acelerada de los ácidos grasos en el hígado. Clínicamente la cetoacidosis comienza produciendo anorexia, náuseas, vómito, acompañados de aumento en la producción de orina, puede haber dolores abdominales, si el proceso no se trata, pueden alterarse el estado de conciencia o aparecer un coma evidente, suele observarse respiración de Kussmaul y signos de deshidratación, en la cetoacidosis no complicada, la temperatura corporal es normal o subnormal, por lo tanto, la fiebre sugiere la

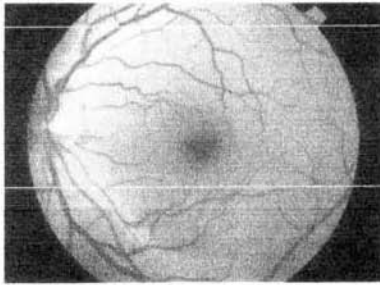
existencia de infección, la leucocitosis suele ser muy intensa, aunque al principio hay niveles de potasio normales o altos, existe un déficit del potasio corporal total, los niveles iniciales de fósforo sérico pueden estar elevados a pesar de estar disminuidos sus depósitos corporales, también puede haber déficit de magnesio, la concentración sérica de sodio tiene tendencia a disminuir en el contexto de un aumento moderado de la osmolaridad ya que la hiperglucemia desplaza el agua intracelular hacia el plasma. En la cetoacidosis es frecuente que haya hipertrigliceridemia. La cetoacidosis se corrige con insulina, con administración de líquidos intravenosos, el déficit de líquidos suele ser de 3 a 5 L y se necesitan tanto soluciones salinas como agua, también es necesario reponer el potasio perdido, al principio suele haber niveles de potasio elevados a pesar de existir déficit del potasio total del cuerpo, debido a la intensa acidosis, en este caso será necesario administrar potasio hasta 3 o 4 horas después de iniciar el tratamiento, cuando la desaparición de la acidosis y la acción de la insulina hacen que el potasio se desplace al medio intracelular. La administración de bicarbonato puede estar indicada en los pacientes con acidosis intensa. Cuando las cifras de glucemia descienden a 300 mg/dl deben añadirse soluciones de glucosa al 5% para aportar agua.

El coma diabético hiperosmolar, suele ser una complicación de la diabetes mellitus tipo 2, es un cuadro clínico causado por una profunda deshidratación provocada por una diuresis hiperglucémica sostenida en unas circunstancias en las que el paciente no puede beber agua suficiente para compensar las pérdidas urinarias del líquido, el coma hiperosmolar también puede ser desencadenado por hemodiálisis, por alimentación por sonda con preparados ricos en proteínas. La ausencia de cetoacidosis es importante en la fisiopatología de este proceso, cuando hay cetoacidosis aparecen náuseas, vómitos, hiperventilación, haciendo que el paciente acuda al médico antes de que pueda aparecer una deshidratación intensa. Los niveles de ácidos grasos libres son menores en el coma hiperosmolar que en la cetoacidosis. Clínicamente, los pacientes presentan intensa hiperglucemia, deshidratación,

manifestaciones del sistema nervioso central que pueden llegar al coma, debido a la extraordinaria deshidratación, la viscosidad del plasma es elevada, la glucemia suele estar alrededor de 1000 mg/dl. El tratamiento inicial se realiza con solución salina isotónica, administrando 2 a 3 litros en la primera hora, posteriormente se pueden utilizar soluciones salinas hipotónicas y a medida que la glucemia se aproxima a cifras normales, se puede administrar dextrosa al 5%, el coma hiperosmolar se puede corregir únicamente con la administración de líquidos, pero para corregir más rápidamente la hiperglucemia se debe administrar insulina.¹³

5.1.2 COMPLICACIONES CRÓNICAS

La retinopatía puede detectarse con más frecuencia y de manera virtual en todos los pacientes con diabetes con diabetes tipo 1. Los microaneurismas son bastante comunes y se ven como una pequeña red de puntos, con mayor frecuencia los microaneurismas se localizan en los capilares de la retina, se forman exudados duros y suaves. Los duros son lesiones comunes de la retinopatía diabética con depósitos blanquecinos intrarretinianos, los exudados suaves se componen de fibras nerviosas inflamadas, hay dilatación generalizada con áreas pequeñas de capilares cerrados, los capilares cerrados y la isquemia regional retiniana son tal vez los cambios patológicos principales de la retinopatía, hay dilatación venosa, se describe infiltración de plasma y fibrina dentro de la pared de los vasos, a las que siguen estrechamiento progresivo hasta la oclusión. La hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina constituyen dos complicaciones graves que determinan a veces la pérdida súbita de la visión de uno de los ojos.



.Fig.3 Fondo de ojo normal.

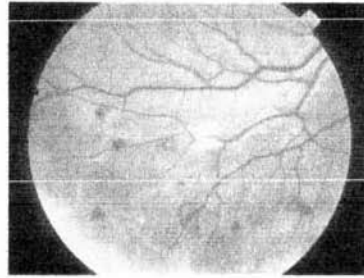


Fig.4. Retinopatía diabética.¹⁴

E

I

tratamiento de la retinopatía diabética consiste en la fotocoagulación, reduciendo la incidencia de hemorragia y cicatrización. Existe otra técnica quirúrgica, la vitrectomía de la porción plana, que se emplea para el tratamiento de la hemorragia vítrea refractaria y del desprendimiento de retina.

La nefropatía diabética es la primera causa de muerte de la diabetes mellitus. Aproximadamente del 40 al 50% de los pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina desarrollan esta complicación. La nefropatía abarca por lo menos dos tipos distintos de patrones anatomopatológicos, que en un enfermo pueden ser únicos. Estos patrones son el difuso y el nodular. El hallazgo más constante es el engrosamiento basal glomerular con aumento generalizado de la matriz mesangial. En la forma nodular se depositan en los glomérulos grandes cúmulos de material PAS positivo, puede presentarse hialinización de las arteriolas aferentes, hay aparición de microalbuminuria con excreción de albúmina de entre 30 y 300mg/24h. En condiciones normales un sujeto excreta menos de 30mg/24h de proteína, la persistente pérdida de proteína mayor a 50mg/24h es predictiva de macroproteinuria, cuando la macroproteinuria se inicia, la función del riñón comienza a declinar con disminución de la filtración glomerular.

No existe tratamiento específico de la nefropatía diabética, el control estricto de la diabetes permite corregir la microalbuminuria de algunos pacientes y la progresión de la nefropatía se lentifica. Las dietas bajas en

proteínas pueden ser útiles, la diálisis crónica y el trasplante renal son medidas habituales en los pacientes con insuficiencia renal.¹⁴



Fig 5. Arteriograma renal⁵

La neuropatía diabética puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso. Se conocen diversos síndromes que pueden presentarse en forma simultánea en el mismo paciente, el patrón más habitual es el de polineuropatía periférica, los síntomas generalmente bilaterales consisten en parestesias, hiperestesias intensas y dolor, los síndromes dolorosos pueden remitir espontáneamente y duran desde unos meses hasta unos hasta unos años, la exploración física muestra una abolición de los reflejos tendinosos y pérdida del sentido vibratorio, la mononeuropatía, se produce una caída de la mano, del pie, o parálisis de los pares craneales III, IV o VI.

