



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**EFFECTO DE LAS CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL  
DIABÉTICO**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANA DENTISTA**

*Presenta:*

**JUANA VICTORIA LÓPEZ PARTIDA**

**DIRECTOR: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA.**

**ASESORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ.**

**MÉXICO, D.F.**

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name of the author or a related official.

**2005**

## AGRADECIMIENTOS

Gracias padre Dios por todas las demostraciones de amor que haz tenido conmigo en todo momento; no tengo más que agradecerte y ofrecerte las primicias de este logro profesional porque todo te lo debo y por tanto te lo dedico. Gracias porque sé que nunca me abandonas y salvarme en la cruz.

Tu hija Vicky.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de estudiar en sus instalaciones y poder conocer tanto a académicos como amigos que aportaron tanto en mis conocimientos como en el corazón. Muy especialmente a mi amiga Marychuy por estar en las buenas y las malas; gracias.

A las Dras. Luz del Carmen González García; Dra. Laura Margarita Méndez y a todos los profesores involucrados en ésta tesina por su aporte profesional, gran paciencia e interés demostrado durante éste seminario; a todos ustedes muchas gracias, y que Dios los bendiga.

Para mis padres que fueron una luz entre las tinieblas, dándome fortaleza y un gran ejemplo de perseverancia; gracias por su tiempo, sacrificios, desvelos y creer en mí siempre; porque del mismo modo yo he creído en ustedes. Los amo, cuenten conmigo para todo.

A ti papito en especial gracias por impulsarme y ser un gran apoyo; a ti mamita por ser amiga, cómplice y la mujer que más admiro.

A toda mi familia, que fueron mis primeros pacientes; por confiar en mí y darme su cariño; dedicado a mis abuelitos Ignacio, Hilario, Juana, Victoria; nunca los olvidaré; a mis primos y tíos como Reina, Bertha, Concha, Pedro, Tino y en especial a Adriana por cuidar a mis grandes tesoros y darles el amor que yo tuve que descuidar en éste momento; a mis hermanos que me ayudaron en todo Rosy, Wendy y Alfredo que fueron un recinto de paz en momentos turbios y una lumbre en tiempos mejores, al igual que mis cuñados Carlos y Catherine; a mis sobrinos que dan la chispa en mi vida, Christian, Jorge, Alfredo, Brenda, Carlos, Yahir, Mildred, Oscar, Eder, Daniel y todos los que están por nacer.

A la familia que aunque Dios no me la otorgó, por amor a su hijo me aceptaron en ella, soportando mis virtudes y errores; los quiero mucho; Jorge Estrada, Adriana, Miguel, Dulce, Teo, Edith, Omar, y a todos los que me hace falta nombrar; en especial a Martha Ramírez a quien quiero como amiga y segunda madre.

A toda la Iglesia "El buen Jesús" y en especial al pastor Daniel y a mi amiga Betsaida, por brindar a mi familia su amistad y sacar lo mejor de nosotros; gracias por confiar en mí y mostrarme el valor del amor y calibre de nuestro padre Dios.

A mis grandes motivos de vida; a mis más grandes amigos; porque Dios los puso en mi camino para simplemente amarlos; espero ser un ejemplo para ustedes y poder corresponder a su amor y gratitud. Gracias por el tiempo que brindaron para que éste sueño se llevara acabo, a ti Elizabeth, Victor y Eduardo. Los ama hasta la eternidad su mamita.

A ti que haz sido mi compañero en el andar de la vida, por ser testigo fiel y mi mejor amigo; porque gracias a ti valore y entendí lo que soy, gracias por ayudarme en todo e impulsarme para ser cada día mejor; a mi esposo Jorge Alejandro a quien amo con todo mi corazón; espero estar contigo hasta la eternidad.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. MARCO HISTÓRICO	3
CAPÍTULO II. PÁNCREAS	6
2.1 Insulina	7
2.1.1 Mecanismo de acción de la insulina	10
2.1.2 Proteínas transportadoras de glucosa	11
2.2 Síndrome de resistencia a la insulina	13
CAPÍTULO III. DIABETES MELLITUS	14
3.1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus	14
3.2 Epidemiología	16
3.3. Diagnóstico	16
3.3.1 Glucosa plasmática en ayunas	16
3.3.2 Hemoglobina glucosilada	18
3.4 Factores de riesgo de la diabetes mellitus	19
3.4.1. Factores genéticos	19
3.4.2. Factores autoinmunitarios	20
3.4.3. Factores ambientales	21
3.5. Complicaciones de la diabetes mellitus	21
3.6. Manifestaciones orales de la diabetes mellitus	22
CAPÍTULO IV. PERIODONTO SANO	23
CAPÍTULO V. ENFERMEDAD PERIODONTAL	26

5.1. Periodontitis	26
5.2. Clasificación de la periodontitis	27
5.3. Epidemiología de periodontitis	31
5.4. Aspectos etiopatológicos de la enfermedad periodontal	31
5.5. Factores de riesgo que afectan la prevalencia de la periodontitis	35
5.5.1. Factores etiológicos	35
5.6. Especies microbianas presentes en la enfermedad periodontal del diabético	35
5.6.1. <i>Actynobacillus actinomycescomitans</i>	36
5.6.2. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	37
5.6.3. <i>Entamoeba gingivalis</i>	37
5.6.4. <i>Trichomonas tenax</i>	38
5.6.5. <i>Prevotella intermedia</i>	38
5.7. Patogénia de la enfermedad periodontal	38
5.7.1. Exotoxinas	39
5.7.2. Endotoxinas	39
5.7.3. Enzimas	40
5.8. Productos finales del metabolismo	40
5.8.1. Fimbrinas	40
5.9. Naturaleza infecciosa de las enfermedades periodontales	41
5.10 Infecciones endógenas y exógenas	41
5.11. Factores que influyen en la presencia y cantidad de bacterias específicas (placa subgingival)	42

CAPÍTULO VI. RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA DIABETES MELLITUS 43

CAPÍTULO VII. MANIFESTACIONES ORALES DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON PERIODONTITIS 46

CAPÍTULO VIII. RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A LA INFECCIÓN (INFLAMACIÓN)	50
8.1. Sistema inmunitario	50
8.2. Células participantes en la respuesta inmunitaria	51
8.2.1. Interacción entre los linfocitos y fagocitos	52
8.3. Mecanismos iniciales de la inflamación	58
CAPÍTULO IX REACCIONES INMUNITARIAS MEDIADAS POR CÉLULAS	59
9.1. Citocinas	59
9.2. Receptores celulares y citocinas	60
9.3. Acción de las citocinas	62
9.4. Papel de las células TH en la expresión de citocinas	63
9.5. Mecanismos de defensa no dependientes de células T	65
9.6. Papel de los macrófagos en las respuestas inmunitarias	74
CAPÍTULO X. PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	79
10.1. Aspectos inmunológicos	79
CAPÍTULO XI. CONSIDERACIONES MÉDICAS PARA TRATAR DENTALMENTE AL PACIENTE DIABÉTICO (TRATAMIENTO)	96
11.1. Plan de tratamiento	98
CAPÍTULO XII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	99
12.1. Aplicación local de antimicrobianos	99
12.2. Propiedades de un agente antimicrobiano	100
12.3. Antimicrobianos locales sobre placa subgingival	101

12.3.1. Clorhexidina	101
12.3.2. Fluoruro de estaño	102
12.3.3. Yodo-povidona	102
12.4. Antimicrobianos locales sobre la placa subgingival (aplicación tópica de antibióticos)	103
12.4.1. Tetraciclina	103
12.4.2. Minociclina	105
12.4.3. Doxiciclina	105
12.4.4. Efectos de las tetraciclinas sobre la microbiota subgingival y los tejidos periodontales	106
12.4.5. Metronidazol	106
12.5. Antimicrobianos sistémico	107
12.5.1. Tetraciclinas	108
12.5.2. Minociclina	109
12.5.3. Doxiciclina	109
12.5.4. Metronidazol	110
12.5.5. Penicilinas	110
12.5.6. Clindamicina	111
12.5.7. Ciprofloxacino	111
12.6. Tratamiento alternativo (vitaminas e inmunidad)	112
12.6.1. Vitamina A (retinol; alfa, beta-caroteno gamma)	112
12.6.2. Vitamina E (tocoferol y tocotrienol)	113
12.6.3. Vitamina K (filoquinina y menaquinona)	114
12.6.4. Vitamina C (ácido ascórbico)	115
12.6.5. Carnosina	116
12.7. Terapia con anticuerpos (anticuerpos antirreceptores)	118
CONCLUSIONES	120
BIBLIOGRAFÍA	123

## INTRODUCCIÓN

La Odontología actual nos exige como profesionales de la salud preocuparse no tan sólo de la salud bucal del paciente, sino verlo como un ente completo con enfermedades ya presentes o en proceso de desarrollarse que pueden deteriorar su estado físico general; las enfermedades sistémicas que afectan su condición de vida, presentan manifestaciones que agravan y dan como resultado enfermedades bucales, por lo que es necesario comprender mejor el impacto interdisciplinario que esto involucra.

Conocer la enfermedad puede dar como resultado un tratamiento idóneo; para lo cual, es necesario saber como actúa determinada enfermedad a nivel molecular, fisiológica y patológicamente para poder tratar médica y dentalmente al paciente, beneficiando así la salud integral del mismo.

La enfermedad es el patrón de respuesta de un organismo vivo a alguna forma de daño; para hablar de ésta tiene que haber alguna alteración de la función normal del cuerpo; es producto de la interacción entre el agente causal y el huésped.

Este estudio hace un análisis sobre la enfermedad periodontal, la inflamación que se ocasiona debido a la infección generada por cierto tipos de microorganismos, y las sustancias fisiológicas involucradas que interactúan al tenerse ésta patología; agravándose aún más en personas con la enfermedad de diabetes mellitus; ya no siendo tan solo una infección local, sino involucrándose en procesos sistémicos. En la diabetes mellitus puede haber lesiones en los vasos sanguíneos, corazón, la aorta, los ojos, riñones, tejidos bucales, siendo todas éstas consecuencias y/ o relacionadas con la alteración en el metabolismo de la glucosa que aún no se comprende por completo; pero todos estos daños dan como consecuencia una tendencia a la predisposición de infecciones.



La inflamación desde el punto de vista inmunitario, es la respuesta a cualquier daño, dando como consecuencia manifestaciones clínicas como son: calor, hinchazón, enrojecimiento y dolor en el área de la lesión; ésta respuesta se debe a que el organismo elabora anticuerpos, citocinas, proteínas, etc. que son vertidas a nivel sistémico en respuesta a la exposición a un antígeno, siendo esta en muchas enfermedades la única parte de ciertas enfermedades que se comprende.

Las citocinas que se liberan durante éste proceso son sustancias cuyas propiedades en el organismo pueden ser variadas; sin embargo, de nuestro interés, durante el proceso de reparación y destrucción celular se liberan en forma abundante la IL-6, IL-1beta, el TNF-alfa y otras; siendo éstas en estudios recientes las que han demostrado que son las involucradas en la cronicidad de la enfermedad periodontal, que a su vez en el diabético, lo hacen más resistente a la insulina, dando como resultado que la enfermedad sistémica se agrave como tal.

El propósito del estudio es explicar en forma clara los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se lleva a cabo la respuesta inflamatoria que es causante indirecto del daño al tejido periodontal, sus consecuencias en el diabético, y los posibles tratamientos que pudieran frenar éste proceso.

## CAPÍTULO I.

### MARCO HISTÓRICO

Se debe dar mérito a quienes por sus estudios y logros podemos hoy en día comprender como es que funciona el cuerpo humano y su respuesta a ciertas circunstancias como lo es la enfermedad; que en este caso nos enfocaremos a la diabetes y la periodontitis interactuando entre sí.

Empezaremos diciendo que las diferentes enfermedades periodontales y gingivales han aquejado al ser humano desde comienzos de la Historia. Existen estudios paleontólogos indicando que la enfermedad periodontal destructiva con pérdida de hueso de soporte, ha afectado a los primeros hombres de culturas como la egipcia y la americana precolombina arcaica.

Se encontraron pergaminos y escritos diversos queriendo explicar las enfermedades bucales y como tratarlas; siempre hacían especial énfasis en considerar que algún padecimiento sistémico subyacente causaba también trastornos periodontales.

Posteriormente los Chinos alrededor de 2500 a.C. analizaron la enfermedad periodontal; especialmente el Dr. Huang-Ti, escribiendo un libro sobre éste tema, dividiéndolo en tres clasificaciones: 1) Fong Ya, o trastornos bucales inflamatorios; 2) Ya Kon, o enfermedades de los tejidos blandos de revestimiento dentario; 3) Chong Ya, o caries dental.

En Grecia en los años 470-377 a.C. el padre de la medicina moderna Hipócrates fue el primero en instituir el exámen sistémico al paciente; pudiéndose con esto darse cuenta de enfermedades que se correlacionaban dando síntomas específicos; pero ellos lo relacionaban con los humores del cuerpo.(5)

Hipócrates estimó que la inflamación de la encía podía deberse a las acumulaciones de sarro, y que las hemorragias gingivales se podían achacar a males esplénicos persistentes.

En el Renacimiento el primer libro escrito en una lengua común que en ese entonces era el alemán fue dedicado específicamente a la práctica dental; publicándose en Leipzig en el año de 1530. Dicha publicación se llamó "Artzney Buchlein or Zene Artzney", siendo un compendio de las enfermedades bucodentales y su tratamiento.

En su capítulo "Los dientes móviles" aparece la descripción de la periodontitis; la debilidad dentaria; la enfermedad de la encía y las raíces dentarias, y por último el desacoplamiento de las sustancias que conservan en su lugar a los dientes o por su acción nociva, los pudieran aflojar.

Ya para el siglo XVIII, en Europa, Pierre Fauchard conocido como padre de la medicina moderna, fue un Británico destacado siendo él quien generó un enfoque sistémico sobre el ejercicio dental con base en el conocimiento de su época; consideró que debía haber una correlación entre las enfermedades sistémicas y las afecciones dentales.(5)

Para el siglo XIX los Rusos Rudolph Virchow, Julius Cohnhein y Elie Metchnikoff por el año 1860 comenzaron a dar luz a los cambios microscópicos registrados en la inflamación. Esto permitió entender la patogenia de la enfermedad periodontal, con base en los estudios histopatológicos.

N. N. Znamensky en 1902, en Moscú; comprendió la compleja interacción de los factores locales y sistémicos en la etiología de la enfermedad periodontal; en su artículo titulado "Piorrea Alveolar: Su Anatomía patológica y su tratamiento radical" en el describió la presencia en la encía inflamada de un infiltrado celular que se extendía a más profundidad a medida que la enfermedad avanzaba, causando resorción ósea conectada con células multinucleadas (Osteoclastos) y las lagunas de Howship.(5)

El filósofo francés Claude Bernard fue el primero en reconocer que el páncreas es por mucho la glándula digestiva más importante del cuerpo, ya que produce enzimas que actúan sobre las proteínas, los carbohidratos y las

grasas. Fue su descubrimiento de la función glucogenia del hígado la que fue significativa para este campo; Bernard demostró que los azúcares de los alimentos contenidos en el intestino se transforman en glucosa, la cual va a dar al hígado y de allí se convierte en una sustancia que él llamo glucógeno, gracias a la acción de enzimas. Esta es la forma en que se almacena el azúcar, pudiéndose convertir de nuevo a glucosa cuando se necesite y cuando el metabolismo requiera más combustible.(106)

Posteriormente se fue comprendiendo más sobre el tema.

En el siglo XX la escuela Vienesa con su mayor representante Bernard Gottlieb publicó amplios estudios microscópicos de la enfermedad periodontal, describiendo la histopatología de la misma y sus manifestaciones inflamatorias y degenerativas entre otros.

Para los años 1907-1980 Jens Waerhaug en Oslo Noruega; junto con Harald Loe, Jan Lindhe y Jan Egelberg; actualizaron la información sobre la función de los microorganismos y la reacción inmunitaria desencadenada a ésta.(5)

Como se puede observar desde los inicios de la historia del hombre, se ha tenido una vaga idea de que las enfermedades periodontales están involucradas a enfermedades sistémicas por algún motivo, ya sean causadas por la misma, ó las enfermedades sistémicas ser las causantes de la enfermedad periodontal como tal. Sabiendo esto, muchos investigaron las reacciones del cuerpo a ésta interacción de enfermedades para así poder entender por que se da y poder con esto ofrecerle al paciente una solución.

## CAPÍTULO II. PÁNCREAS

El páncreas está constituido por dos órganos: Páncreas Exócrino, Páncreas Endócrino.

**PÁNCREAS EXÓCRINO:** Principal glándula digestiva del cuerpo. Su acción primordial es el procesamiento de los alimentos ingeridos para la absorción.

**PÁNCREAS ENDÓCRINO:** Lugar donde se produce la insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. Sus hormonas modulan todos los demás aspectos de la nutrición celular como son la absorción de alimento, el almacenamiento celular y metabolismo de nutrientes.

Las respuestas anormales de sus hormonas en los tejidos blanco, dan como resultado trastornos graves en la homeostasis de nutrientes, incluso síndromes clínicos como la Diabetes Mellitus.

El páncreas endócrino contiene de 7 a 1 millón de pequeñas glándulas endócrinas (los islotes de Langerhans) distribuidas dentro del páncreas exócrino en la sustancia glandular.

En los Islotes se han identificado al menos cuatro tipos celulares A, B, D, F. Los cuales no están distribuidos uniformemente.

Las células B son las secretoras de Insulina con un 70 a 80% de las células de los islotes; secretan también péptidos C, proinsulina, amilina, ácido gama-aminobutírico.

Los islotes están muy vascularizados; se ha postulado que la dirección del flujo sanguíneo dentro del islote cumple con una función de acarreo de la insulina secretada desde la región central de un islote hacia la periférica, donde la hormona modula y disminuye la liberación de glucagón de las células A que se localizan en la periferia de los islotes.(9)

## 2.1 INSULINA

La insulina es una proteína que consiste de 51 aminoácidos contenidos dentro de dos cadenas peptídicas: una cadena con 21 aminoácidos y una cadena B con aminoácidos; las dos están unidas por un puente disulfuro.<sup>(9)</sup>

### BIOSÍNTESIS:

El gen de la insulina humana se localiza en el brazo corto del cromosoma 11.

La molécula precursora de la insulina es la preproinsulina (Péptido de cadena larga), que se produce por la síntesis de RNA dirigida por el DNA en el retículo endoplasmático rugoso de las células B del páncreas. La acción de enzimas microsomales la desdoblan en proinsulina; casi de inmediato después de su síntesis la proinsulina se transporta al aparato de Golgi, donde tiene lugar a su empaquetamiento en gránulos secretores recubiertos de clatrina.

La maduración del gránulo secretor se relaciona con la pérdida de esta cubierta y la conversión de la proinsulina en insulina, y el péptido conector más pequeño o péptido C, mediante la destrucción proteolítica en dos sitios a lo largo de la cadena peptídico.

Los gránulos secretores maduros ya sin cubierta, contienen insulina y péptidos C en cantidades equimolares y sólo una parte pequeña de proinsulina y se segregan simultáneamente desde los gránulos secretorios de las células beta.

En la actualidad la insulina humana se produce por tecnología recombinante.

## BIOQUÍMICA:

La proinsulina consiste en una sola cadena de 86 aminoácidos que incluye las cadenas A y B de las moléculas de insulina más un segmento conector de 35 aminoácidos.

Las enzimas convertidoras (proteasas, semejantes a Tripsina y a carbapetidasa B) fragmentan dos pares de aminoácidos dibásicos (3 argininas y 1 Lisina) de la molécula de proinsulina.

El resultado es una molécula de insulina de 51 aminoácidos y un residuo de 31 aminoácidos, el péptido C.

Una pequeña cantidad de proinsulina producida no se desdobra y se secreta intacta hacia el flujo sanguíneo junto con la insulina y el péptido C.

Debido a que la proinsulina no se elimina del hígado, tiene una vida media 3 a 4 veces mayor a la de la insulina. Esto permite que la proinsulina se acumule en la sangre, donde es responsable de 12 a 20 % de la insulina inmunorreactiva en el estado basal en humanos.

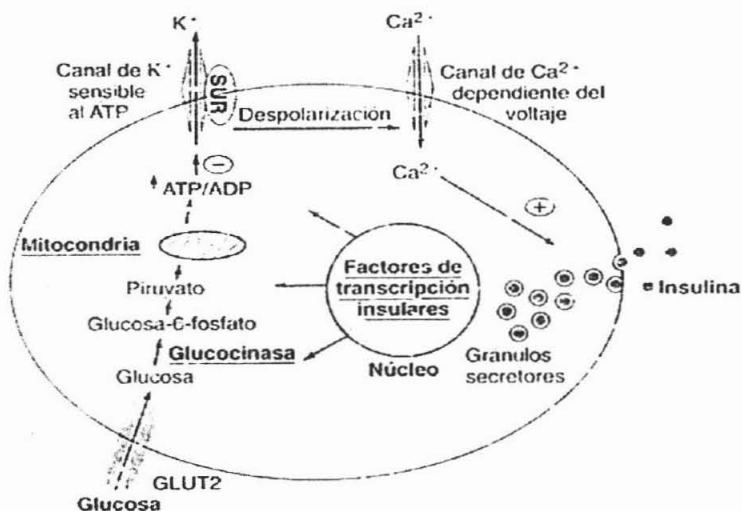
La proinsulina tiene alrededor del 7-8% de la actividad biológica de la insulina y el riñón es el principal sitio de degradación.

El PÉPTIDO C: Es el residuo de 31 aminoácidos, que se forma de la ruptura de la insulina, a partir de la proinsulina; no tiene actividad biológica conocida, se libera de las células B y se degrada o excreta por el riñón.

- **SECRECIÓN:**

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas aunque también ejercen su influencia los aminoácidos, las cetónas, diversos nutrientes, los péptidos gastrointestinales, y los neurotransmisores. Bastan 70 mg/dL de glucosa para estimular la síntesis de insulina. La glucosa estimula la secreción de insulina a través de una serie de pasos regulares que empiezan por el transporte al interior de las células beta por el transportador de glucosa GLUT2. La fosforilación de la glucosa por la glucosinasa es la etapa

limitadora que controla la secreción de insulina regulada por ésta. El posterior metabolismo de la glucosa-6-fosfato a través de la glicólisis genera ATP, que inhibe la actividad del canal del potasio sensible a éste ATP. La inhibición de éste canal de potasio induce la despolarización de la membrana de la célula beta, abriendo los canales de potasio dependientes de voltaje (lo que conduce a la entrada de calcio) y la estimulación de secreción de insulina. Las comidas u otros estímulos importantes de la secreción de insulina inducen grandes descargas de ésta hormona que suelen durar 2 a 3 horas antes de volver al nivel basal. (esquema 1).



Esquema 1:

Representa el mecanismo por el cual se favorece la secreción de insulina. Una elevación significativa de glucosa en la sangre aumenta la introducción de la misma hacia las células, con lo cual se produce ATP el cual causa la despolarización de los canales de potasio, lo que induce a su vez la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje. El calcio penetra a la célula lo que estimula la liberación y secreción de la insulina hacia el exterior de la célula.



### 2.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA:

Una vez que se secreta insulina hacia el torrente sanguíneo, se elimina y degrada un 50 % en el hígado; la insulina no eliminada penetra a la circulación venosa sistémica y se une a receptores específicos en los lugares de acción. El receptor de insulina pertenece al grupo de receptores unidos a la membrana celular. Una vez que se lleva a cabo la unión con su receptor, la insulina estimula la actividad intrínseca de la tirosinacinas, lo que provoca autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelular (IRS). Estas moléculas inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación que en último término provocan la activación de la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3 cinasa) que a su vez estimula la traslocación hacia la superficie celular de los transportadores de glucosa (GLUT 1, 2, 3, 4) un suceso que es crucial para la captación de glucosa. Finalmente la activación de otras vías de señalización intracelular por el receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que responden a la insulina. (Esquema 2).

La insulina es el regulador más importante en la homeostasis de la glucosa. En ayunas los niveles bajos de insulina promueven la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática para evitar la hipoglucemia, los bajos niveles de insulina a su vez disminuyen la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. Estos procesos son de una importancia esencial para asegurar el suministro adecuado de glucosa hacia el cerebro. En la fase pospandrial una gran carga de glucosa desencadena un ascenso de insulina y una caída del glucagón con lo que estos procesos se invierten. Cabe señalar que estos mecanismos dependen del número de receptores para insulina ocupados, lo que detecta la célula para lograr una regulación adecuada.

## 2.1.2 PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE GLUCOSA:

La oxidación de la glucosa es una fuente importante de energía para muchas células del cuerpo; ya que las membranas celulares son impermeables a moléculas hidrofílicas como la glucosa, todas las células requieren de proteínas portadoras para transportar glucosa a través de las membranas bilipídicas hacia el citosol.

Se han descrito al menos cinco transportadores facilitadores de glucosa (las cuales tienen diferentes afinidades para ella). GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT5.

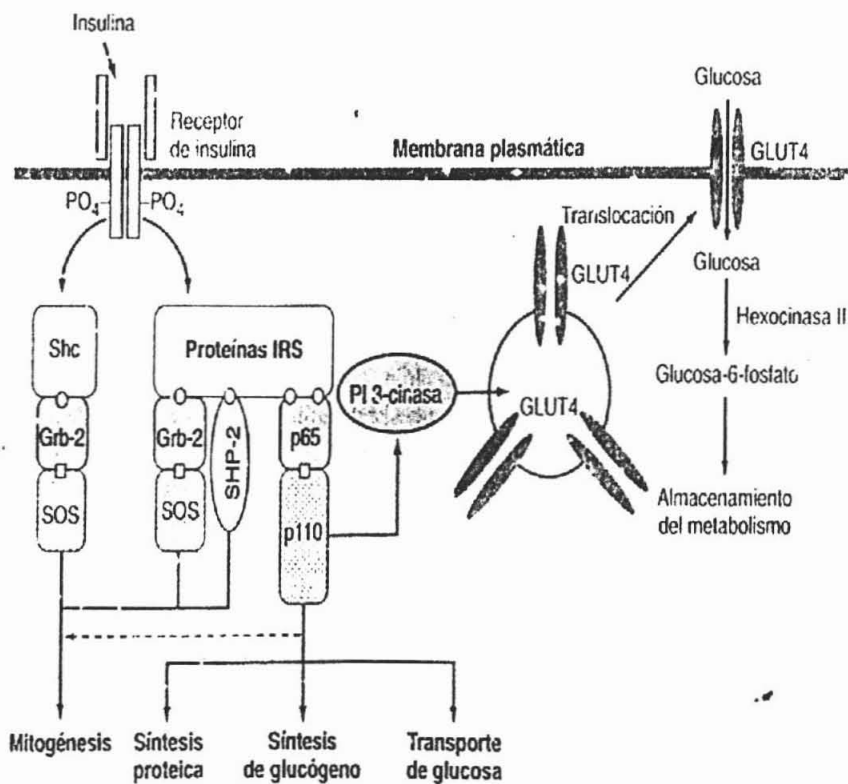
GLUT1: Presente en vasos cerebrales, eritrocitos y todos los tejidos. Su localización cromosómica está en el gen 1.

GLUT2: Presente en hígado, células beta pancreáticas, superficies serosas del intestino, y riñón, su localización es en el gen 3.

GLUT3: Se localiza en neuronas y en todos los tejidos; se encuentra en el cromosoma 12.

GLUT4: Presente en músculos, adipositos; su localización cromosómica está en el gen 17.(71)

GLUT5: Presente en el yeyuno, hígado, espermatozoide,; su localización cromosómica está en el gen1.(1,9)



Esquema 2: Mecanismo de acción de la insulina sobre receptores específicos de células sensibles y la posterior expresión de moléculas transportadoras de glucosa (GLUT). Fuente: Harrison. Tratado de Medicina Interna. P.p 2471.

## 2.2 SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El síndrome X es el término que se emplea para descubrir una constelación de alteraciones metabólicas que comprenden la resistencia a la insulina como lo son la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad central o visceral, la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular acelerada.

Algunas formas de resistencia grave a la insulina puede asociarse a un fenotipo similar al de la diabetes mellitus II.

Este síndrome lleva a enfermedad de arterias coronarias y apoplejía; puede deberse a un defecto genético que produce resistencia a la insulina, en particular cuando la obesidad agrava la magnitud de dicha resistencia. El deterioro de la acción de la insulina predispone a la hiperglucemia, lo que a su vez induce hiperinsulinemia. Si ésta es de magnitud insuficiente para corregir la hiperglucemia, se manifestará la diabetes mellitus tipo II.

El valor excesivo de insulina aumenta la retención de sodio en los túbulos renales, por lo que contribuye a provocar la hipertensión, el incremento de la producción de grasas por el hígado y la hipergliceridemia (en consecuencia, los bajos valores de HDL-Colesterol), también se han atribuido al hiperinsulinismo.

