



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EL ROL DEL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y
DE LA INFECCIÓN BUCAL EN EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL
SÍNDROME METABÓLICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SANDRA ERANDELY SÁNCHEZ CASTILLO

TUTORA: Esp. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A dios por acompañarme en todo momento y permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres, Leonila Castillo Robles y Javier Sánchez Martínez, por creer en mí y apoyarme a lo largo de mi vida sin importar las dificultades, este logro también es de ustedes ya que fue su guía, amor y sabiduría lo que me impulso a conseguirlo.

A mi hermano Ricardo, por el apoyo brindado en los momentos buenos y malos de mi vida y contribuir para llegar a esta meta.

A mi hermano Marco Antonio, con quien he compartido obstáculos y satisfacciones, por ayudarme cada día con cariño y comprensión para mi formación como ser humano y profesional.

A mis amigos, quienes son parte fundamental de mi vida, por estos cuatro años de excelente amistad y trabajo, por cada consejo dado y todos los momentos agradables.

A mi tutora, Esp. Claudia Mejía, por la dirección, el apoyo y la paciencia que me brindo para hacer posible este trabajo.

A todos los profesores, por su guía, dedicación y conocimientos a lo largo de estos años.

A mi Universidad por brindarme una oportunidad para prepararme, por darme una carrera que me fascina y dejarme ser orgullosamente UHNAAM.

Con amor, admiración y respeto... Gracias

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN.	4
II. PROPÓSITO.	5
III. OBJETIVOS.	6
1. ANTECEDENTES.	7
1.1. Síndrome metabólico.	7
1.1.1. Definición.	7
1.1.2. Criterios diagnósticos.	8
1.1.3. Epidemiología.	15
2. FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADA A SÍNDROME METABÓLICO.	19
2.1. Marcadores inflamatorios implicados.	24
2.1.1. Proteína C reactiva.	25
2.1.2. Interleucina 6.	26
2.1.3. Factor de necrosis tumoral alfa.	26
3. ACTIVACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS A TRAVÉS DEL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS.	28
3.1. Productos finales de glucosilación avanzada.	29
4. ACTIVACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS A TRAVÉS DE LA INFECCIÓN BUCAL.	33
4.1. Enfermedad periodontal.	34
5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	39
6. CONCLUSIONES.	43
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	44



I. INTRODUCCIÓN.

El aumento en la incidencia del síndrome metabólico ha sido paralelo a la epidemia de sobrepeso-obesidad, siendo el elemento que ha impulsado la identificación más reciente de este síndrome.

Conocido inicialmente como síndrome X, el síndrome metabólico es una enfermedad multifactorial que integra la asociación de resistencia a la insulina y obesidad central como principales factores de riesgo.

El síndrome es un tema de debate en la comunidad médica generando gran interés por diversas disciplinas, ya que se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial y su incidencia crece de manera exponencial, debido a que es un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 y padecer enfermedades cardiovasculares esto como resultado del metabolismo anormal de la glucosa y la hiperglucemia prolongada.

Dicha hiperglucemia induce, la glucosilación no enzimática de las proteínas, los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) resultantes, estimulan a los macrófagos a expresar citoquinas que inducen al hígado para que secreta reactantes de fase aguda, implicados en el proceso inflamatorio relacionado con la patogénesis cardiovascular.

No se ha considerado el hecho de que, la prevalencia de la periodontitis es extremadamente alta en los pacientes diabéticos y el aumento observado de riesgo cardiovascular puede ser parcialmente atribuible a la infección bucal.



II. PROPÓSITO.

El metabolismo anormal de la glucosa ha sido reconocido como un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se ha considerado el hecho de que, la prevalencia de la periodontitis es extremadamente alta en los pacientes diabéticos y el aumento observado de riesgo puede ser parcialmente atribuible a la infección bucal.

Se ha encontrado cada vez más evidencia que apoya la asociación entre la enfermedad periodontal y varias enfermedades crónicas. Posibles explicaciones incluyen los procesos inflamatorios crónicos, los patógenos y los factores de riesgo compartidos.



III. OBJETIVO.

Revisar la evidencia científica que analiza la contribución de la infección bucal, específicamente la enfermedad periodontal, y el aumento de factores de riesgo inflamatorios y metabólicos en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico.



1. ANTECEDENTES.

1.1. Síndrome metabólico.

1.1.1. Definición.

El síndrome metabólico conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es una condición patológica multifactorial, donde la genética y los factores medioambientales, culturales, económicos entre otros desempeñan un papel muy importante.^{SSA} Integra la asociación de anomalías clínicas y bioquímicas asociadas, que tienen como probables mecanismos etiopatogénicos la obesidad abdominal y/o la resistencia a la insulina, que se presentan de forma secuencial o simultánea. Aunque en ellas predominan las anomalías del metabolismo, también se encuentran asociadas alteraciones hemodinámicas, protrombóticas, de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y tiene además el potencial de causar alteraciones significativas en las funciones hepática y reproductiva entre otras. La importancia clínica y epidemiológica del síndrome es la de ser el precursor, identificable y corregible, de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular.¹

Desde el punto de vista fisiopatológico sus componentes son: la expresión reconocible de procesos anormales que afectan el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, la hipertensión arterial, la respuesta inflamatoria, la disfunción endotelial y, en última instancia, los procesos aterogénicos. La coexistencia en el mismo individuo de varios componentes del SM tiene, en el riesgo aterogénico un efecto sinérgico.¹

Mientras algunos de los componentes del síndrome metabólico pueden ser la causa del mismo, otros probablemente sean la consecuencia de los primeros. Además, es posible que exista una secuencia temporal en la aparición de los distintos componentes, según sea la relación causa/efecto entre ellos.¹



Se ha observado fuerte agregación familiar, es decir que afecta a varios miembros de la misma familia; además, existen grupos étnicos con mayor frecuencia de individuos afectados que en otros grupos expuestos al mismo medio ambiente. Todo esto sugiere una compleja interacción entre factores adquiridos desencadenantes y una susceptibilidad genética variable para desarrollar el síndrome. El estilo de vida que favorece la aparición del síndrome incluye poca actividad física y una dieta de alta densidad calórica, rica en carbohidratos refinados y en grasas saturadas.¹

1.1.2. Criterios diagnósticos.

Debido a que existen diferencias importantes en torno a los criterios diagnósticos de esta constelación de anomalías metabólicas, no se ha podido estandarizar la información acerca de este importante síndrome.²

Los criterios para diagnosticar al SM han evolucionado desde la definición original hecha por la Organización Mundial de la Salud en 1998 lo cual implica un número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis hechos en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales.³

Existen notables diferencias en los criterios según las distintas sociedades médicas y grupos de estudio. Dichas diferencias se observan tanto en la importancia relativa de los distintos componentes del síndrome, como en los valores de corte para establecer el diagnóstico, sin embargo también hay coincidencia en muchos puntos.¹

Los principales grupos que han propuesto criterios definidos son: la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 3^{er} Panel para el Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).^{1,4}



Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Organización Mundial de la Salud propuso una definición de trabajo para estudiar y entender mejor el síndrome metabólico en 1998. Dicha definición identifica principalmente a los individuos con resistencia a la insulina,^{SSA} pero también incluye la presencia de diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa de ayuno alterada y dos o más de las siguientes alteraciones²:

1. Elevación de la presión arterial: $\geq 160/90$ mm Hg.
2. Hiperlipidemia: triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl, y/o colesterol sérico asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres.
3. Obesidad central: relación cintura-cadera de > 0.90 en hombres o > 0.85 en mujeres y/o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m².
4. Microalbuminuria: tasa de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 μ g/min o una relación albúmina-creatinina ≥ 20 mg/g.