También se ha descrito la afectación de otros nervios, como el laríngeo recurrente, la neuropatía autónoma se presenta de diversas formas, el aparato gastrointestinal es uno de los más afectados, y aparece disfunción esofágica con dificultades para la deglución, vaciamiento gástrico, la impotencia y la eyaculación retrógrada, constituyen otras manifestaciones adicionales en el

hombre. El tratamiento de la neuropatía diabética resulta poco satisfactorio, en general el paciente con dolor intenso acaba habituándose o siendo adicto a los narcóticos o analgésicos no narcóticos, no se efectúa tratamiento específico de la mononeuropatía ya que suele ser un proceso que remite espontáneamente, la hipotensión ortostática se controla haciendo que el paciente duerma con la cabeza levantada. En los paciente diabéticos se desarrollan úlceras en pies y extremidades inferiores, estas úlceras se deben a una distribución anormal de la presión como consecuencia de la neuropatía diabética, la formación de un callo suele ser la anomalía inicial, se producen ampollas en los pies con déficit sensitivos que impiden el reconocimiento del dolor, las heridas y punciones con cuerpos extraños son frecuentes, la enfermedad vascular contribuye al desarrollo de la lesión, que con frecuencia se infecta por varios microorganismos, no se conoce ningún tratamiento específico de las úlceras, pero uno de los métodos más sencillos consiste en efectuar reposo en cama, aplicar hidroterapia y desbridamiento, en las úlceras infectadas, el tratamiento debe ser con antibiótico , también es necesario educar al paciente en el cuidado del pie para prevenir las úlceras, el pie debe estar limpio y seco, el paciente no debe andar descalzo, inspeccionar cuidadosamente los callos, infección, o ampollas y consultar con el médico cualquier lesión.



Fig.6. Ulceración del pie de un diabético.³⁸

La aterosclerosis parece desencadenarse por acción de lipoproteínas de baja densidad, en los animales de experimentación la diabetes acelera el proceso oxidativo, las concentraciones de HDL tienden a reducirse mientras que las de LDL son superiores a lo normal, otros factores discutidos son el aumento de la adherencia plaquetaria como consecuencia de un aumento de la síntesis de tromboxano y la disminución de la síntesis de prostaciclina. Las lesiones ateroscleróticas producen síntomas de localización variada, los depósitos periféricos pueden causar gangrena y, en los varones, impotencia orgánica.¹³

5.2 TRATAMIENTO

Los principales elementos terapéuticos para el control metabólico consisten en la dieta, el ejercicio físico, instrucción, evaluación médica periódica, hipoglucemiantes orales e insulina.

Se incluyen requerimientos nutricionales y actividad física con el objetivo de mantener un peso adecuado, si existe un riesgo mayor del desarrollo de diabetes, por lo que el conservar un peso normal y una actividad adecuada es de gran importancia y lo es aún más en el caso de desarrollo de diabetes tipo 2. Estas son algunas de las recomendaciones que da la ADA para una dieta: limitar la ingesta de grasas, aumentar el consumo de fibra hasta 40g al día, ingesta moderada de proteínas 12-15% de las calorías totales, un 20% de grasas monoinsaturadas, menos del 10% de grasas saturadas, menos del 10% de grasas poliinsaturadas, los edulcorantes alternativos son un componente aceptable del tratamiento, habría que utilizar los edulcorantes no nutritivos como el aspartamo o sacarina.

En cuanto al ejercicio se menciona que tiene varios beneficios como es el aumentar la sensibilidad a la insulina, un programa regular de ejercicio puede llevar a mejorar muchos factores de riesgo cardiovascular. Entre las recomendaciones según consenso de la ADA para realizar ejercicio está el de llevar a cabo una exploración física para detectar complicaciones que pudieran requerir la modificación del programa de ejercicio, realizar una exploración cardiovascular minuciosa, habría que contemplar la posibilidad de realizar una prueba de tolerancia al esfuerzo en cualquier individuo mayor de 35 años que esté a punto de realizar ejercicio, cada sesión de ejercicio deberá tener un período de calentamiento y enfriamiento para evitar lesiones musculoesqueléticas, la monitorización de la glucosa antes y después del ejercicio es importante.¹⁵

El tratamiento farmacológico, se pueden utilizar las sulfonilureas y las biguanidas o una combinación de estos lo cual permite controlar a muchos pacientes que han mostrado falla a dosis máximas de cualquiera de estos dos, en algunos casos se utilizan inhibidores de alfa glucosidasas. El tratamiento con insulina depende del estado general del paciente, grado de descontrol. El uso de ésta puede ser inyectada o la utilización de bombas de infusión continua o implantadas. El sistema de infusión continua de insulina se divide en dos: circuito cerrado y circuito abierto.



Fig.7. Técnica de inyección de la insulina⁵

En el sistema de circuito cerrado existe un sistema de infusión, de glucosa, insulina, glucagón, y un sistema de detección de los niveles de glucosa que procesados a través de una computadora establecen respuestas de infusión de cada elemento es un instrumento de experimentación y no tiene en la actualidad aplicación clínica masiva por su alto costo, gran volumen y peso. En los sistemas de circuito abierto la administración de insulina de manera continua por bombas de infusión se ha hecho principalmente por vía subcutánea pero también se ha estudiado la administración intravenosa o

intraperitoneal, los sistemas más usados son los de administración subcutánea.

Los sistemas actuales consisten en una bomba que inyecta cantidades muy pequeñas de insulina continuamente y al accionar un botón se produce una inyección más rápida de cantidades mayores de insulina antes de cada comida, el sistema de infusión generalmente se coloca en la piel del abdomen por medio de agujas pequeñas conectadas a un catéter que va su vez conectado a la bomba. Las bombas actuales se pueden transportar sujetas al cinturón. Las bombas implantadas también se han estudiado, sin embargo, la menor accesibilidad las hace menos prácticas.¹⁶

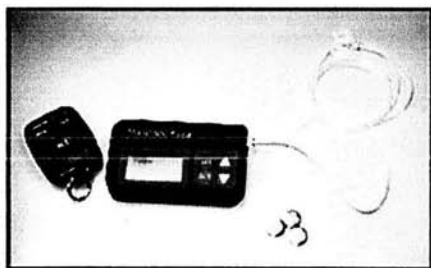


Fig 8. Bomba de insulina.⁵

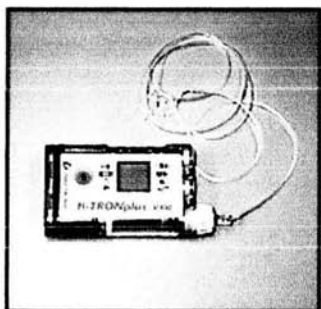


Fig 9. bomba de insulina.⁵

En la actualidad se realiza el trasplante de páncreas, el cual es sólo una opción para un grupo escogido de pacientes, de preferencia para aquellos con diabetes tipo 1 que necesitan inmunosupresión para aceptar el trasplante de riñón, mediante el trasplante completo de páncreas normalmente se alcanza la independencia insulínica, es decir, el paciente no necesita suministro externo de hormona, normalización de los niveles de hemoglobina A1c, y ausencia de hipoglucemias. Sin embargo, el trasplante completo de páncreas tiene altas tasas de complicaciones o incluso mortalidad. Por estos motivos, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 no son candidatos a someterse a un trasplante de páncreas, por lo tanto se ofrece la alternativa del trasplante de islotes pancreáticos aislados. Para llevar a cabo el trasplante, los islotes de cadáveres donantes son obtenidos mediante técnicas de purificación, con las que se aíslan del resto del páncreas. Los islotes purificados pueden ser manejados en medios de cultivos para proceder después a su implantación en el paciente receptor. Al tratarse los islotes aislados, pueden ser introducidos en el receptor de manera sencilla, mediante una inyección en la vena porta, previamente canalizado por control radiológico. Una vez inyectados los islotes al paciente receptor, éste debe recibir un tratamiento que evite la respuesta de su sistema inmune frente a los islotes recibidos, que no son considerados como propios, de no utilizarse esa terapia inmunosupresora, los islotes serían rápidamente destruidos.

En el año 2000 se realizó el “protocolo Edmonton” que combinaba un nuevo sistema de extracción de islotes, con una nueva pauta de administración de inmunosupresores que permitió a siete pacientes incluidos en el estudio normalizar su situación metabólica durante, al menos, 11 meses. Periodo en el cual, los pacientes normalizaron sus cifras de hemoglobina y no recibieron suministro de insulina. Este estudio tiene resultados muy esperanzadores, pero deben confirmarse con otros posteriores con un mayor número de pacientes incluidos y un mayor número de parámetros bajo control, incluso si estos nuevos ensayos confirman la efectividad del protocolo Edmonton, la necesidad de obtener islotes entre dos y cuatro páncreas por

paciente, y la inexistencia de datos respecto a los posibles efectos secundarios que la terapia inmunosupresora usada pudiera tener, hace que su aplicación pueda reducirse a un determinado tipo de pacientes con diabetes de control difícil.