Las altas concentraciones de insulina pueden estimular la proliferación de células endoteliales y del músculo liso vascular, debido a la acción de la hormona sobre los receptores del factor de crecimiento, para iniciar la aterosclerosis.(9,77)

## CAPÍTULO III

### DIABETES MELLITUS

La Diabetes mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de diabetes mellitus debido a una compleja interacción entre genética, factores ambientales, y el modo de vida del paciente, etc.(51)

Dependiendo de la causa de la diabetes mellitus los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden comprender: una disminución de la secreción de insulina, una disminución del consumo de glucosa y un aumento de la producción de glucosa.

En Estados unidos la diabetes mellitus es la primera causa de insuficiencia renal terminal, de amputaciones y ceguera.(1)

En México ocupa el tercer lugar como causa de demanda en consulta externa y el tercer lugar en mortalidad y amputaciones de algún miembro corporal hasta el año 2001. (1,4,12,16,36,37)

Los pacientes con más riesgo para una evolución más agresiva de la diabetes, son aquellos con más de 5 años de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, con un nivel educativo bajo y aquellos con edades mayores de 50 años.(36,49)

#### 3.1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS

Aunque todas las formas de diabetes mellitus se caracterizan por la hiperglucemia, algunas formas de diabetes se caracterizan por un déficit absoluto de insulina o un defecto genético que provoca una secreción defectuosa de insulina, mientras que otras formas tienen en común la resistencia a la insulina.

1.- DIABETES M. TIPO I: Dada por una destrucción de las células beta que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina.

TIPO I A: Mediada inmunitariamente.

TIPO I B: Idiopática.

2.- DIABETES M. TIPO II: Ésta varía entre una resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y un defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina.

3.- DIABETES DE OTROS TIPOS: Se divide en:

- a) Defectos genéticos de la función de las células beta con mutaciones.
- b) Defectos genéticos en acción de la insulina.
- c) Enfermedades pancreáticas exócrinas.
- d) Endocrinopatías.
- e) Inducida por fármacos o productos químicos.
- f) Infecciones (virales).
- g) Formas frecuentes de diabetes mediada inmunitariamente.
- h) Otros síndromes genéticos que se asocian a diabetes.

4.- DIABETES GRAVÍDICA: Relacionada con el embarazo.(1,16)

Las recientes clasificaciones son un intento de clasificar a la diabetes mellitus basándose en el proceso patogénico que conduce a la hiperglucemia.(1,4,9,18,37).

## 3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus se ha incrementado de forma espectacular en el transcurso de las dos últimas décadas.

La diabetes mellitus tipo II está aumentando en todo el mundo, se espera aumente con mayor rapidez en el futuro por la creciente obesidad y los menores niveles de actividad. Buena parte del riesgo de diabetes m. tipo I es el reflejo de la frecuencia de alelos HLA de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas.

El número de diabéticos aumenta con la edad de la población, y su incidencia oscila entre aproximadamente el 15 % entre los 20 y los 39 años de edad, y hasta un 20 % en los demás de 75 años.(1,3,36)

## 3.3 DIAGNÓSTICO

(Pruebas de control de la glucemia)

Los criterios revisados son el reflejo de los nuevos datos epidemiológicos y metabólicos, y se basan en las premisas siguientes:

- 1) El espectro de la glucosa plasmática en ayunas (GPA).
- 2) La diabetes mellitus se define como aquel nivel de glucemia en el que se observan complicaciones específicos de la diabetes, no basándose en el nivel de tolerancia a la glucosa desde el punto de vista de la población.
- 3)

### 3.3.1 GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres grupos en función del GPA:

- 1) Una GPA < 6.1 mmol/L (110 mg/dL) Se consideran NORMAL.

- 2) Una GPA  $\rightarrow$  6.1 mmol/L (110mg/dL) pero  $<$  a 7 mmol/L (126mg/dL) se define como GLUCEMIA BASAL ANÓMALA.
- 3) Una GPA  $\rightarrow$  7 mmol/L (126mg/dL) justifica el diagnóstico de DIABETES MELLITUS.

Es análoga a la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), que se define como unos niveles de glucosa plasmática de entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 a 200 mg/dL) 2 horas después de una sobrecarga de 75 g de glucosa por vía oral.(22)

La GPA es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de diabetes mellitus en sujetos asintomáticos. 200mg./dL tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polifagia, polidipsia, y pérdida de peso), basta para el diagnóstico de diabetes.(1,3,4)

Se aconseja el empleo generalizado de la GPA como prueba de detección sistemática de la diabetes de tipo II por las siguientes razones:

- 1) Un gran número de individuos que cumplen los criterios actuales de diabetes no son conscientes de padecer el trastorno.
- 2) Los estudios epidemiológicos sugieren que la diabetes tipo II puede prolongarse hasta durante un decenio antes de que se establezca el diagnóstico.
- 3) Hasta el 50% de los diabéticos tipo II tiene una o varias complicaciones específicas de la diabetes en el momento de realizar el diagnóstico.

El Comité de expertos aconseja hacer la prueba de detección en todos sujetos mayores de 45 años cada 3 años y realizar a edades más tempranas a los individuos asintomáticos con factores de riesgo añadidas. En general se



aconseja realizar una prueba de detección de Diabetes cada 6 meses, en individuos mayores de 20 años de edad, independientemente de los factores de riesgo.

### 3.3.2 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Otra prueba de diagnóstico y control de la glucemia es la medición de la hemoglobina glicosilada; se basa en el hecho de que la glucosa puede unirse a elementos celulares y proteínas estructurales del organismo a través de un proceso que se conoce como glicosilación no enzimática.

Inicialmente esta unión es reversible, pero si la glucemia se mantiene elevada de manera constante dará origen a compuestos de glicosilación que son irreversibles y que en algunos casos pueden ser cuantificados.

La hemoglobina A1c de los eritrocitos no está exenta de éste fenómeno, razón por la cual esta prueba es de gran valor para conocer el control que los pacientes tienen sobre la glucemia, ya que al unirse de manera irreversible la glucosa a la hemoglobina de los hematíes, se fija a ella durante la vida media de los eritrocitos, que es de 120 días.

Gracias a la determinación de hemoglobina glicosilada puede interpretarse buen o mal control del diabético en los últimos tres meses, aún cuando en el momento de la consulta muestre valores recientes normales o no de glucosa en sangre.(1,3,4,9,19)

Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c)	
4-6 %	Normal
<7 %	Control adecuado de la diabetes
7-8 %	Control moderado de la diabetes
>8 %	Descontrol de la diabetes

### 3.4 FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES MELLITUS:

- Antecedentes familiares de Diabetes.
- Obesidad (es decir, 20% más del peso ideal )
- Edad mayor de 45 años.
- Raza étnica (afroamericanos, norteamericanos de origen hispano, nativos norteamericanos, y otros).
- Glucosa basal anómala o alteración de la tolerancia a la glucosa identificadas previamente.
- Antecedentes de Diabetes gravídica o parto de un neonato de más de 4 Kg.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Niveles de colesterol HDL < de 35mg/dL o nivel de triglicéridos mayor de 250mg/dL
- Síndrome del ovario poliquístico.(1)

*Fuente: De la American Diabetes Association, 2000*

Además de estos factores de riesgo, los que hay que considerar por su importancia y trascendencia son los siguientes:

**3.4.1 FACTORES GENÉTICOS:** En la contribución genética a la diabetes mellitus tipo IA participan numerosos genes. La concordancia de éste tipo de diabetes para gemelos idénticos oscila entre el 30 y 70 %, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar la aparición de diabetes o no. El principal gen de predisposición en la diabetes tipo IA se localiza en la región HLA (región del brazo largo) del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen determinar el 40 al 50 % del riesgo genético de padecer diabetes tipo IA.

La mayoría de los diabéticos tipo IA, tienen el haplotipo HLA DR3, HLA DR4 ó ambos.

En la diabetes tipo II hay un fuerte componente genético, y aunque todavía no se han identificado los genes principales que predisponen a éste trastorno, está claro que se trata de una enfermedad poligénica y polifactorial. Diversos locus genéticos contribuyen a la vulnerabilidad y aparición de la misma.

**3.4.2 FACTORES AUTOINMUNITARIOS:** Anatomopatológicamente, las células de los islotes pancreáticos están infiltradas por linfocitos (un proceso denominado insulinitis). Se han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral, como en la celular del sistema inmunitario:

- Autoanticuerpos contra células de los islotes.
- Linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación sistémica.
- Linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas del islote.
- Liberación de citocinas en el seno de la insulinitis.

Las células beta parecen ser especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (TNF- alfa, INF- gama e interleucina -1). Se ignora el mecanismo preciso de la muerte de las células beta pero en él pueden participar la formación de metabolitos del óxido nítrico, la apoptosis y la citotoxicidad directa por células T CD8. Mientras las células beta se destruyen de manera selectiva, por causas desconocidas las células alfa no se afectan.

3.4.3. FACTORES AMBIENTALES: Se han señalado numerosos sucesos ambientales que desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables. Entre los desencadenantes ambientales en la diabetes tipo 1 se encuentran virus (Coxsachie y Rubéola), la exposición precoz a proteínas de la leche de vaca, y otros.

Para la diabetes tipo 2 los factores ambientales más importantes son: la obesidad, el sedentarismo, la ingesta exagerada de carbohidratos y grasas animales, el tabaquismo, el alcoholismo, el estrés físico y mental, etc.(1,4)

### 3.5 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

En casi todos los diabéticos, surgen diversos cambios patológicos a intervalos variables en el transcurso de su enfermedad; ha esto se le denomina complicaciones del diabético, siendo éstas manifestaciones tardías de dicha enfermedad; causadas casi todas ellas por los productos de la glicosilación no enzimática (AGEs) que se da con mayor rapidez en éstos pacientes; éste tema se abordará posteriormente junto con una de sus complicaciones como lo es la periodontitis:

Dichas complicaciones son:

- ✓ Microangiopatía.
- ✓ Macroangiopatía.
- ✓ Retinopatía diabética.
- ✓ Cataratas.
- ✓ Neuropatía diabética.
- ✓ Papilitis necrosante.
- ✓ Neuropatía periférica.
- ✓ Neuropatía motora.
- ✓ Neuropatía autónoma.
- ✓ Cardiopatías.
- ✓ Aterosclerosis.
- ✓ Vasculopatía periférica.
- ✓ Dermopatía diabética.
- ✓ Complicaciones de huesos y articulaciones.
- ✓ Alteración en el metabolismo de lipoproteínas.
- ✓ Infecciones.(17)
- ✓ Periodontitis.(1,3,4,15,18,24, 37,45,46,50)

### 3.6 MANIFESTACIONES ORALES DE LA DIABETES MELLITUS

Dentro de las complicaciones en cavidad oral de los pacientes diabéticos no controlados o que llevan tiempo de padecer la enfermedad, podemos encontrar lo siguiente:

- Caries dental.(18)
- Gingivitis.
- Enfermedad periodontal.
- Infecciones por *Cándida* y estomatitis protésica.
- Afecciones de las glándulas salivales.
- Xerostomía.
- Alteraciones del gusto
- Glositis.

Los pacientes diabéticos controlados son tratados como cualquier otro paciente. Sin embargo, aquellos no controlados tienen tres veces mayor tendencia a padecer con más frecuencia y con mayor severidad alguna o algunas de las manifestaciones antes mencionadas.(3,4,,8,24,37,45)

## CAPÍTULO IV.

### PERIODONTO SANO

El periodonto es el complejo de soporte del diente; se compone de tejidos de soporte y revestimiento como encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y el cemento.

Se desarrolla con la erupción del diente y su integridad se mantiene con las fuerzas oclusales de los dientes.

La mucosa oral consta de tres zonas, las cuales son la mucosa masticatoria, la mucosa especializada y la membrana mucosa bucal

La mucosa oral que recubre los procesos alveolares de los maxilares y rodea las zonas cervicales de los dientes constituyendo la encía.

El papel de la encía es proteger el periodonto subyacente, especialmente al proceso alveolar; ésta se divide en marginal, insertada e interdental dependiendo de la zona y área que recubra; tiene ciertas características para considerar su salud como son: Su color, que debe ser rosa coral; una consistencia firme y resiliente a excepción del margen libre móvil; su textura que es como la de la cáscara de naranja, esto es con puntilleo, siendo producto de las protuberancias redondeadas que se alternan con depresiones en la superficie gingival; la posición, siendo la idónea a nivel del cuello anatómico de las piezas dentarias.

La encía consta de fibras gingivales de colágena, las cuales poseen tres funciones que son: asegurar firmemente la encía marginal contra el diente, proveer la rigidez necesaria para soportar las fuerzas de la masticación sin que sean apartadas de la superficie dentaria y unir la encía marginal libre con el cemento de la raíz de la encía insertada vecina; a estas fibras se les agrupa en tres diferentes gingivodentales, circulares y transeptales.

La encía también contiene células las cuales son: fibroblastos, mastocitos, macrófagos, histiocitos, adipositos, eosinófilos, plasmocitos, linfocitos y neutrófilos, todos ellas con funciones específicas.

El ligamento periodontal es el tejido conjuntivo fibroso que rodea las raíces dentarias, y se inserta en el interior del cemento para conectarse con el alvéolo óseo. Su función consiste en proteger los vasos y nervios, la provisión de un forro de tejido blando que protege de las fuerzas mecánicas; la transmisión de las fuerzas oclusales al hueso, la inserción del diente al hueso, la conservación de los tejidos gingivales en relación adecuada con los dientes, la resistencia contra el impacto de las fuerzas oclusales, tiene una función formativa y remodeladora, una función nutricional y sensitiva.

El componente más importante del tejido conectivo del ligamento periodontal son los haces de fibras colágenas; éstas fibras sirven como amortiguadores frente a las fuerzas oclusales transmitidas desde el diente al hueso.

Contiene cuatro tipos de células: las del tejido conectivo, de restos epiteliales, de defensa y las relacionadas con los elementos neuromusculares.

El hueso alveolar también llamado proceso alveolar, es el hueso que soporta los dientes a través del ligamento periodontal; con el fin de proveer inserción ósea.

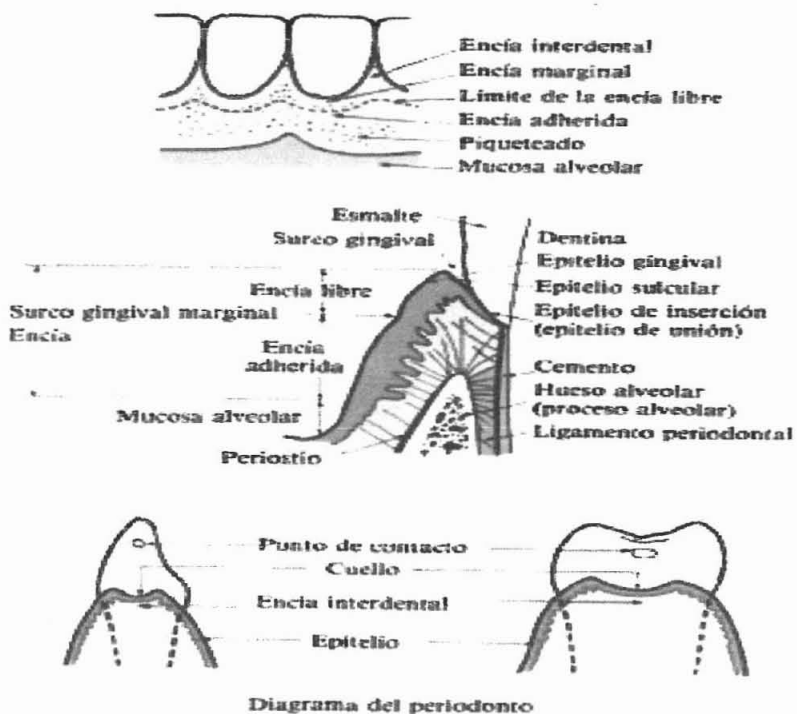
Consta de una lámina externa de hueso cortical, la pared alveolar interna, y Trabéculas esponjosas que son hueso alveolar de soporte.

Todas las superficies óseas están cubiertas por capas de tejido conectivo osteógeno diferenciado. El periostio es el tejido que cubre la superficie externa del hueso y el endostio que es el tejido que reviste las cavidades óseas internas.

El cemento es el tejido que cubre las superficies de las raíces dentales. Es un tejido mesenquimatoso calcificado que constituye la cubierta exterior de la raíz anatómica. El cemento se divide en celular y acelular.

Las fibras de Sharpey son fibras del ligamento periodontal embebidas en el cemento y conectadas directamente al ligamento periodontal.

Cuando sucede resorción del cemento se puede deber a alteraciones locales o sistémicas; entre las cuales son traumas oclusales, movimientos ortodóncicos, dientes retenidos, enfermedad periodontal, trastornos periapicales, deficiencia de calcio, hipotiroidismo, entre otras.(5,6,97)



Periodonto sano. Fuente: Kinoshita, Shiro. Atlas a color de periodoncia. P.p 3.



## CAPÍTULO V.

### ENFERMEDAD PERIODONTAL

#### 5.1 PERIODONTITIS

La periodontitis es el tipo de enfermedad periodontal más frecuente, y surge de la extensión del proceso inflamatorio iniciado en la encía hacia los tejidos periodontales de soporte. (47)

La periodontitis se cataloga según la velocidad con que avanza y según la edad de inicio principalmente.

Durante muchos años se estimó que la pérdida de inserción producida por la enfermedad periodontal era un fenómeno lento pero continuamente progresivo. De manera más reciente y como resultado de los estudios sobre la especificidad de la placa bacteriana, el concepto de la actividad de la enfermedad periodontal evolucionó.

Tomando en cuenta a la placa dentobacteriana, las bolsas periodontales pasan por periodos de reposo y exacerbación. Los lapsos de reposo se caracterizan por una reacción inflamatoria reducida y escasa o nula pérdida de hueso e inserción de tejido conectivo. La acumulación de placa no insertada, con sus bacterias gramnegativas, móviles y anaerobias, inicia un intervalo de exacerbación en que se pierde hueso e inserción de tejido conectivo y la bolsa es profunda. Éste periodo puede durar varios días, semanas o meses, y al final es seguido por un lapso de remisión o reposo en que las bacterias grampositivas proliferan y se establece una situación más equilibrada. (5,39)

Estos periodos de reposo y exacerbación también se conocen como intervalos de actividad e inactividad. En términos clínicos los lapsos activos muestran hemorragias espontáneas o al sondeo, así como gran cantidad de exudado gingival; pero desde el punto de vista histológico, el epitelio de la bolsa parece delgado y ulcerado y se registra un infiltrado compuesto de

manera predominante por células plasmáticas, leucocitos polimorfonucleares, o ambos. Durante éste periodo determinado es preciso identificar con radiografías la pérdida del hueso.

La destrucción del periodonto no ocurre al mismo tiempo en todas las partes de la boca.

La formación de las bolsas causa la pérdida de inserción gingival y degranulación de la superficie radicular.

La gravedad de la falta de inserción se relaciona, por lo regular, con la profundidad de la bolsa. También la pérdida ósea extensa puede relacionarse con la profundidad de las bolsas pero no siempre es así.

La base de las bolsas infraóseas es apical al nivel del hueso alveolar y la pared se localiza entre el diente y el hueso. Las bolsas infraóseas ocurren más a menudo en sentido interproximal pero puede localizarse en las superficies dentales vestibulares y linguales. Es más frecuente que la bolsa se extienda desde la superficie en la cual se originó hacia una o más superficies contiguas.

La bolsa supraósea posee su base en dirección coronal a la cresta del hueso.

Los cambios inflamatorio, proliferativos y degenerativos en las bolsas infraóseas y supraóseas son iguales. Ambas conducen a la destrucción de los tejidos periodontales de soporte. (5, 6, 32,97)

## 5.2 CLASIFICACIÓN DE LA PERIODONTITIS

La enfermedad periodontal puede clasificarse en los siguientes tres grandes tipos con base en características clínicas, radiografías, historia clínica y de laboratorio.

## 1. PERIODONTITIS CRÓNICA

Las siguientes son características frecuentes en ésta:

- Prevalente en adultos pero puede ocurrir en niños.
- Cantidad de destrucción correctiva por factores locales.
- Vinculada con un patrón microbiano variable.
- Es frecuente hallar cálculos subgingivales.
- Progresión de lenta a moderada con posibles periodos de avance rápido.
- Tal vez modificada o vinculada con las siguientes:  
Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e infecciones por VIH.  
Factores locales que predisponen a la periodontitis  
Factores ambientales como tabaquismo y estrés emocional.

La periodontitis crónica puede subclasificarse a su vez en forma localizada y generalizada, y caracterizarse como leve, moderada o grave con base en los rasgos frecuentes descritos antes y las siguientes características específicas:

- **FORMA LOCALIZADA:** < 30% de los sitios afectados.
- **FORMA GENERALIZADA:** > 30% de los sitios afectados.
- **LEVE:** 1 a 2 mm de pérdida de inserción clínica.
- **MODERADA:** 3 a 4 mm de pérdida de inserción clínica.
- **GRAVE:** > 5 MM DE PÉRDIDA DE INSERCIÓN CLÍNICA.

## 2. PERIODONTITIS AGRESIVA

Las siguientes características son frecuentes encontrarlas con los pacientes con éste padecimiento:

- Pacientes aparentemente sanos.

- Pérdida de inserción y destrucción ósea rápidas.
- Cantidad de depósitos microbianos sin correlación con la gravedad de la enfermedad.
- Varios miembros de la familia enfermos.

Las siguientes son características comunes pero no validas para todos los pacientes:

- Sitios afectados con *Actynobacillus actinomycetemcomitans*.
- Alteraciones en la función fagocítica.
- Macrófagos con hiperacción, producen mayor cantidad de PGE2 e IL-beta.
- En algunos casos, progresión autolimitada de la enfermedad.(5,21)

La periodontitis agresiva puede clasificarse además en las formas localizada y generalizada con base en las características frecuentes ya descritas y los siguientes rasgos específicos:

#### FORMA LOCALIZADA:

- Inicio circumpuberal de la enfermedad
- Enfermedad localizada al primer molar o incisivo con pérdida de inserción proximal en por lo menos dos dientes permanentes, uno de los cuales es el primer molar.
- Intensa respuesta de anticuerpos séricos a agentes infecciosos.

#### FORMA GENERALIZADA:

- Suele afectar a personas menores de 30 años de edad, pero pueden ser mayores también.

- Pérdida de inserción proximal generalizada que afecta por lo menos tres dientes distintos de los primeros molares e incisivos.
- Notable destrucción periodontal episódica.
- Deficiente respuesta sérica de anticuerpos a agentes infecciosos.

### 3. PERIODONTITIS COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La periodontitis puede observarse como manifestación de las siguientes enfermedades sistémicas:

#### 1.- Trastornos hematológicos

- Neutropenia adquirida.
- Leucemias.
- Otras.

#### 2.- Trastornos genéticos

- Neutropenia familiar y cíclica.
- Síndrome de Down.
- Síndromes de deficiencia de adhesión de leucocitos.
- Síndrome de Chediak-Higashi.
- Síndromes de histiocitosis.
- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
- Agranulocitosis genética infantil.
- Síndrome de Cohen.
- Síndrome de Enlers-Danlos (tipos IV y VIII AD).
- Hipofosfatasia.
- Otros.

#### 3.- No especificadas de otro modo. (5)

### 5.3 EPIDEMIOLOGÍA DE PERIODONTITIS

La epidemiología en esta área, consiste en la dinámica y el patrón de las enfermedades periodontales en un grupo de personas y su objetivo es ver como reaccionan.

El patrón denota que una enfermedad afecta a ciertas personas y que variables como la edad, el género, el grupo racial, la ocupación, las características sociales, el sitio de residencia, la susceptibilidad y la exposición ante agentes específicos, pueden describir su nexo entre el padecimiento y la población afectada. El término dinámica se refiere al patrón temporal (distribución) y trata sobre las tendencias, los patrones cíclicos y el tiempo transcurrido entre la exposición a los factores instigadores y el inicio de un padecimiento específico.

El propósito u objetivo de la epidemiología es ampliar la comprensión del proceso patológico, permitiendo así la elaboración de métodos de control y prevención.

### 5.4 ASPECTOS ETIOPATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

En la cavidad bucal están presentes alrededor de 500 especies bacterianas. Las primeras colonias sobre la superficie dentaria se forman por gérmenes pertenecientes a las especies estreptococos y actinomicas que mediante receptores presentes en la superficie, se unen a otros receptores proteicos de la película salival activando una primera fase de adhesión bacteriana; así otras especies (Fusobacterias) no son capaces de unirse individualmente a la superficie dentaria, por lo que actúan mediante un mecanismo de congregación bacteriana que les permite unirse a los gérmenes ya presentes sobre la película salival.

De esta inicial agregación bacteriana y mediante posteriores fenómenos de congregación y cooperación, se inicia la formación y crecimiento de un "BIOFILM" bacteriano. (33)

Los gérmenes incluidos en el biofilm constituyen una comunidad ecológica evolucionada que asegura la supervivencia de la propia comunidad en su conjunto.

El biofilm integra pues un ambiente muy complejo en el cual los gérmenes no sólo cooperan para su propia supervivencia, sino también para eludir las defensas del huésped.

Esta cooperación viene demostrada por la presencia en el biofilm de numerosos microambientes con diferentes pH, así como distintos niveles de oxígeno y variables potenciales eléctricos. Los gérmenes que poseen un metabolismo anaerobio se encuentran situados en las zonas más profundas del biofilm, mientras que los aerobios se sitúan en los sustratos más superficiales de la matriz.

El organismo tiende a defenderse inhibiendo el crecimiento del biofilm bacteriano mediante diversos medios, entre los cuales figuran las enzimas presentes en la saliva, como son la lisozima y la peroxidasa; así como mediante una específica reacción inmunitaria.

En condiciones de salud, la carga bacteriana de la placa es relativamente baja, y está constituida por gérmenes grampositivos, en condiciones de salud existe pues una placa que coexiste con el huésped, el cual solo queda afectado en parte por ella.

Clínicamente la encía se presenta en condiciones de salud. No ocurre lo mismo cuando está presente una flora de tipo patógena, la cual puede estar clínicamente asociada a una gingivitis o a una periodontitis.

En el caso de la periodontitis la carga bacteriana está notablemente aumentada y a su vez modificada a la preponderancia de gérmenes gramnegativos. Están presentes gérmenes patógenos periodontales como las *Porphyromonas gingivalis* y el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* de

serotipo B. El biofilm bacteriano aparece mucho más complejo; está caracterizada por la pérdida de inserción epitelial, con desinserción de las fibras conectivas gingivales y progresiva pérdida ósea. La introducción de una sonda periodontal en el surco patológico ya transformado en bolsa periodontal, evidencia la pérdida de inserción no solo epitelio sino también conectiva, con sangrado. En estos casos, la placa está presente a niveles supra y subgingivales.

Se ha emitido la idea de que en condiciones de salud, los microorganismos provoquen la activación del sistema defensivo inmunitario del organismo a "bajo nivel", es decir, un sistema inmunitario eficiente y no destructivo. La alteración de este equilibrio huésped-bacteria determina un cambio de las moléculas inducidas por los gérmenes, desencadenando una reacción inflamatoria, no destructiva en el caso de una periodontitis.

En la periodontitis se comprueba la presencia de gran número de bacterias gramnegativas adyacentes al tejido inflamado y entre dichos gérmenes, reconocidos como patógenos, existen clones genéticamente diversos dotados de mecanismos de agresión extremadamente violentos. Por lo que se refiere al huésped, por contrario, pueden presentarse alteraciones inmunitarias, llegando en algunos casos a favorecer la acción del biofilm bacteriano. (21, 33, 48,49)

Según la teoría oportunística, para que exista enfermedad periodontal son necesarios:

- a) Una bacteria patógena.
- b) Un huésped susceptible como el caso de los pacientes diabéticos.

Analizando estos datos llegamos a la conclusión de que la única entidad que puede ser controlada es el agente patógeno. (33)

En condiciones de salud, las medidas preventivas deberán fundamentarse esencialmente a la prevención del acúmulo de la placa dentobacteriana, por medio de la higiene dental. En condiciones de gingivitis se fundamentaría a



maniobras higiénicas profesionales extragingivales e higiene domiciliaria y eventualmente la utilización de agentes antimicrobianos.

En caso de periodontitis, la terapia es evidentemente mucho más compleja, ya que la higiene oral extragingival aislada sólo es capaz de influir mínimamente en la composición de la flora subgingival. Sin embargo, la utilización única de agentes antimicrobianos no es capaz de conseguir beneficios duraderos. Actualmente aún sigue siendo el tratamiento mecánico subgingival, el tratamiento de elección de la enfermedad periodontal. Éste tratamiento permite no solo eliminar el factor etiológico con la subsiguiente mejora del estado inflamatorio sino también facilitar la acción de agentes antimicrobianos usando paralelamente al tratamiento mecánico. (14,33)

La enfermedad periodontal incluye un grupo de estados inflamatorios de los tejidos del soporte dentario causados por bacterias; se ha estimado que la periodontitis era el resultado a la exposición acumulada y prolongada a la placa dentobacteriana. La asociación de especies determinadas de bacterias con la enfermedad surgió a principio de los años sesenta y setenta, cuando exámenes microscópicos de la placa revelaron la presencia de distintos morfotipos bacterianos.