Desafortunadamente es poco aplicable en la práctica médica diaria, debido a que es necesaria la aplicación de técnicas de alto costo, complejas, y de no tan sencilla aplicación, pero resulta útil en la investigación.⁴

Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR).

El EGIR desarrolló en 1999 una versión modificada de la definición de la OMS para que se pudiera utilizar con mayor facilidad. Esta nueva versión se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas para determinar la resistencia a la insulina como un componente esencial, dado que se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del síndrome metabólico, también introdujo el perímetro de la cintura (94 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).⁵

La definición del EGIR además de resistencia a la insulina, incluye hiperinsulinemia en ayunas definido por el porcentaje más alto de insulina



en ayunas en la población no diabética y dos o más de los siguientes criterios:⁶

- Hiperglucemia: glucosa plasmática en ayunas $\geq 6,1$ mmol/L, pero no diabéticos.
- Hipertensión: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg / presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o tratamiento para la hipertensión.
- Dislipidemia: triglicéridos $> 2,0$ mmol/L o colesterol HDL $< 1,0$ mmol /L o tratamiento para la dislipidemia.
- Obesidad: circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres.

Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III).

Posteriormente en el año 2001 el 3^{er} Panel para Tratamiento de Adultos (ATP III) del NCEP en su propuesta incluye criterios alternativos que son más clínicos a los definidos por la OMS. Esta definición tiene como prioridad la forma de identificar individuos con un riesgo cardiovascular aumentado^{SSA} y se basa en la coexistencia de cualquier combinación de tres alteraciones: la distribución de grasa corporal, triglicéridos HDL, presión arterial y glicemia en ayunas. Los valores de corte son los siguientes:²

1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura): > 102 cm en hombres, y > 88 cm en mujeres.
2. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL
3. Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (CHDL): < 40 mg/dL en hombres, y < 50 mg/dL en mujeres.
4. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg.
5. Glucosa de ayuno ≥ 110 mg/dL.

Se considera que el criterio del NCEP-ATP III tiene una baja sensibilidad (20-50%), pero una alta especificidad ($> 90\%$) para detectar sujetos con resistencia a la insulina.



A diferencia de lo establecido por la OMS, la NCEP no recomienda una medición rutinaria de la insulinemia por no considerarla esencial para el diagnóstico de SM.^{SSA} Se tienen en cuenta parámetros clínicos mucho más accesibles y costo efectivos. Así, se puede arribar a un diagnóstico con tan sólo una cinta métrica y un baumanómetro.

A pesar de que los puntos de corte de la circunferencia abdominal y del colesterol HDL son poco sensibles o específicos para la población mexicana, las definiciones de la OMS la NCEP-ATP III han sido aplicadas para determinar la prevalencia del síndrome metabólico en México.⁴

Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE).

En el año 2002 la AACE aumento los criterios para el diagnostico del SM, modificando los de la OMS y la NCEP-ATP III, sumándole algunas situaciones como factores predisponentes, entre los que se encuentran síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans, el hígado graso no alcohólico, etc.; y hace énfasis a la resistencia a la insulina, al igual que la OMS la AACE recomiendan llevar a cabo una curva de tolerancia oral a la glucosa en aquellos individuos sin elevación de la glucosa en ayunas, excluyendo a los pacientes diabéticos.^{1,5}

American Heart Association (AHA), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y American Diabetes Association (ADA).

En 2004 la American Heart Association (AHA), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y American Diabetes Association (ADA) en forma conjunta identificaron 6 componentes mayores o principales del síndrome en la publicación de las conclusiones de la Segunda Reunión para el Manejo Clínico del Síndrome Metabólico.¹

- 1) Obesidad abdominal.
- 2) Dislipidemia aterogénica.
- 3) Presión arterial elevada.



4) Resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa.

5) Un estado proinflamatorio.

6) Un estado protrombótico.

De acuerdo con lo anterior el síndrome se reconoce cuando se identifican varias de las siguientes anomalías: ⁴

- Obesidad abdominal, en donde precisan que el punto de corte del perímetro cintura es el mismo pero si se tiene el punto de corte del grupo étnico estudiado es el que se debe aplicar.
- Triglicéridos y colesterol HDL con los mismos valores que el ATP III o con tratamiento hipolipemiente.
- Aumento de la presión arterial, puede ser la sistólica y/o la diastólica, con los mismos valores que el ATP III o con tratamiento antihipertensivo.
- Elevación de la glucosa, el punto de corte de la glucosa en ayuno lo ubican en >100 mg/dL o con tratamiento con antidiabéticos.

También se aceptó que las alteraciones de otros parámetros, que no se miden rutinariamente, pueden agregarse a los componentes principales del SM. Entre estos nuevos componentes se señalan los siguientes: ¹

a) Elevación de la apolipoproteína B,

b) presencia de LDL pequeñas y densas,

c) elevación de la proteína C reactiva y

d) variaciones de factores que intervienen en la coagulación y en la fibrinólisis (PAI-1, fibrinógeno, etc.).



Federación Internacional de Diabetes (IDF).

En el año 2005 la Federación Nacional De Diabetes (IDF) estableció una nueva definición mundial del síndrome metabólico, que tuvo como objetivo establecer un nuevo grupo de criterios para poder identificar a las personas que presentan síndrome metabólico que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo.⁵ Ubica a la obesidad abdominal como un componente asociado independientemente con cada uno de los otros componentes metabólicos incluyendo resistencia a la insulina y representa un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. La obesidad central puede ser medida fácilmente a través de la circunferencia abdominal y se utilizan diferentes puntos de corte de acuerdo al grupo étnico (Tabla 1), aunque falta por precisar el punto de corte de la población Latinoamericana, sobre todo en México.⁴

Tabla 1. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos.

País/grupo étnico	Perímetro de la cintura (como parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm
	Mujeres ≥ 90 cm

Teniendo en cuenta que la definición de obesidad según la OMS no se correlaciona equitativamente entre los diferentes grupos poblacionales, es importante realizar ajustes. Es, por ejemplo, el caso de Asia, donde se comprobó que un Índice de masa corporal de 23-24 tiene un riesgo equivalente de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes tipo II que un índice de masa corporal de 25-29.9 en personas blancas.