Estas circunstancias conducen a la constante búsqueda de fuentes alternativas de células pancreáticas productoras de insulina. La disponibilidad de los islotes de origen porcino sería virtualmente ilimitada, sin embargo, la barrera inmunológica que es necesario vencer entre tejidos de distintas especies es muy superior a la incompatibilidad propia entre humanos. Por este motivo, se ha puesto en marcha una tecnología que permitiría el desarrollo de cerdos transgénicos, con la expresión de determinados genes humanos. Estos cerdos no expresarían proteínas que fueran reconocidos por los sistemas inmunes de los pacientes receptores como pertenecientes a otra especie. La tecnología podría permitir el desarrollo de cerdos con sistema de histocompatibilidad idéntico para cada paciente, lo que impediría su rechazo. El problema que plantea esta fuente de células es la posible infección cruzada entre especies que se puede producir por retrovirus porcinos endógenos, es decir, material genético de partículas virales que se esta integrando en el DNA del cerdo. Los retrovirus provocan una infección permanente, ya que integran su ADN en el de la célula infectada transmitiéndose a las células hijas, estudios realizados en el laboratorio han puesto de manifiesto que estos retrovirus obtenidos a partir de líneas celulares porcinas infectadas, son capaces de infectar células humanas, a pesar de que diez pacientes suecos recibieron células de origen porcino no muestran signos de infección. Un estudio realizado con ratones modificados genéticamente a los que se les había implantado islotes de cerdo presentaron infecciones por retrovirus porcinos endógenos en varios tejidos

Otra modalidad es la terapia génica la cual es una nueva manera de tratar las enfermedades, basada en la modificación de los genes de las personas afectadas o de células implantables a los pacientes, para alcanzar la cura de

una enfermedad. En el caso de la diabetes, el objetivo principal, es generar una fuente de células que produzcan insulina y que pueda ser transportados sin la necesidad de utilizar sistemas que supriman la inmunidad de los pacientes. Además existe la perspectiva de intervenir sobre la propia respuesta inmune responsable de la destrucción de las células β , para impedir el desarrollo de tal proceso destructivo y prevenir la enfermedad. Por lo cual la terapia génica se plantea las siguientes estrategias:

1. Terapia génica para prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 1.
2. Modificar el sistema inmune para evitar el rechazo de las células β .
3. Terapia génica dirigida a la curación de la diabetes tipo 1.

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen una pérdida completa de las células β que producen la insulina, como consecuencia de un proceso autoinmune, esto promueve la destrucción de las células β por el propio sistema inmune, aunque se ha iniciado su destrucción, como evidencia la presencia de anticuerpos en el suero de los pacientes, la presencia de células linfocitarias rodeando las células β . La terapia génica tiene pocas posibilidades de modificar la anómala reacción del sistema inmune que desemboca en la destrucción de las células β . Las posibles vías de actuación serían las siguientes: interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral, interferón γ , interleucina 6, óxido nítrico, estimular la expresión de interleucina 4, que parece prevenir el proceso de inflamación previa a la destrucción de las células β , en ratones que desarrollan espontáneamente diabetes tipo 1, inhibición de la interacción de moléculas Fas/Fas-L, que parecen estar directamente implicadas en la inducción de la muerte celular, que juega un papel en la destrucción de las células β , producción local, en las células β genéticamente modificadas, de moléculas antiCD40-ligando, una proteína que juega un papel en la activación de los linfocitos T.

Una vez que el proceso inmunológico ha destruido una mayor parte de masa celular que produce la insulina, la deficiencia de esta hormona desencadena una serie de alteraciones metabólicas que son causantes de la aparición de la fase clínica de la enfermedad.

En un estudio, realizado en la Universidad de Florida, EE.UU, pone de manifiesto que hay células pluripotenciales en el páncreas de animales adultos con un importante potencial de crecimiento y diferenciación, estas células pueden mantenerse y crecer en cultivos de laboratorio durante más de tres años, multiplicando de manera importante el número obtenido de cada páncreas, además estas células β obtenidas han sido implantadas en ratones de experimentación a los que se ha conseguido normalizar parcialmente la diabetes durante un periodo de hasta 55 días. En la terapia génica de la diabetes, las células del hígado tienen un potencial muy grande para convertirse en una fuente de insulina en respuesta a los niveles de glucosa, se han realizado intentos de creación de células productoras de insulina a partir de células hepáticas, aprovechando el hecho de que varios genes que se expresan normalmente en el hígado responden a los niveles de glucosa.

Varios grupos de investigación de Israel realizaron un trabajo en el que se ha introducido el gen PDX-1 en ratones de experimentación, el gen PDX-1 está implicado en las primeras fases de formación y desarrollo del páncreas, así como el control de la expresión del gen de la insulina en las células β maduras, la introducción del gen PDX-1 ha sido suficiente para que el hígado de los ratones comenzará a producir insulina, a los que se les había inducido la diabetes mediante un agente químico, la estreptozotocina, el seguimiento de los ratones ha sido únicamente de una semana, y son necesarios estudios adicionales para conocer el verdadero potencial del trabajo realizado¹⁷

CAPÍTULO VI

6.1 CONDICIÓN ORAL

Las complicaciones dentales son generalmente relacionadas con un pobre control glucémico y los problemas más comunes son:

6.1.1 DISMINUCIÓN DEL FLUJO SALIVAL Y CARIES

La saliva ayuda a la masticación, deglución, gusto, habla, preservación de los tejidos orales, digestión, todas esas funciones son esenciales para mantener la salud oral.¹⁸ La disfunción salival está asociada con un incremento de caries, infecciones, disfagia, disgeusia, alteración en la masticación, incomodidad para el uso de prótesis, la hipofunción de las glándulas salivares es relacionada con el uso de algunos medicamentos, radioterapia y quimioterapia.¹⁹ Hay muchas especulaciones y algunas evidencias que sugieren que los mismos mecanismos patológicos de la diabetes relacionados con el deterioro de los órganos podría causar la hipofunción de las glándulas salivares, en el paciente con un deficiente control de la diabetes.²⁰ Es común observar el flujo de la saliva disminuido en personas de edad avanzada, la frecuencia con que se manifiestan las condiciones patológicas y/o el uso de medicamentos que influyen sobre el flujo salival aumentan conforme se incrementa la edad.²¹ En un estudio realizado en la Universidad de Helsinki y la Universidad de Kuopio, Finlandia se encontró que los pacientes con diabetes usaron mayor número de medicamentos que los sujetos control, es decir, que la media del número de medicamentos usados a diario para los pacientes diabéticos fue de 3 y 1 para los sujetos control, en este estudio sugiere que la diabetes no necesariamente causa la hipofunción salival, sin embargo el efecto de el número de drogas usadas diariamente fue fuerte sobre el flujo de la saliva en pacientes diabéticos. También se realizó un conteo de los constituyentes de la saliva encontrándose un incremento en estos (azúcares, amilasa, albumina, lisozima, IgG, IgM) probablemente por el