Debido a varios factores es difícil reconocer los patógenos bacterianos en las enfermedades periodontales.

La microbiota periodontal es una comunidad compleja de gérmenes; dentro de las cuales se han reconocido cuatro entidades clínicas, cada una de las cuales se asocia a diferentes microorganismos causales.

- 1) Gingivitis, la cual se asocia a muchas especies bacterianas.
- 2) Gingivitis ulcerativa necrozante aguda, causada por *Espiroquetas*, *Bacteroides Intermedius*.
- 3) Periodontitis del adulto, relacionado con Bacteroides (*Porphyromonas gingivalis*).

4) Periodontitis juvenil, causada por la *Actynobacillus actinomycetemcomitans*.

Recientemente se han encontrado a ciertos microorganismos relacionados con la enfermedad periodontal en diabéticos, los cuales son: *Enteromoeba gingivalis* en un 91 % de los pacientes controlados para su detección, con 32% el *Tricomonas tenax*. (14,38)

## 5.5 FACTORES DE RIESGO QUE AFECTAN LA PREVALENCIA DE LA PERIODONTITIS

Unos de estos factores de riesgo son: La edad, el sexo, la educación, situación económica, lugar de residencia, área geográfica.

Los pacientes mayores de 50 años de edad, tienen mayor incidencia de deterioro periodontal, así mismo si es varón; también las personas con nivel educativo bajo son los más susceptibles. (36)

### 5.5.1 FACTORES ETIOLÓGICOS

Uno de estos factores etiológicos son la higiene bucal, la nutrición, los fluoruros, los hábitos adversos, y el cuidado dental profesional.

## 5.6 ESPECIES MICROBIANAS PRESENTES EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL DIABÉTICO

Se han realizado diferentes estudios para poder determinar que tipos de microorganismos son los que prevalecen en una enfermedad periodontal en especial en pacientes diabéticos. Se determinó que son los mismos que en una periodontitis crónica avanzada, y que el determinante de la diabetes sólo

tiene relación con que la diabetes predispone a que colonicen con mayor facilidad puesto que el paciente está inmunocomprometido.

Los microorganismos que se encontraron son los siguientes:

- |  |  |
|--|--|
| 1) <i>Porphyromonas gingivalis</i> .             | 9) <i>Peptostreptococcus micros</i>    |
| 2) <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> . | 10) <i>Bacteroides forsythus</i>       |
| 3) <i>Eikella corrodens</i> .                    | 11) <i>Prevotella intermedia</i>       |
| 4) <i>Entamoeba gingivalis</i> .                 | 12) <i>Fusobacterium nucleatum</i>     |
| 5) <i>Trichomonas tenax</i> .                    | 13) <i>Campylobacter rectus</i> .      |
| 6) <i>Cysticercus cellulosea</i> .               | 14) <i>Selenomonas noxia</i> .         |
| 7) <i>Trichinella spiralis</i> .                 | 15) <i>Treponema denticola</i> .       |
| 8) <i>Capnocytophaga spp.</i>                    | (5, 6, 14, 21, 23, 33, 38, 39, 40, 55) |

Sólo se desarrolla las más encontradas en ésta enfermedad.

#### 5.6.1 ACTYNOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS

Se encuentra como miembro de la microbiota bucal, es un pequeño coco gramnegativo capnófilo; es uno de los relacionados con la enfermedad periodontal rápidamente progresiva; así como en casos de periodontitis en personas jóvenes ó de personas adultas.

Ésta produce leucocitoxina extracelular, activa contra los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) en las bolsas periodontales; la presente toxina es la que le otorga especial patogenicidad a la enfermedad.

### 5.6.2 PORPHYROMONAS GINGIVALIS

Éste tipo de microorganismos surgen de una reclasificación del género Bacteroides, éstos son bacteroides que carecen de metabolismo fermentativo y de las enzimas glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa. Ésta especie es la predominante en las bolsas periodontales.

Éste microorganismo ha sido identificado en grandes proporciones en enfermedades periodontales crónicas avanzadas; se ha demostrado que existe una correlación entre *Porphyromonas gingivalis* y la profundidad de la bolsa periodontal, la pérdida del nivel de inserción y la destrucción ósea.

Es uno de los microorganismos que se reconocen como causantes de infecciones periodontales verdaderas con transmisión exógena. Éste posee un número potencial de factores de virulencia que pueden influir en la patogenia. Estos factores incluyen colagenasa, fibrinolisinasa, varias proteasas, fosfolipasa A, fosfatasa, una actividad de tipo tripsina y un lipopolisacárido que estimula la interleucina 1.

### 5.6.3 ENTAMOEBA GINGIVALIS

Está relacionada con abscesos bucales, lesiones mucocutáneas y bolsas periodontales. Su modo de operar es de la siguiente forma; ingieren eritrocitos, leucocitos y núcleos; esto indicaría que puede afectar la ecología oral y la formación de placa y contribuir a la lesión gingival pues podrían transportar activamente bacterias a la superficie celular o dentro de las vacuolas, cooperando en el progreso de la enfermedad periodontal. También elabora una proteína proteolítica que aumenta la patogénesis de la periodontitis. (26,38)

#### 5.6.4. TRICHOMONAS TENAX

Presenta una fosfatasa ácida, una proteína de superficie semejante a la fibronectina que interviene en los mecanismos de adhesión y fagocitosis y una importante actividad colagenolítica. Estos hallazgos podrían involucrar un papel en las primeras fases del proceso de destrucción de los tejidos periodontales. (38)

#### 5.6.5 PREVOTELLA INTERMEDIA

Este microorganismo ha sido implicado en algunas formas clínicas de periodontitis; se demostró que éste tenía una correlación entre la inflamación y profundidad de la bolsa periodontal. (14, 16, 35, 40, 43, 44,47)

### 5.7 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las fases de la patogénia de la enfermedad periodontal son:

1.- COLONIZACIÓN: Ésta involucra a las bacterias desde la adhesión inicial hasta la colonización subgingival con bacterias adheridas al diente, al epitelio de la bolsa y a otros microorganismos.

2.- INVASIÓN: En esta fase microorganismos y sus componentes, con las vesículas o sus productos, penetran en la encía o la invaden a través del surco o el epitelio de la bolsa. La invasión profunda por *Actynobacillus actinomycetemcomitans* es observada en manera regular en las periodontitis.

3.-DESTRUCCIÓN: Existen dos mecanismos para la destrucción de los tejidos: a) Efectos directos, que son efectos tóxicos como los ejercidos por

exotoxinas o enzimas histolíticas como la colagenasa bacteriana, ocasionan la destrucción de los tejidos periodontales.

b) Efectos indirectos, que son los mediados por el huésped, las reacciones a los productos tóxicos bacterianos mediadas por el huésped conducen a la destrucción del tejido.

Dentro de los determinantes bioquímicos de la virulencia se encontraron:

#### 5.7.1 EXOTOXINAS

Dentro de estas se encontraron las endoteliotoxinas que favorecen el avance o progresión microbiano; las leucotoxinas como lo son la elaborada por el *Actynobacillus actinomycetemcomitans*, con gran actividad sobre leucocitos polimorfonucleares, que compromete los mecanismos defensivos en el surco gingival.

#### 5.7.2 ENDOTOXINAS

Éstas poseen una serie de actividades biológicas directas o indirectas como consecuencia de la actividad del sistema inmune; dentro de las cuales se encuentran producción de neutropenia al activar células que liberan mediadores, los cuales estimulan moléculas de adherencia leucocitaria y endoteliales; agregan las plaquetas; activan el complemento por la vía alternativa; originan el fenómeno de Schwartzman localizado, consecuencia de dos o más exposiciones a la endotoxina y que determina necrosis tisular; tienen efecto citotóxico sobre los fibroblastos; inhiben el crecimiento de los fibroblastos; inducen los osteoclastos del hueso alveolar; determinan la liberación de procollagenasas, prostaglandina (PGE2), interleucinas (IL-1 beta), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa); activan de forma policlonal los linfocitos

B; ejercen una acción tóxica sobre los macrófagos; tienen capacidad para penetrar a través del epitelio.(23,25,26,27,60)

### 5.7.3 ENZIMAS

Entre las enzimas se destacan las colagenasas que actúan sobre el colágeno; Tripsinas que actúan sobre el colágeno; hialuronidasa que favorece la difusión microbiana por el tejido conectivo y su desorganización al despolimerizar el ácido hialurónico; la fosfolipasa A que actúa como precursor de las prostaglandinas; fosfatasas ácidas y alcalinas que determinan la pérdida de hueso alveolar; condroitínsulfatasas que atacan al condroitínsulfato B presente en el tejido conectivo y otras.(5,14,26,60)

## 5.8 PRODUCTOS FINALES DEL METABOLISMO

Numerosas bacterias producen productos metabólicos finales que pueden ser tóxicos para los tejidos del huésped como lo son el indol, sulfhídrico, amoniaco, aminas como la cadaverina y putresina, azufre y ácidos grasos de cadena corta.

### 5.8.1 FIMBRINAS

Las fimbrias son elementos estructurales de los microorganismos que posibilitan la adherencia y la agregación. (14)

## 5.9 NATURALEZA INFECCIOSA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las enfermedades periodontales, en éste caso la periodontitis, es causada por la placa dental. A continuación se describe el papel de las bacterias en éste tipo de enfermedades.

- 1) En estudios longitudinales se ha demostrado la correlación existente entre la acumulación de la placa dentobacteriana y la periodontitis. También hay evidencia de que la eliminación de esos cúmulos microbianos conduce a la resolución del cuadro inflamatorio que en el caso de éste estudio es de gran trascendencia.
- 2) En los pacientes con periodontitis la disminución de los microorganismos específicos por medio de los tratamientos antimicrobianos produce una mejoría en éste cuadro inflamatorio.
- 3) El poder patógeno de ciertos microorganismos deriva de toxinas, enzimas, diversos metabolitos que producen ó simplemente su estructura es patógena, provocando una reacción inflamatoria a este tipo de sustancias.(60)

## 5. 10 INFECCIONES ENDÓGENAS Y EXÓGENAS

Las infecciones endógenas han sido los correspondientes que han sido asociadas con variaciones en el número de la microbiota indígena.

Si la infección fuera endógena el control mecánico supragingival y subgingival con agentes antimicrobianos locales o sin ellos sería suficiente para controlarlas. Este tipo de enfermedad periodontal se llama infecciones periodontales por bacterias comensales.

Si los microorganismos son exógenos es razonable pensar que su eliminación completa de la cavidad oral debe realizarse con curetajes



cerrados y abiertos, combinado con tratamiento antimicrobiano sistémico, como pasa en otras partes del cuerpo. Las infecciones exógenas han recibido el nombre de infecciones periodontales verdaderas. Se ha sugerido que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* serían las especies causales más representativas de infecciones periodontales verdaderas o exógenas.

Las sobreinfecciones periodontales son infecciones causadas por especies que no residen habitualmente en el surco gingival o en la bolsa periodontal y que se manifiesta cuando hay una alteración de las defensas locales ó sistémicas. Algunos ejemplos de estas infecciones serían aquellos en las que se aísla *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Stafilococcus*, *Cándida* y *Enterobacter*. (e21, 27, 35, 41,60)

#### 5.11 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRESENCIA Y CANTIDAD DE BACTERIAS ESPECÍFICAS (PLACA SUBGINGIVAL)

Primeramente el factor más importante para el acumulo de bacterias en el área es la nula o escasa higiene dental principalmente. Dentro de los factores locales encontramos las malposiciones dentarias, anatomía dentaria, restauraciones desbordantes y contorno gingival.

Pero la microbiota subgingival se debe a diferentes factores como son la duración de la placa dentobacteriana, las defensas del huésped, la profundidad de la bolsa periodontal, las restauraciones, el medio subgingival, los cálculos, el hábito del cigarrillo, las medicaciones que tiene el huésped y las infecciones virales.

La interacción de los factores microbianos, del ambiente, genéticos y de defensa del huésped determina la inflamación con pérdida en el nivel de

inserción, pérdida ósea y degradación de los tejidos de soporte. (5, 14, 27, 41, 43,97)

## CAPÍTULO VI

### RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA DIABETES MELLITUS

La relación entre ellas cada vez es más reconocida y ha servido a comprender mejor los procesos patológicos, pudiendo mejorar así el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos gingivales y periodontales que los pacientes presenten.

El dentista reconoce los efectos que las condiciones sistémicas en sí mismas o su tratamiento tienen sobre los tejidos periodontales y las alteraciones en el curso clínico que provocan en padecimientos frecuentes como periodontitis crónica. (54)

Por otro lado desde el punto de vista tanto médica como la dental, cada vez es mayor la información significativa que aparece de la influencia que sobre el componente sistémico, patogenia y manejo, tienen las enfermedades periodontales.

En la reunión efectuada por la Academia Americana de Periodontología ( Internacional Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions ) en el año 1999, debatieron para intentar comprender mejor la etiología, patogenia y tratamiento de los padecimientos periodontales; y se dejó en claro la importancia de reconocer la influencia que las condiciones sistémicas imponen en la aparición o modificación en los padecimientos periodontales, gingivales y periodontales; por otra parte sera denominado la Inversión de un paradigma que es cuando los padecimientos periodontales pueden influir de manera significativa en la prevalencia y severidad de un número de enfermedades sistémicas donde destacan las cardiovasculares y las endócrinas, entre otras. En específico se puede concluir que los

inserción, pérdida ósea y degradación de los tejidos de soporte. (5, 14, 27, 41, 43,97)

## CAPÍTULO VI

### RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA DIABETES MELLITUS

La relación entre ellas cada vez es más reconocida y ha servido a comprender mejor los procesos patológicos, pudiendo mejorar así el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos gingivales y periodontales que los pacientes presenten.

El dentista reconoce los efectos que las condiciones sistémicas en sí mismas o su tratamiento tienen sobre los tejidos periodontales y las alteraciones en el curso clínico que provocan en padecimientos frecuentes como periodontitis crónica. (54)

Por otro lado desde el punto de vista tanto médica como la dental, cada vez es mayor la información significativa que aparece de la influencia que sobre el componente sistémico, patogenia y manejo, tienen las enfermedades periodontales.

En la reunión efectuada por la Academia Americana de Periodontología ( Internacional Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions ) en el año 1999, debatieron para intentar comprender mejor la etiología, patogenia y tratamiento de los padecimientos periodontales; y se dejó en claro la importancia de reconocer la influencia que las condiciones sistémicas imponen en la aparición o modificación en los padecimientos periodontales, gingivales y periodontales; por otra parte sera denominado la Inversión de un paradigma que es cuando los padecimientos periodontales pueden influir de manera significativa en la prevalencia y severidad de un número de enfermedades sistémicas donde destacan las cardiovasculares y las endócrinas, entre otras. En específico se puede concluir que los

pacientes con diabetes mellitus están en mayor riesgo de padecer periodontitis o de padecerla con mayor severidad que las poblaciones controles.

La interrogante es saber como afectan las enfermedades periodontales, su presencia o gravedad el estado metabólico del diabético; con esto identificar el grado de influencia que el tratamiento periodontal convencional, enfocado a disminuir los irritantes bacterianos y al control de la inflamación, pudiera tener en mejorar los valores de glucemia del diabético.(80)

Al parecer, los pacientes diabéticos con enfermedad periodontal avanzada, están más propensos a mostrar proteinuria y complicaciones cardiovasculares de tipo diverso a pesar de mostrar ambos grupos concentraciones de glucosa similares.

Se ha comprobado que la patogénesis de la periodontitis asociada a la diabetes mellitus es multifactorial. Los mecanismos por los que se explica la susceptibilidad de estos individuos son los siguientes:

- ✓ Microangiopatía.
- ✓ Alteración en el fluido gingival crevicular.
- ✓ Alteraciones en el metabolismo de la colágena.
- ✓ Alteración en la respuesta inmune del huésped.
- ✓ Alteración de la microflora subgingival.
- ✓ Antecedentes hereditarios.(50,54,57)

Los estudios que han evaluado los posibles beneficios que puede obtener el individuo con diabetes al controlar la enfermedad periodontal, han demostrado que la terapia o tratamiento periodontal no beneficia da manera drástica a pacientes diabéticos bien controlados de modo sistémico antes del tratamiento, pero puede ser beneficioso el resultado en los pacientes con diabetes no controlada.(52)

Una explicación a estos cambios es que se tienen evidencias de que los polisacáridos de los microorganismos gramnegativos periodontopatógenos, pueden producir un aumento a la resistencia a la insulina y una consecuente complicación del control de la glucosa en sangre; por lo que al controlar la actividad bacteriana puede en cierta manera restaurar la sensibilidad a la insulina en los enfermos, resultando un mejor control metabólico.(3,4,5,6,11,16,23,34,43).

## CAPÍTULO VII.

### MANIFESTACIONES ORALES DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON PERIODONTITIS

Las manifestaciones orales de los pacientes diabéticos o de condiciones relacionadas con diabetes, dependen del tipo de alteración hiperglucémica diagnosticada, de su adecuado control y de su antigüedad.

Los pacientes de grupos de riesgo no presentarán manifestaciones orales; los que presenten intolerancia a la glucosa, presentarán lesiones iniciales sugestivas, lo que puede significar un diagnóstico temprano mediante observación bucodental.

Las posibles manifestaciones en los pacientes diabéticos bien controlados (cambios en mucosas, sensibilidad infecciosa, alteraciones reparativas y periodontitis) serán menos frecuentes e intensas que en los no controlados por lo que la respuesta al tratamiento bucoperiodontal; de la misma manera la respuesta a la terapia hipoglucemia será mejor, si los estados infecciosos, inflamatorios o ambos de la cavidad oral son controlados.

El concepto anterior es reconocido, dado que el aumento en la severidad de la periodontitis es evidente en el paciente diabético mal controlado y viceversa bajo el principal básico de que la endotoxemia aguda y la producción de citocinas TNF alfa, IL-1beta e IL-6, inducen a resistencia a la insulina; además y como se mencionó en la patogenia de la diabetes mellitus, estos procesos se generan por la interacción de productos finales de glucosilación avanzada (AGES) con sus receptores celulares (RAGES); los AGE se producen por la glucosilación lipoproteína no enzimática (oxidación de lípidos y proteicas), dicho de otra manera, las proteínas expuestas a estados permanentes de hiperglucemia sufren una modificación estructural por un proceso de glucosilación proteica no enzimática transformándose en AGE; estos producen efectos directos manifiestos en

cambios vasculares, celulares y metabólicos entre otros, los cuales se especifican a continuación:

- Atraer monocitos/macrófagos a los focos de inflamación.
- Producen endurecimiento y disminución de la luz de los vasos (microangiopatía) 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 neutrófilos y monocitos.
- Cambio en el metabolismo normal de la colágena aumentando la producción de la matriz proteica extracelular (proteínas fibrilares estructurales como colágena, elastina y glucoproteínas de adhesión como la fibronectina, laminina, tenascina y colágena no fibrilar tipo IV), lo que contribuye al aumento en el grosor de la membrana basal, modulación alternada de la función celular y microangiopatía.
- Proliferación y activación crónica de monocitos/macrófagos que producen radicales libres de oxígeno y citocinas proinflamatorias (mediadores químicos) como el TNF-alfa, IL-6, IL-1beta, esto aunado a lo anterior, agrava el estrés oxidativo celular y la destrucción inflamatoria del tejido por la activación de otras células inflamatorias como linfocitos T y B que en conjunto agravan el daño directo a los tejidos activando osteoclastos, colagenasas, metaloproteinasas (MMP) e hidrolasas, que destruyen el tejido conectivo y el hueso.
- Los monocitos/macrófagos relevan de función a factores esenciales de crecimiento para la reparación de los tejidos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor beta transformante de crecimiento y el factor fibroblástico básico de crecimiento. Todo ello

produce un retraso en la cicatrización de heridas, baja proliferación de células locales y alteraciones en la relación de matriz con las células en los tejidos. (16,20,23,25,26,46,54)

Lo anterior favorece un ambiente proinflamatorio destructivo crónico dando hincapié al estrés oxidativo celular corporal, Que aunado a la microangiopatía, produce daño degenerativo en los diversos órganos y tejidos de los pacientes diabéticos mal controlados.

Dentro de las manifestaciones orales se encuentran:

1. Aliento cetónico.
2. Alteraciones reparativas y regenerativas: Cambios frecuentes en mucosa oral y tejido periodontal, con un marcado retraso de la cicatrización con defectos remanentes y susceptibilidad a infecciones agregadas.
3. Atrofia mucosa: Debido a posibles alteraciones en la velocidad de duplicación celular, la atrofia caracterizada por adelgazamiento y eritema de las mucosas, las vuelve más sensibles a la agresión física, alteraciones sensitivas, las agresiones químicas y microbianas.
4. Riesgo infeccioso: La misma disminución a la duplicación celular provoca cambios en la maduración de la cobertura epitelial, lo que lo hace más sensible a la adherencia microbiana de patógenos.
5. Riesgo de sangrado: casi siempre posquirúrgico; por la mala calidad de la herida (glucosilación de la colágena en sus márgenes con disminución de la solubilidad) y una posible inflamación gingival/periodontal local agregada. Se ocasiona una respuesta fibrinolítica magnificada y sangrado postoperatorio por disolución exagerada de coágulos,



6. Hiposalivación: Las glándulas salivales se distinguen por el alto consumo energético requerido en la producción de saliva, de tal manera que en el no controlado la secreción de la saliva puede disminuir; y si presenta poliuria el paciente agrava aun más la sintomatología. A su vez la ausencia de saliva ocasionará irritación de las mucosas al privarlas del efecto lubricante que ejerce la saliva.
7. Disestesias: Se le llama disestesias a los cambios observados en la sensación normal; éste es ocasionado por el efecto que producen las toxinas de los microorganismos a los tejidos que es una atrofia mucosa, provoca cambios sensitivos caracterizados por dolor o sensación de ardor (pirosis). La angiopatía y la neuropatía en el diabético contribuyen también a cambios sensitivos y táctiles como dolor, hormigueo, entumecimiento y parestesia de regiones orales y faciales; otro cambio también podría ser la disgeusia.
8. Enfermedades periodontales magnificadas: Se da por concentraciones de la placa dentobacteriana, interacción de los AGES y RAGES, cambios vasculares, alteraciones regenerativas y reparativas y el consumo proteico entre otros.
9. Caries e hipoplasia: esto se da por la exposición de los tejidos dentarios haciéndolos vulnerables.

(3, 4, 5, 6, 16, 18, 20, 46,97)

## CAPÍTULO VIII.

### RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A LA INFECCIÓN (INFLAMACIÓN)

#### 8.1 SISTEMA INMUNITARIO:

El sistema inmunitario es el encargado de eliminar los agentes infecciosos y reducir al mínimo los daños causados por los mismos. Lo conforman diversos tipos de células y sustancias químicas mediadoras (figura 1). Existen dos tipos de respuestas inmunitarias y se diferencian por el modo de reconocimiento del patógeno o material extraño para poder tener como fin eliminarlo.

- 1.-Respuesta Inmunitaria Innata.
- 2.-Respuesta Inmunitaria Adaptativa.

**RESPUESTA INMUNITARIA INNATA:** Este tipo de respuesta no se modifica tras la exposición repetida a un determinado agente infeccioso, en otras palabras no tiene memoria hacia los antígenos. Constituye la primera línea de defensa frente la infección. Esta mediada por fagocitos. Estas células no tienen especificidad, cualidad que les permite unirse a una amplia variedad de productos microbianos.

**RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA:** Esta presenta una alta especificidad con respecto a un determinado patógeno, por lo que al tener una repetida exposición al agente infeccioso aumenta la especificidad. Es decir que tiene memoria. En esta respuesta, los linfocitos T activan a los linfocitos B, con la consiguiente producción de anticuerpos que tendrán memoria contra ciertos antígenos de los microorganismos. (5,8)

## 8.2. CÉLULAS PARTICIPANTES EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

Las células principales en la respuesta inmunitaria son los leucocitos en sus diferentes tipos que son los Linfocitos (células T y B) y los fagocitos (macrófagos y monocitos polimorfonucleares). (Figura 1). (56, 66,68)

Resumen: Componentes del sistema inmunitario

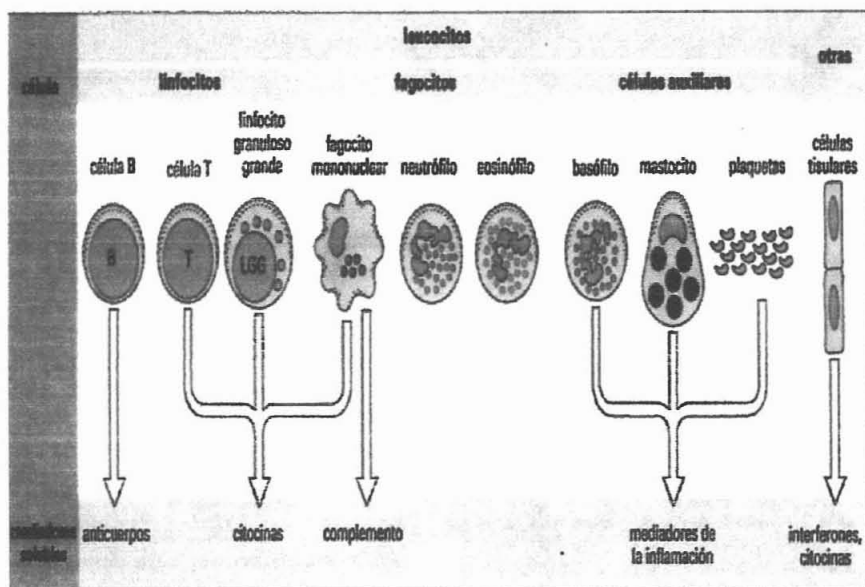


Figura 1:

Figura que demuestra las células que componen al sistema inmunitario, el grupo al cual pertenecen y las diferentes moléculas y mediadores químicos que producen cada una de ellas.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000*. Página 3.

**ANTICUERPO:** Molécula que reconoce y se une específicamente a una molécula diana llamada antígeno. Son grandes glucoproteínas que se encuentran en la sangre y líquidos tisulares.

**ANTÍGENO:** Es toda molécula presente en la superficie de un agente patógeno; toxina producida por el patógeno y que puede ser reconocida específicamente por cualquiera de los elementos del sistema inmunitario adaptativo como son las células B y T.

## 8.2.1 INTERACCIÓN ENTRE LOS LINFOCITOS Y FAGOCITOS

Entre los linfocitos y los fagocitos se establece una serie de interacciones. Los fagocitos ingieren a los antígenos, estos al fagocitar expresan compuestos químicos en su membrana los cuales son presentados a los linfocitos T (presentación de antígeno), estos al reconocerlo liberan citocinas que son factores solubles que estimulan a su vez a los fagocitos, en otras palabras los activan promoviendo así la destrucción de los patógenos ingeridos (figura 2).

Los linfocitos B (células B) permiten a los fagocitos reconocer con mayor eficacia a los agentes patógenos por medio de liberación de anticuerpos que tendrán memoria contra ciertos antígenos. Los linfocitos B codifican receptores en su superficie específicos de un antígeno determinado. Una vez reconocido el antígeno específico, estos linfocitos se multiplican y se diferencian, dando lugar a células plasmáticas que producen moléculas solubles del receptor llamadas ANTICUERPOS (figura 2).

Resumen: Funciones de los linfocitos

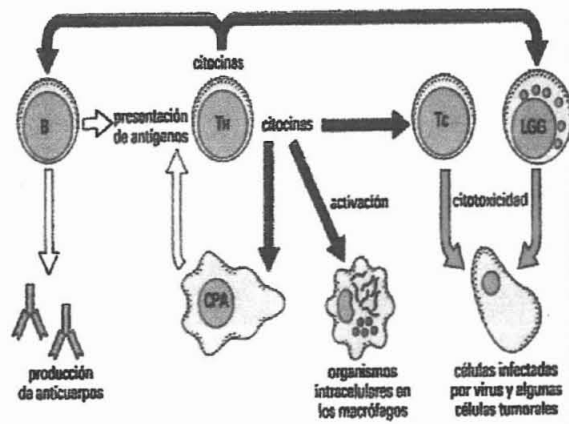


Figura 2:

Los linfocitos se clasifican en Linfocitos B y T. Estos últimos a su vez se subdividen en TH o cooperadores y TC o citotóxicos. La función de éstos es diversa. Los linfocitos B actúan como células presentadoras de antígenos y principalmente como productoras de anticuerpos. Los linfocitos T a su vez actúan como activadoras, productoras de citocinas y las TC como destructoras de células propias infectadas.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000. Página 4.