De esta forma se arribó a la conclusión que los valores indicativos de obesidad deben ser descendidos un 15-20% en personas asiáticas: el índice de masa corporal señala obesidad cuando supera 25 kg/m² y el Índice Cintura/Cadera se redujo 0.05 cm en mujeres.

Los criterios diagnósticos de la IDF son los siguientes:

Obesidad central con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos más dos de los factores siguientes.⁵

- Aumento de triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dl) o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
- Disminución del cHDL < 1.03 mmol/L (40 mg/dl) en los varones y 1.29 mmol/L (50 mg/dl) en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
- Aumento de la presión arterial; sistólica ≥ 130 mmHg, diastólica ≥ 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente.
- Incremento de la glucemia: glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dl) o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente. Si la glucemia en ayunas es > 5.6 mmol/L o > 100 mg/dl se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

Otros componentes que han sido propuestos para agregarse al síndrome incluyen a la microalbuminuria, la hiperferritinemia y la disfunción endotelial.¹

Con respecto a la microalbuminuria, se ha encontrado un aumento del riesgo cardiovascular cuando la concentración es de aproximadamente 7 $\mu\text{g}/\text{min}$ o 10 mg/24 h.^{1, 7}



1.1.3. Epidemiología.

La prevalencia del SM es variable de una nación a otra en función de los criterios de la composición étnica de las poblaciones estudiadas, de los criterios diagnósticos aplicados, la edad y el sexo.

La industrialización creciente a nivel mundial se acompaña de cifras cada vez mayores de obesidad, que según cálculos, aumenta extraordinariamente la prevalencia del síndrome metabólico, en particular cuando la población envejece. Además, la prevalencia y la intensidad cada vez mayores de la obesidad en niños constituyen signos preliminares del síndrome metabólico en poblaciones más jóvenes.³

La importancia clínica del SM se relaciona con su impacto en la morbilidad y mortalidad en pacientes con o sin diabetes. En un estudio, con exclusión de pacientes diabéticos, la presencia de síndrome metabólico triplicó el riesgo de mortalidad cardiovascular.⁸

La prevalencia mayor registrada a nivel mundial corresponde a los nativos estadounidenses y en ellos, 60% de las mujeres de 45 a 49 años y 45% de los varones de la misma categoría de edad cumplen con los criterios de la National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII).³

En Estados Unidos, el SM es menos frecuente en afro-estadounidenses varones, pero más frecuente en mujeres mexico-estadounidenses. Con base en los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, la prevalencia del SM ajustada según las edades en Estados Unidos es de 34% para los varones y 35% para las mujeres.³

Un estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica reveló que la prevalencia del síndrome metabólico fue de 21% y 23% en el grupo de blancos "no-hispánicos", y de 30% y 31% en el grupo de mexicanos-



estadounidenses, utilizando los criterios de la OMS y del NCEP/ATP III, respectivamente. Las tasas más altas se observaron en mujeres mexicano-americanas (33% por el ATP III) y las más bajas en mujeres blancas (21% por ATP III). Los sujetos con SM por el criterio del NCEP/ATP III, tuvieron los niveles más altos de insulina, y los grados mayores de resistencia evaluada con HOMA y ajustados por edad, sexo y grupo étnico, y también un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos sin el síndrome, en este estudio las diferencias fueron similares empleando el criterio de la OMS.¹

En los EUA 33% de los latinos son obesos, de éstos 46% tienen obesidad abdominal, 38% hipertrigliceridemia, 40% tienen concentraciones anormalmente bajas de colesterol de HDL, 37% hipertensión arterial y en 20% de ellos la glucosa de ayunas es anormalmente alta. En este grupo étnico, el síndrome metabólico se encuentra en 36% de los adultos, y es el grupo con mayor prevalencia de este síndrome en los EUA.¹

En un análisis de 11 estudios europeos de individuos entre 30 y 89 años utilizando una modificación de los criterios de la OMS, se encontró una prevalencia del síndrome metabólico, ajustada para la edad, de 15.7% en hombres y 14.2% en mujeres. ^{Gómez FJ} En Francia, la cohorte de 30 a 64 años de edad presentan una prevalencia <10% para cada sexo, si bien 17.5% están afectados entre los 60 y 64 años.³

En un estudio en coreanos entre 30 y 80 años de edad, la prevalencia del SM fue de 16.0% en hombres y 10.7% en mujeres utilizando el criterio del NCEP/ATP III, sin embargo se consideró que este criterio no es óptimo para evaluar obesidad central en población asiática del Pacífico. Cuando la circunferencia abdominal se redujo de 102 a 90 en hombres y de 88 a 80 en mujeres la prevalencia aumentó a 29.0% y 16.8% respectivamente.¹



Lamentablemente en México los datos existentes sobre la prevalencia del síndrome metabólico son escasos, aun así en la literatura se menciona que el síndrome metabólico es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en México. Existen datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) realizada en 1993 en población abierta, de 20 a 69 años de edad, en todo el país. La prevalencia del síndrome metabólico ajustada por la edad fue de 13.61% al utilizar el criterio de la OMS y de 26.6% al emplear la definición del NCEP/ATP III. En este estudio 35% de los individuos afectados eran menores de 40 años. De todos aquéllos con el síndrome metabólico, 90% tenían sobrepeso o eran obesos. En 61.8% de los casos, se encontró hipertensión arterial (>140/90) y el 42.1% de los sujetos con el síndrome requerían de tratamiento para dislipidemia con cambio de estilo de vida y 18.9% requerían de tratamiento farmacológico.

En no diabéticos la prevalencia del síndrome metabólico fue de 9.2 y 21.4%, utilizando el diagnóstico de la OMS y del NCEP/ATP III, respectivamente. De aquellos detectados con el criterio del NCEP/ATP III solamente 43.4% cumplieron los criterios de la definición de la OMS, mientras que sólo 6.3% de los casos identificados con el criterio de la OMS no cumplieron con la definición del NCEP/ATP III. Esta discrepancia en la proporción de casos detectados se debe a que la OMS exige concentraciones de insulina, y a que el NCEP/ATP III requiere valores de corte más bajos en casi todos los criterios diagnósticos.¹

La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en la población mexicana es muy alta y fue la anormalidad de los lípidos más frecuente encontrada en la ENEC, presente en 46.2% de hombres y 28.7% de mujeres entre 20 y 69 años de edad. La segunda anormalidad de los lípidos en este estudio fue la hipertrigliceridemia, presente en 24.3% de la población. La mitad de los individuos con hipertrigliceridemia tenía dislipidemia mixta, es decir que además tenía concentraciones bajas de colesterol de HDL. Se



encontró también que 59% de los casos con elevación de triglicéridos tenían resistencia a la insulina.¹

Otros datos obtenidos de la encuesta nacional de salud ENSA realizada en el año 2000 demostraron una prevalencia de obesidad del 24%, en población mexicana mayor de 20 años; la prevalencia de diabetes fue del 11% y la de la hipertensión arterial fue de 30%.⁹ Los resultados de esta encuesta se detallan mejor en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de algunos componentes del síndrome metabólico en México.¹⁰