escape de estas proteínas en la cavidad oral causadas por el incremento de la permeabilidad de la membrana de los pacientes diabéticos. En este estudio la incidencia de la hemoglobina glucosilada fue de 8.6% indicando un control metabólico insatisfactorio durante el tiempo de la examinación, estos pacientes fueron seguidos durante más de diez años y las medidas de hemoglobina glucosilada fueron realizadas por lo que se concluye que el control metabólico de estos pacientes fue de moderado a pobre a largo plazo.²² Estudios similares se realizaron en la Universidad de Tucumán, Argentina en un grupo de niños diabéticos insulino dependientes en los cuales encontraron elevación de los constituyentes de la saliva en comparación con los niños control (no diabéticos) el total de glucosa, de proteínas y amilasa fue alto, los parámetros de glucosa en la saliva tiene pequeña correlación con el control glucémico y hemoglobina glucosilada. El estado de salud oral de los niños diabéticos no fue bueno encontrándose un mayor índice de dientes cariados, y extraídos tanto en la dentición temporal como la permanente así como un mayor índice de placa, y profundidad del surco. Se encontró mayor viscosidad de la saliva en niños diabéticos, reflejada en los niveles elevados de proteínas. El pH ácido en el niño diabético se asoció con la actividad microbial y el descenso de bicarbonato en el flujo. En los resultados de este estudio obtuvieron que en los niños diabéticos la evaluación de proteínas de la saliva fue incrementada probablemente por la actividad grande de microorganismos, o quizás por proteínas de origen de tejido periodontal. No fue relacionada la determinación de la saliva con la caries, sin embargo, la salud oral de los pacientes diabéticos fue deficiente comparada con los grupos control.²³ Collin y colaboradores no asocian la prevalencia de la caries en adultos diabéticos. El flujo de la saliva reducido produce incomodidad y problemas funcionales crónicos y predispone a los pacientes a una progresión rápida de la caries. Por disminución de la humedad, la disminución de las propiedades mecánicas de limpieza de la saliva permite que la población bacteriana y su adherencia se incremente, lo que lleva a una acumulación de placa dentobacteriana, el mismo principio

físico es responsable del amortiguamiento inadecuado de los ácidos bacterianos que causan la rápida progresión de la caries. El aumento de caries ocasionada por la reducción del flujo de saliva es la característica principal de la xerostomía, determinada por un patrón de caries que afecta más a las superficies radiculares, mientras que las áreas coronales por lo general están libres de caries, se encontró que en paciente diabético adulto con medidas profundas del tejido gingival probablemente puedan desarrollar caries radicular.²² En un estudio realizado en la Universidad de Kuopio, Finlandia con pacientes diabéticos tipo 2 y con un grupo control (sanos) realizaron un conteo de bacterias acidogénicas s. Mutans, lactobacilos y de levaduras, y no encontraron una diferencia muy marcada entre los dos grupos con lo cual aunque estas bacterias son factores etiológicos de la caries dental la contribución de estas en el desarrollo de caries en pacientes diabéticos no fue significativa en relación al grupo control sano, sin embargo se encontró que el flujo salival por debajo de 0.8ml/min en el diabético es asociado con la caries.²⁴ La evaluación de caries incluye factores de riesgo potenciales como la función salival, cuidado dental, uso de hilo dental, fluoruro, dieta. Algunos autores asocian a la nefropatía con la caries dental sujetos diabéticos con evidente nefropatía recibieron drogas inmunosupresivas lo que según ellos puede inhibir los mecanismos de protección natural e impedir el proceso de caries, en los sujetos con severa complicación renal no se buscó el cuidado dental frecuente teniendo diferencias importantes en la ingesta de la dieta y función salival.²⁵ La diabetes asociada con neuropatía, cambios microvasculares y una combinación de éstos puede reducir la respuesta de las glándulas salivales. Se habla de cambios en la membrana de la glándula parótida alterando la habilidad de la glándula en transferir moléculas, otra posible explicación en la disfunción salivar es la deshidratación por elevación de la glucosa en sangre lo que podría incrementar la presión osmótica dentro de las glándulas salivares. La hiposalivación extrema puede significar un incremento en la prevalencia de caries, los niveles elevados de glucosa en la saliva pueden jugar un rol adicional en la patogénesis de la caries dental.²¹

6.1.2 INFECCIÓN Y CICATRIZACIÓN

Estos individuos tienen mayor susceptibilidad a presentar infección, por lo que pueden desarrollar infección micótica siendo la más frecuente candidiasis, entre otras, éstas se dan por disminución en la velocidad de duplicación, descamación y grosor tisular de la mucosa, defectos en la fagocitosis, adherencia y quimiotaxis con una disminución de la actividad bactericida de macrófagos así como por deshidratación de la mucosa.

La cicatrización de la herida presenta daño en la función del macrófago observándose demora en la cicatrización de la herida. Las alteraciones del flujo y la composición de la saliva reducen los factores que promueven la curación dentro de la cavidad oral.³ (Fig 10)

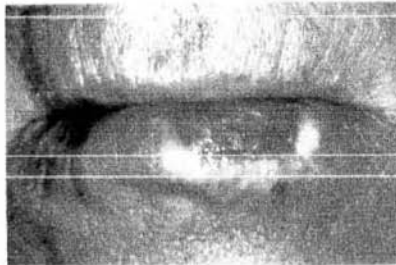


Fig10. Paciente diabético de 63 años con úlcera persistente la cual sanó al regularse la anomalía diabética.³⁹

Las principales manifestaciones de la diabetes, hiperglucemia, enfermedad de la pared vascular, contribuyen a la incapacidad de los diabéticos no controlados para controlar las infecciones y cicatrización de las heridas. La hiperglucemia puede reducir la función fagocítica de los granulocitos y facilitar el crecimiento de determinados microorganismos, retrasa la migración de los granulocitos hacia la zona lesionada y reduce la actividad fagocítica. Los

cambios en la pared vascular determina una insuficiencia vascular que puede causar un menor flujo en el área lesionada, inhibir la movilización de los granulocitos, por lo cual el paciente con diabetes no controlada sea más susceptible a la infección y no pueda controlarla presentando un retraso en la cicatrización de las heridas traumáticas y quirúrgicas.¹⁵(Fig 11).

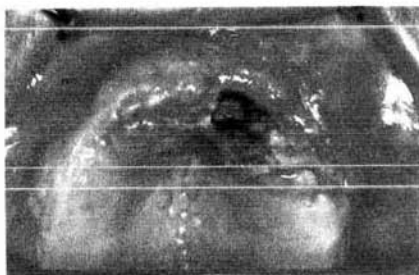
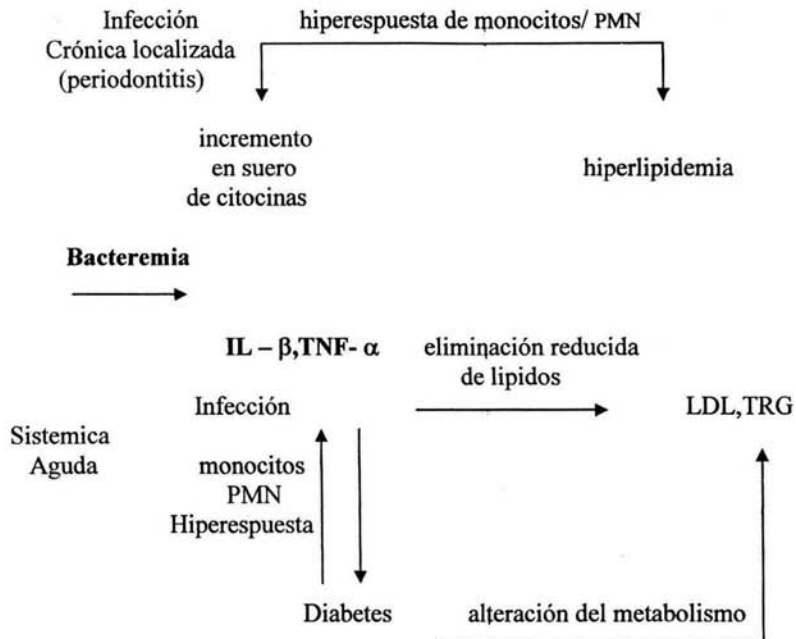


Fig.11. Anomalia de curación existente ya desde hace más de tres semanas en un diabético de 52 años tras la extracción del diente 23 retenido³⁹

6.1.3 PERIODONTITIS

Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de presentar gingivitis y periodontitis. El mayor deterioro periodontal se puede dar a través de 2 vías principales: una de ellas porque la diabetes les hace más susceptibles al daño tisular y la otra porque limita su capacidad reparativa. Se proponen dos hipótesis sobre la relación de la diabetes y la periodontitis una de ellas propone una causa directa de la hiperglucemia e hiperlipidemia como resultado de alteraciones metabólicas de la diabetes que pueden exacerbarse con la bacteria que produce inflamación en la periodontitis (gráfica 1), y la segunda hipótesis propone la inoportuna combinación de genes que bajo la influencia del medio ambiente pueden desarrollar diabetes y periodontitis