Los linfocitos T (células T) a su vez tienen tres grupos de células que se interrelacionan. Un grupo de estas células son las que interaccionan con las células B promoviendo su multiplicación, diferenciación y la síntesis de anticuerpos. Otro grupo interacciona con los fagocitos polimorfonucleares, ayudando a destruir los patógenos intracelulares. Estos dos grupos de linfocitos son llamados células T COLABORADORAS (TH). El tercer grupo se encarga de destruir las células del huésped infectado por virus u otros antígenos intracelulares, éste proceso se llama CITOTOXICIDAD por lo que se llaman células T CITOTOXICAS.

En cualquiera de estos dos casos para que las células T se activen necesitan reconocer el antígeno y esto sólo puede ocurrir por medio de las células CPA (células presentadoras de antígeno), para ello utilizan un receptor específico dado TCR (Receptor de antígeno de células T)

relacionada tanto en función como en estructura con los anticuerpos de superficie de las células B.

Las células T ejercen su papel también por medio de la liberación de proteínas solubles llamadas CITOCINAS que son encargadas de la transmisión de señales a otras células o interacción directa con otras células.

Linfocitos NK (Natural Killer): Son linfocitos especializados en la destrucción de patógenos previamente recubiertos con anticuerpos específicos.

**CÉLULAS AUXILIARES:** Son células mediadoras de la inflamación, su función consiste en atraer leucocitos y a los mediadores solubles de la inmunidad hacia la cercanía del punto de infección. Estas son: **BASOFILOS, MASTOCITOS Y PLAQUETAS.** (58)

**BASÓFILOS Y MASTOCITOS:** Estas células están repletas de gránulos que contienen mediadores que promueven la inflamación en los tejidos circundantes. Los mediadores los liberan al recibir una señal determinada. También son capaces de sintetizar y secretar ciertos mediadores que controlan el curso de la respuesta inflamatoria.

**PLAQUETAS:** También pueden secretar mediadores de la inflamación cuando son activadas en el proceso de TROMBOGENESIS o en presencia de complejos antígeno-anticuerpo.

**MEDIADORES SOLUBLES:** Son producidos por los linfocitos y son los anticuerpos y las citocinas. La concentración sérica de algunas de estas proteínas aumenta rápidamente en el curso de las infecciones, por lo que se denominan proteínas de fase aguda. Una de ellas es la **PROTEINA C REACTIVA (PCR)** con capacidad de unirse a la proteína C de los

neumococos. Esta unión se llama OPSONIZACIÓN, la cual facilita la ingestión de las bacterias por parte de los fagocitos. (5,8)

## PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO

Son mediadores de los fagocitos; controlan la inflamación e interacción con los anticuerpos en el proceso de defensa inmunitaria. El sistema de complemento consta de unas 20 proteínas séricas cuya función es controlar la inflamación; los distintos componentes interactúan entre sí y con otros elementos del sistema inmunitario. La activación del complemento es una reacción en cascada, en la que cada uno de los componentes actúa secuencialmente sobre el siguiente, de una forma parecida a la que actúa el sistema de coagulación de la sangre. Una vez activado el complemento, ya sea por la vía clásica o por la alternativa, se liberan péptidos capaces de ejercer las siguientes reacciones:

- OPSONIZACIÓN DE MICROORGANISMOS: para facilitar su captación y destrucción intracelular por parte de los fagocitos. (68)
- QUIMIOTAXIS: Atracción de los fagocitos hacia los lugares de infección (68)
- AUMENTO del flujo sanguíneo hacia el lugar en donde se ha producido la activación y aumento de la permeabilidad capilar frente a las moléculas plasmáticas.
- LIBERACIÓN de más mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos. (68)

**CITOCINAS:** Su misión es la de transmitir señales entre células en el curso de una respuesta inmunitaria; están formadas por proteínas o péptidos y algunas llevan adosados azúcares (glucoproteínas). Se pueden clasificar en distintos grupos y las que sintetizan los linfocitos se denominan linfocinas, en el cuadro 1 se muestran las mejor estudiadas hasta el momento. (8, 28, 31, 59, 60, 61, 62, 63)

Las principales clases de citocinas son:

**INTERFERONES (IFN):** Importantes para evitar la diseminación de ciertas infecciones víricas (IFN alfa e IFN beta), producidas por la propia célula infectada. Los interferones inducen resistencia frente a los virus en las células de los tejidos no infectados; se producen en las fases iniciales de la infección constituyendo la primera línea de defensa a los virus.

**INTERLEUCINAS (IL):** grupo extenso de citocinas (desde IL -1 a IL -17), producidas por las células T, algunos fagocitos morfonucleares y células titulares, su función es inducir la multiplicación y diferenciación de otras células y permitir que estas realicen diversas funciones. Las interleucinas actúan sobre un tipo de células en concreto. (8, 64, 67, 68, 70)

**FACTORES ESTIMULADORES DE LAS COLONIAS (CSF):** Intervienen en la multiplicación y diferenciación de las células madre de la médula ósea y de los precursores de los leucocitos sanguíneos. Algunos CSF también promueven procesos de diferenciación posterior una vez que las células han abandonado la médula ósea.



OTRAS CITOCINAS: Entre éstas se encuentran los FACTORES DE NECROSIS TUMORAL (TNF alfa y TNF beta); también el FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR (TGF-beta), son importantes en las reacciones inflamatorias citotóxicas. (5, 8, 72, 74, 77, 78, 79,80)

ANTICUERPOS (Ab): Los anticuerpos se unen específicamente a los antígenos y a continuación actúan como mediadores de otros efectos secundarios. Los anticuerpos se denominan como INMUNOGLOBULINAS (Ig), son moléculas séricas producidas por los linfocitos B. La región por la que se unen al antígeno es propia de cada uno de ellos, cada anticuerpo se puede unir de forma específica a un único antígeno. El anticuerpo se une al antígeno por la región Fab, pero otras regiones interaccionan con diversos elementos del sistema inmunitario (figura 3).

Los anticuerpos actúan como adaptadores dotados de una versatilidad, siendo capaces de conjuntar varios elementos del sistema inmunitario con objeto de reconocer a agentes patógenos específicos y a sus productos. La región que interacciona con las células del sistema inmunitario se denomina región Fc. (figura 3).

Se dice que el anticuerpo se comporta como una opsonina. Los fagocitos pueden reconocer de manera más fácil partículas opsonizadas por el complemento activado (C3b) o por anticuerpos, pero la fagocitosis es especialmente eficaz cuando están presentes ambos tipos de molécula.

### Resumen: El anticuerpo: un adaptador versátil

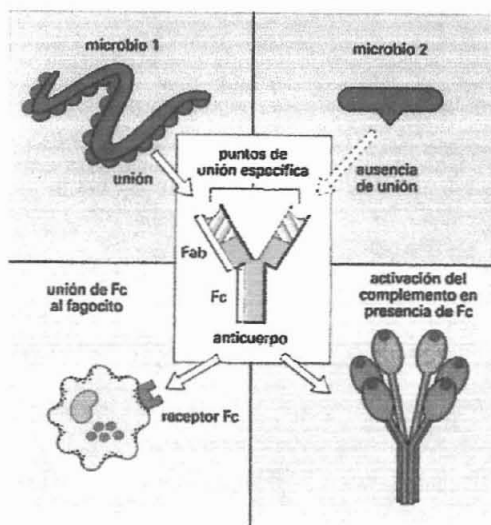


Figura 3:

Estructura básica de los anticuerpos. Los anticuerpos que son producidos por los linfocitos B gracias a la activación de estos últimos por las células TH, son moléculas que actúan de diversas maneras, facilitando así el reconocimiento de antígenos y agentes microbianos extraños. Su estructura consta de una zona Fc que se une a los receptores Fc de las células del huésped (propias) o al complemento; y una región Fab que se une a estructuras de membrana microbianas específicas con lo que se facilita la fagocitosis (al actuar como opsonina) o mediante el complemento causar daño directo.

**ANTÍGENO:** La región donde se une el anticuerpo al antígeno se llama **EPITOPO**. Los antígenos inician e impulsan todas las respuestas inmunitarias adaptativas; una vez que el antígeno desaparece, la respuesta inmunitaria se interrumpe. (5,8)

### 8.3 MECANISMOS INICIALES DE LA INFLAMACIÓN

Los primeros mecanismos que se producen ante una lesión o infección tisular, son los producidos por células locales del sitio afectado y los propios gérmenes invasores. Estos mecanismos son la liberación de endotoxinas, otros antígenos bacterianos, las citocinas y por otra parte la fagocitosis. Esto a su vez da lugar a una serie de acontecimientos que facilitan a las células del sistema inmune llegar al lugar dañado y así lograr detener los efectos destructivos. Como consecuencia de estos sucesos se establece una lucha del sistema inmunitario contra los agentes infecciosos y el daño tisular, su fin la reparación y del efecto local producido por la inflamación. (8, 75,77)

## CAPÍTULO IX.

### REACCIONES INMUNITARIAS MEDIADAS POR CÉLULAS

Son las reacciones y respuesta del sistema inmunitario frente a organismos microbacterianos o virales, células tumorales y daño tisular, en la que los anticuerpos desempeñan un papel secundario. La liberación de citocinas es el factor que determina y regula en forma positiva o negativa ésta respuesta celular. Sin embargo no es posible estudiar las respuestas mediadas por células y las mediadas por anticuerpos de forma totalmente independiente, ya que las células participan en la iniciación de la respuesta de anticuerpos, y estos a su vez constituyen un nexo imprescindible en algunas reacciones mediadas por células. En resumen, la respuesta inmune coordinada se basa en la comunicación entre los diversos leucocitos implicados en esta y entre estos leucocitos, células titulares y las citocinas.

#### 9.1 CITOCINAS

Son proteínas mensajeras, mediadores solubles de la comunicación intercelular, que forman junto con las hormonas y neurotransmisores, un sistema de lenguaje químico, que regula el desarrollo, la reparación tisular y las respuestas inmunes de los organismos multicelulares. Las citocinas proporcionan, de forma paralela señales producidas por contacto célula-célula o célula-antígeno derivando así una red que controla las respuestas inmunes innatas y específicas, incluidas la inflamación, defensas frente a la infección bacteriana y/o viral, la proliferación de clones de células T y B específicos y la regulación de sus funciones. (8, 28,31,61,63,67,70,72,77,79,80,81)

Desde el punto de vista químico las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que suelen actuar en forma *autocrina* (sobre la misma célula productora) o en forma *paracrina* (sobre células cercanas). La formación de estas moléculas potentes suele ser transitoria y se regula de forma estrecha, por supuesto dependiendo del factor desencadenante y los mecanismos implicados para su control. En la actualidad se han descubierto más de 100 citocinas, en las cuales se encuentran las interleucinas (IL-1—IL-18 ), los interferones (INF), los factores estimuladores de colonias (CS-F), el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento y las quimiocinas (citocinas quimiotácticas). Todas estas moléculas "citocinas", se unen a receptores específicos de la membrana celular desencadenando una serie de respuestas implicadas en la inducción, ampliación o inhibición de una serie de genes a nivel nuclear, logrando así sus funciones, las cuales son únicas de una citosina en particular o compartidas por varias de ellas. Estas moléculas no se producen ni actúan en solitario, al contrario para que estas puedan ejercer sus funciones se necesita la cooperación coordinada de muchas de ellas en determinados procesos inmunológicos. (8, 28, 78,81)

## 9.2 RECEPTORES CELULARES Y CITOCINAS

Estructuralmente todos los receptores para las citocinas tienen características distintas aunque algunos presentan similitudes o comparten estructuras químicas iguales. En general estos receptores se clasifican en tres superfamilias, que son comunes para determinadas citocinas.

1) La superfamilia de receptores de citocinas propiamente. Específicos para ciertas citocinas como la IL-2 a IL- 9, IL-12, también para prolactina y hormona del crecimiento, en este caso fuera de nuestro interés.

2) La superfamilia de los receptores para inmunoglobulinas que comparten esta función para ciertas citocinas como INF, IL-1 CSF-M e inmunoglobulinas propiamente.

3) La superfamilia de receptores para el TNF, células B y otras de menor interés.

La mayor parte de los receptores de las citocinas son glucoproteínas de membrana con un único dominio transmembrana, es decir, de sólo una estructura molecular. Sin embargo este receptor funcional comprende en general 2 o más subunidades que son únicos para una citocina (subunidad privada) o compartidos para varias de ellas (subunidades públicas), ya sea relacionadas o no. (Figura 4). Las funciones comunes entre muchas citocinas se pueden explicar al menos en parte, por la existencia de subunidades públicas en el receptor, es por esto que muchas citocinas actúan ocasionando el mismo efecto. Por otra parte cada citocina desarrolla una función única en ciertos tipos celulares, que se puede explicar por la expresión de las subunidades privadas del receptor. (8, 72,74)

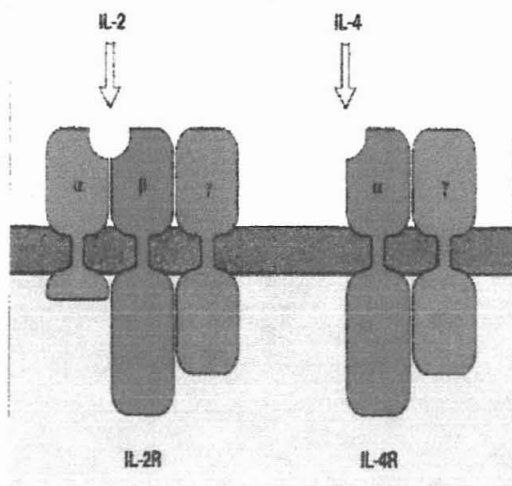


FIGURA 4:

Se muestra la estructura básica de los receptores para las citocinas a nivel de la membrana celular que es en donde ejercen su acción. Aquí se observa como el receptor es una molécula que esta constituida por 2 o más subunidades, cada una de estas puede ser única para cada citocina "receptores privados" o puede ser compartida para varias de ellas "receptores públicos".

Para las quimiocinas la situación es similar, se unen a receptores especiales denominados glucoproteínas, con siete dominios transmembrana en su estructura. Pocos de estos receptores son específicos para una sola quimiocina, siendo mas frecuente que varias compartan receptor.

**9.3 ACCIÓN DE LAS CITOCINAS:** El primer paso en la comunicación por citocinas es la unión de ésta con el receptor específico, gracias a la agregación de los diversos componentes del receptor inducida por ligandos. Las regiones citoplásmáticas de las subunidades del receptor, interactúan para iniciar una cascada de señales. Primero la activación de los receptores de las citocinas inducen cambios químicos en la estructura del receptor (la dimerización o polimerización y así la fosforilación de la tirosina) logrando así la activación de enzimas citoplásmáticas llamadas cinasas, con esto la citocina actúa como mediador en la agregación concomitante del receptor y de las cinasas. Posteriormente estas cinasas a su vez estimulan mediante mensajes químicos, varias proteínas de comunicación intracelular como las transductoras de señales y las activadoras de la transcripción llamadas STAT, los dímeros de STAT, se translocan al interior del núcleo, donde se unen directamente al DNA en donde estimulan la producción de ciertas sustancias (inmunoglobulinas, histamina, leucotrienos, otras citocinas, etc.) que se liberaran de la célula en respuesta a la unión de la citocina (figura 5).

En el caso del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), no se utilizan las vías de las cinasas y proteínas de comunicación, sino que activan otras moléculas relacionadas con las cinasas (MAP) que se dirigen al interior del núcleo celular, estimulando así los factores de transcripción en determinada célula. (8,28,31,60,63,67,70,74,77,79,80,81)

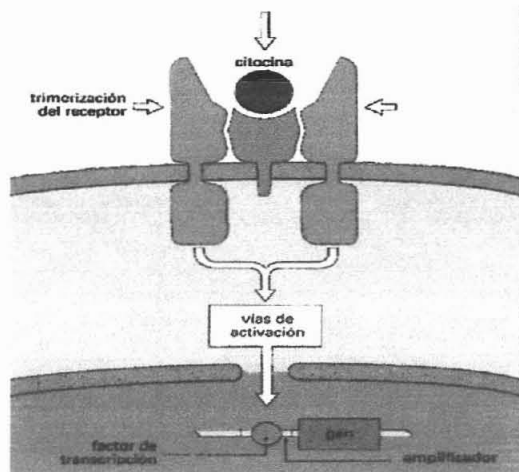


Figura 5:

Aquí se muestra la forma en la que actúan las citocinas. Sobre receptores específicos, en los cuales a través de cambios químicos en la membrana celular se activan moléculas llamadas cinasas que estimulan directamente la síntesis a nivel nuclear de mediadores inmunológicos y receptores que se expresan más tarde a nivel de la membrana celular, modulando así la respuesta inmunitaria.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 123.

Finalmente, además de las moléculas producidas por células inmunitarias en respuesta a la unión de citocinas a dicha célula, también se activan mecanismos en la propia célula que regula en forma positiva o negativa el proceso inflamatorio (el movimiento de la célula, la movilización de segundos mensajeros intracelulares, la reorganización del cito-esqueleto, la formación de adherencias focales, la unión y desunión y la extensión y retracción de pseudópodos que consiguen una migración direccional, etc.) y así la reacción inmunitaria ante una infección o lesión sea óptima.

#### 9.4 PAPEL DE LAS CÉLULAS TH EN LA EXPRESIÓN DE

**CITOCINAS:** Las células TCD4 (cooperadoras) presentan dos perfiles distintos de producción de citocinas: TH 1 y TH 2. Estos perfiles determinan el tipo de respuesta básica mediada por este tipo celular. Las citocinas típicas producidas por TH 1 son; IFN gama, TNF beta e IL-2. Este grupo de citocinas activan reacciones citotóxicas, inflamatorias y de hipersensibilidad retardada.

Este tipo celular está implicado en las reacciones inmunitarias mediadas por células.

Por el contrario las células TH 2 producen IL- 4, 5, 6, 9, 10 e IL-13 y estimulan la producción de anticuerpos, en especial de IgE. Estas citocinas se asocian con la regulación de las respuestas alérgicas y anticuerpos (figura 6).

Las citocinas de TH 1 inhiben las acciones de TH 2 y al contrario por lo que se dice que la respuesta inmune suele ser TH 1 o TH 2. (8,67)

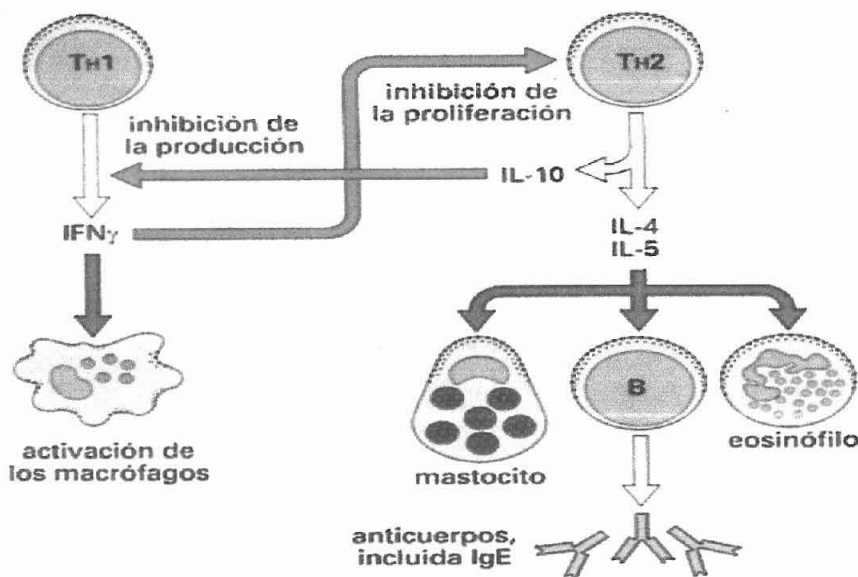


Figura 6:

La respuesta inmunitaria de acuerdo al tipo de célula T activada puede ser TH 1 o TH 2. De hecho la linfocinas producidas por estas células activan las diferentes vías efectoras. Las células TH 1 libera principalmente interferón gama (IFN gama) que dirige la respuesta inmune hacia la activación de macrófagos y la fagocitosis. Las células TH 2 liberan principalmente IL-4, IL-5 e IL-10 que al mismo tiempo que inhibe la respuesta de tipo TH 1, dirige la reacción inmunitaria a la estimulación de células B y anticuerpos que se relacionan con los procesos alérgicos.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000 página 125



La elección de una respuesta inmune TH 1 o TH 2 resulta fundamental para que la inmunidad sea eficaz. Esto depende de diversos factores como:

- El perfil de citocinas y el equilibrio de las citocinas producidas ante un antígeno.
- Dosis del antígeno.
- Células presentadoras del antígeno y las citocinas que producen.
- Dotación genética del huésped.
- Dotación de las moléculas y hormonas coestimuladoras presentes en el ambiente local.

## 9.5 MECANISMOS DE DEFENSA NO DEPENDIENTES DE CÉLULAS T

**FAGOCITOSIS:** En gran parte, la reacción defensiva inicial frente a los microorganismos depende del reconocimiento de componentes microbianos habituales por receptores no relacionados con los específicos para antígenos presentes en las células B y T. Existen numerosos componentes microbianos (antígenos), que ejercen un efecto quimiotáctico sobre los fagocitos y hacen que se desplacen hacia el sitio de infección (figura 7). Para citar algunos, podemos mencionar las endotoxinas, péptidos, y otras proteínas bacterianas.

La fagocitosis, son los mecanismos por los cuales las células fagocitarias (macrófagos), hacen posible la ingestión a su interior de antígenos bacterianos y microorganismos para su destrucción como primera línea de defensa inmunitaria. (8,68)

Para que esto sea posible, estos fagocitos expresan receptores en su membrana celular, los cuales se unirán a fragmentos bacterianos compatibles

con éstos. Este proceso puede ser facilitado por la acción de la vía alterna del complemento (C3b que se une al receptor específico CR3 de algunos microorganismos) o por anticuerpos igualmente específicos para ciertos gérmenes, que los opzonizan, iniciando el proceso de unión y captura (figura 4).

Posteriormente mediante la prolongación de la membrana celular y citoplasma de las células fagocíticas, se forman pseudópodos ("brazos") capaces de envolver completamente al antígeno o microorganismo en una cápsula (FAGOSOMA) a punto de ingerirse. Ya en el interior del fagocito, se activan una serie de mecanismos químicos que son capaces de destruir y consumir literalmente al germen fagocitado. En términos generales, ésto se logra a través de sustancias dependientes de oxígeno (peroxidasas), proteínas catiónicas (proteasas), lisosimas, hidrolasas y otras enzimas líticas (figura 7). (Estos mecanismos se revisarán a fondo al explicar como la periodontitis infecciosa, da lugar a la inflamación crónica). Finalmente las moléculas parcialmente degradadas, son transportadas al retículo endoplásmico en donde se asocian a moléculas CPH clase I, complejo que se dirige y alcanza la superficie celular de la célula fagocítica que al expresar este complejo se transforma en Célula Presentadora del Antígeno, con la posterior activación de otros mecanismos inmunitarios (dependientes de células T) con el fin de evitar la progresión de la infección y/o destrucción tisular y que se logre tener memoria inmunitaria a posteriores infecciones por los mismos agentes causantes. (8, 67, 68,70)

Sin embargo, no hay que olvidar y dejar de mencionar, que a pesar de todos estos mecanismos tan complejos que normalmente son capaces de eliminar un sin número de microorganismos y antígenos ajenos al cuerpo, muchos gérmenes logran eludir la respuesta inmunitaria inicial y la mediada por células, por lo cual se logra establecer infección que conlleva al daño tisular crónico y en ocasiones a algunas complicaciones.

## Funciones independientes de células T: I: fagocitosis

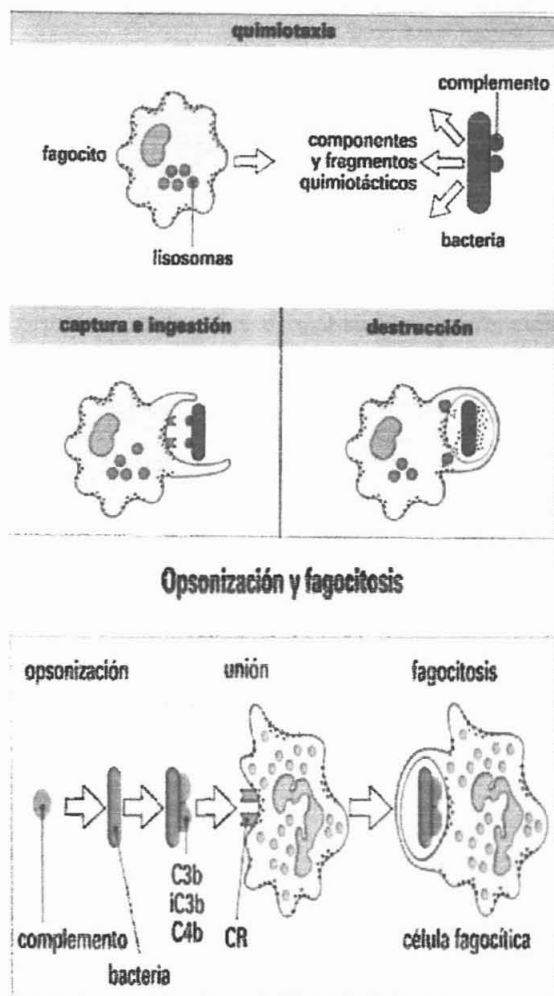


Figura 7:

La fagocitosis es una parte esencial como primera línea de defensa inmunitaria ya que gracias a este proceso se puede llevar a cabo el reconocimiento del antígeno para su posterior presentación a las células T y así activarlas. Algunos fragmentos y moléculas bacterianas tienen potencial quimiotáctico, con lo que atraen a macrófagos. Estos a través de receptores específicos para antígenos bacterianos, se unen al agente patógeno, mecanismo que es facilitado por moléculas del complemento como C3b y anticuerpos (opsonización); posteriormente el fagocito envuelve al intruso invasor y lo lleva a su interior para la posterior degradación por medio de enzimas digestivas intracelulares que están preparadas en vesículas citoplasmáticas (lisosomas). Finalmente se expresan péptidos producto de la degradación en la membrana del fagocito, por lo que este pasa a ser una Célula Presentadora del Antígeno.

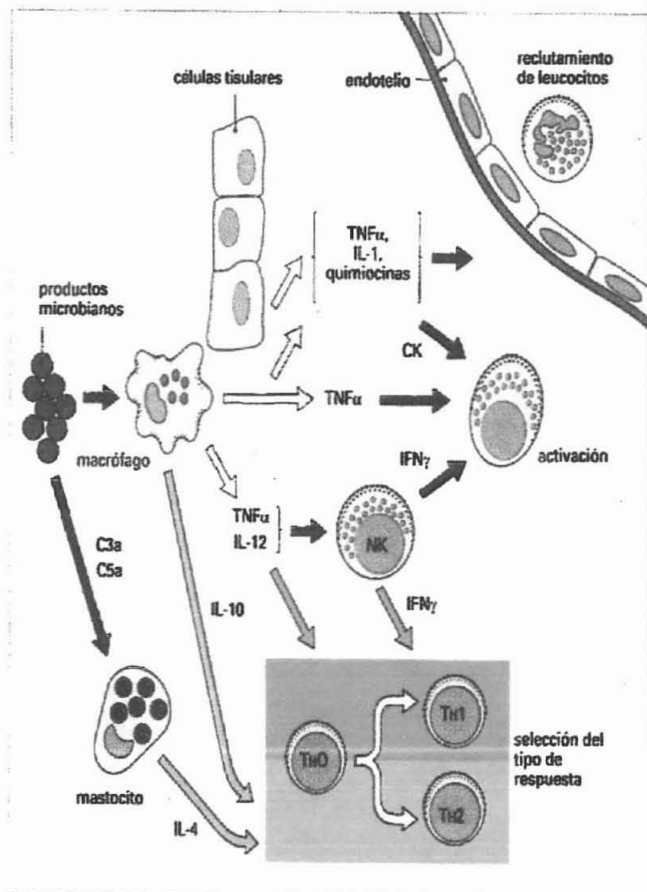
Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 53.

Por otra parte, al momento de llevarse a cabo la fagocitosis, el macrófago (célula fagocítica) libera al mismo tiempo citocinas, mecanismo que resulta vital en las primeras fases de la respuesta inmunitaria, ya que gracias a estas el cuerpo prepara mecanismos que mediarán el tipo de respuesta inmune y su intensidad. Al parecer todos los organismos invasores poseen moléculas (endotoxinas y lipopolisacáridos) capaces de desencadenar este tipo de reacciones.