Padecimiento	Prevalencia total		ENSA 2000		Grupo de edad de mayor prevalencia	
	1993	2000	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Hipertensión arterial	26.6	30.05	34.2	26.3	60 - 90 años 63.7	54.9
Diabetes	8.2	10.8	10.8	10.9	60 - 90 años 22.5	26.9
Obesidad	--	24.4	19.4	28.8	55 - 59 años 35.9	

El estudio de diabetes de la Ciudad de México encontró que el 16% de la mujeres y 14.2% de hombres desarrollaron SM en 6 años de seguimiento, y que de estos 46% de las mujeres y 44% de los hombres desarrollaron diabetes. En este análisis, la elevación de proteína C reactiva predijo el desarrollo del SM en mujeres, pero no en hombres.⁹

En el Distrito Federal la prevalencia de hipertensión arterial en sujetos entre 20 y 90 años de edad fue de 19.4% la hipertensión sistólica aislada ocurrió en 4.7% y la diastólica aislada en 4.1% de los casos.¹

Existen claras diferencias étnicas que no nos permiten generalizar los criterios y aplicarlos en forma indiscriminada a sujetos de diferentes grupos. Así, en la identificación y el manejo del síndrome metabólico es necesario contar con criterios más sensibles y apropiados para cada grupo étnico.



2. FISIOPATOGENIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADA A SÍNDROME METABÓLICO.

Una hipótesis importante de la cardiología ha sido que las enfermedades crónicas pueden contribuir a la aterogénesis, la validez de esta hipótesis ha sido confirmada por estudios que indican que los sujetos expuestos a infecciones crónicas tienen una probabilidad dos a tres veces mayor de tener aterosclerosis carotídea.

La aterosclerosis es definida como una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial que involucra los mecanismos de la inmunidad celular y humoral, caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce el diámetro del lumen vascular.¹¹

La disfunción del endotelio vascular y la retención de lipoproteínas en la íntima arterial, han sido señaladas como los eventos más tempranos en la aterogénesis, promoviendo la liberación de citocinas y quimocinas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos.¹¹

El comité sobre lesiones vasculares de la AHA, provee una clasificación de las lesiones ateroscleróticas humanas basadas en los tipos de alteraciones histológicas, con sus correspondientes síndromes. La primera etapa establecida es la estría de grasa, su origen es atribuido a la disfunción endotelial inducida por radicales libres, infecciones por microorganismos y los factores del Síndrome Metabólico.¹¹ Figura 1

Por otra parte la resistencia a la insulina es una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo, muscular y en el endotelio. La expresión

clínica en la gran mayoría de los pacientes que tienen resistencia a la insulina es favorecida por la concurrencia de factores ambientales, entre los que destaca la obesidad tóracoabdominal, así como el sedentarismo, tabaquismo y algunos medicamentos.¹²

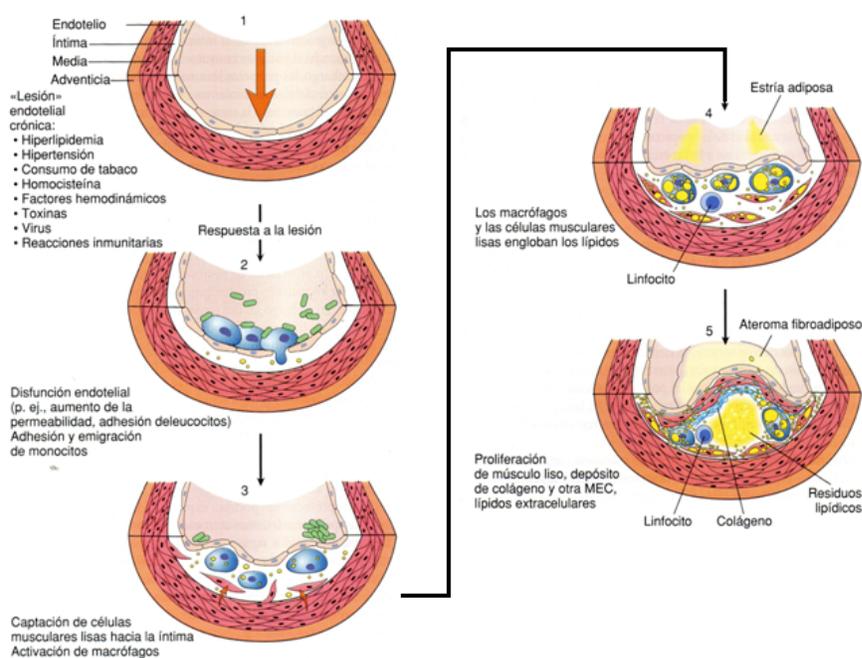


Figura 1. Evolución en los cambios en la pared arteria según la hipótesis de la respuesta a la lesión. 1, normal. 2, lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas (estas últimas en los lugares de los que haya desaparecido el endotelio). 3, migración de monocitos y células musculares lisas hacia la íntima. 4, proliferación de células musculares lisas en la íntima. 5, placa totalmente formada.¹³

La hiperglucemia induce a la glucosilación no enzimática de las proteínas, y se sabe que los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) resultantes estimulan a los macrófagos a expresar citocinas por ejemplo, IL-6, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y proteína C-reactiva (CRP). Estas citocinas inducen al hígado para que segregue reactantes de fase aguda que están implicados en el proceso inflamatorio relacionado con la patogénesis cardiovascular, como la CRP, fibrinógeno, activador del plasminógeno 1 y el amiloide sérico A.¹⁴

Los ácidos grasos libres (FFA) son liberados abundantemente a partir de la masa total del tejido adiposo. En el hígado, la presencia de dichos ácidos hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las anomalías concomitantes en los lípidos y lipoproteínas incluyen disminución de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un incremento en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por dicha hormona.