Grafica 1. La inflamación crónica causa bacteremia produciendo citocinas lo cual aumenta la lipogénesis, incrementando la lipólisis y reduce la eliminación de lípidos el resultado final es la hiperlipidemia caracterizada por la acumulación en el suero de LDL y TRI, lo cual induce la respuesta de monocitos elevando los niveles de citocinas, con TNF- α puede causar el síndrome de resistencia a la insulina.²⁶

Los fibroblastos y las células endoteliales, abundantes y esenciales en el tejido periodontal, son células sensibles a la glucosilación no enzimática, lo que bajo condiciones de normalidad no es dañino. Ante estados hiperglucémicos se forman AGEs y estos provocan disfunción en la producción y calidad de la colágena, además de la aparición de células monocíticas las cuales en su intento de eliminar fibroblastos dañados provocan la aparición de mediadores inflamatorios TNF α e IL-1 causando un daño tisular con aparición de hidrolasas, colagenasa que provocan una destrucción del tejido conectivo y una disminución de la capacidad reparativa, de este modo los diabéticos tienen una mayor pérdida de inserción en su periodonto, siendo esta diferencia significativa, este hecho ocurría incluso

cuando las condiciones de higiene oral eran significativamente mejores para el grupo diabético comparado con un grupo control (individuos sanos).²⁷

Hallazgo parodontal de una paciente de 45 años con diabetes tipo 2 no reconocida hasta ese momento. La ulceración progresiva que existía desde hace 8 días en la periferia del diente 22 para extracción, a pesar del tratamiento dental, dio motivo a un análisis general en el que se descubrió la deficiencia metabólica. (Fig. 12).



Fig 12 .Periodontitis en un paciente con Diabetes tipo 2.³⁹

Las consideraciones parodontales se atribuyen en primer lugar a los factores irritativos locales. Esto es generado por la interacción de productos finales de la glucosilación avanzada AGES y sus receptores celulares RAGES acumulados en el plasma y los tejidos de sujetos diabéticos, incluyendo la encía , estas consideraciones de la interacción de los AGES y RAGE pueden contribuir a la inflamación y daño del tejido en respuesta a la infección bacterial²⁸ Estos producen efectos directos manifiestos los cuales se especifican a continuación: atraen monocitos / macrófagos a los focos de inflamación, Producen endurecimiento y disminución de la luz de los vasos , aumentando la permeabilidad de las células endoteliales, favoreciendo la inflamación y dando una señalización de atracción celular, altera la flora bacteriana, aumentando la flora patológica subgingival, disminuye las

respuestas defensivas por disfunción migratoria y fagocítica de los neutrófilos y monocitos, cambios en el metabolismo normal de la colágena aumentando la producción de matriz proteica extracelular, lo que contribuye al aumento del grosor de la membrana basal, producción y activación crónica de monolitos / macrófagos que producen radicales libres de O₂ y citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 agravando la destrucción inflamatoria del tejido por la activación de otras células inflamatorias como linfocitos T y B.²⁹ La IL-6 está implicada en eventos inflamatorios, incluyendo la actividad de reabsorción del hueso. La mayoría de la evidencia clínica epidemiológica demuestra que individuos con diabetes tienen prevalencia alta y más severa de periodontitis que en los no diabéticos. Adicionalmente pacientes con un pobre control de la diabetes experimentan más periodontitis que los diabéticos con buen control. Esto sugiere que la diabetes induce alteraciones metabólicas disminuyendo la resistencia del huésped en la enfermedad periodontal y estas alteraciones inducidas por la diabetes en la respuesta del huésped pueden ser reversibles con el control glucémico.³⁰ La diabetes induce cambios en la membrana modulando la función de fluidez de las proteínas de la membrana, potenciando el daño en la función celular. La infección causa incremento en el suero de LDL y triglicéridos. Las infecciones crónicas locales y sistémicas agudas inducen cambios en las concentraciones del plasma de citocinas. La relación de patógenos periodontales muestra que los microorganismos pueden invadir el tejido conectivo asociado con el endotelio vascular en el periodonto, provocando en la circulación anticuerpos, esto sugiere que la constante infección oral de la periodontitis es un potencial existente crónico de niveles de exposición a microorganismos periodontales. Estudios en humanos y chango baboons demuestran citocinas producidas en respuesta a la exposición de lipopolisacáridos, siendo las dos principales citocinas TNF- α y IL-1 β . La TNF- α fue implicada en la destrucción de células de los islotes pancreáticos en la diabetes. La infección induce el síndrome de resistencia a la insulina, y como resultado de la elevación de estas citocinas hay destrucción de las células β pancreáticas.²⁶

En la enfermedad periodontal la inflamación de la encía, la destrucción de los tejidos periodontales, pérdida de hueso alveolar y de los dientes en casos severos es aceptado que los microorganismos de la placa dental como agentes etiológicos de la periodontitis producen endotoxinas en forma de lipopolisacáridos generando mediadores del huésped como la TNF- α que es identificado como un potente antagonista en la superficie celular del sustrato receptor de la insulina, inhibiendo la post-fosforilación de la superficie celular asociada al receptor y al bloqueo de las proteínas transportadoras de glucosa que van del citoplasma a la membrana. Por lo tanto, TNF- α bloquea el receptor de la insulina contribuyendo a un estado de resistencia a la insulina e inhibiendo el transporte intracelular de la glucosa y la acción de la insulina.³¹

Una de las bacterias involucradas en la periodontitis es la *Porphyromona gingivalis* ésta secreta proteasas extracelulares, el lipopolisacárido de *porphyromona gingivalis* tiene actividad de endotoxina, es un potente inductor de IL-1 β , factor de necrosis tumoral α , prostaglandina y matriz metaloproteínasas, invade las células endoteliales e induce la activación de monocitos y macrófagos.

La naturaleza crónicas y usualmente asintomática de la infección periodontal representa a largo plazo un riesgo para la salud de el diabético, por lo que es necesaria la rutina de un examen completo periodontal y un tratamiento efectivo de la infección periodontal.

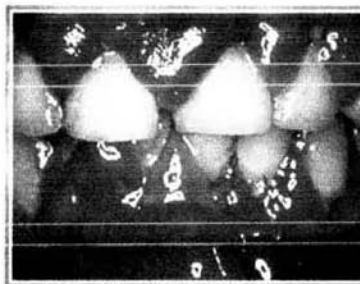


Fig13. Sujeto con periodontitis y diabetes.⁵

Se realizó un estudio con los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos observándose que esta tribu tiene mayor incidencia de diabetes tipo 2, es decir el 50% de los adultos mayores de 35 años eran diabéticos. Se determinó el estado dental de 2878 de los pacientes encontrándose mayor prevalencia de periodontitis que en los pacientes no diabéticos, observándose que la enfermedad periodontal aparecía a edades más tempranas entre los diabéticos, se encontraron cambios en los vasos pequeños de los tejidos gingivales de los pacientes diabéticos, con aplanamiento de las células endoteliales, con aumento de los niveles de glucosa en los líquidos gingivales. Los neutrófilos parecían afectarse de manera secundaria a la hiperglucemia, mostrando reducción de la fagocitosis, diapedesis, alteraciones de la adherencia y de la quimiotaxis.⁸

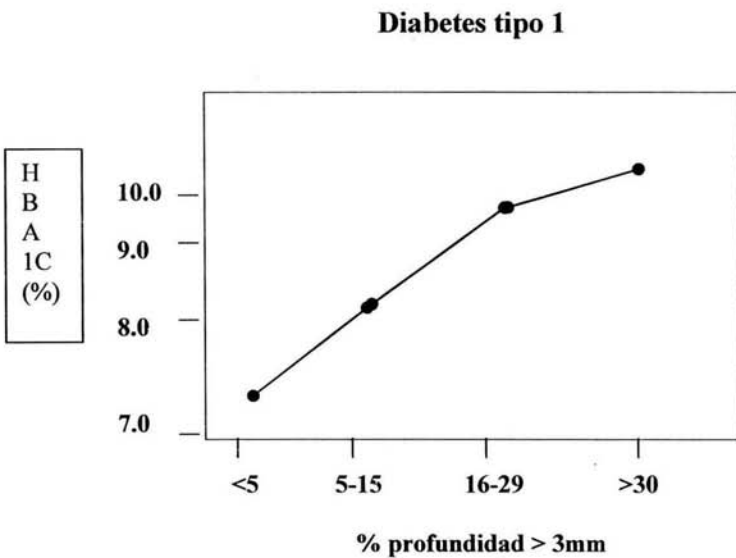
Dentro de los cambios microscópicos de la encía están la hiperplasia, infiltración de grasa en el tejido inflamado, incremento de cuerpos calcificados, ensanchamiento de la membrana basal de las arteriolas y capilares. En estudios bioquímicos Mehrotia encontró un aumento de glucosa en saliva y sangre de los pacientes diabéticos lo que cambia el ambiente de la microflora afectando cambios periodontales de estos pacientes.