Entre las citocinas liberadas por los macrófagos en respuesta a los componentes bacterianos, se encuentran el TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-12 (interlucina 12) que poseen una importancia especial (figura 8) ya que se liberan en la fase precoz y tienen tres funciones esenciales:

1. Envían señales a las células endoteliales para que empiecen a reclutar leucocitos.
2. Activan los fagocitos titulares para asegurar la resistencia innata mientras se desarrolla la respuesta mediada por células T.
3. Envían algunas de las señales que determinaran el tipo de respuesta de las células T (TH1 o TH2). (8,67,68)

**Papel de las citocinas en las fases iniciales de la respuesta inmunitaria**



**Figura 8:**

La liberación de citocinas como el TNF alfa y la IL-1, por los macrófagos y células tisulares resultan esenciales en la fase inicial de la respuesta inmunitaria, ya que su acción sobre las células endoteliales hace que se recluten leucocitos. Se necesitan las citocinas tanto para la migración leucocitaria como para la activación de las células atraídas. Estas citocinas hacen que se liberen otras citocinas de la misma o de otra célula productora. Por último se favorece la producción de células TH 1 y TH 2.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 126.

Como anteriormente se mencionó, las citocinas permiten que se expresen las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales, con esto se logra que los leucocitos se adhieran de una forma laxa en estas y así comienzan a rodar sobre este endotelio, mecanismo que a su vez libera otras citocinas que inducen mecanismos paralelos de activación celular (migración celular). Las

quimiocinas liberadas por las células tisulares y unidas a la superficie endotelial determinan la activación de leucocitos con la posterior activación de integrinas, que hacen que cese el movimiento y la adherencia leucocitaria. Después los leucocitos migran hacia el tejido atravesando al endotelio, finalmente llegan al sitio afectado en donde juegan un papel importante en la eliminación de los gérmenes (figura 9).

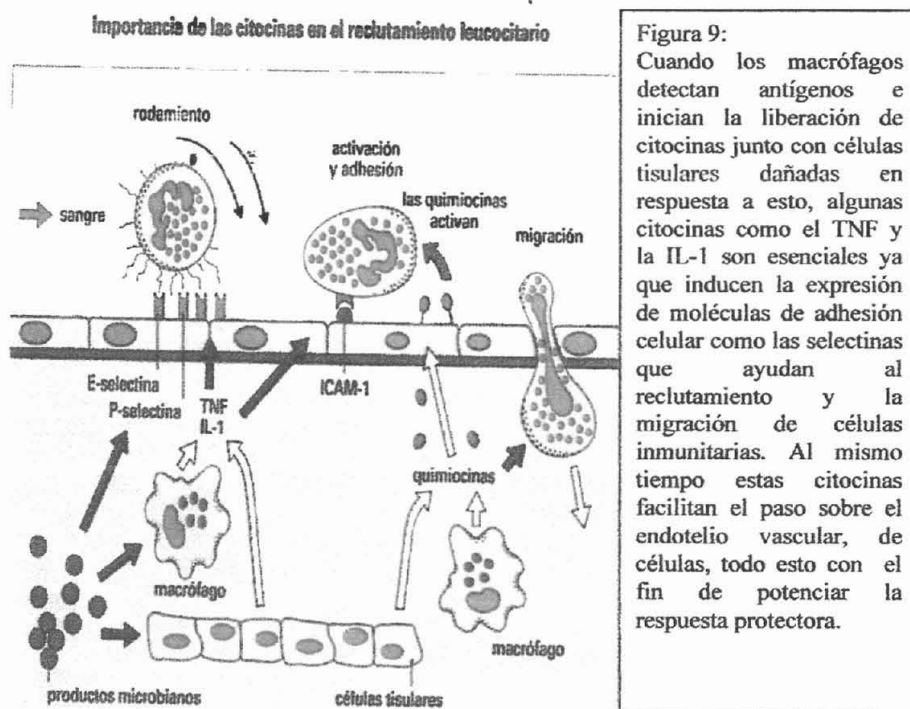


Figura 9: Cuando los macrófagos detectan antígenos e inician la liberación de citocinas junto con células tisulares dañadas en respuesta a esto, algunas citocinas como el TNF y la IL-1 son esenciales ya que inducen la expresión de moléculas de adhesión celular como las selectinas que ayudan al reclutamiento y la migración de células inmunitarias. Al mismo tiempo estas citocinas facilitan el paso sobre el endotelio vascular, de células, todo esto con el fin de potenciar la respuesta protectora.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 127.

Las citocinas que se liberan en las primeras fases de la infección determinan en gran parte la naturaleza de la respuesta inmunitaria subsiguiente. Otro factor importante es el tipo de respuesta de células TH (TH1 o TH2) ya que como se había mencionado en ambas se producen diferentes tipos de citocinas. Al final de todos estos mecanismos se estimula una clase de células T llamadas supresoras que regulan en forma negativa a la respuesta inmunitaria, es decir la inhiben. (8, 27, 28, 63, 66, 67,68)

Cuando el sistema inmunitario se enfrenta a un organismo invasor, tiene que tomar una decisión y aun más importante debe de seleccionar los mecanismos efectores más adecuados para combatir esa infección concreta. Los tres patrones de respuesta más importantes que se pueden dar ante un estímulo antigénico son los siguientes:

1. Citotoxicidad mediada por células CD8 (Tc) o linfocitos grandes granulados, en donde principalmente se puede dar una destrucción exagerada de tejido dañado y sano circundante al sitio afectado.
2. Fagocitosis con la consiguiente presentación del antígeno, respuesta por células TC4 o cooperadoras y finalmente activación de macrófagos y una respuesta inflamatoria más regulada.
3. Inmunidad mediada por anticuerpos por activación principal de células B.

Esta decisión es importante ya que la activación de mecanismos efectores inadecuados, en lugar de ejercer un efecto protector frente a los patógenos, puede provocar una mayor susceptibilidad frente al mismo. Y esto depende de muchos factores tanto intrínsecos, es decir propios de cada individuo (alimentación, edad, constitución, alguna enfermedad crónica o degenerativa, etc.) como de extrínsecos que son normalmente ambientales y ocupacionales

siendo éstos ajenos al individuo (ambiente que rodea, profesión, estrés, actividades físicas, etc.).

En cuanto a la citotoxicidad mediada por células, que es un punto que no se ha tocado, cabe señalar que constituye un mecanismo de defensa fundamentalmente a patógenos intracelulares, incluidos los virus, algunas bacterias y parásitos. Esta actividad citotóxica la pueden realizar diversas células, principalmente las células TCD8 y las células NK (asesinas naturales). Las células T citotóxicas reconocen antígenos específicos (ej: péptidos virales) presentados por moléculas CPH clase I. La función de hecho de este tipo de células Tc es el de eliminar células infectadas por virus. Como casi todas las células nucleadas de el sistema inmune expresan moléculas CPH clase I, cuando se infectan por un virus pueden presentar el antígeno a las células Tc (CD8), induciendo citotoxicidad.

Por su parte las células NK reconocen células que no expresan CPH de clase I. Estas utilizan varios receptores específicos para reconocer a sus diana, principalmente anticuerpos, proceso llamado citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC).

Estos dos grupos celulares (Tc CD8 Y NK) funcionan como brazos complementarios del sistema inmunitario para controlar infecciones principalmente del tipo viral. La manera en que provocan el daño celular es mediante la liberación de gránulos provenientes del interior de la misma célula. Estos gránulos contienen enzimas como las perforinas, serinas y granzimas que actúan dañando y destruyendo directamente la superficie de la célula diana. La liberación de estos gránulos es un mecanismo dependiente de calcio (Figura 10). (8, 23, 27, 28, 63, 66,67)



### Mecanismos de destrucción mediados por gránulos

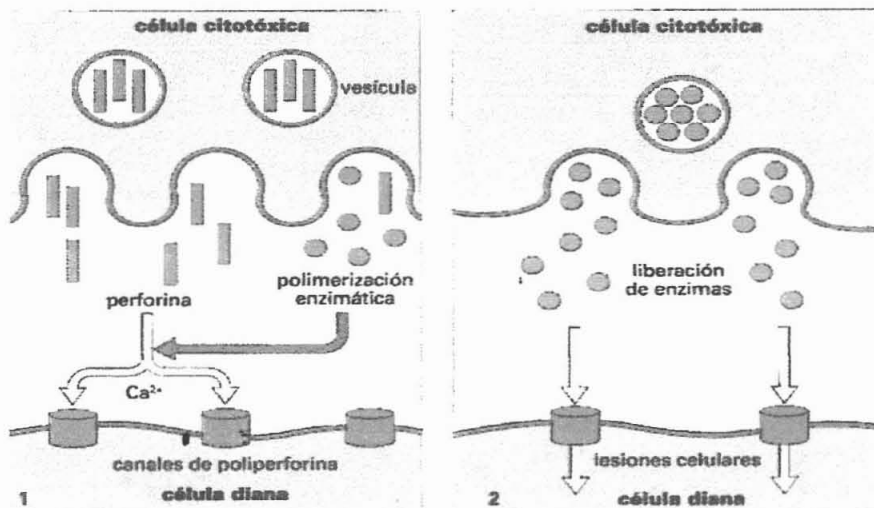


Figura 10: En este esquema se muestra como las células citotóxicas (TCD 8 y NK) pueden causar daño en sus células diana (gérmenes infectantes o células propias del huésped dañadas e infectadas). Esto lo logran mediante la liberación de gránulos que poseen en su interior, que están constituidos por enzimas líticas como las perforinas, serina y granzimas que ejercen su acción gracias a canales que producen en presencia del ion calcio.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 130.

Es importante señalar que en estudios recientes se ha visto que algunas citocinas liberadas durante el proceso de citotoxicidad, desempeñan un papel importante al incrementar el daño celular en este mecanismo, de hecho se ha demostrado que éstas pueden ser directamente citotóxicas a la larga, principalmente el TNF alfa (Factor de Necrosis Tumoral alfa). Y como en ambas células (Tc y NK) se liberan de los mismos gránulos concentraciones importantes de TNF alfa, el efecto citotóxico de esta citocina es evidente. Además esta citocina promueve la apoptosis (autodestrucción celular) ya sea en células infectadas o sanas.

## 9.6 PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS EN LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

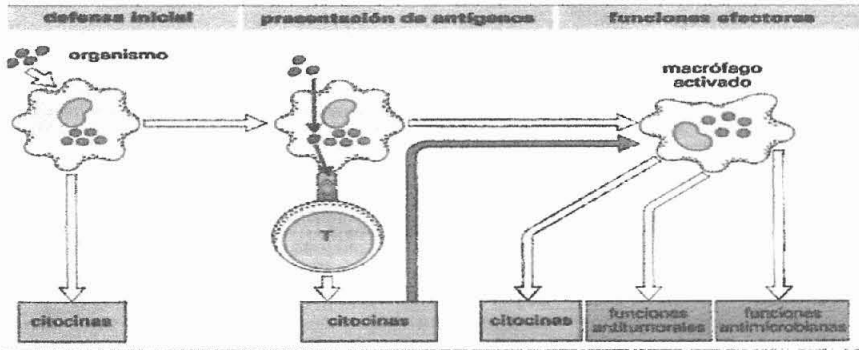
Ya se ha explicado que el sistema inmune no actúa en forma individual o un mecanismo tras de otro, sino que actúan de forma paralela diversos mecanismos que la hacen óptima y capaz de contrarrestar los efectos patógenos de muchos microorganismos en cualquier nivel. Parte importante de la respuesta inmunitaria se debe a la acción de las células fagocíticas llamadas Macrófagos. Estos desempeñan varios mecanismos de iniciación, activación y regulación del sistema inmunológico que sin ellos sería imposible que se dieran.

En primer lugar, como se ha señalado antes, los macrófagos constituyen un mecanismo de protección de acción rápida, que puede actuar antes de que se haya producido la amplificación de la respuesta inmunitaria mediada por células T, esto lo logra gracias a la fagocitosis y la inducción de la apoptosis en las células diana.

Después de este mecanismo si el daño tisular y el proceso infeccioso son importantes, enseguida los macrófagos intervienen en las primeras fases de activación de las células T, procesando y presentando antígenos durante la fagocitosis. Finalmente, tras ser activados por las propias células T, participan en la fase efectora de las respuestas mediadas por células, en donde se comportan como células inflamatorias, antitumorales y antimicrobianas.

Todos estos mecanismos de los monocitos (macrófagos), se pueden realizar gracias a la acción de sustancias mediadoras liberadas por el mismo macrófago o por otras células que participan en la respuesta inmunitaria frente a una lesión e infección tisular, las "citocinas". De igual forma los mecanismos pueden ser potenciados o inhibidos por medio y en respuesta a estas citocinas (figuras 11 y 12). (8, 56, 66, 68, 23, 28,63)

### El papel central de los macrófagos en el sistema inmunitario



### El papel central de los macrófagos en la inmunidad y la inflamación

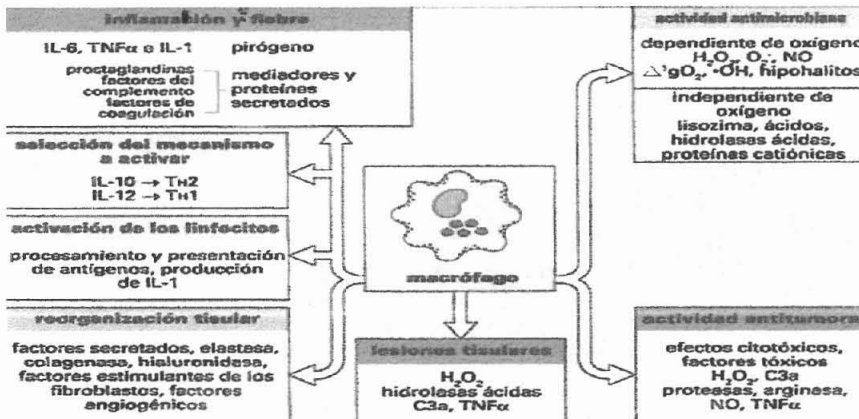


Figura 11 y 12:

El papel de los macrófagos es muy importante en la respuesta inmunitaria, ya que desempeñan diversas funciones moduladoras para la misma. Actúan en la defensa inicial por medio de la fagocitosis, son las células presentadoras del antígeno y activadoras de células T, liberan citocinas que actúan como mediadores químicos y transmisores de señales en el proceso inflamatorio, tienen actividad antitumoral por medio de sus efectos citotóxicos y por la liberación del TNF alfa y tienen actividad antimicrobiana gracias a la acción de enzimas catiónicas y sustancias dependientes de oxígeno que conlleva al estallido respiratorio y la vía del óxido nítrico.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000 página 132.

(moléculas bacterianas), se produce en varias fases y requiere una secuencia de estímulos propiciados por las mismas citocinas, las endotoxinas, mediadores diversos y reguladores de la inflamación. En algunos casos se necesita más de una señal para desarrollar una función concreta. Como en la formación del Oxido Nítrico (NO), tóxico para bacterias y células tumorales. En cuanto a la regulación negativa de los macrófagos, es decir su inactivación, intervienen también ciertas citocinas como la prostaglandina E y la IL-4.

En algunas ocasiones las respuestas inmunológicas mediadas por células, no consiguen erradicar un organismo infeccioso; ya sea por que el microorganismo es muy grande, o es capaz de evadir al sistema inmune. Esto provoca que las células T sigan liberando y acumulando citocinas con la consiguiente progresión del proceso inflamatorio que se vuelve crónico y perjudicial para el tejido afectado, o se progresa a la formación de granulomas. Durante la inflamación crónica, la respuesta mediada por células puede ir dirigida frente a autoantígenos u organismos comensales, provocando además de la inflamación, la destrucción del tejido sano. Como sucede en los islotes de Langerhans pancreáticos y la periodontitis.

Los mecanismos involucrados en la respuesta autoinmunitaria son complejos, pero aun más los mecanismos que inducen la autotolerancia que impiden las reacciones frente a lo propio. Existen células T y B autorreactivas que normalmente no se encuentran activadas, porque el antígeno propio sólo es presentado en bajas concentraciones por las células presentadoras del antígeno especializadas (macrófagos), o son presentadas por células de este tipo no específicas (células beta de los islotes pancreáticos) o simplemente existe baja afinidad con el. Sin embargo la infección con un microbio que porte antígenos capaces de dar lugar a reacciones cruzadas con los epítomos comunes que son las partes del antígeno que contactan con el sitio de unión antigénica del anticuerpo o del receptor de las células T, inducirá

la presencia de una cantidad suficiente de péptidos procesados en las células presentadoras del antígeno como para activar las células T autorreactivas vírgenes. Una vez activadas, estas células T son capaces de reconocer los epítomos propios en las células presentadoras del antígeno no específicas (aquellas que aunque presentan antígenos no lo hacen por medio de la fagocitosis, por lo cual no pueden activar las células T) y reaccionar con el ya que no son necesarias otras señales coestimulantes y la avides se hace mayor. Los antígenos que presentan reacciones cruzadas, es decir que poseen epítomos de células B iguales a los de determinadas moléculas propias, también pueden anular la tolerancia aunque los mecanismos son diferentes. Las células B autorreactivas no pueden ser activadas ya que las células T encargadas de hacerlo se encuentran en una fase de autotolerancia selectiva y además porque estas no reaccionan a concentraciones de antígeno más bajas que las células B. Nuevamente ante la presencia de un antígeno microbiano capaz de producir una reacción cruzada porque su estructura de unión con los linfocitos T (epítomo) es extraño y aún estas células no han adquirido tolerancia se activa la autorreactividad (figuras 13 y 14).

La reactividad cruzada de los Ag induce la activación de las cél. Th autorreactivas

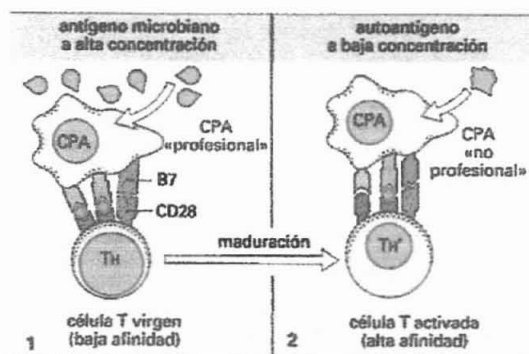


Figura 13:

Existen células T autorreactivas que tienen afinidad con autoantígenos que normalmente se encuentran en bajas concentraciones, por lo que no hay autoinmunidad. Sin embargo al presentarse alguna infección por bacterias con la capacidad de causar reacción cruzada con sus antígenos, estas células T se activan induciéndola.

#### Inducción de autoinmunidad mediante Ag que presentan reactividad cruzada

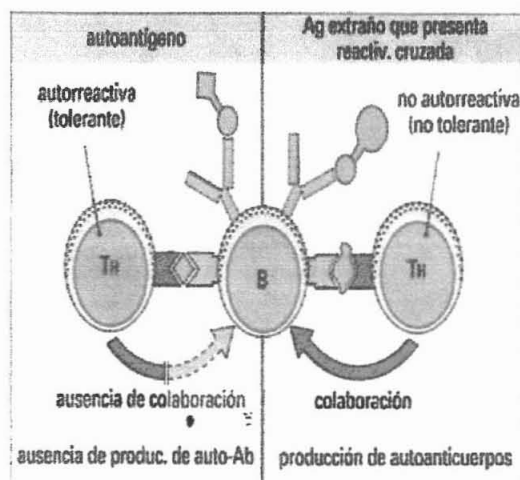


Figura 14:

Durante la autoinmunidad, en la mayoría de las ocasiones, algún antígeno extraño produce una reacción inmunitaria que favorece la producción de anticuerpos. Algunos fragmentes celulares del huésped en diversos órganos (el periodonto, el páncreas, etc.), actúan como autoantígenos al tener una estructura parecida a antígenos bacterianos y así los anticuerpos que se producen o ya existentes contra estos últimos, reaccionan contra las células del huésped causando así autoinmunidad

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 193

Los procesos y mecanismos de autorreactividad, pueden persistir a pesar de la eliminación del antígeno extraño causante de la reacción cruzada, si las células B activadas centran el autoantígeno, sobre sus receptores de superficie y se lo presentan a las células T autorreactivas que están en reposo. Con esto las células T empiezan a proliferar y se comportan como células T colaboradoras para la estimulación de nuevas células B. En algunos casos los antígenos extraños pueden estimular directamente a las células autorreactivas por la afinidad con sus receptores.

La autorreactividad también puede ser consecuencia de una regulación anómala en la acción de las citocinas. Recientemente se ha descubierto que algunas citocinas (INF, TNF, IL-1 IL-6, etc.) en grandes concentraciones, estimulan la expresión de moléculas CPH II lo que da lugar a la autodestrucción e inducción de autoinmunidad. (5,8)

CAPÍTULO X.  
PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL

En la enfermedad periodontal, en respuesta a la lesión tisular producida por la invasión a este nivel por diversos microorganismos, se desencadena una cascada de sucesos fisiológicos y mecanismos inmunológicos con el fin de erradicar de la forma más rápida posible la destrucción del tejido periodontal, sin embargo la infección crónica que se establece, "la periodontitis" muchas veces permite que se produzcan y permanezcan en el torrente sanguíneo diversas citocinas (agentes quimioestimulantes), las cuales pueden aumentar aún más el daño local y en otras estructuras a nivel sistémico (por ejemplo los islotes pancreáticos). El fin de este estudio es explicar a fondo el papel que juegan éstas sustancias que se liberan por los linfocitos del sistema inmunitario, así como sus repercusiones en el periodonto y en el tejido pancreático, lo que muchas veces da lugar a diabetes ó un descontrol de la misma. (8,27,28,31,59,60,61,62,63,70,72,74,78,80)

#### 10.1 ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

En condiciones normales, en personas sanas existe una gran cantidad de microorganismos no patógenos que habitan la cavidad bucal que forman la flora bacteriana habitual, la congregación de éstas bacterias a nivel de la superficie dental y subgingival dan lugar a la placa o "biofilm" bacteriano la cual está constituida principalmente por gérmenes pertenecientes a las especies estreptocócicas y actinomicas. Normalmente el poder patógeno de estas bacterias está limitado, así como su proliferación y desarrollo local gracias a diversos mecanismos del huésped. En primera instancia, las enzimas inhibitorias que forman parte de la saliva (lizosima y la peroxidasa) limitan el crecimiento de gran parte de las bacterias comensales del lugar, lo

que da lugar a la primera línea de defensa. Enseguida se establece una respuesta inmunitaria específica contra antígenos de las mismas bacterias, con la cual aunque pobre la respuesta es capaz también de controlar la colonización y proliferación de éstas. Finalmente mediante la remoción mecánica de la placa bacteriana en la higiene oral, se mantiene un equilibrio en la cantidad de bacterias que la forman, por lo cual no se produce daño hacia el huésped tan fácilmente (2). (19,39)

Gracias a los mecanismos antes mencionados, en condiciones de salud la carga bacteriana de la placa dentobacteriana es relativamente baja y esta constituida en forma principal por gérmenes gram+ y una pequeña cantidad de gérmenes gram- los cuales son pobremente patógenos. Se puede decir que esta placa coexiste con el huésped en el cual clínicamente la encía y las piezas dentales no presentan signos de enfermedad (2). Sin embargo algunos procesos patógenos que afectan al huésped pueden precipitar la aparición de una enfermedad periodontal. Existe de hecho un sin fin de patologías causantes de ésta. (19, 39, 40, 44,46)

En la diabetes mellitus la enfermedad periodontal es probablemente una de las complicaciones crónicas más comunes (3). Ésta se da debido a que el sistema inmunitario encargado del control a nivel de la placa bacteriana fracasa, a consecuencia de la formación de moléculas producto de la glicosilación avanzada no enzimática llamada en sus siglas en inglés AGEs, moléculas las cuales alteran la función de los leucocitos polimorfonucleares originando así una disminución en la migración celular y en su capacidad de ser estimulados, además anula incluso la capacidad fagocitaria, a la vez que se estimulan en forma constante algunas células del sistema inmunitario (como los macrófagos) con la consecuente liberación descontrolada de mediadores químicos (citocinas) y sus efectos colaterales generalmente dañinos (6,20,25,27,30,31,59,65,76,78,80,82,83,84)



En personas diabéticas, en las cuales el control de su glicemia es inadecuado y en las que existe una deficiente higiene oral, la placa bacteriana comienza a proliferar, dando cabida a la aparición de gérmenes patógenos gram- como son las *Porphyromonas gingivalis* y el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* de serotipo B, presentes comúnmente en los procesos periodontales crónicos. (2). Estas bacterias se unen al epitelio gingival mediante moléculas de adherencia que expresan en su superficie celular, dando lugar así: a la invasión de éste tejido, liberación de toxinas y lipopolisacáridos que afectan al mismo, e incluso inducen en parte la propagación de éstas bacterias (figura 15). (19, 38, 39, 40, 41, 44, 46, 52, 53,55)

### Mecanismos inmunopatogénicos

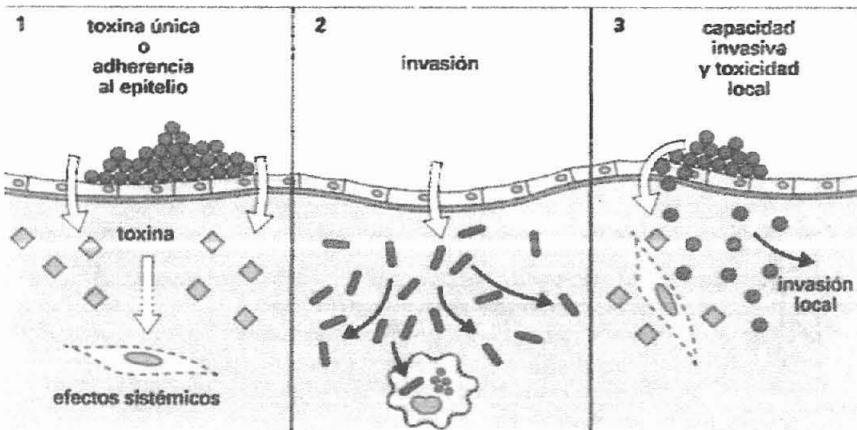


Figura 15:

Se representa la forma en la que las bacterias patógenas gram negativas se unen a las células endoteliales del tejido periodontal. Al invadir, estas bacterias liberan toxinas que producen efectos locales inflamatorios. Al mismo tiempo los macrófagos locales una vez que han procesado antígenos y los expresan, liberan citocinas que aumentan la inflamación local y producen efectos sistémicos. En condiciones de hiperglucemia las citocinas causan más daño e inducen la propagación bacteriana.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 230.

Como inicio de una respuesta inmunitaria, los macrófagos presentes en estos sitios son activados por éstas toxinas; lo que da lugar a su reclutamiento y activación continúa. Con esto, los macrófagos se dirigen a las bacterias y productos bacterianos (lipopolisacáridos) para iniciar la primera línea de defensa inmune "la fagocitosis" ésta se da gracias a que las bacterias gram- infectantes poseen en su membrana moléculas que son reconocidas por receptores específicos presentes en los macrófagos, ésta unión a la vez que inicia el proceso de fagocitosis, activa la liberación de mediadores químicos por parte de los mismos macrófagos ó citocinas, como TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 y otras, que activan a las células endoteliales a nivel vascular, actúan como quimiotácticas para atraer más fagocitos y activan la respuesta de fase aguda (el complemento, producción de histamina, leucotrienos , diferenciación de células B, etc.) a nivel hepático. (Fig. 16)(8,20,24,28,30,31,56,66,67,68,75,76,77,79)

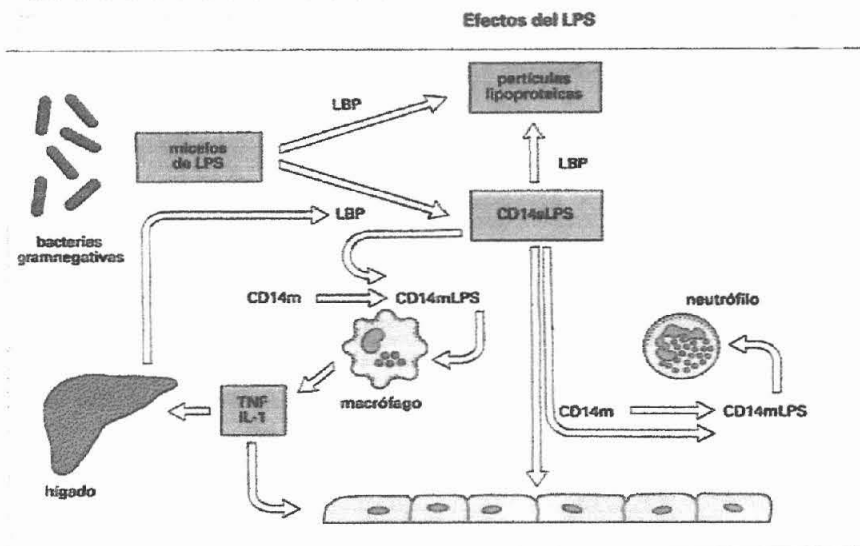


Figura 16: Muestra los efectos de los polisacáridos bacterianos al penetrar en el torrente sanguíneo, los macrófagos locales los fagocitan con lo que liberan citocinas que estimulan la síntesis de otras moléculas mediadoras a nivel hepático y endotelial.