Otros defectos coexistentes comprenden disminución en el fraccionamiento de glucosa para formar glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos (TG). Los incrementos en la glucosa circulante y en cierta medida de FFA, hacen que aumente la secreción de insulina en el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última puede hacer que se intensifique la reabsorción del sodio y también aumente la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y que contribuya a la hipertensión y aumenten los niveles de FFA circulantes. (Figura 2)³

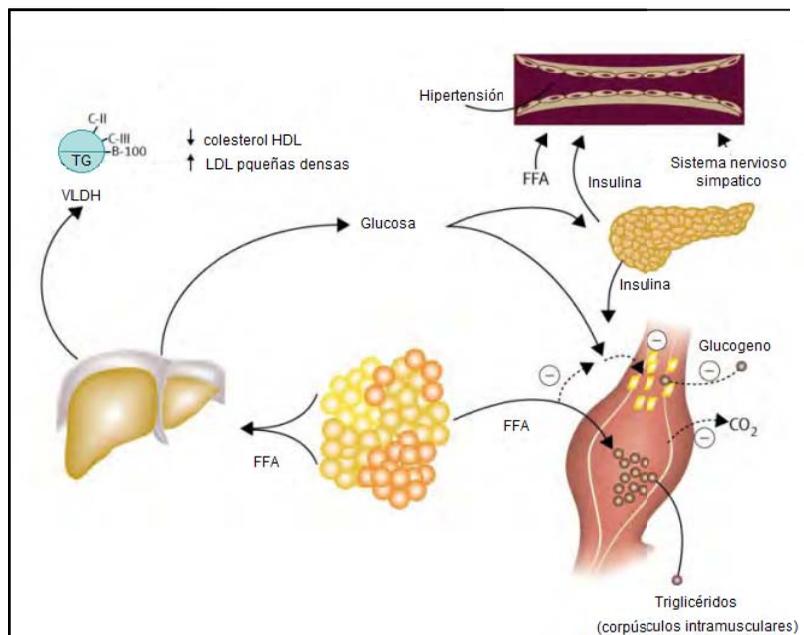


Figura 2.

El estado proinflamatorio se sobreañade y contribuye a la resistencia a la insulina generada por el exceso de los FFA. La mayor secreción de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) generado por adipocitos y macrófagos derivados de monocitos intensifican la resistencia a la insulina y a la lipólisis de los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo, se transforma en FFA circulante.

La IL-6 y otras citocinas también intensifican la producción de glucosa por el hígado, la producción de VLDL por dicha glándula y la resistencia a la insulina en los músculos. Las citocinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) por adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico. Los niveles mayores de citocinas circulantes también estimulan la producción de proteína C reactiva (CRP) por el hígado. La menor producción de la adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, también es parte del síndrome metabólico. (Figura 3)³

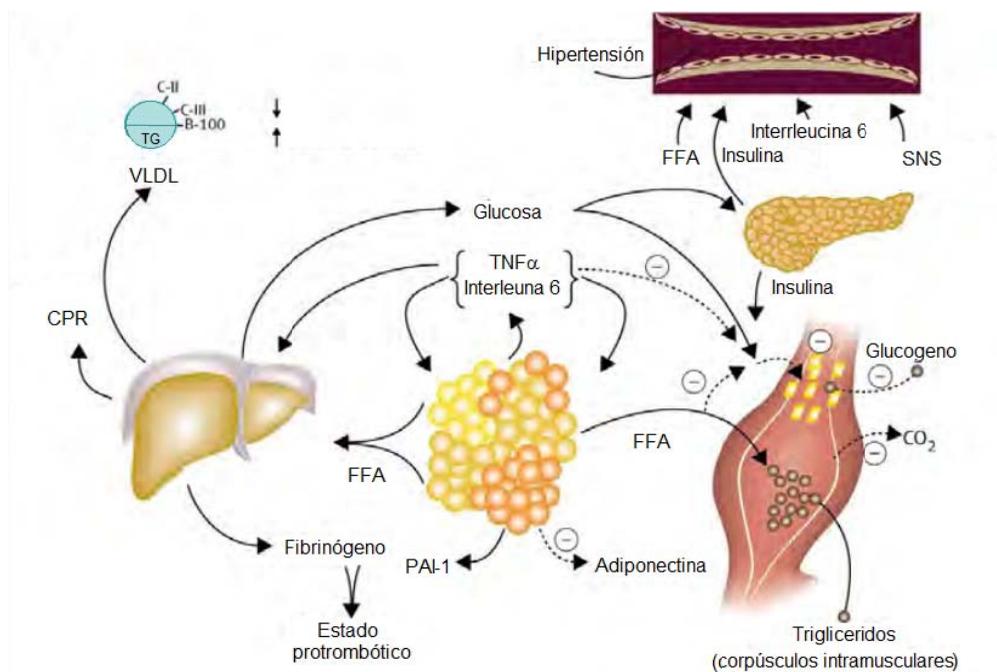


Figura 3. Fisiopatología del síndrome metabólico



La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, junto a una mayor producción hepática, por neoglucogenia, son la causa de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia compensadora.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la diabetes en una condición que se puede considerar como prediabetes y que clínicamente ya se puede diagnosticar como síndrome metabólico.¹²

Ha habido una extensa investigación sobre los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en la célula endotelial. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado proinflamatorio y protrombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido a la mayor oferta de FFA y de glucosa (cuando hay hiperglucemia), directamente o a través de la activación de factores de transcripción (Proteína cinasa C, MAP cinasas). La mayor actividad del factor nuclear NFkB (por disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de decenas de genes proinflamatorios.¹²

Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios, como alteraciones del tono y flujo, aumento de moléculas de adhesión, mayor permeabilidad vascular, menor fibrinólisis, mayor reclutamiento de monocitos, aumento de citocinas (IL-6, TNF- α) y proteína C reactiva (PCR).¹²Figura 4

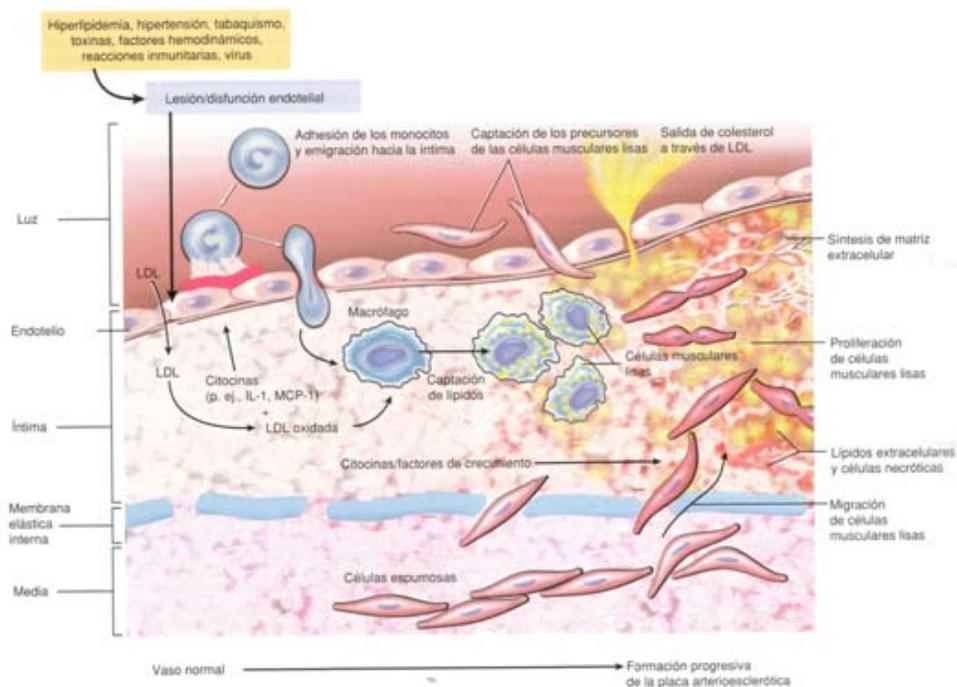


Figura 4. Interacciones celulares que tienen lugar en la aterosclerosis.¹³

Los ciclos repetidos de la hiperglucemia y la hipoglucemia pueden inducir lipemia, resistencia a la insulina y el agotamiento de células β .