A nivel periodontal hay formación de abscesos, destrucción de hueso, agrandamiento de la encía y movilidad dental.³²

Se menciona que la microflora de pacientes diabéticos tipo 1 contiene proporciones más altas de bacilos gram negativos considerándose que estos son formas periodontales más patógenas que otros tipos que se encuentran en espacios subgingivales.³³

Miller demostró una reducción en los porcentajes de hemoglobina glucosilada entre 0.43 y 1.1% cuando la enfermedad periodontal fue tratada con una combinación de tratamiento mecánico y farmacológico³, estos resultados fueron apoyados por Grossi de la Universidad de Buffalo, New York quien mostró que una reducción en los niveles de hemoglobina

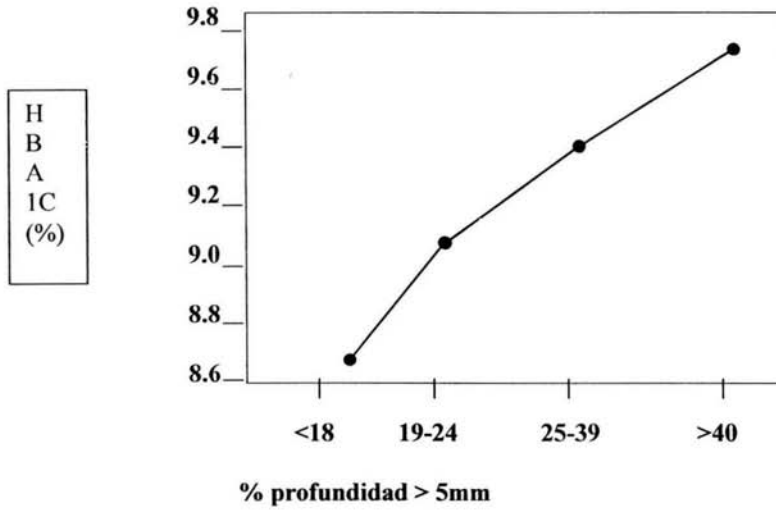
glucosilada representa una significativa mejora .En un estudio los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos que exhibieron periodontitis severa (definida con una pérdida de hueso del 50% o más) tuvieron niveles peores de hemoglobina glucosilada en 2 años de estudios comparados con los que tenían poca o no presentaban enfermedad periodontal (Gráfica 3). y en un estudio periodontal de 37 niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en edades de 8 a 19 años atendidos en el departamento de endocrinología del Hospital infantil de Búfalo en New York revelaron que el porcentaje de sitios con una profundidad mayor a los 3mm en la bolsa periodontal fue asociada con un incremento en los niveles de hemoglobina³² (Gráfica 2)



Gráfica 2. Asociación entre la enfermedad periodontal y los niveles de hemoglobina glucosilada en niños y adolescentes con diabetes tipo

¹. El porcentaje alto en la profundidad de la bolsa paradontal fue asociada con un incremento de los niveles de hemoglobina glucosilada. 17.

Diabetes tipo 2



Gráfica 3. Asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y los niveles de hemoglobina glucosilada en indios Pima de los EEUU. El porcentaje alto en la profundidad de la bolsa paradontal fue asociada con un incremento en los niveles de hemoglobina glucosilada.¹⁷

6.1.4 LESIONES DE MUCOSA BUCAL

Se han reportado un numero de anomalías de tejido blando asociadas con diabetes mellitus.

En un estudio hecho en la Universidad de Pittsburg en un grupo de 673 pacientes en donde 405 tenían Diabetes y 268 eran sujetos control sanos, se evaluó las patologías de tejido blando oral encontrando mayor prevalencia de lengua fisurada, fibroma de irritación, úlcera traumática, reportándose mayor prevalencia de estas lesiones en el grupo de diabéticos se sospechó que las lesiones fueron a consecuencia de incremento en la pérdida de dientes y el uso de dentaduras en pacientes con diabetes, sin embargo únicamente 3 de los 10 pacientes con diabetes con Fibroma de irritación y ninguno de los 14 pacientes con úlcera traumática usaron dentaduras completas o parciales a lo que se le atribuyó esto fue al fumar o a evidente nefropatía , el incremento en las úlceras traumáticas en sujetos con diabetes se le atribuyó su aparición a factores como tiempo disminuido de curación , una manifestación de curación lenta puede reflejarse por una larga duración de las úlceras con un incremento en su incidencia esto mediado por severos mecanismos incluyendo microangiopatía de la vasculatura oral o un defecto en la función de leucocitos, los dos observados en pacientes con diabetes. En este estudio no se encontró un importante incremento en la asociación de dos condiciones reportadas como las más prevalentes en la diabetes: hiperplasia gingival, liquen plano. La gingivitis hiperplásica fue descrita en 4 pacientes con diabetes mellitus la cual pudo resultar como respuesta inflamatoria porque todos los pacientes tuvieron enfermedad periodontal avanzada, pero en un estudio de 41 pacientes con diabetes mellitus tratados con ciclosporina ocurrió hiperplasia gingival debida a un efecto adverso del medicamento.³⁸

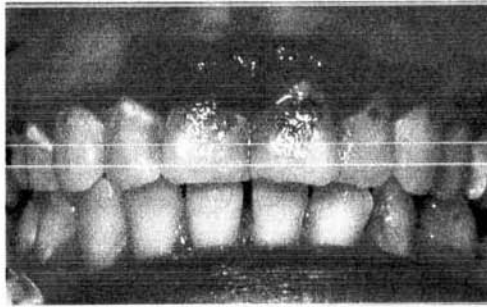


Fig14. Inflamación, hiperplasia de la encía en un paciente diabético.³⁸

La relación entre liquen plano y la diabetes mellitus sugiere resultados conflictivos ya que se presentan estudios en donde se menciona un incremento en la asociación.³⁵ Algunos sugieren que esto puede ser relacionado a un defecto inmunológico o ser atribuidas a medicamentos , también se ha sugerido que los pacientes con liquen plano oral asociado a diabetes presentan formas clínicas más agresivas (atrófico-erosivas) y localizaciones orales más preferentes lengua, labios, paladar, no hubo una asociación entre la presencia de las lesiones y la duración de la diabetes y tampoco hubo asociación entre los niveles de glucosa y la presencia de liquen plano oral , los resultados en la relación de liquen plano oral con la diabetes mellitus no ha sido claramente demostrada.³⁶

Los pacientes con diabetes son más susceptibles a infecciones por hongos, particularmente por *Candida*, se encuentran factores no relacionados con la diabetes que pueden influir como un vehículo para que se establezca *Candida* como el cigarro, higiene oral, uso de dentaduras y el flujo salival. Los sujetos con diabetes mellitus con manifestaciones clínicas de candidiasis (incluyendo quelitis angular, glositis romboidal media) presentaron mayor número de hifas de *Candida*. La estomatitis y glositis romboidal media mostraron asociación con complicación diabética nefropatía, la glositis romboidal es una manifestación reconocida de candidiasis crónica, esto ocurre con una prevalencia más significativa en sujetos con diabetes que en

los sujetos control sanos, el uso de dentaduras estuvo asociado con la prevalencia de *Candida* y pudo por lo tanto haber contribuido en la patogénesis de la glositis romboidea, la estomatitis dental se considera como una manifestación de candidiasis de la superficie de la mucosa oral que sostiene la dentadura identificándose un incremento de organismos de *Candida* en portadores de dentadura con Diabetes en comparación con los sujetos control sanos.³⁷ El incremento de la glucosa en saliva ha estado implicado como factores de riesgo que incrementa a *Candida*.