La respuesta inmune de fase aguda (que normalmente no depende de la colaboración de fagocitos), se da inmediatamente también como respuesta al daño tisular e invasión bacteriana en las primeras horas del proceso infeccioso. Aquí intervienen principalmente células B tisulares que en contacto con antígenos microbianos o del tejido dañado, comienzan a producir anticuerpos de fase aguda ( IgM, IgE e IgA ), los que a su vez se acoplan con moléculas del complemento que por su parte ya estaban actuando como opsoninas, logrando así una respuesta más apropiada en la fagocitosis. Además por medio de las citocinas liberadas por las células B y sus anticuerpos, los mastocitos de los tejidos aledaños al sitio afectado son activados, liberando éstos sustancias de fase aguda como los leucotrienos, prostaglandinas, histamina y más moléculas del complemento (2) que dan lugar al proceso de activación linfocitaria, reclutamiento, adhesión y finalmente migración celular hacia el sitio en conflicto con lo que aparecen los primeros signos de inflamación (fig17). (8, 58, 68, 69,70)

Sistema Inmunitario en procesos inflamatorios agudos

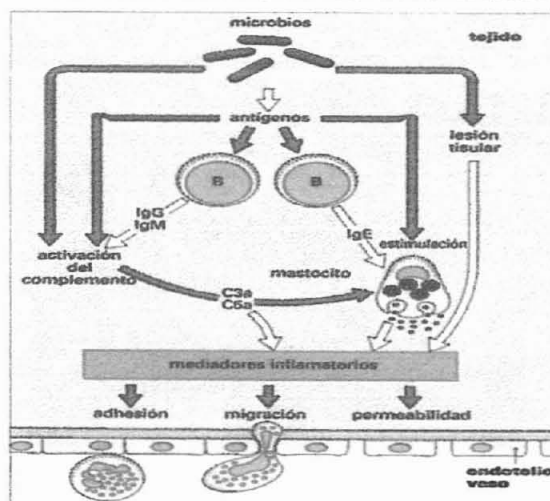
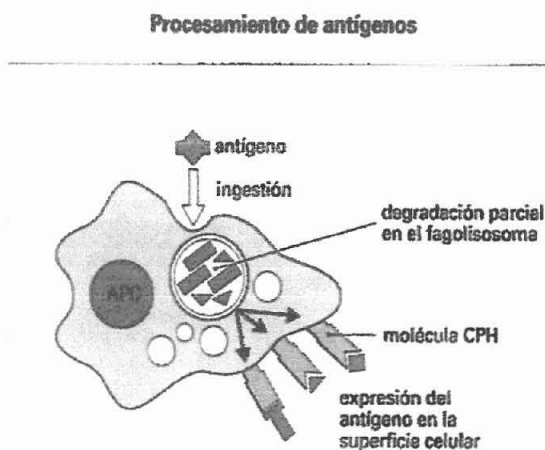


Figura 17:

Al invadir el tejido local, los microorganismos liberan antígenos que también pueden ser procesados por las células B locales, esto provoca liberación de citocinas que estimulan a los mastocitos del tejido local y vecino los cuales segregan mediadores inflamatorios e inicia así los primeros procesos de la inflamación. Estas células son llamadas así linfocitos B de fase aguda.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000 página 69.

Durante el proceso de la fagocitosis que se da al mismo tiempo que la respuesta de fase aguda, los macrófagos envuelven e ingieren literalmente a las bacterias patógenas invasoras. Esto se logra mediante la formación de pseudópodos del macrófago que son como brazos formados por la prolongación de la membrana de ésta célula fagocítica. Estos brazos rodean a la célula hasta capturarla e introducirla en el citoplasma del fagocito, la bacteria es degradada gracias a que en el interior, el fagocito posee vesículas lisosomales cargadas de enzimas líticas (proteasas, lisosimas, hidrolasas, peroxidasas, etc.) que disuelven a la bacteria invasora. Después de este proceso, fragmentos de la bacteria fagocitada, son transportados al retículo endoplasmático en donde son unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II (CPH I y II), éste complejo que se forma se traslada a la superficie celular del macrófago que al expresarlo, actúa como célula presentadora del antígeno. (Figura 18). (8, 28, 58, 68,69)



**Figura 18:**  
 La degradación de los antígenos dentro de la célula fagocítica permite que pequeñas partículas del antígeno se puedan acoplar a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad llamadas CPH. Gracias a esto las células del sistema inmunitario pueden hacer distinción de antígenos propios de los extraños, además el fagocito actúa como célula presentadora del antígeno.

Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología* página 115.

Antes de convertirse en célula presentadora del antígeno, el macrófago libera citocinas moduladoras que desempeñan un papel importante en los procesos de migración celular. Esta migración se logra ya que las citocinas activan la expresión a nivel endotelial de moléculas de adhesión (I-CAM, V-CAM), las cuales permiten la adherencia leucocitaria a ésta superficie. También se estimula la expresión de integrinas en los fagocitos reclutados, lo que a su vez facilita aún más la unión con el endotelio vascular. Ésta unión activa a otras citocinas con actividad quimiotáctica (como leucotrienos y moléculas del complemento C5a) que dirigen a los fagocitos y células del sistema inmunitario hacia el sitio de la inflamación (invasión bacteriana).

Ya en contacto con el endotelio, los fagocitos durante su migración liberan enzimas que dañan y disuelven el colágeno y otros componentes de la membrana basal endotelial, lo que permite a los fagocitos atravesarlo y así penetrar al tejido subyacente. Las citocinas implicadas en estos mecanismos de adherencia y migración celular, son el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina uno beta. Una vez que las células fagocíticas han atravesado el endotelio y penetran en los tejidos, interaccionan con proteínas de la matriz extracelular (colágena, laminina, fibronectina, etc.) y con células tisulares, lo que la convierte en una célula adaptada al movimiento en el tejido propio. Después de un daño periodóntal debido a invasión e infección por un agente patógeno, en 2-8 hrs. ya hay una gran cantidad de neutrófilos que liberan en forma continúa citocinas moduladoras y activan aún más a la respuesta inmunitaria, por lo que la inflamación en ocasiones es intensa. Dado que en la activación de macrófagos al momento que se reconocen agentes extraños bacterianos se liberan citocinas del tipo de la IL-1beta, y TNF-alfa, la respuesta de las células T es de tipo TH2 la cual activa reacciones citotóxicas inflamatorias y de hipersensibilidad retardada, normalmente una respuesta modulada. Todo esto gracias a la presentación y reconocimiento del antígeno. (20, 24, 28, 30, 31, 71, 73, 77,79)

En cuanto a la respuesta TH 2, la cual es paralela a los eventos antes mencionados, los macrófagos que llevaron a cabo la fagocitosis y que se convirtieron en células presentadoras del antígeno, son capaces de estimular e inducir la división de las células T por lo que se multiplican; también se hace posible el reconocimiento de células del huésped infectadas por bacterias y virus, en cuyo caso se convierten en dianas para las células T. Las células T reconocen a los antígenos unidos a las células presentadoras (macrófagos y células B) y asociadas con moléculas CPH (del complejo mayor de histocompatibilidad) ya sea clase I o II, que actúan como sistemas orientadores de éstas células. (66,67) (figura 19).

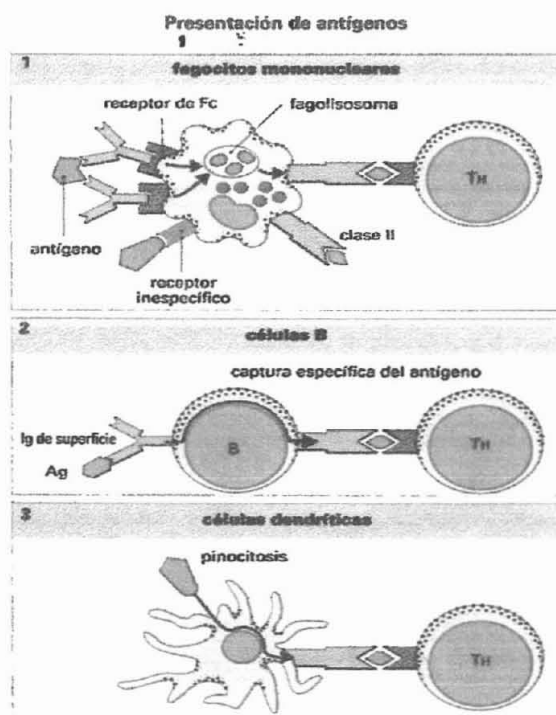


Figura 19:

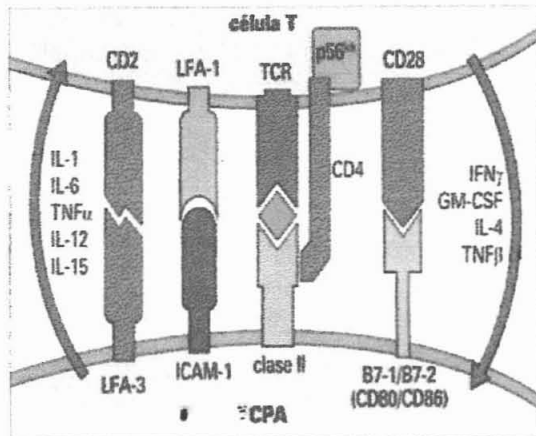
Tanto los linfocitos B como los macrófagos pueden actuar como células presentadoras del antígeno. Mediante las moléculas CPH pueden llevar a cabo esta presentación a las células T. Durante la presentación del antígeno el macrófago libera citocinas moduladoras, que intensifican la respuesta inmunitaria. Por su parte las células B logran multiplicarse y diferenciarse en células formadoras de anticuerpos (CFA), lo que hace que la respuesta sea dirigida y controlada. Otro grupo celular capaz de presentar antígenos son los pinocitos.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000 página 140.

Los antígenos presentados son pequeños fragmentos peptídicos que unidos a éstas moléculas CPH (regularmente a las de clase II por tratarse de bacterias), son reconocidos por receptores específicos en las células T, llamados TCR que sólo pueden reconocer determinados antígenos bacterianos. En ésta interacción intervienen también otras moléculas de membrana celular como las moléculas de adherencia intercelular I CAM-I que interaccionan con el antígeno linfocitario funcional LFA-1 (que se encuentra en todas las células inmunitarias), CD28, CD2 y sobre todo CD4 que se acopla con el receptor TCR para fortalecer aun más la unión con la molécula CPH clase II de la célula presentadora y así reconocer en forma más eficaz al antígeno. Las citocinas que se liberan durante todos los mecanismos antes descritos, nuevamente son las reguladoras y productoras de señales, y sin estas no sería posible que sucedieran (en la figura 20 se presentan los receptores implicados y las citocinas liberadas). En éste punto es importante señalar que en nuestro estudio se responsabiliza a las citocinas como las causantes del daño crónico en la enfermedad periodontal de pacientes diabéticos; y hasta ahora en todos los mecanismos mencionados del sistema inmunitario intervienen (por ello las grandes concentraciones de citocinas en un proceso inflamatorio prolongado y fuera de control). Al quedar activadas las células T CD4, estos mediadores solubles generan dos procesos importantes:

1. La proliferación celular.
2. La diferenciación de las células B, que a diferencia de las células T que reconoce antígenos procesados, ellas emplean anticuerpos que reconocen epítopos antigénicos.

**Principales moléculas que intervienen en la presentación de Ag**



**Figura 20:**

Durante la presentación del antígeno, diversas moléculas de membrana de las células involucradas permiten que se logre esta interacción. De gran importancia la molécula CD 4 en los linfocitos T que se acopla al receptor TRC de la misma célula para poder reconocer al péptido del antígeno procesado y adherido a la molécula CPH clase II, sin CD 4 esto no sería posible y la respuesta inmunitaria fracasaría.

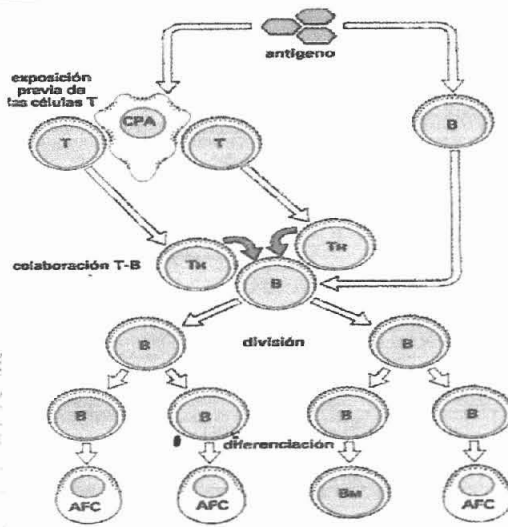
Fuente: Roitt, Ivan. *Inmunología 2000* página 141.

La proliferación y división de células B, se da gracias a que las células T activadas liberan citocinas, las cuales actúan en receptores específicos de las células B y mediante las señales químicas producidas, inducen la transcripción y división de las mismas a nivel nuclear.

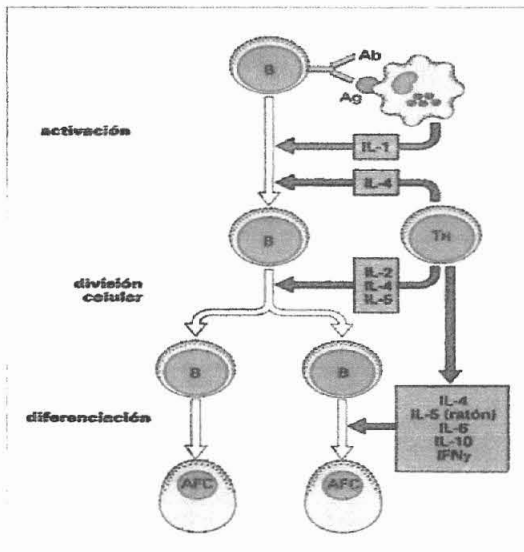
Posteriormente ya que se logra la proliferación y división celular, otras citocinas y las mismas partículas antigénicas que se unen a receptores específicos de las células B que han proliferado y las ya circundantes, dirigen su diferenciación en células productoras de anticuerpos. Ésta diferenciación las especializa para que produzcan moléculas llamadas anticuerpos capaces de reconocer en forma específica y con memoria, a partículas y moléculas antigénicas de los microorganismos infectantes. (fig11.7). Se puede decir que las células B pueden actuar tanto como células de fase aguda y presentadoras del antígeno, así como células formadoras de anticuerpos (figura 21). (8, 66, 67,70)



**Colaboración celular en las respuestas de anticuerpos**



**Fases de la activación y desarrollo de las células B**



**Figura 21:**

Las células T activadas después de la presentación del antígeno, así como los macrófagos, liberan citocinas como IL-1, IL-4, IL-10, TNF alfa, etc.; que estimulan la división y diferenciación de los linfocitos B a células formadoras de anticuerpos (AFC), los anticuerpos sintetizados actúan como moléculas quimiotácticas y de opsonización, reconociendo de forma más sencilla a bacterias patógenas y antígenos bacterianos. Al existir anticuerpos de memoria, el efecto nocivo de una infección por un agente ya reconocido es mínimo. Las citocinas juegan el papel principal en estos mecanismos ya que son ellas las que estimulan la síntesis de anticuerpos y llevan a cabo la activación celular.

Fuente: Roitt, Ivan. Inmunología 2000 página 144.

A nivel periodontal y en condiciones de hiperglucemia los procesos de activación celular y proliferación son llevados a la cronicidad mediante el acumulo y sobreproducción de citocinas dados durante la inflamación crónica, con lo que el daño al tejido es más severo. (20, 24, 28, 30, 31, 71, 73,79)

Los anticuerpos producidos presentan dos regiones o sitios de unión; una FC que se une con receptores FC de las células inmunitarias del huésped (células B y otras) y una región Fab que mediante enlaces químicos se unen a regiones y fragmentos peptídicos del antígeno. Estos anticuerpos se producen y sintetizan en forma constante en respuesta a la acción de citocinas. Su principal función es la de opsonización de bacterias (por lo que promueven a los fagocitos a dirigir una respuesta inflamatoria tardía), promueven la destrucción de células tumorales, actúan en la fase aguda de la inflamación al inducir la degranulación de mastocitos y permanecen como moléculas de memoria inmunitaria ya que tienen cierta vida y duración en el cuerpo con la capacidad de reconocer antígenos con los cuales estuvieron previamente en contacto.

La IgG es la más abundante ya que constituye un 70-75% de las Ig totales y es la más predominante en respuestas inmunitarias crónicas (da más memoria), tiene actividad frente a toxinas.

Graças a los eventos y mecanismos mencionados antes, la respuesta inmunitaria pasa a ser de una respuesta rápida y sin control, a una respuesta inmune controlada y dirigida por anticuerpos; sin embargo en algunas enfermedades como en la diabetes, esto no sucede así.

El paciente diabético bien controlado y con una higiene bucal adecuada, normalmente no presenta complicaciones a nivel periodontal ya que un control metabólico y/o glucémico eficaz tienen poca o nada de repercusiones en ese tejido. Sin embargo ante un control poco eficaz de la glucemia en forma persistente, los mecanismos inmunológicos se ven afectados, dando lugar a que bacterias periodontopatogénicas afecten tejido de soporte en los dientes, causando la pérdida de inserción por destrucción del tejido

conectivo, resorción del hueso alveolar y finalmente pérdida de piezas dentales (32, 66, 67,68).

Esto se debe a que en concentraciones elevadas, la glucosa se convierte en tóxica, debido a su alto poder oxidante y además porque se une a ciertas proteínas a través del proceso de glucosilación no enzimática o reacción de Millard. En éste proceso los grupos amino de los aminoácidos que componen las proteínas, reaccionan con los grupos carbonilos de la glucosa, añadiendo y liberando radicales de oxígeno con lo cual se alteran estructuralmente. Ésta reacción afecta tanto a proteínas circulantes (como con la hemoglobina que da origen a la hemoglobina glucosilada) como a las proteínas estructurales de los tejidos, principalmente el colágeno. Estas proteínas modificadas dan como resultado final una serie de productos denominados genéricamente productos finales de la glicosilación avanzada AGEs (por sus siglas en ingles). Se requiere un medio oxidativo para la generación de la mayoría de estos compuestos, el fenómeno producido corresponde a una glicoxidación de las proteínas. Esta formación de especies de oxígeno reactivas son un elemento común en los mecanismos implicados en la generación de las complicaciones de la diabetes asociadas a la hiperglucemia crónica.

Los AGEs se clasifican en tres grupos de acuerdo a su estructura y fluorescencia. Estos productos pueden causar cambios y daños patológicos mediante tres mecanismos:

1. Mediante la alteración de la función de proteínas intracelulares. Este hecho podría explicar las alteraciones de la función de proteínas en células que no requieren insulina para el transporte de glucosa, tales como el endotelio microvascular y las neuronas.
2. Por la interferencia que causan en las interacciones matriz-matriz, matriz-célula y célula-célula. Por ejemplo sobre las moléculas de colágeno, los AGEs al causar su glicosilación provoca modificaciones en varios sitios de sus estructura, lo que se traduce en una mayor sensibilidad a la degradación por las metaloproteinasas y una

debilidad crítica de su estructura al interferir en su formación. A nivel inmunológico se pueden alterar las señales habituales por medio de citocinas, con las cuales la respuesta inmunitaria es coordinada; dando lugar así a respuestas de hipersensibilidad y autoinmunidad, además de fracaso en la respuesta dirigida.

3. A través de la producción de cambios patológicos en la expresión génica. Los AGEs actúan en receptores específicos; los primeros receptores para estos productos fueron identificados en monocitos y macrófagos, sin embargo se han encontrado también en células endoteliales, pericitos y astrocitos. Estos receptores específicos se denominan RAGE. La unión de los AGEs a estos receptores, estimulan en los macrófagos la producción de citocinas como la IL-1, el TNF alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, mediante los cuales son posible la síntesis de colágeno tipo IV (fibroso), degradación de colágeno I y II, acción de las metaloproteinasas, destrucción de tejido de la matriz extracelular, resorción ósea, etc. Es importante señalar que la alteración y estimulación de estos mecanismos normalmente conllevan al daño y destrucción crónica, con pérdida de tejido e incapacidad o nula regeneración. Estos cambios inducen además alteraciones procoagulatorias en la superficie endotelial y aumentan la adhesión de células inflamatorias con lo que se presenta una mayor migración celular y por tanto una inflamación sostenida; con esto las concentraciones séricas de citocinas, y en el sitio afectado son elevadas, produciendo inflamación crónica y mayor destrucción de tejido. (6,20,25,26,27,28,30,31,59,65,76,78,80,83,84)

Múltiples proteínas de distintos sistemas del organismo sufren estos procesos de oxidación y como consecuencia su función se ve alterada y/o anulada (como en los islotes de Langerhans pancreáticos, en donde la

destrucción del tejido de sostén y pancreático propiamente, da lugar a la alteración en la excreción y producción de insulina y por lo tanto disminución en la misma). También los AGEs pueden actuar como antígenos para el sistema inmune de los órganos que los contienen por lo que puede haber autodestrucción.

Además de la alteración funcional, un efecto importante de la glicosilación es el aumento del estrés oxidativo que supone un acúmulo de los AGEs en los tejidos. Se define como estrés oxidativo a la cantidad de radicales de oxígeno que contienen los tejidos. En los pacientes diabéticos debido a estas glicosilaciones no enzimáticas las proteínas en algunos sitios específicos se cargan de éstos radicales; a nivel periodontal la molécula más afectada es la de colágeno. En presencia de elevadas concentraciones de glucosa, los residuos de lisina e hidrolisina de las cadenas de topocolágeno son glicadas, es decir cargadas con radicales de oxígeno, dando como resultado cadenas inmaduras y estructuralmente anómalas de colágeno. Como éste proceso es mayor en la membrana basal que da mayor sostén, el tejido se vuelve frágil y se debilita, ocasionando pérdida de la inserción. (6, 20, 28, 32, 78,84)

Estudios recientes evidencian engrosamiento de la lámina densa de los tejidos periodontales de los pacientes diabéticos. Éste incremento de grosor se debe precisamente al depósito de sustancias fibrilares, derivados anómalos de la glicosilación no enzimática del colágeno, que se acumulan en la lámina densa, alterándola estructuralmente y comprometiendo la función de anclaje y unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo. Ésta alteración funcional de las proteínas y el aumento del estrés oxidativo en los tejidos periodontales ocasiona:

- Microangiopatía gingival: por afección capilar en donde se engruesa su lámina basal por la formación de los AGEs dando lugar a una escasa vascularización y mayor susceptibilidad a las infecciones.
- Degeneración de las cadenas de colágeno en los tejidos: por la elevada cantidad de colagenasa y elastasas. Los AGEs acumulados,

activan como antígenos ocasionando que el sistema inmunológico lo detecte como extraños y estos liberen enzimas catabólicas que en forma persistente causan daño en ocasiones irreversibles en el tejido, debilitando al tejido de soporte y de sostén, ocasionando pérdida de las piezas dentarias.

- **Afectación del tejido óseo:** Se ha descrito una reducción en la actividad osteoblástica en sujetos diabéticos, evidenciada por una disminución de la concentración sérica de osteocalcina. Tanto en el tejido conectivo como en el tejido óseo, se aprecia una marcada tendencia a la destrucción, ya que las moléculas anómalas derivadas de las glicosilaciones no enzimáticas sobre estimulan el sistema inmunitario y favorecen su destrucción.
- **Efectos sobre el sistema inmunológico:** El efecto de la formación de los AGEs no sólo interfiere en la degeneración estructural del colágeno y de la activación de procesos de remodelación ósea, sino que produce una alteración funcional del sistema de defensa del huésped. Los AGEs interactúan con células del sistema inflamatorio, especialmente con los polimorfonucleares (PMNs), causando, además de la activación de los mismos, la alteración de su funcionamiento. Esta interacción está mediada por receptores específicos denominados RAGEs. Los radicales de oxígeno de los AGEs son reconocidos por los RAGEs de los PMNs, fijándose a ellos con gran avidez. Los PMNs interactúan con AGEs circulantes o presentes en los tejidos, activándose y perdiendo su capacidad de ser estimulados y reclutados hacia las zonas donde existe un estímulo quimiotáctico. Es típica la inmovilización de PMNs en las membranas basales y la alteración funcional que incapacita a estas células para responder a los estímulos e incluso anula la capacidad fagocitaria.  
(6,20,24,25,26,27,28,31,71,73,77,79,80,81,84)

La activación de los polimorfonucleares produce además una liberación de mediadores de la inflamación, en concreto el TNF- alfa E IL- 1 beta. En los pacientes diabéticos cuando ocurre una invasión bacteriana como en la periodontitis, los niveles de citocinas proinflamatorias se elevan por encima de los valores de los pacientes no diabéticos. Además esta respuesta aumenta de manera exponencial al estímulo. El resultado es un elevado nivel de mediadores inflamatorios, característico de la periodontitis asociada a diabetes que potencia la respuesta inflamatoria aumentando la migración de PMNs al foco inflamatorio, la producción de TNF-alfa por parte de otras células inmunitarias, la expresión de las moléculas de adhesión endotelial, una permeabilidad vascular, y una elevada actividad de la metaloproteinasas de matriz, tales como las colagenasas y las elastasas que destruyen las estructuras modificadas por los PMNs. (20,24,30,31,56,66,68,71,73,77,79)

## CAPÍTULO XI

### CONSIDERACIONES MÉDICAS PARA TRATAR DENTALMENTE AL PACIENTE DIABÉTICO (TRATAMIENTO)

Cualquier paciente odontológico no diagnosticado que presente los síntomas cardinales de la diabetes (polifagia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, debilidad) debe ser remitido al médico para su diagnóstico y tratamiento. (26)

Los pacientes con hallazgos sugestivos de diabetes (cefalea, boca seca, irritabilidad, infecciones cutáneas repetidas, visión borrosa, parestesias, enfermedad periodontal progresiva, abscesos periodontales múltiples, pérdida de sensibilidad) deben ser estudiados por el odontólogo en busca de hiperglucemia o han de ser remitidos a un laboratorio clínico o a un médico para que se les realicen las pruebas de detección.

Los pacientes obesos, los mayores de 40 años o quienes tengan familiares cercanos diabéticos; mujeres que han tenido bebés grandes de más de 4.5 Kg. ó varios abortos espontáneos deben ser estudiados una vez al año para ser vigilados por su predisposición a dicha enfermedad.

Por lo general el paciente diabético puede presentar ninguna, algunas o muchas de las manifestaciones que trae consigo ésta; lo que causa preocupación al odontólogo para poder realizar un manejo correcto del paciente. (54)

Para que esto deje de ser un problema se debe tener las siguientes consideraciones:

#### 1) PROBLEMAS POTENCIALES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DENTAL:

- En pacientes no controlados: a) Infección.



b) Mala cicatrización de heridas.

- En pacientes tratados con insulina: a) Resistencia a la insulina.
- En pacientes diabéticos: Comienzo precoz de las complicaciones relacionadas con el sistema cardiovascular, ojos, riñones y sistema nervioso (angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, ceguera por neuropatía periférica, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva)

2) COMPLICACIONES ORALES:

- Enfermedad periodontal acelerada.
- Abscesos periodontales
- Xerostomía.
- Mala cicatrización.
- Infecciones.
- Ulceraciones orales.
- Candidiasis.
- Mucormicosis.
- Insensibilidad, quemazón o dolor en los tejidos orales.

Cuando se ha confirmado la enfermedad se debe considerar las siguientes cuestiones:

- Antigüedad de la enfermedad para inferir daños bucales y periodontales.(49)
- Labilidad o riesgo de descompensación y las medidas precautorias para evitarlos.
- Nivel de compromiso con el tratamiento, para determinar la actitud del paciente a los problemas de salud.

- Identificar las cifras adecuadas de glucemia para ese paciente en particular. Éstas varían entre pacientes y de un tipo de diabetes a otro.
- Discutir sobre los efectos secundarios acumulados en otros órganos o sistemas como el cardiovascular o el renal, lo cual puede obligar a tomar medidas odontológicas para el manejo de hipertensión arterial o deficiencia renal.
- Saber si la diabetes es una entidad aislada o forma parte de un síndrome mayor, como cuando se relaciona con otros problemas endocrinos de los cuales el hipotiroidismo es el más frecuente, con problemas candidiásicos generales y bucales asociados.(54)

#### 11.1 PLAN DE TRATAMIENTO

Ya que se hizo la historia clínica y se tomo en cuenta el riesgo potencial que acarrea un paciente diabético, se toman las precauciones necesarias; después se debe establecer el tratamiento dental óptimo que va encaminado a establecer y mantener la salud y función del periodonto y así eliminar el riesgo a infecciones colaterales que lleva consigo la diabetes.