El metabolismo deteriorado de la glucosa ha reportado estar asociado con niveles elevados de proteína C-reactiva, lo que sugiere un rol del metabolismo de la glucosa en el proceso inflamatorio asociado a cardiopatogenesis.¹⁴

2.1. MARCADORES INFLAMATORIOS IMPLICADOS.

Estudios epidemiológicos que vinculan la inflamación sistémica, la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares han demostrado asociaciones consistentes entre los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y el aumento infarto al miocardio y accidente cerebrovascular no hemorrágico.¹⁵



Las citocinas son proteínas producidas en muchos tipos celulares (sobre todo, linfocitos activados y macrófagos, aunque también células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que modulan las funciones de otros tipos celulares. Se sabe desde hace tiempo que están implicadas en respuestas inmunitarias celulares, pero también se conocen sus efectos adicionales en la inflamación aguda y crónica.¹³

2.1.1. PROTEÍNA C REACTIVA.

La proteína C reactiva (PCR) es un componente de la respuesta de la fase aguda ya que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, también es un marcador de infección bacteriana. Se sintetiza en el hígado como respuesta al estímulo de citocinas proinflamatorias, y está formada por cinco sub unidades polipeptídicas, con un peso molecular de aproximadamente 130 kDa. Normalmente se detecta en cantidades muy pequeñas (< 1 mg/L en el suero normal).¹⁶

El rol fisiológico de esta proteína es intervenir en la fijación de sustancias extrañas como polisacáridos, fosfolípidos, polioaniones complejos y a algunas de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento. Su nombre deriva de su unión al polisacárido capsular de bacterias tales como *S. pneumoniae*, fenómeno mediante el cual se realiza su eliminación.¹⁶

El incremento de la PCR se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T. La PCR se liga a la fosfocolina de los microorganismos.

La PCR aumenta hasta 50.000 veces en estados inflamatorios agudos. Se eleva sobre su nivel normal dentro de las 6 horas siguientes y alcanza el pico máximo en 48 horas.



2.1.2. INTERLEUCINA 6.

Las interleucinas forman parte de la familia de las citocinas, son péptidos señalizadores o mediadores químicos, que se producen como respuesta a la agresión de un tejido y causan respuesta inflamatoria.

La interleucina-6 es una citocina proinflamatoria multifuncional, regula la respuesta humoral y celular durante el proceso inflamatorio y la lesión tisular. Es producida por macrófagos, linfocitos T, células del músculo liso vascular, células endoteliales y adipocitos. El TNF- α es capaz de aumentar su producción hasta 60 veces. En condiciones de reposo, del 15 al 35% de la IL-6 es derivado del tejido adiposo y la mayoría proviene del visceral. Entre sus funciones encontramos que disminuye la producción de LPL-1, aumenta la secreción de triglicéridos en el hígado y es un mediador inflamatorio.¹⁷

2.1.3. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.

Producido en el tejido adiposo, aunque también es sintetizado por monocitos, linfocitos T, NK, músculo liso, células endoteliales y algunas células endoteliales y tumorales. Su secreción se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios. Su acción más importante sobre la inflamación incluye sus efectos sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémica. En el endotelio inducen un espectro de cambios, que se denominan activación endotelial. En concreto inducen la expresión de las moléculas de adherencia endotelial; la síntesis de mediadores químicos, incluidas otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y óxido nítrico, producción de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz; y el aumento de la trombogenicidad de superficie del endotelio. También



incrementa las respuestas de los neutrófilos frente a otros estímulos como, las endotoxinas bacterianas.³

Los efectos biológicos son producidos tras unirse a receptores de membrana (TNF-R: 1 y 2).

El mecanismo de acción del TNF- α es mediado por:

- La inhibición de la autofosforilación de receptor de la insulina.
- Activación de serininaasa que disminuye la fosforilación del IRS- 1 a nivel del músculo y tejido adiposo, sustrato pobremente reconocido.

Sus efectos están principalmente relacionados con inflamación tanto sistémica como local. A nivel hepático aumenta la expresión de genes relacionados con la síntesis de colesterol y ácidos grasos, regula la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, estimula la lipólisis, disminuye la expresión de GLUT 4, suprime los niveles de LPL-1 y genera resistencia insulínica.¹⁷



3. ACTIVACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS A TRAVÉS DEL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS.

La hiperglucemia es considerada en la actualidad como un factor causal clave en el desarrollo de las complicaciones vasculares pudiendo producir sus efectos nocivos por múltiples vías.

La hipótesis del mecanismo posterior a la ingestión de los carbohidratos con índices glucémicos altos es la siguiente: la glucosa en sangre se eleva rápidamente, al igual que la secreción de insulina. Incluso después de que el nivel alto de glucosa ha sido puesto bajo control, la secreción de insulina continúa y lleva el nivel de glucosa en la sangre aún más bajo que el nivel de glucosa inicial.¹⁴

Este estado de hipoglucemia simultáneo estimula la secreción de hormonas contrarreguladoras tal como corticoesteroides, glucagón, y epinefrina en un intento para mantener la euglucemia. Intentos adicionales para recuperarse de la hipoglucemia inducen la glucogenólisis, la lipólisis, y así los resultados en la elevación de los ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres elevados, a su vez, pueden contribuir a la resistencia a la insulina así como lipotoxicidad. Repetir este proceso eventualmente puede llegar a causar la falla de las células beta y diabetes tipo 2. Además, la secreción de hormonas contrarreguladoras causa vasoconstricción y aumento del tono simpático, que en sí mismo puede ser perjudicial para la salud vascular, causando hipertensión.¹⁴

La glucosa sufre autooxidación dando lugar a especies de oxígeno reactivo y a precursores intracelulares que darán lugar a productos finales de glucosilación avanzada (AGE). También la hiperglucemia altera el estado redox celular incrementando la tasa de NADH/NAD y

disminuyendo el NADPH/NADP. Esto da lugar a aumentos de flujo de sustratos a través de la ruta del polirol. Las formas de oxígeno reactivo producen estrés oxidativo, que daña las moléculas y activa cierto número de moléculas de señalización.¹⁴

La combinación de la glucosa y las proteínas ocurre sin la intervención de enzimas, depende directamente de las concentraciones de glucosa. Bajo la forma de HbA1c (hemoglobina glicosilada) la mediada de los productos de esta reacción es utilizada en clínica como índice del control glicémico.