La adhesión de *Candida* a la superficie de los tejidos es considerado como un prerrequisito para la infección y el aumento de la adhesión al epitelio oral ha sido detectado en pacientes con diabetes.³



Fig 15. Candidiasis pseudomembranosa⁵

La disfunción neutrófila es un factor que puede contribuir a la susceptibilidad de los pacientes con diabetes a padecer infecciones por *Candida*, el descenso de la fagocitosis, la muerte intracelular, quimiotaxis, han sido asociadas con un deficiente control glucémico, este déficit de neutrófilos se ha mostrado en elevaciones de glucosa y han sido demostrados en pacientes con diabetes y candidiasis oral.⁵ Los medicamentos que producen efectos de xerostomía pueden ser causantes de el desarrollo de una infección por *Candida* pero pueden necesitar de la interacción con otros factores de riesgo (Fig 16)

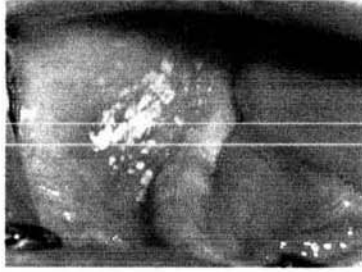


Fig 16. Candidiasis seudomembranosa en paciente inmunosuprimido.³⁸

CAPÍTULO VII

7.1 RECOMENDACIONES, RESTRICCIONES DURANTE LA CONSULTA

Cualquier paciente odontológico no diagnosticado que presente los síntomas de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso. Debilidad) debe ser remitido al médico para su diagnóstico y tratamiento. Los pacientes con hallazgos sugestivos de diabetes como cefalea, boca seca, irritabilidad, infecciones cutáneas, visión borrosa, enfermedad periodontal progresiva, pérdida de la sensibilidad, deben ser estudiados por el odontólogo en busca de hiperglucemia, serán remitidos a un laboratorio clínico y con un médico para que les realicen las pruebas de detección selectiva. Es necesario determinar el tipo de diabetes y la presencia de complicaciones, los pacientes que no han visitado al médico durante un largo período de tiempo, que han tenido frecuentes episodios de choque por insulina o que muestran signos y síntomas de diabetes pueden tener una enfermedad fuera de control, estos pacientes deben ser remitidos al médico para que los evalúe.

Para evitar durante el tratamiento dental la aparición de un choque por insulina, hay que pedirle al paciente que tome su dosis de insulina habitual y que coman normalmente antes de la consulta, la cual debe programarse por la mañana, el odontólogo debe confirmar que el paciente ha tomado la insulina y ha desayunado, además se debe disponer de una fuente de azúcar en la consulta, por ejemplo zumo de naranja, para administrarla si aparecen síntomas de reacción a la insulina, debemos consultar con el médico las necesidades dietéticas durante el posoperatorio, si se presenta la necesidad de cirugía amplia.⁸

La actualización constante del historial médico es importante en estos pacientes dado que su condición puede cambiar rápidamente, una simple pregunta como ¿Cómo se siente hoy? Puede revelar problemas no evaluados

físicamente, también la información incluirá el monitoreo del propio paciente de sus niveles diarios de azúcar y se ha de realizar una prueba de hemoglobina glucosilada. El cirujano dentista no debe dudar en hacer una prueba de glucosa al paciente en el consultorio dental, usando un glucómetro antes del procedimiento dental o si el paciente no se siente bien, esto último puede ser un síntoma de una complicación aguda. Existen bastantes estrategias que el cirujano dentista puede usar para atender a un paciente diabético:

1. Realizar las citas por las mañanas y procurar que estas sean cortas, ya que el paciente tendrá más capacidad adaptativa física y emocional para aceptar las visitas al consultorio dental.
2. Instruir al paciente de continuar su dieta normal antes de la intervención dental.
3. Checar niveles de glucosa en sangre del paciente antes de un procedimiento dental.
4. Modificar la dieta cuando el paciente tenga problemas para digerir la comida.
5. Realizar frecuentes exámenes y profilaxis.
6. Usar fluoruro tópico cuando los pacientes tengan riesgo de caries.
7. Alentar al cuidado de la boca usando sustitutos salivales.⁵

Hacer un buen interrogatorio, autocontrol y manejo farmacológico, citas cortas y por la mañana, erradicar focos locales de infección, elección acertada de antimicrobiano ideal, la premedicación antibiótica es opcional aunque no se recomienda de rutina en el paciente controlado sin evidencia clara de infección por riesgo de producir infecciones micóticas secundarias a su empleo indiscriminado.

Consideraciones farmacológicas: no alterar dosis de hipoglucemiantes o insulina salvo situaciones especiales, siempre bajo vigilancia y prescripción del médico tratante. La adrenalina tiene un efecto antagonista a la insulina, bloquea la secreción y efecto de ésta y estimula la liberación de glucagón por lo que aumenta la glucemia, lo cual no contraindica su uso, previene y advierte sobre su empleo en dosis terapéuticas.

Antibióticos: como premedicación opcional y uso enérgico cuando exista infección oral aguda. Tratamiento hipoglucemiante a base de sulfonilureas, medir el empleo de barbitúricos, AINES, salicilatos, acetaminofén, sulfonamidas, cloramfenicol, ya que potencializan el efecto hipoglucemiante.

7.2 PLAN DE TRATAMIENTO

1.Fase sistémica: autocontrol, manejo médico farmacológico

2.Local no dental: atender lesiones (hiposalivación, candidiasis, etc.)

3.Acondicionamiento: erradicar focos de infección, énfasis en fase preventiva.

4.Rehabilitación. Valorar estado periodontal, la susceptibilidad periodontal hace que los procedimientos de valoración deban ser minuciosos y exhaustivos, el tratamiento periodontal debe ser cubierto en todas sus fases, como la fase 1, prequirúrgica, que incluye la realización de la historia clínica, el control de placa, la eliminación de cálculo, la fase 2, quirúrgica, en la que además del tratamiento de cirugía incluye los cuidados posoperatorios y de cicatrización y la fase 3 de mantenimiento, en la cual es necesaria la revaloración, y revisión periódica del paciente. Valorar el estado de soporte de la prótesis removible, valorar estado de hidratación de la mucosa para evitar desajuste, fricción, molestia, dolor, los implantes se contraindican en pacientes lábiles.

En el caso de las prótesis fijas el riesgo de fracaso se deberá a la poca capacidad que tienen las piezas pilares para soportar el peso de la prótesis, ya que el hueso tiende a perderse progresivamente en los dientes normales, y esto se vería acelerado en piezas pilares con la consiguiente avulsión de dientes y prótesis ante la impotencia del C.D. que ve afectada la rehabilitación oral de el paciente por una enfermedad sistémica incurable y de difícil control en algunos casos.

5. Seguimiento. Reforzar los aspectos preventivos y de conservación, motivación.⁴

El cirujano dentista no debe dudar en buscar asesoría de un médico especialista por lo cual se provee una lista de condiciones que debería tener en cuenta.

-Cuando el paciente no ha visto a su médico en los últimos seis meses.

-Cuando el paciente presenta una aguda infección dental y su nivel de glucosa excede los 200mg/dl.

-Si el paciente nunca ha tenido capacitación para el tratamiento de la diabetes.

-Cuando es necesario un ajuste a su dosis de medicamento.