Los siguientes son los pasos a seguir en el tratamiento:

- ✓ Profilaxis (control de placa); con la cual se elimina parte del factor etiológico y de la inflamación.(49,56,102,103)
- ✓ Alisado y raspado radicular; en la cual se elimina cálculo y cualquier otro depósito de las superficies dentarias; primeramente será supragingival, y posteriormente subgingival. El procedimiento subgingival puede ser abierto o cerrado.(53,57,103,105)
- ✓ Cirugía periodontal; éste procedimiento consiste en la eliminación de bolsas periodontales y la corrección del contorno anormal de la encía producidos por la enfermedad periodontal. Puede llevarse a cabo o no dependiendo si se obtuvo un resultado positivo con los procedimientos anteriores (33,43,101,105)

En todos estos procedimientos será siempre conveniente la utilización de tratamiento farmacológico, con el fin de evitar riesgos potenciales de infección; asegurado una recuperación pronta y eficaz del periodonto

## CAPÍTULO XII

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico empleado para este tipo específico de pacientes se puede clasificar en locales y sistémicos; pueden ser empleados cuando se requirió tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos; ser combinados o no dependiendo de la extensión y gravedad de la enfermedad periodontal y su forma de responder a los procedimientos empleados. Se debe de considerar que en éste tipo de pacientes no tan sólo estamos tratando con una sola entidad infecciosa sino con una enfermedad sistémica que se debe controlar primero, de no ser así el resultado no será el esperado y el pronóstico al final del tratamiento será incierto, retardando su mejoría.

#### 12.1 APLICACIÓN LOCAL DE ANTIMICROBIANOS

Se han desarrollado numerosos métodos de aplicación tópica de antimicrobianos dirigidos al control de placa supragingival y subgingival.

Para el control de la placa supragingival se han incluido agentes antimicrobianos en dentríficos, geles, barnices, colutorios, reservorios de aplicación local, chicles y soluciones para la irrigación supragingival. (101)

Asimismo, para el control de la placa subgingival se han desarrollado varios vehículos y agentes antimicrobianos, tales como sistemas de irrigación con soluciones y geles, polímeros reabsorbibles, chips, fibras monolíticas, fibras de polipropileno y fibras de celulosa reabsorbible.

En todos estos procedimientos será siempre conveniente la utilización de tratamiento farmacológico, con el fin de evitar riesgos potenciales de infección; asegurado una recuperación pronta y eficaz del periodonto

## CAPÍTULO XII

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico empleado para este tipo específico de pacientes se puede clasificar en locales y sistémicos; pueden ser empleados cuando se requirió tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos; ser combinados o no dependiendo de la extensión y gravedad de la enfermedad periodontal y su forma de responder a los procedimientos empleados. Se debe de considerar que en éste tipo de pacientes no tan sólo estamos tratando con una sola entidad infecciosa sino con una enfermedad sistémica que se debe controlar primero, de no ser así el resultado no será el esperado y el pronóstico al final del tratamiento será incierto, retardando su mejoría.

#### 12.1 APLICACIÓN LOCAL DE ANTIMICROBIANOS

Se han desarrollado numerosos métodos de aplicación tópica de antimicrobianos dirigidos al control de placa supragingival y subgingival.

Para el control de la placa supragingival se han incluido agentes antimicrobianos en dentríficos, geles, barnices, colutorios, reservorios de aplicación local, chicles y soluciones para la irrigación supragingival. (101)

Asimismo, para el control de la placa subgingival se han desarrollado varios vehículos y agentes antimicrobianos, tales como sistemas de irrigación con soluciones y geles, polímeros reabsorbibles, chips, fibras monolíticas, fibras de polipropileno y fibras de celulosa reabsorbible.

Para este estudio es de interés solo los antimicrobianos locales subgingivales que van más encaminados al control de la periodontitis, siendo éstos los analizados.

## 12.2 PROPIEDADES DE UN AGENTE ANTIMICROBIANO

Todavía no se ha hallado el agente idóneo que sea eficaz para su total eliminación o un perfecto control, pero debe reunir las siguientes características:

- Poseen cierto grado de especificidad o selectividad sobre los microorganismos potencialmente patógenos y encontrados con frecuencia en la placa.
- Penetran en la placa y quedan retenidos en el ambiente oral durante largos períodos: penetración y sustentividad.
- Son bactericidas para evitar fenómenos de resistencia.
- En caso de ingestión se inactivan en el tubo digestivo para no alterar la microflora normal.
- No tienen efectos tóxicos, alérgicos ni irritantes para el huésped.
- Tienen un sabor aceptable por sí mismos o bien por una combinación con otros agentes.
- Su costo es variable dependiendo del material, adaptándose a la economía del paciente.(93)

## 12.3 ANTIMICROBIANOS LOCALES SOBRE PLACA SUBGINGIVAL (APLICACIÓN TÓPICA DE ANTISÉPTICOS)

### 12.3.1 CLORHEXIDINA

Se utiliza en sus diversas presentaciones, como solución para irrigar, gel o en chip.

Cuando se utiliza para irrigar se usa en concentraciones de 0.02; 0.04; 0.06; 0.12 y 2 % para ser utilizadas por el paciente o el profesional.

El chip de clorhexidina está formado de gelatina hidrolizada; es pequeño con una medida de 5 x 4 x 0.35 mm, pesando 2.5 miligramos. Está indicado en bolsas periodontales de 5 mm de profundidad. Su colocación es simple y sólo requiere de una pinza de curación colocándose directamente en el espacio de la bolsa periodontal, no requiere de adhesivo para su sujeción pues como el chip está constituido de gelatina se adhiere en la superficie dentaria gracias a la irrigación del fluido crevicular, se biodegrada a los 10 días; alcanza una concentración de 125 microgramos por milímetro después de 7 días. El chip de clorhexidina inhibe al 99 % de la microflora subgingival.

Las ventajas del chip es que no resulta tan costoso como el utilizado por las fibras de tetraciclina, siendo más accesible para el paciente adquirir este procedimiento y que al destruir al 99 % de los microorganismos evita procedimientos quirúrgicos posteriores.

Se debe vigilar al mes de su colocación y después a los tres meses y al sexto mes. El paciente debe tener en cuenta que sin una buena higiene oral, no será efectivo el tratamiento. (85, 86, 89, 90, 91, 101)

### 12.3.2 FLUORURO DE ESTAÑO

Se ha establecido que las irrigaciones subgingvales con éste producto sea al 0.4 % tres veces al día por 10 días y suspender por 20 días y repetir el procedimiento por tres meses.

El fluoruro de estaño actúa sobre bacilos móviles y las espiroquetas en pacientes con periodontitis avanzadas. El valor potencial del fluoruro de estaño como agente antimicrobiano sobre la placa subgingival requiere más investigación.

### 12.3.3 YODO-POVIDONA

Se ha demostrado la utilidad de la irrigación con yodo-povidona al 1 % como auxiliar en el desbridamiento subgingival mecánico para el tratamiento de la periodontitis del adulto. En estas circunstancias el uso auxiliar de la irrigación con éste ha demostrado un incremento del 50% en la ganancia del nivel clínico de inserción en las bolsas profundas periodontales en comparación con los beneficios de la terapia mecánica sola.

Las ventajas del yodo solo o combinado con otros agentes como el yodo-povidona incluyen el bajo costo y una muy baja probabilidad de resistencia bacteriana.

Las desventajas incluyen hipersensibilidad (alergia al yodo) y la posibilidad de pigmentación de las piezas dentarias y las obturaciones con el uso prolongado. (101)

## 12.4 ANTIMICROBIANOS LOCALES SOBRE LA PLACA SUBGINGIVAL (APLICACIÓN TÓPICA DE ANTIBIÓTICOS)

La aplicación tópica de antibióticos en el área subgingival ha sido analizada. Este es un auxiliar de los más efectivos; pero no debemos olvidar que sin la eliminación previa del factor local y sistémico desencadenante no tendremos mejores resultados.

Las formas de aplicación subgingival han incluido irrigaciones, sistemas de liberación lenta y aplicaciones de geles biodegradables y los fármacos más utilizados son tetraciclina, la monociclina, doxiciclina y metronidazol.

### 12.4.1 TETRACICLINA

La tetraciclina se puede incorporar dentro de la bolsa periodontal de las siguientes formas:

- **IRRIGACIÓN CON TETRACICLINA:** Éste tratamiento se usa como adyuvante del raspado y alisado radicular en la periodontitis del adulto; una dosis de 100 micro-g/mL con irrigación durante 5 minutos ha demostrado mayor ganancia de inserción clínica.
- **SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA:** Las fibras embebidas con tetraciclina proporcionan altas concentraciones de esta sustancia durante 10 a 14 días

Se ha demostrado que éstas fibras, con raspado y alisado radicular, producen una reducción de la profundidad de la bolsa periodontal, provocando una ganancia de inserción, un menor sangrado por el sondaje y una disminución del número de microorganismos periodontopatogénicos.



Las fibras monolíticas de etilvinilacetato con tetraciclina al 25% mantienen una elevada concentración del antibiótico en el exudado gingival, 100 veces mayor que en la obtenida con la dosis sistémica (1.500 micro-g/mL vs. 15 micro-g/mL). Éstas fibras tienen un diámetro de 0.5 mm y contienen 322 micro-g de tetraciclina/cm.; están indicadas en bolsas periodontales mayores de 5 mm de profundidad, se colocan individualmente en cada bolsa con un tiempo de colocación de 10 a 15 minutos por diente; se debe colocar un adhesivo para asegurarlos y las fibras no son biodegradables por lo que hay que remover después de 10 a 12 días de su colocación lo que resulta incómodo para el paciente, siendo esto una de sus desventajas, aunado al costo elevado de éste tratamiento en comparación de los chip de clorhexidina y otra desventaja que presentan las tetraciclinas es que pueden presentar resistencia de las bacterias. Después deberán hacerse revisiones periódicas en 3, 6, y 9 meses del tratamiento, con su posible repetición del tratamiento si se encuentra pobre o nula mejoría.

Las fibras de tetraciclina actúan sobre la actividad de los microorganismos como la proteolinasa, incluyendo la colagenasa, promoviéndole papel de la matriz metaloproteínasa; promueve a los fibroblastos, inhibe la resorción ósea.

Disminuye la inflamación originada por las toxinas de los microorganismo, controlando el nivel de las citocinas presentes en la periodontitis crónica y rápidamente progresiva como son el TNF-alfa, IFN-gamma, IL-6, IL-10, IL-1 beta, que causan el proceso dando como consecuencia la degradación mayor de los tejidos.

Está contraindicado en pacientes menores de 12 años de edad por su efecto quelante produciendo una inadecuada formación ósea y dental provocando la hipoplasia del esmalte, y en pacientes embarazadas por su efecto embriotóxico, siendo quelante; causa en ciertos casos manchado de las piezas dentarias y las mucosas (87,88,89)

#### 12.4.2 MINOCICLINA

La minociclina ha sido comercializada con un sistema de aplicación controlada. El producto contiene 2% de minociclina en un gel que viene preparado en una jeringa para aplicar dentro de la bolsa periodontal.

Los resultados de los estudios sugieren que la aplicación local de minociclina sería efectiva como adyuvante de la terapia periodontal no quirúrgica. (14)

#### 12.4.3 DOXICICLINA

La doxiciclina es un derivado semisintético de las tetraciclinas, bacteriostático de amplio espectro incluyendo microorganismos gram negativos y gram positivos, siendo los primeros los que más invaden al tejido periodontal cuando existe dicha enfermedad; en especial actúa sobre la *Phorpyromona gingivalis* la cual esta presente en la periodontitis rápidamente progresiva.

Se absorbe mejor en el intestino.

La doxiciclina inhibe el proceso proteolítico, serpinolítico, y la actividad progelatinasa-B.

Una de las presentaciones de la doxiciclina actualmente empleada con gran efectividad es en gel, no requiriendo una aplicación laboriosa y difícil, se emplea como adyuvante del alisado y raspado radicular; el producto debe permanecer en refrigeración hasta su uso; la presentación consta de dos cartuchos que se unen y se remueve su contenido de un lado a otro por 15 minutos. Se coloca con una de las jeringas con la colocación posterior de la aguja sin punta y la aguja se coloca directamente en el espacio de la bolsa periodontal aplicando

directamente; es bioabsorbible no requiriendo su remoción, no requiere de anestesia para su colocación y sólo se requiere de unos minutos para su preparación y administración. Sus ventajas son la reducción de la bolsa periodontal. Su duración es de 7 días, teniendo que repetir el tratamiento cada 3, 6, 9 meses después del tratamiento.

Está contraindicado en pacientes embarazadas y menores de 12 años de edad por su efecto embriotóxico y quelante, promoviendo la incorrecta formación ósea y dental; también tiene la facultad de manchar los tejidos dentarios y mucosas; también puede darse el caso de fotosensibilidad. Su efecto se ve minimizado en pacientes que ingieren pastillas anticonceptivas. (92, 96, 98,99)

#### 12.4.4 EFECTOS DE LAS TETRACICLINAS SOBRE LA MICROBIOTA SUBGINGIVAL Y LOS TEJIDOS PERIODONTALES

- Acción antimicrobiana.
- Inhibe la colagenasa.
- Inhibe la resorción ósea.
- Tiene propiedad antiinflamatoria.
- Aumenta la adhesión y la multiplicación de los fibroblastos.

#### 12.4.5 METRONIDAZOL

La aplicación tópica de metronidazol ha sido utilizada con irrigadores eléctricos, tubos de diálisis y otros vehículos. Todos los métodos han sido beneficiosos para reducir la microbiota periodontopatogénica y los signos clínicos de inflamación.(85,101)

Una dosis de 2 mg de metronidazol en tiras de etilcelulosa se mantiene en la bolsa periodontal durante 3 días. Con esa dosis de metronidazol se

alcanzan niveles bactericidas sin exponer al paciente a tratamientos sistémicos.

Muy recientemente ha despertado interés la aparición comercial de un gel de metronidazol al 25 %. Los estudios sugieren que 2 aplicaciones con intervalos de una semana resultan efectivas como adyuvantes del tratamiento convencional no quirúrgico.

Pueden existir combinaciones de este tipo de tratamientos para asegurar un mejor efecto; uno de éstos es el gel con metronidazol al 19 % y clorhexidina al 1 %, éste es adyuvante al tratamiento de raspado y alisado radicular.

Su indicación es en bolsas periodontales de 5-9 mm de profundidad; ésta mezcla se colocó en 4 repeticiones en un intervalo de 7 días directamente a la bolsa, con repeticiones posteriores al mes, 3, 6, 12 meses hasta lograr la mayoría de la bolsa y tejidos periodontales

## 12.5 ANTIMICROBIANOS SISTÉMICOS

Con los avances en el conocimiento de los microorganismos causantes de la enfermedad periodontal, se pudo establecer los tratamientos idóneos en éste campo; se identificó que eran microorganismos de especies anaerobias gramnegativas asociadas con patologías periodontales de carácter destructivo y comienzo temprano.

En algunas de estas enfermedades destructivas se ha demostrado la invasión tisular de microorganismos en el epitelio y el tejido conectivo, lo que representa un verdadero cuadro de infección periodontal.

En el caso de los pacientes diabéticos con glucemia no controlada se pudo observar gran pérdida de inserción y hueso alveolar a pesar del tratamiento periodontal incluyendo control de placa, raspado y alisado radicular y cirugía. En estos siempre es conveniente un tratamiento

antibiótico dentro del tratamiento convencional para poder controlar la infección local originada en los tejidos periodontales, así como alguna que se dé como complicación de la misma enfermedad sistémica que nos esté provocando el descontrol del organismo y como consecuencia el fracaso en la recuperación de nuestro paciente.

Dentro de los antimicrobianos sistémicos más empleados son:

- Tetraciclinas.
- Minociclinas.
- Doxiciclinas.
- Metronidazol.
- Penicilina (amoxicilina y ampicilina).
- Clindamicina.
- Ciprofloxacino.

#### 12.5.1 TETRACICLINAS

Las tetraciclinas forman parte de los macrólidos, son antibióticos bacteriostático, que alcanzan niveles más altos en el líquido gingival que en la sangre, asegurando una concentración 2 a 4 veces mayor en el líquido gingival; esto resulta de suma importancia puesto que para que una droga sea más efectiva en las enfermedades periodontales debe llegar al exudado gingival para poder así inhibir a los patógenos presentes alcanzando el sitio de la infección.

Esta propiedad crea una reserva de antibiótico que no es fácilmente arrastrada por el exudado gingival. Varias investigaciones han demostrado que las concentraciones en el exudado gingival son suficientes para eliminar del 90 % al 95 % de la microflora subgingival.

En estudios realizados de la periodontitis crónica o rápidamente progresiva, administrando sistémicamente tetraciclinas y combinadas con alisado y raspado radicular con cirugía o sin ella, han demostrado la

eliminación de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, aumentando con esto la reinserción y mejorando la adhesión de los fibroblastos; inhibiendo la actividad de las colagenasas de dichos microorganismos..

La dosis habitual consta de 1 g diario de clorhidrato de tetraciclina repartido en 4 tomas diarias durante 2-3 semanas.

Debemos tener cuidado con las tetraciclinas por sus efectos nefrotóxicos, fotosensibles, hepatotóxicos, causan hipoplasia del esmalte por su efecto quelante del calcio. (26,100)

#### 12.5.2 MINOCICLINA

La minociclina es un derivado semisintético de las tetraciclinas con casi el mismo espectro antimicrobiano que ellas y también permite obtener altos niveles en el exudado gingival.

Entre sus efectos colaterales pueden mencionarse vértigo, ataxia, mareos y acúfenos. Las contraindicaciones son las mismas que de las tetraciclinas. (26)

#### 12.5.3 DOXICICLINA

La doxiciclina también es un derivado semisintético de las tetraciclinas, teniendo casi los mismos efectos que las tetraciclinas, pero tiene la ventaja de no ser nefrotóxico y más estable en medio ácido. La doxiciclina se administra en dosis de 100 mg/ día durante 2-3 semanas, con una dosis inicial de 200 mg el primer día. (94,95)

Se recomienda después de una intervención quirúrgica de alisado y raspado radicular. (54,99)

#### 12.5.4 METRONIDAZOL

El metronidazol es un nitroimidazol que en un principio se utilizó para el tratamiento de la tricomoniasis y de la amebiasis, pero que también tiene efecto marcado sobre las bacterias anaerobias.

Este antibiótico inhibe microorganismos anaerobios estrictos como *Phorpyromona gingivalis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Selenomona sputigena*, *Peptostreptococcus* y *Campylobacter*.

Las combinaciones de metronidazol con espiramicina, con Amoxicilina, penicilinas; pueden ser adecuadas para el tratamiento de algunas infecciones periodontales.

El metronidazol combinado con Amoxicilina ha resultado efectivo para el tratamiento de casos de periodontitis rápidamente progresiva y otras que no responden a tratamientos convencionales. (14)

#### 12.5.5 PENICILINAS

Las penicilinas más ampliamente usadas en tratamientos odontológicos, son las que tienen mayor actividad sobre agentes gram negativos. Las más comunes por su eficacia, bajo costo y accesibilidad, son: la ampicilina que a dosis de 500 mg a 1 g cada 6 horas durante 10 días ejerce una acción bactericida eficaz; otro medicamento es la amoxicilina con ácido clavulánico, que a una dosis igual a la anterior es igualmente efectiva. Estos medicamentos pueden combinarse con metronidazol para aumentar el espectro ya que éste último actúa sobre gérmenes anaerobios que muchas veces resisten la acción de las penicilinas cuando se administran solas.

Hay que señalar que algunas bacterias, incluso susceptibles a las penicilinas suelen resistir la acción de éstas, por lo cual normalmente el tratamiento debe ser combinado. (14,26)

### 12.5.6 CLINDAMICINA

La clindamicina es derivado de la lincomicina, es un antimicrobiano que actúa a nivel de la síntesis de proteínas.

El uso de clindamicina en el tratamiento de la enfermedad periodontal está restringido por sus potenciales efectos adversos, entre los que se destaca la colitis pseudomembranosa.

La clindamicina es activa contra bacterias grampositivas y contra ciertos patógenos periodontales gram negativos anaerobios como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* y *Fusibacterium nucleatum*.

La dosis habitual es de 600 mg y provee una concentración en exudado gingival de 2 microgramos por mililitro.

Sin embargo, casi todas las cepas de *Eikenella corrodens* y el 65 % de las de *A. actinomycetemcomitans* son resistentes a estas concentraciones.

En pacientes que el estudio microbiológico demostró sensibilidad a la clindamicina se indicó una tableta de 150 mg cuatro veces por día durante 7 días en combinación con raspado y alisado radicular, lo que demostró eficacia hasta durante 24 meses posteriores al tratamiento. (14)

### 12.5.7 CIPROFLOXACINO

Las quinolonas son antibióticos producidos sintéticamente cuya administración ha sido postulada para eliminar bacilos entéricos, *Pseudomonas* y *estafilococos* que causan sobreinfecciones en los pacientes con periodontitis.

La dosis utilizada ha sido de 500 mg administrados dos veces al día durante 10 días. Estos microorganismos han sido identificados en pacientes con trastornos inmunológicos, en individuos que han utilizado grandes dosis de antimicrobianos o en pacientes sometidos a quimioterapia por tumores.



## 12.6 TRATAMIENTO ALTERNATIVO (VITAMINAS E INMUNIDAD)

En éste capítulo se mostrarán algunas vitaminas y otros productos como son el antifactor de necrosis tumoral y antiinterleucinas, que se pudieran utilizar para mejorar la salud en los pacientes diabéticos, puesto que comprobamos como influyen los productos de glicosilación no enzimática en ellos, dando una de sus complicaciones como lo es la periodontitis; esto debido a los radicales libres que se producen en éste proceso, causando proteínas con una estructura deficiente, degradando aún más las estructuras de soporte de los dientes; y como las citocinas involucradas al haber un aumento de ellas producen una inflamación mayor en el área, afectando aún más al paciente.

En general, los radicales libres producen cambios degenerativos en el sistema inmunitario, provocando que la recuperación del paciente sea más lenta o nula. En base a esto se ha estudiado en las últimas décadas la importancia de utilizar productos naturales que contengan un carácter antioxidante para poder competir contra este problema.

Los nutrimentos que lo contienen son las vitaminas A, E, C, K, y la carnosina, siendo ésta la más reciente en ser investigada para estos propósitos.

### 12.6.1 VITAMINA A (RETINOL; ALFA, BETA -CAROTENO GAMMA)

Es esencial para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento normal del tejido epitelial. Es primordial para la integridad de la visión nocturna; ayuda al desarrollo normal del hueso e influye en la formación de dientes normales. Funciona como antioxidante y en grandes cantidades es tóxica.

Es estable a la luz, al calor y por lo general a los métodos de cocción. Es destruida por oxidación, secamiento, temperaturas muy altas y luz ultravioleta.

Se encuentra en forma natural en la ingesta de hígado, riñón, grasa de la leche, margarina fortificada, yema de los huevos, verduras de hojas amarillas y verde oscuro; chabacanos, melones y duraznos.

Su requerimiento diario es de 800-1000 microgramos.

Los consumos muy altos exceden los 66 000 UI/día (200 mg) y puede provocar enfermedad hepática; dando manifestaciones clínicas como cambios en la piel y las mucosas, labios secos, resequedad de mucosas como la nasal, y de los ojos, escamas, descamación de la piel, pérdida de pelo, fragilidad de las uñas, cefaleas, náuseas y vómito.

#### 12.6.2 VITAMINA E (tocoferol y tocotrienol)

La vitamina E desempeña un papel fundamental en el metabolismo normal de las células; por lo tanto su deficiencia puede afectar a varios órganos y sistemas diferentes. Es un antioxidante que protege a los fosfolípidos de membrana no saturados de la degradación oxidativa consecutiva a las especies de oxígeno muy reactivas y otros radicales libres.

La vitamina E lleva acabo su función gracias a su capacidad para reducir estos radicales a metabolitos inocuos: un proceso conocido como depuración de radicales libres. Como depurador de radicales libres radican en la membrana; en la actualidad se entiende que ésta vitamina es un componente importante del sistema de defensa antioxidante de las células. Ésta función sugiere que está relacionada a proteger contra los estados de estrés oxidativo, como envejecimiento, contaminación del aire, artritis, cáncer, enfermedades cardiovasculares, cataratas, diabetes e infecciones. La absorción es muy variable, con eficacia del orden del 20 al 70 %.

Los vitámeros E se sintetizan sólo por las plantas, por lo que se encuentra en productos vegetales, siendo su fuente más abundante los aceites; también se encuentra en las hojas verdes, salvado y germen.

A nivel celular la deficiencia de dicha vitamina se acompaña de un aumento de la peroxidación de lípidos de la membrana celular, ocasionando un daño más rápido en ésta región y necrosis.

La vitamina E es una de las menos tóxicas, tiene la capacidad para tolerar consumo de por lo menos 100 veces mayor que el requerimiento nutricional, siendo este de 8-10 microgramos diarios; pero si se presenta muestra alteraciones en la mineralización ósea y en el almacenamiento de la vitamina A en el hígado, así como prolongación en la coagulación.

### 12.6.3 VITAMINA K (filoquinona y menaquinona)

La vitamina K se reconoce como instrumental en la formación de hueso; se puede adquirir en forma natural a base de plantas verdes o bien en forma sintética (K3) y tiene el doble de la potencia biológica que en las formas naturales (K1 y K2).

Se encuentra en bajas concentraciones en muchos tejidos en los que está localizada en membranas celulares.

Su función metabólica es su cualidad oxidativa que ya se explicó en la vitamina E.

El requerimiento diario recomendado es de 65-80 microgramos/ Kg. de peso corporal, se asume que la mitad es suministrada gracias a la síntesis por los microbios intestinales y la parte restante por la dieta; se encuentra en grandes cantidades en las hojas verdes, sobre todo brócoli, col, hojas de nabo y lechugas de hoja oscura, por lo general en niveles de más de 100 microgramos/ 100 g. Las cantidades de la vitamina en los productos lácteos, las carnes y los huevos tienden a ser variables, de 1 a 50 microgramos/ g, y de las frutas y los cereales por lo general contienen alrededor de 15

microgramos/ gramo. Es bastante estable por lo que no es destruida por los métodos de cocción ordinarios ni se pierde en el agua de cocción; pero sin embargo es sensible a la luz y a los álcalis.

El signo más predominante de su deficiencia son las hemorragias, la cual en casos graves ocasiona anemia letal; pero en cuanto a su toxicidad se necesita grandes cantidades para esto, por lo menos 1000 veces el requerimiento alimentario recomendado.

#### 12.6.4 VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

La vitamina C desempeña varias funciones metabólicas como cofactor enzimático, agente protector y como sustancia que reacciona con iones de metales en transición; cada una de estas funciones implica las propiedades de reducción/oxidación de la vitamina. El hecho de que al ácido ascórbico pueda reaccionar con radicales libres lo vuelve un antioxidante, ya que experimenta oxidación de un solo electrón al radical ascorbilo, el cual se descompone en ascorbato y deshidroascorbato. Mediante estas reacciones la vitamina puede suprimir especies de oxígeno reactivo potencialmente tóxicas.

Es importante para la síntesis de la colágena, la cual es la principal proteína de la que depende la integridad del tejido tal como conjuntivo, cartílago, matriz ósea, dentina, piel y tendones.

Las alteraciones de ésta función, en la cual la vitamina parece mantener otro cofactor, el hierro, en estado reducido ( $Fe^{++}$ ), se manifiestan como lesiones en la cicatrización de las heridas, lo mismo que es equimosis, hemorragias puntiformes y encías sangrantes.

La vitamina C favorece la resistencia a las infecciones a través de la actividad inmunitaria de leucocitos, la producción de interferón, el proceso de reacción inflamatoria o la integridad de las mucosas.

Su requerimiento mínimo es de 30-35 mg en lactantes; en niños de 40-45 mg; en varones de 11 a más edad es de 50-60 mg; en mujeres de 11 a más edad es de 50-70 mg por día.

Dicha vitamina se encuentra en tejidos vegetales y animales tanto en forma de ácido ascórbico como de ácido deshidroascórbico. Las mejores fuentes son frutas en especial las cítricas como el limón, naranjas, toronjas melón tuna, sandía, mandarina, mango, fresas, kiwi; vegetales tales como el brócoli, col de bruselas, pimiento, jitomate, coliflor, papa, camote y espinaca y órganos de animales.

Los únicos efectos adversos constantes de las dosis altas son trastornos gastrointestinales y diarrea. (7)

#### 12.6.5 CARNOSINA

La carnosina es un dipéptido N-beta-alanil-L-histidina, que está ampliamente presente en los organismos de los vertebrados y particularmente abundante en el cerebro, en los músculos estriados, en el corazón.

La carnosina es un antioxidante natural muy eficaz y versátil, actúa como el inhibidor más potente de los radicales libres (y el estrés oxidativo que causan) y del proceso de glicosilación de las proteínas.

La disminución de la carnosina al transcurso de los años, el creciente estrés oxidativo, la inflamación crónica debido a las enfermedades crónicas y las costumbres alimenticias, hace que se considere como una buena opción para el control de muchas de éstas manifestaciones.