3.1. PRODUCTOS FINALES DE GLUCOSILACIÓN AVANZADA.

Los productos finales de la glucosilación avanzada AGES se forman como consecuencia de reacciones no enzimáticas entre precursores dicarbonilo derivados de glucosa intracelulares con grupos amino de proteínas intra y extracelulares. La velocidad natural de formación de AGE aumenta en presencia de hiperglucemia.¹³ Las fuentes de carbohidratos incluyen la glucosa, el ascorbato y los intermediarios glucolíticos. Los AGE son biomarcadores eficaces del envejecimiento de las proteínas y de su exposición al estrés oxidativo. Figura 5.¹⁶



Figura 5. Glucosilación no enzimática de proteínas.

Los AGE se unen a un receptor específico (RAGE) expresado en las células inflamatorias (macrófagos y células T), endotelio y músculo liso vascular. Los efectos perjudiciales del eje de señalización AGE-RAGE en el interior del compartimiento intravascular (figura 6) son:¹³

1. Liberación de citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios por los macrófagos de la íntima.
2. Generación de especies reactivas del oxígeno en las células endoteliales.
3. Aumento de la actividad procoagulante en las células endoteliales y macrófagos.
4. Aumento en la proliferación de las células musculares lisas vasculares y de la síntesis de la matriz extracelular.

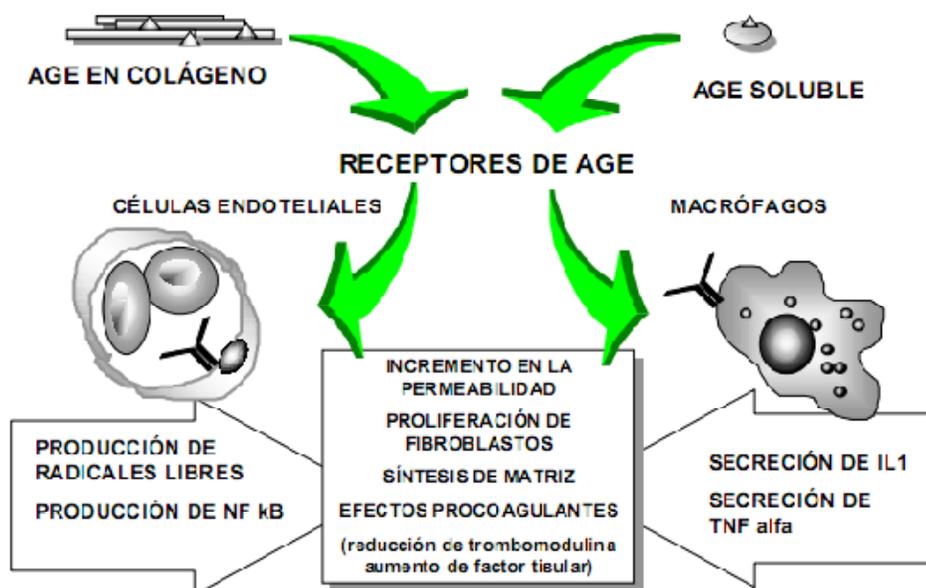


Figura 6. Productos finales de glucosilación avanzada: rol de los receptores.¹⁸

Además de los efectos mediados por receptor, los AGES pueden establecer de modo directo enlaces cruzados con las proteínas de la matriz extracelular. La formación de enlaces cruzados en las moléculas de colágeno de tipo I de los vasos disminuye su elasticidad y puede

predisponerlos al cizallamiento y la lesión endotelial. De modo similar, los enlaces cruzados inducidos por AGE en el colágeno de tipo IV de la membrana basal disminuyen la adhesión de la célula endotelial y aumentan la extravasación de líquido. Las proteínas que establecen enlaces cruzados con los AGE son resistentes a la digestión proteolítica; así disminuye la eliminación de proteínas y favorece su acumulación. Además se unen a los receptores de membrana de las células del endotelio vascular, estimulan la producción de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL1-}\beta$ e IL-6 , y activan al $\text{NF}\kappa\text{B}$ que pueden contribuir al desarrollo de la aterosclerosis.^{13,16} Figura 7.

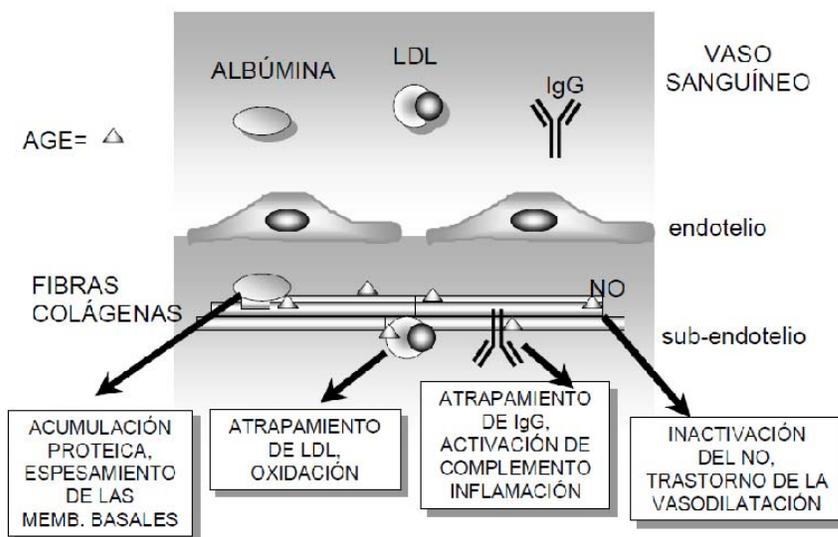


Figura 7. Los compuestos AGE en la Patología Vascular.¹⁸



En los capilares, incluso en los de glomérulos renales, las proteínas plasmáticas como la albumina se unen a la membrana basal glucada y son responsables en parte del engrosamiento de la misma característico de la microangiopatía diabética.¹³



4. ACTIVACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS A TRAVÉS DE LA INFECCIÓN ORAL.

El metabolismo anormal de la glucosa ha sido reconocido como un importante factor de riesgo para futura ECV. Sin embargo, esta suposición no considera el hecho de que, la prevalencia de la periodontitis es extremadamente alta en los pacientes diabéticos y el aumento observado de riesgo puede ser parcialmente atribuible a la infección bucal.¹⁴

En la infección bucal, la mucosa es un portal para muchas moléculas biológicas, todas las lesiones de la mucosa oral (periodontitis, pericoronitis, gingivitis y otras mucositis) deben ser consideradas como potenciales fuentes desencadenantes de las citocinas y otros mediadores inflamatorios.¹⁴

El hecho de que la enfermedad periodontal, como factor de riesgo, no es específico de una sola enfermedad, pero parece estar asociada con diversas enfermedades crónicas, es consistente con el concepto de que puede contribuir a la inflamación y daño a varios sistemas. Otras infecciones persistentes, crónicas o recurrentes también pueden desempeñar un papel, al igual que el peso total de la infección.¹⁹

Cada vez más evidencia apoya la asociación entre la enfermedad periodontal y varias enfermedades crónicas. Las posibles explicaciones incluyen los procesos inflamatorios crónicos, los patógenos y los factores de riesgo compartidos, como el tabaquismo y el estrés psicosocial.²⁰

Nueva evidencia sugieren que la periodontitis puede tener un papel en la infección crónica, la respuesta inflamatoria asociada a la aterosclerosis y sus complicaciones.²⁰



La controversia alrededor de la infección bucal y su rol en la ECV ha sido sometida por varios ensayos clínicos que demostraron exitosamente que el tratamiento periodontal disminuye los mediadores proinflamatorios asociados con cardiopatogenesis y/o disfunción endotelial.^{14, 20}

4.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL.