-Apoyo nutricional durante largos periodos postoperatorios.⁵

CONCLUSIONES

El control deficiente genera estados de hiperglucemia lo cual puede desarrollar complicaciones orales.

En estados de hiperglucemia repetidos y prolongados la glucosa se une a proteínas y como los tejidos de la cavidad bucal están conformados por proteínas estos tejidos son afectados.

Al presentarse hiperglucemia las proteínas sufren una alteración en su composición dando lugar a productos finales de glucosilación avanzada, los cuales se unen a los tejidos causándoles daño produciendo estados de inflamación y reacciones inmunes.

Al presentarse estos procesos con el fin de contrarrestar el daño también causan daño a los tejidos sanos.

El proceso inflamatorio estimula la producción de citocinas como TNF- α la cual desarrolla un estado de resistencia a la insulina no permitiendo la acción de la glucosa en la célula y afectando su función.

La reducción de la función inmunitaria aumenta la posibilidad de infección oral en el paciente.

La infección provoca alteraciones en el control de la Diabetes lo cual retrasa la capacidad de cicatrización.

El paciente diabético tiene mayor prevalencia de la enfermedad periodontal que la población sana.

En el paciente diabético se encontró mayor pérdida de inserción en el periodonto debida a la hiperglucemia la cual destruye los tejidos de inserción conformados por colágeno.

La severidad de la enfermedad periodontal incrementa con el aumento de los niveles de hemoglobina glucosilada.

La función normal de la saliva es esencial en la preservación de la integridad de los dientes y tejidos blandos.

La hiposalivación puede ser indicativo de un pobre control glucémico en el paciente diabético.

Se debe estar alerta a las quejas de boca seca y signos en la disminución de saliva lo cual puede predisponer a infecciones por cándida.

En un paciente con deficiente control se incrementan las concentraciones de glucosa en saliva lo que sugiere un daño a los dientes.

La prevalencia de caries en corona es muy semejante a la que se presenta en la población sana, pero la prevalencia de caries en la raíz se vio asociada a la enfermedad periodontal, aún así se encontró mayor prevalencia de caries en el paciente diabético.

El cuidado del paciente diabético no solo es responsabilidad del endocrinólogo, también lo es del cirujano dentista, por lo cual debe prepararse para brindar una mejor atención.

Al realizar la historia clínica el cirujano dentista debe estar alerta para identificar, por medio de signos y síntomas aportados por el paciente, una posible diabetes y así establecer el tratamiento a seguir.

Las estrategias para el manejo dental del paciente con diabetes debe ser individualizado de acuerdo a las necesidades del paciente.

Cuando se trate de un paciente sin control se remitirá al médico para su estabilización, a fin de evitar posibles complicaciones y poder lograr un tratamiento dental exitoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perlemuter.L. *Manual de Diabetología*. Primera edición. Editorial Masson. Barcelona 1989.
- 2.Figuerola, D. *Diabetes*. Segunda edición. Editorial Salvat. Barcelona 1991
- 3.Bell G W. DM Large. *Oral health care in diabetes mellitus*. Afri Dent J. 2000. March; 3(55):158-65.
- 4.Gay Z, *Actualidades en el manejo dental del paciente diabético*. ADM. 1999. Enero-Feb; LVI (1):18-26.
5. Frank V, Lynn M. *The Role of the Dental Professional in Diabetes Care*. The Journal of Contemporary Dental Practice. 2000. December; 2(1).
- 6.Ross, M. *Histología Texto y Atlas a color*. Tercera edición. Ed Panamericana. México 1997.
7. Ganong W. *Fisiología Médica*. Decimosexta edición. Ed El Manual Moderno. México. 1998.
8. James, W . *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. Quinta edición. Editorial Harcourt, Madrid.
9. Gay, Z .Castellanos J. Díaz . *Exámenes de laboratorio auxiliares en el manejo odontológico del paciente diabético*. ADM.2003. Mayo-Junio. LX (3):115-117.
10. Enrique C. Smakowsk. *Soluble Intercellular Adhesión Molecule, Vascular Cell Adhesión Molecule, and Impaired Microvascular Reactivity Are Early Markers of Vasculopathy in Type 2 Diabetic Individuals Without Microalbuminuria*. Diabetes Care. 1999. Nov; 22(11):1865-69.

11. Cowell.A. Inflammation and Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Care*.1999.December, 22(12):1927-28.
12. Méndez. J. *Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus*. Gaceta Médica de México. Vol. 139. No. 1.2003.
13. Harrison. *Principios de Medicina interna*. 13ª edición. Volumen 2. Editorial Interamericana. España. 1994.15. Islas A *.Diabetes Mellitus*. 1ª edición. México. 1993.
14. Islas A. *Diabetes Mellitus* Primera edición .México.1993.
15. Odontología Actual. *Intolerancia a la glucosa (IG) y DM-2*. Octubre del 2003. (6).
16. Academia Nacional de Medicina.*Tratado de Medicina Interna*. Vol 2 Ed Manual Moderno. México 1994.
17. <http://www.diabetesjuvenil.com>
18. Chavez Elisa. George W. *Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes*. Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000.March; 89(3):305-310.
- 19..Moore Paul. Guggenheimer. *Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001. September; 92(3):281-90.
20. Chavez E. Borrel L. *A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2001. Feb.91(2):166-73.
21. López , R. y Maupomé, G. *Hipofunción salival y caries dental*. Práctica Odontológica. 19, (2): 12-15.

22. Meurman , J. Collin. *Saliva in non insulin dependent diabetic patients and control subjects. The role of the autonomic nervous system.* Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod. July 1998. 86 (1)pág 69-76.
23. López , E. Collorca, M. *Salivary Characteristics of Diabetic Children.* Braz Dent J. 2003.14(1): pág 26-31.
24. Collin, H. et al. *Caries in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Junio 1998. 85 (6):680-5.
25. Moore , P. Weyant , T. *Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of coronal and root caries.* Community dentistry and oral Epidemiology.2001; 29:183-94.
26. Anthony, M. *Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation.* Ann Peridotol. December 2001. 6 (1).pág 125-133.
27. Castellanos, J. Díaz, G. *Periodontitis crónica y enfermedades sistémicas.* ADM.2002.Julio-Agosto; LIX(4):121-127
28. Evanthia , L. David , S. *Receptor for Glycation End products inflammation and Accelerated Periodontal Disease in Diabetes: Mechanisms and Insights into Therapeutic Modalities.* Ann Periodontol. December 2001. 6 (1).pág 113-7.
29. Castellanos J.L. *Medicina en Odontología. Manejo dental en pacientes con enfermedades sistemicas.* Segunda edición. Editorial Manual Moderno.2002.
30. .Aubrey, S. Avigdor , K. *The relationship between Periodontal Disease and Diabetes: An Overview* Ann Periodontol.December 2001. 6(1).
31. Grossi, S. *Treatment of Periodontal Disease and Control of Diabetes: An Assessment of the Evidence and Need for Future Reseach.* Ann Periodotol. December 2001. 6 (1)pág 138-143.

32. *Enfermedad periodontal en el paciente diabético*. Practica Odontológica. 17(10)
33. Lynch, M.Vernon J. *Medicina Bucal*. Novena edición. Editorial Interamericana. México 1996.
34. Guggenheimer, J. Moore, P. *Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. May 2000 89 (5): 563-9.
35. Amparo, M. Seoane, J. *Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con liquen plano oral (LPO). Características clínico patológicas*. Medicina Oral. Marzo-Abril 2002. 7, (2): 121-2
36. Margot, L. Van, Dis. *Prevalence of lichen planus in patients with diabetes mellitus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Junio 1995. 79 (6): 696-700.
37. Guggenheimer, J. Moore, P. *Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. May 2000 89 (5):
38. Langlais, R. Miller, C. *Color Atlas of common oral diseases*. Ed. Lea & Febiger. 1992. Fig: 14,16.
39. Strassburg M.G. Knolle. *Mucosa Oral. Atlas a Color de Enfermedades*. Tercera edición. Ed Marban. Madrid. 1996. Fig: 10, 11, 12.