Parte de sus funciones ya comprobadas son:

- Proteger las proteínas contra la degradación causada por el alcohol y los aldehídos e impide que ellos induzcan enlaces cruzados, especialmente en el colágeno de la piel.

- Se concentra en el cerebro y le protege contra de la glicación, de los enlaces cruzados, de la oxidación y de la degeneración neural.
- Aumenta la longevidad de las células envejecidas permitiéndoles dividirse durante más tiempo como si fueran células jóvenes. Se demostró en un fibroblasto una longevidad de un 67%.
- Suprime las citocinas proinflamatorias y carcinogénicas.
- Ayuda a la cicatrización de las heridas.

La dosis recomendada es de 400-800 mg por día, pero en pacientes con enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes en éste caso es de 1000 -1500 mg; ésta aunque dosis alta se da para saturar la enzima carnosinasa, para que la carnosina libre esté disponible en todo el organismo.

Se asimila de la dieta en alimentos como carne de ternera, cerdo, pollo, correspondiendo 100 g de éstas a 125mg de carnosina de la cual el 15 % asimila la sangre.

#### ACCIÓN ANTI-GLICOSILANTE CONTRA LA DIABETES

Una de las propiedades únicas de la carnosina es la capacidad de inhibir la glicosilación no enzimática y la formación de las sustancias nocivas conocidas como AGEs (advanced glycosylation end products). Todo esto se llama reacción cruzada que resulta de una eventual formación de productos finales de la glicosilación avanzada de los tejidos.

Cuando existe un aumento en la glucosa en sangre, como pasa en la diabetes o en la resistencia a la insulina, se origina un elevado nivel de enlaces cruzados del colágeno en varios tejidos y en especial en el tejido conectivo.

La carnosina puede reaccionar rápidamente con los azúcares, como la glucosa la lactosa y la dihidroxiacetona, provocando una competencia en la

glicosilación con otras sustancias, evitando los enlaces cruzados. Por lo que se puede recomendar la carnosina como suplemento alimenticio para los diabéticos de todas las clasificaciones para demorar o evitar las complicaciones de la diabetes.

#### ACCIÓN INMUNOESTIMULANTE

La carnosina es un agente anti-inflamatorio, que lucha contra las citocinas proinflamatorias; entre ellas varias interleucinas. La inmunomodulación de la carnosina se atribuye parcialmente a su capacidad de activar las células T y B, y una estimulación específica de los macrófagos peritoneales.

En un estudio reciente, la carnosina modula la función celular de los neutrófilos llamada U937, que produce citocinas inflamatorias (IL-1-beta). También aumenta la muerte programada (apoptosis) de las células cancerosas. (7,104)

### 12.7. TERAPIA CON ANTICUERPOS (ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR)

Los avances en el conocimiento de la biología molecular de las citocinas junto a una mejor comprensión de sus efectos fisiológicos, han abierto caminos a una nueva terapéutica llamada inmunológica. Estos incluyen fármacos que actúan en forma directa contra las citocinas y anticuerpos que ocupan indirectamente el sitio de acción de éstas (antireceptor). Éstos incluyen, entre los ya bien estudiados:

- Afelimomab e Infliximab; que son anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa, que consigue inhibir las acciones destructivas de ésta citocina cuando se encuentra en altas concentraciones.

- Anticuerpos antirreceptor de la interleucina 1; bloquea los efectos de la interleucina 1 sin que éste realice un efecto agonista, es decir, que no estimula los efectos de la citocina natural.

Sin embargo el alcance para este tipo de tratamientos es difícil, debido a su alto costo y a su poca disponibilidad en nuestro ámbito odontológico, ya que son tratamientos especiales y poco accesibles para cualquier persona. (31)



## CONCLUSIONES

- El odontólogo debe saber que los pacientes diabéticos con su control glucémico correcto, sumado a buenos hábitos y una dieta adecuada, no representan un problema para su atención. No siendo así con los pacientes que poseen valores glucémicos elevados, que padecen una o varias complicaciones que acompañan a la diabetes mellitus, entre ellas las orales.
- Al producirse complicaciones orales, se dan ciertas manifestaciones clínicas evidentes, que son: cambios en la mucosa, sensibilidad infecciosa, alteraciones reparativas, riesgo de sangrado, hiposalivación, disestesia, caries, aliento cetónico y periodontitis.
- La enfermedad periodontal crónica originada en los diabéticos es ocasionada por bacterias gram negativos, en específico la *Porphyromona gingivalis* y el *Actinomyces actinomycetemcomitans*, produciendo endotoxinas en forma de lipopolisacáridos que son necesarios para la acción de la respuesta inmunológica tisular destructiva mediada por el huésped, incluyendo la liberación de citocinas en este proceso; afectando la salud sistémica del mismo.
- Específicamente el factor de necrosis tumoral uno alfa (TNF-alfa), la interleucina uno beta y la interleucina seis (IL-1 beta, IL-6), son las citocinas relacionadas con los procesos periodontales de pacientes diabéticos, la elevación de estas citocinas determina la severidad, cronicidad y pronóstico de ésta enfermedad.
- En términos destructivos, la IL-1beta, recluta a las células inflamatorias, facilita la degranulación de los polimorfonucleares; incrementa la síntesis de los mediadores de la inflamación (PGE2), inhibe la síntesis de la colágena y activa a los linfocitos T y B.

- El TNF-alfa nos da señales de apoptosis celular, resorción ósea, secreción de la matriz metaloproteinasas, expresión de adhesión intracelular molecular y la producción de IL-6; una vez producida la IL-6 se estimula la formación de osteoclastos, promoviendo la resorción ósea osteoclástica y facilita la diferenciación de linfocitos T.
- En concentraciones elevadas, la glucosa tiene un alto poder oxidante con lo que es posible que se produzcan moléculas a través de la glicosilación no enzimática o reacción de Millard llamados productos de glicosilación no enzimática (AGEs) que son los causantes de la mayoría de las complicaciones con pacientes diabéticos.
- En el tejido periodontal los AGEs se unen a proteínas del mismo y a células del sistema inmunitario, lo que favorece la acción catalítica de algunas enzimas como la proteasa y elastasa, estimula la liberación continua de citocinas por linfocitos y macrófagos.
- La acción de los AGEs provoca además engrosamiento de la lámina densa de los tejidos periodontales en pacientes diabéticos. Esto da como resultado afección capilar y pobre vascularización, que favorece a infecciones, degeneración de las cadenas de colágeno, resorción ósea debida por la pobre actividad osteoblástica y alteraciones importantes del sistema inmunitario.
- Los AGEs interactúan con células inmunitarias por medio de receptores específicos a los cuales se unen. Esto da lugar a la liberación descontrolada de diversas citocinas.
- En pacientes diabéticos, el aumento en la concentración de éstas citocinas resulta desfavorable, ya que aumentan el proceso inflamatorio local; interrumpen la migración de células que ayudan a la regeneración e incluso actúan como catalíticas favoreciendo la destrucción del tejido de la zona afectada.
- El cirujano dentista es el profesional para la salud que puede resolver el problema periodontal que se presenta en éste tipo de pacientes,

evitando posibles infecciones e inflamaciones que originen una degeneración mayor en él; esto lográndolo por medio de eliminar el acumulo bacteriano por medio do control de placa, alisado y raspado radicular, procedimientos quirúrgicos; además de auxiliarse de una terapeuta ya sea antimicrobiana o antiséptica siendo las más utilizadas y con mayor afectividad las locales como los chips de tetraciclina o clorhexidina, o geles de doxiciclina con una combinación de una efectiva higiene oral inculcada en el paciente para así, lograr un control glucémico del mismo, mejorando en gran manera la calidad de vida del paciente.

- Hay que enfatizar que cualquier tratamiento que se lleve a cabo será inútil si el paciente presenta un descontrol glucémico persistente y viceversa convirtiéndose en un círculo vicioso.
- En la medida que el cirujano dentista mejore el estado de salud bucal del paciente, mejorará así mismo su estado diabético.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-HARRISON T.R. "*Principios de medicina interna de Harrison*". 14 va ed. Ed. MacGraw-Hill-Interamericana. (España) 1998 . p.p 1991 inmunidad; p.p 2467-2499 DM.
2. LITTLE, James W; Falace, Millar. "*Tratamiento Odontológico*". 5ta ed. Ed. Harcourt (España) 1998. p.p 387-409.px de tx y tx; p.p. 32-33 prevención de complicaciones
- 3.-CASTELLANOS, José Luis; Guzmán; Zárate. "*Medicina en odontología*". 2da.ed. Ed. El manual moderno (México) 2002 p.p 157-175 complicaciones y pruebas de laboratorio; p.p. 130-142 DM; p.p 427-431 pruebas de laboratorio.
- 4.-LYNCH, Malcolm A; Brightman; Cohen. "*Medicina Bucal de Burket*". 9na ed. Ed. MacGraw-Hill-Interamericana (México) 1996. p.p. 49-61 historia; p.p.63-93 enfermedad; p.p 123-175 inflamación; p.p. 455-551 páncreas y diabetes.
- 5.-CARRANZA, Fermín A; Newman. "*Periodontología clínica*". 9na. ed. Ed. MacGraw-Hill-Interamericana (México) 2002 p.p 1-10 historia; p.p 14-54 periodonto sano; p.p 66-84 etiología; p.p 70-73 clasificación; p.p 90-108 microorganismos; p.p 120-159 inmunología; p.p 198-205 enf sistémicas relación con periodonto; p.p 370-459 dx; p.p 565-595 pruebas de lab.
- 6.-KINOSHITA, Shiro; Sueda;Hara. "*Atlas a color de periodoncia*". (Barcelona)2000. Ed. Publicaciones médicas Espaxs. p.p 3-8 periodonto sano; p.p 9-30 enfermedad periodontal; p.p 117-149 dx y plan tx.
- 7.-MAHAN, L Kathleen; Stump. "*Nutrición y dietoterapia de Krause*". (México) 2001 10va ed. Ed MacGraw-Hill-Interamericana. P.p 80-117.
- 8.-ROITT, Ivan; Brostoff; Male. "*Inmunología*" 5ta ed. Ed. Elsevier. (España)2000.

- 9.-GREENSPAN, Francis S; Strewler. "Endocrinología básica y clínica". (México) 2000. Ed. El manual moderno. p.p 677-688 páncreas; p.p 688-703 DM; p.p 703-706 pruebas de laboratorio; p.p 693-742 complicaciones DM.
- 10.-GIGLIO, Máximo J. "Semiología en la practica de la Odontología". (Chile) 2000. Ed. MacGraw-Hill-Interamericana. P.p 221-227.
- 11.-MANUEL DE SANTIAGO; Morte,Carretero. "Diabetes mellitus en la práctica médica". (España) 1992. Ed. Libro del año p.p. 7-54 etiología; p.p 83-98 manifestaciones clínicas de la DM.
- 12.-LEROITH, Derek; Taylor, Olefsky. "Diabetes mellitus" (E:U:A) 1996. Ed. Lippincott-Raven. P.p. 14-20 glucosa; p.p 121-148 insulina; p.p 261-668 DM; p.p 719-792 complicaciones; p.p 810-815 AGEs.
- 13.-GOODMAN GILMAN, Alfred; Hardman, Limbird. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". (México) 1996. 9na ed. Ed. MacGraw-Hill-Interamericana. P.p 1141-1193 y 16655-1675.
- 14.-NEGRONI MARTA. "Microbiología estomatológica". (Argentina) 1999. Ed. Médica panamericana p.p 263-268.
- 15.-MIRALLES JORDA,L; Donat, Grau. "Complicaciones orales en el paciente con diabetes mellitus insulino dependiente". Revista Europea de Odonto-estomatología Vol. XIV no. 4 julio-agosto 2002 p.p 221-226.
- 16.-SANA-ALONSO, Mariano; Herrera. "Asociación entre enfermedades periodontales y enfermedades sistémicas ¿Existe la medicina periodontal?". Rev. RCOE Vol.6 no. 6 2001 p.p 659-668.
- 17.-SAFKAN-SEPPALA, B; Ainamo. "Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus". Rev J. Clinical periodontology Vol. 19 1992 p.p 24-29.
- 18.-RAJESH V. LALLA; D'Ambrosio. "Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus" Rev. JADA Vol. 132 oct 2001 p.p 1425-1432.

- 19.-SEPPÄLÄ B; Ainamo. "Darkm field microscopy of the subgingival microflora in insulin-dependent diabetics". Rev. J. Clinical periodontology 1996 Vol. 23 p.p 63-67.
- 20.-CASTELLANOS SUÁREZ, José luis; Guzmán. " Periodontitis crónica y enfermedades sistémicas". Rev ADM Vol. LIX no.4 julio-agosto 2002 p.p 121-127.
- 21.-EMRICH, Lawrence;Shlossman,Genco. "Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus". Rev. J. periodontology 1991 Vol. 62 p.p 123-130.
- 22.- "Intolerancia a la glucose (IG) y DM-2". Rev. Odontología actual p.p 26-33.
- 23.- "Diabetes and periodontal diseases". Rev. J. periodontology 1996 Vol. 67 p.p 166-176.
- 24.-MORRE, Paul A; Guggenheimer. "Poster session abstract: diabetes section". Rev. J. periodontology 1996 Vol. 67 p.p 150-152.
- 25.-NISHIMURA,Fusanori; Takahashi; Kurihara. "Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus". Rev. Annals of periodontology Vol.3 no.1 julio 1998 p.p 20-29.
- 26.-FERRAL PIÑA, María de los Ángeles; Gómez. "Diabetes mellitus y su relación con la enfermedad periodontal". Rev correo electrónico p.p 12-18.
- 27.-GROSSI, Sara G; Genco. "Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship". Rev. Annals of periodontology Vol. 3 julio 1998.
- 28.-LAMSTER,Ira B; Lalla. "Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion. Conclusions, and recommendations".
- 29.-BERMUDEZ BARAJAS, Julio César. "Diabetes-enfermedad periodontal". Rev. Odontología actual. P.p 12-15.
- 30.-BERMUDEZ BARAJAS, Julio César. "Diabetes y enfermedad periodontal(una relación bidireccional)". Rev. Odontología actual p.p 15-16.

- 31.-IACOPINO, Anthony M. "Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation". Rev. Ann periodontology Vol. 6 no. 1 dic 2001 p.p 125-137.
- 32.-ROCHA, Miriam; Nava, Vázquez de la Torre. "Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial". Rev. J periodontology feb 2001 Vol. 72 no. 2 p.p 204-209.
- 33.-MUZZI L. "Aspectos etiopatogénicos d la enfermedad periodontal". Rev. Europea de odonto-estomatología. Marzo 1999 p.p 173-175.
- 34.-GRASI I.R. "Papel de los virus en la patogénesis de la enfermedad periodontal". Rev. Europea de odonto-estomatología. Mayo 2003 p.p 261-263.
- 35.-GUERRERO DEL ANGEL, Fermín. "Identificación de factores de riesgo asociados a enfermedades periodontales y enfermedades sistémicas". Rev. ADM Vol. LXI no. 3 mayo-junio 2004 p.p 92-96.
- 36.-DE LOS RÍOS CASTILLO, José Lauro."Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2". Rev médica del IMSS 2004 Vol. 42 no.2 p.p 109-116.
- 37.-ALPIZAR SALAZAR, Melchor. "La diabetes mellitus en el adulto mayor". Rev. médica del IMSS. 1999 Vol. 37 no.2 p.p 117-125.
- 38.-NOCITO MENDOZA, Isabel. "Entamoeba gingivalis y Tricomonas tenax en pacientes diabéticos". Rev. RCOE 2003 Vol 8 no.1 p.p 19-23.
- 39.-SBORDONE, Ludovico. "Periodontal status and selected cultivable anaerobia microflora of insulin-dependent juvenile diabetics". Rev. Journal of periodontology. Junio 1995 Vol. 66 no.6 p.p 452-461.
- 40.-CULLINAN, M.P. "Acquisition and loss of Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans and Prevotella intermedia over a 5-year periodic effect of a triclosan/copolymer dentrifice.". Rev. Journal of clinical periodontology 2003. Vol. 30 p.p 532-541.

- 41.-KARJALAINEN, Kaisa M; Knuuttila. "Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients". Rev. Journal periodontology nov 1994. Vol. 65 no.11 p.p 1067-1071.
- 42.-BERMUDEZ BARAJAS. Julio César. "La terapia odontológica". Rev. Odontología actual p.p 42-45.
- 43.-STEWART, James E; Pager. "The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus". Rev. Journal of clinical periodontology. 2001 Vol 28 p.p 306-310.
- 44.-LISTGARTEN, Max A; Slots. "Incidence of periodontitis recurrence in treated patients with and without cultivable *actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* and *Porphyromonas gingivalis*: A prospective study". Rev. Journal periodontology junio 1991 Vol. 62 no.6 p.p 377-386.
- 45.-KUCZEK, Beikler; Flemming. "In dental-office screening for diabetes mellitus using gingival crevicular blood". Rev. Journal of clinical periodontology 2002 Vol. 29 p.p 216-218.
- 46.-UNAL, Tahsin; Firatli. "Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease." Rev. Journal periodontology marzo 1993 Vol. 64 no. 3 p.p 191-194.
- 47.-YUCEKAL-TUNCER,B; Uygur. "Gingival crevicular fluid levels of aspartate amino transferasa, sulfide ions and N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide in diabetic patients with chronic periodontitis". Rev. Journal of clinical periodontology 2003 Vol. 30 p.p 1053-1060.
- 48.-PERSSON, R.E; Hollender. "Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects". Rev. Journal of clinical periodontology 2003. Vol. 30 p.p 207-213.
- 49.-TELLERVO-TERVONEN; Karjalainen. "Periodontal disease related to diabetic status". Rev. Journal of clinical periodontology 1997 Vol.24 p.p 505-510.



- 50.-TAYLOR, George W; Burt. " *Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 year*". Rev. Journal periodontology. Enero 1998 Vol. 69 no. 1 p.p 76-82.
- 51.-TAYLOR, George W; Burt; Genco Robert. " *Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes*". Rev. Annals of periodontology Vol. 3 no. 1 julio 1998 p.p 30-39.
- 52.-MILLER, Laurence S; Manwell.. " *The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases*". Rev. Journal periodontology. Octubre 1992 Vol.63 no.10 p.p 843-847.
- 53.-CHRISTGAU, M; Palitzsch. " *Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results*". Rev. Journal of periodontology 1998 Vol.25 p.p 112-124.
- 54.-TAYLOR, George W. " *Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective*". Rev Ann periodontology, Vol.6 no.1 diciembre 2001.p.p 99-112.
- 55.-COLLIN Hanna-Leena; Uusitupa. " *Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*". Rev. Journal periodontology sep. 1998 Vol 69 no. 9 p.p 962-966
- 56.-KAWAMURA, Makato; Tsurumoto. " *Health behaviors and their relation to metabolic control and periodontal status in type 2 diabetic patients: A model tested using a linear structural relations program*". Rev. Journal periodontology septiembre 2001 VOL 72 no.9 p.p 1246-1252.
- 57.-SMITH, Todd; Greenbaum. " *Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients*". Rev. Journal periodontology agosto 1996 Vol. 67 no. 8 p.p 794-802.
- 58.-STEINSVOLL, S; Helgeland K. " *Mast cells-a role in periodontal diseases?*". Rev. Journal of clinical periodontology 2004 Vol. 31 p.p 413-419.
- 59.-CID DE LEÓN, Sandra; Gonzalez Velazquez. " *Citocinas proinflamatorias*". Rev médica del IMSS 2004 Vol. 42 no. 3 p.p 227-233.

- 60.-SALVI, Giovanni E; Beck. " *PGE2, IL-2 beta and TNF-alfa responses in diabetic as modifiers of periodontal expression* ". Rev. Annals of periodontology Vol 3 no. 1 julio 1998 p.p 40-50.
- 61.-HONG, Hsiang-His; Trackman. " *Cytokine regulation of gingival fibroblast lysyl oxidase, collagen and elastin* ". Rev Journal periodontology febrero 2002, Vol. 73 no. 2 p.p 145-150.
- 62.-McGEE, J.M.; Tucci. " *The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth* ". Rev. Journal periodontology agosto 1998 Vol. 69 no. 8 p.p 865-871.
- 63.-GRAVES, Dana. " *Chemokines* ". Rev. Adv Dent Res Vol. 9 no. 3 suplmento 20 noviembre 1995 .p 7-19-20.
- 64.-DELIMA, Andrew J; Karatzes. " *Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens by interleukin-1 antagonist* ". The journal of infectious diseases 2002 julio p.p 511-516.
- 65.-ENGBRETSON, Steven P; Hey- Hadavi. " *Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes* ". Journal Periodontology Sep 2004 Vol 75 No. 9 p.p. 1203-1207.
- 66.-SEAGREN, Catherine; Reinhardt. " *HLA-D and T lymphocyte ractivity to specific periodontal pathogens in type I diabetic periodontitis* ". Rev. Journal Periodontology Octubre 1993 Vol. 64 No. 10 p.p. 974-979.
- 67.-GÓRSKA R; Gregorek H. " *Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis* ". Rev Journal of Clinical periodontology 2003 Vol. 30 p.p, 1046-1052.
- 68.-CUTLER, Christopher W; Eke. " *Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patient* ". Rev Journal periodontology Vol. 62 No. 6 1991 p.p. 394-401.

- 69.- FREITAS, Andre Carlos; Pinheiro. " *Assessment of anti-inflammatory effect of 830nm laser light using C-reactive protein levels*". Rev. Braz Dent Journal 2001 Vol. 12 No. 3 p.p. 187-190.
- 70.-GEMMELL, Erica; Carterr, Christine. " *Genetic dependence of the specific T-Cell cytokine response to Porphyromonas gingivalis in mice* ". Rev. Journal Periodontology 2002 Vol. 73 p.p. 591-596.
- 71.-IWAMOTO, Yoshihiro; Nishimura. " *The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes*". Rev. Journal Periodontology 2001 Vol. 72 p.p. 774-778
- 72.-DAGHIGH, Farzaneth; Borghaei Ruth. ." *Human gingival fibroblasts produce nitric oxide response to proinflammatory cytokines*". Rev. Journal Periodontology 2002. Vol. 73 p.p. 392-400.
- 73.-URELES, Steven D; Chrzan Jalanta. " *A role for TNF in bone resorption of deciduous malars in human beings* ". Rev. American Journal of Orthodontics and dentofacial Orthopedics 2001 Vol.118 No. 3 p.p. 196-202.
- 74.-ALHASHIMI, Najat. " *Orthodontic tooth movement and the novo synthesis of proinflammatory cytokines* ". Rev American Journal of Orthodontics and dentofacial Orthopedics. 2001. Vol. 119 p.p. 307-312
- 75.-HANIOKA, Takashi; Shizukuishi. " *Changes in hemoglobin concentration and oxygen saturation in human gingival whit decreasing inflammation* ". Rev. Journal Periodontology 1991. Vol. 62 No. 6 Junio p.p., 366-369.
- 76.-RODRIGUEZ, Débora. " *Effect of Non-surgical periodontal therapy on glicemia control in patients whith type 2 diabetes mellitus* ". Rev. Journal Periodontology sep 2003 Vol. 74 No. 9 p.p. 1361-13676.
- 77.-DONAHUE, Richard P. " *Insulin resistance and periodontal disease an epidemiología overviw of research needs and future directions* ". Rev. Ann Periodontology 2001 Vol. 6 No. 1 Diciembre p.p.119-124.

- 78.-SOSKOLNE, W. Aubrey. " *Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics* ". Rev Ann Periodontology 1998 julio Vol. 3 No. 1 p.p. 3-12.
- 79.-ROSSI, Nario; Whitcomb. " *Interleukin-1 beta and TNF- alphaproduction by human monocytes with L-thyroxine and thyrocalcitonin: relationship to severe or shortening* ". Rev. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. Octubre 1996 Vol. 110. No.4 p.p. 399-404.
- 80.-SOSKOLNE, W Aubrey ; Klinger. " *The relationship between periodontal diseases and diabetes: An Overview* ". Rev Ann Periodontology Diciembre 2001 Vol. 6 No. 1 p.p. 91-98.
- 81.-EJEIL, Anne-Laure; Gaultier. " *Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression ?* ". Rev. Journal Periodontology 2003 Vol. 74 p.p. 196-201.
- 82.-LALLA, Eventhic; Lamster Ira. " *Enhenced interaction of advanced glycation and products with their cellular receptor RAGE: Implications for the pathogenesis of accelerated periodontal diseases in diabetes* ". Rev. Annals of Periodontology Vol. 3 No. 1 Julio 1998 p.p. 13-19.
- 83.-BERMUDEZ BARAJAS, Julio Cesar. " *Diabetes espacio- jc preguntas más frecuentes sobre el padecimiento* ". Rev Odontología actual.
- 84.-RYAN M. E; Ramamurthy. " *Tetracyclines inhibit protein glycation in experimental diabetes* ". Rev. Adv Dent Res Noviembre 1998 Vol. 12 p.p. 152-158.
- 85.-PERINETTI, Giuseppe; " *Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients* ". Rev Journal of Clinical Periodontology 2004 Vol. 31 p.p. 273-281.
- 86.-JEFFCOAT, Marjorie K. " *Use of a biodegradable Clorexidine chip on the tratament of adult periodontitis: Clinical and radiographic findings* ". Rev. Journal Periodontology Febrero 2000 Vol. 71 No. 2 p.p. 256-262.

- 87.-AIMETTIM, Romano, Torta. " *Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months* ". Rev Journal of Clinical Periodontology 2004 Vol. 31 p.p. 166-172.
- 88.-GOODSON.J.M; Holborow. " *Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets* ". Rev Journal periodontology. Octubre 1983 Vol. 54 No.10 p.p. 575-579.
- 89.-KILLOY, William J. " *Assessing the effectiveness of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis* ". Rev. JADA Vol. 130 abril 1991 p.p 567-570.
- 90.-HENKE, Curtis; Genco Robert. " *An economic evaluation of a chlorhexidine chip for treating chronic periodontitis*". Rev JADA Vol. 132 noviembre 2001 p.p 1557-1569.
- 91.-ZUCHELLI, G; Pollini. " *The effect of chlorhexidine mouthrinses on early bacterial colonization of guided tissue regeneration membranes. An in vivo study*". Rev. Journal periodontology, febrero 2000, Vol. 71 no. 2 p.p 263-271.
- 92.-KIM, Ti-Sun; Burklin. " *Pharmacokinetic profile of a locally administered doxycycline gel in crevicular fluid, blood, and saliva*". Rev. Journal periodontology noviembre 2002 Vol. 73 no. 11 p.p 185-191.
- 93.-RAMAMURTHY N.S,Kucina. " *Topically applied CMT-2 enhances wound healing in streptozotocin diabetic rat skin*". Rev. Adv Dent Res. Noviembre 1998. Vol. 12 p.p 144-148.
- 94.-GRENIER D.; " *Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-B activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives*". Rev Journal periodontology enero 2002, Vol 73 no. 1 p.p 79-85.
- 95.-PRESHAW, Philip M. " *Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis*". Rev Journal of clinical periodontology. 004 Vol. 31 p.p 697-707.

- 96.-MARTORELLI DE LIMA, Antonio Fernando. " *Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis*". Rev Journal of clinical periodontology 2004, Vol. 31 p.p 648-653.
- 97.-GENCO, Robert J; Goldman, Cohen. " *Periodoncia*". (México) 1993. Ed MacGraw-Hill-Interamericana.
- 98.-THOMAS J.G. ;Metheny." *Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics*". Rev. Adv Dent Res. Vol. 12 noviembre 1998 p.p 32-39.
- 99.-CIANCI,Sebastian. " *Safety and efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis*" Rev. Adv Dent Res Vol. 12 noviembre 1998 p.p 27-31.
- 100.-HADDAD, YAEL HOURI; KARAKA. " *Tetracycline conditioning augments the in vivo inflammatory response induced by cementum extract*". Rev Journal periodontology marzo 2004 Vol. 75 no. 3 p.p 388-392.
- 101.-SLOTS Jorge. " *Efficient antimicrobial treatment in periodontal maintenance care*". Rev JADA Vol. 131 septiembre 2000 p.p 1293-1304.
- 102.-SYRJADA Anna-Maija. " *The theory of reasoned action in describing tooth brushing, dental caries and diabetes adherence among diabetic patients*". Rev. Journal of clinical periodontology 2002 vol. 29 p.p 427-432.
- 103.-ALDRIDGE, J.P. " *Single blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type diabetes mellitus*". Rev. Journal of clinical periodontology 1995 Vol. p.p 71-75.
- 104.-TOLONEN, Matt. " *La carnosina*". Página electrónica [www.biovita.fi/spain/terveyssivut/carnosina.htm1](http://www.biovita.fi/spain/terveyssivut/carnosina.htm1). (5/03/2005).
- 105.-" *productos de la glicosilación avanzada*" [www.Labnutricion.cl/glico-avanz.htm](http://www.Labnutricion.cl/glico-avanz.htm).(05/03/2005).