En la periodontitis, la presencia de patógenos subgingivales provoca una respuesta inflamatoria local. Esta se caracteriza por la formación de un infiltrado inflamatorio local caracterizado por la exudación y migración de gran número de leucocitos que participan en la primera línea de defensa contra los patógenos bacterianos hacia la zona afectada. Además, esta respuesta inflamatoria es amplificada debido a la producción de citocinas pro-inflamatorias y prostaglandinas. Estas son producidas por una variedad de células que participan en la respuesta a la invasión microbiana, como los monocitos / macrófagos, neutrófilos, linfocitos, adipocitos y fibroblastos. La liberación de estas sustancias en el torrente sanguíneo estimula el reclutamiento de mediadores pro-inflamatorios y leucocitos en el sitio local. Además las bacterias y sus productos finales, también provocan una respuesta sistémica en el huésped.

La expresión de los mediadores proinflamatorios implicados en la hiperglucemia (es decir, IL-6, TNF- α , y PCR) ha sido reportada, por estar asociada con la infección bucal e incrementa el riesgo de ECV entre las personas que tienen enfermedad periodontal.^{20, 21}

Varios investigadores han postulado que la patogénesis periodontal puede contribuir a la aterosclerosis y puede resumirse de la siguiente manera:

La patogénesis periodontal puede reclutar leucocitos polimorfonucleares y monocitos. Este proceso puede generar estrés oxidativo, así como destrucción del tejido periodontal. Los intermediarios reactivos del

oxígeno producidos por el estrés pueden oxidar colesterol HDL, que es un factor de riesgo para ECV. Al mismo tiempo los productos derivados de estos leucocitos pueden estimular al hígado a expresar PCR, IL-6, fibrinógeno y otros mediadores proinflamatorios. Estas moléculas, a su vez inician el proceso inflamatorio que conduce a la formación del ateroma en el endotelio. Figura 8. ¹⁴

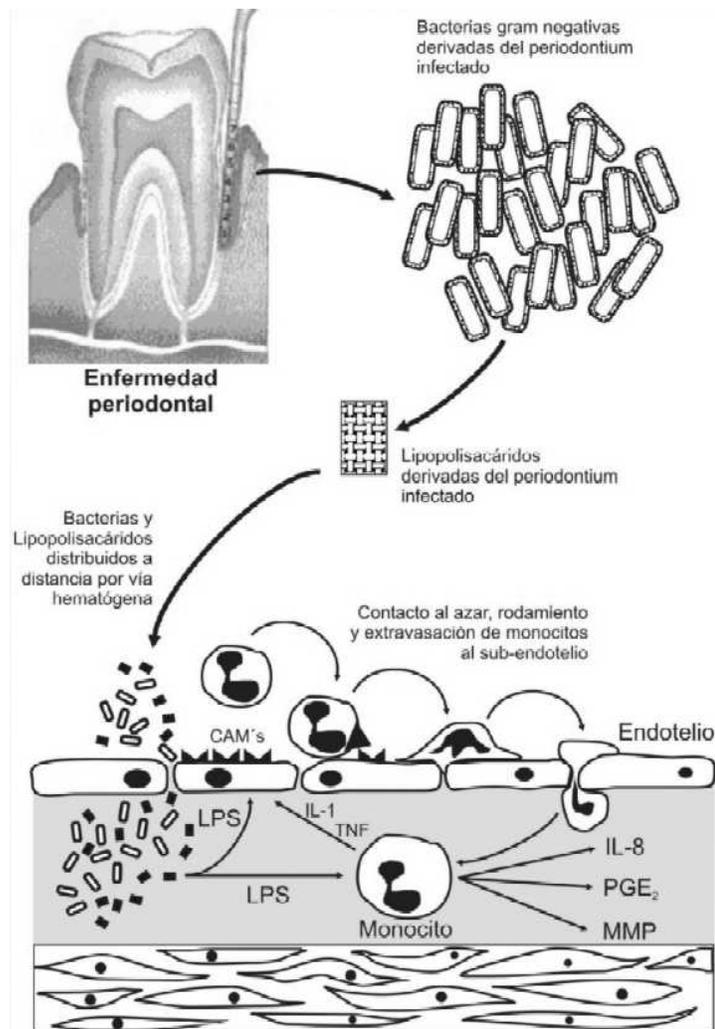


Figura 8. Contribución patógenesis periodontal en la aterosclerosis.

Además de los patógenos periodontales, los AGE son iniciadores causales de aterosclerosis. Se ha propuesto que la combinación de infección y los AGE mediados por la sobre-regulación de citocinas, explica



el incremento en la destrucción de los tejidos periodontales. Esto puede interpretarse como que los AGE relacionados con el proceso inflamatorio, y la infección bucal comparten una vía común entre TNF- α y PCR.¹⁴

En estudios clínicos, la presencia de bacterias periodontales y periodontitis, se asocia con aumento del grosor entre la íntima y media de la carótida. El estudio de Maurizio S. et al (2007) mostró que el tratamiento de la periodontitis está asociado con alteraciones en la función endotelial. Los niveles de PCR y el recuento de neutrófilos se redujeron 6 meses después de la administración del tratamiento periodontal.²⁰

La periodontitis implica infección bacteriana con una amplia gama de bacterias gram-negativas que invaden los tejidos gingivales superficiales y profundos, dependiendo de la severidad. En cultivos celulares, se ha demostrado que *P. gingivalis* invade las células endoteliales, ya que los patógenos periodontales han sido identificados en las placas de ateroma de la carótida en pacientes sometidos a endarterectomía.²⁰

Un estudio realizado en Eastman Dental Hospital, informó que los pacientes con periodontitis severa presentaron un estado inflamatorio marcado por leucocitosis, debido a un mayor número de neutrófilos y linfocitos circulantes, lo que refleja un posible estímulo crónico de inflamación sistémica, que puede ser determinado por la persistencia de la enfermedad periodontal. Se observó que los sujetos con bolsas periodontales mostraron un aumento de marcadores inflamatorios y metabólicos.²²

Se cree que la activación crónica de la respuesta de fase aguda, como la que caracteriza a la periodontitis severa, disminuye la acción de la insulina, con el consiguiente aumento de niveles de glucosa circulante.



Como parte de un círculo vicioso, la resistencia a la insulina también puede modular el proceso inflamatorio.²²

Otro estudio, esta vez realizado en una población japonesa, obtuvo resultados que indican que el mantenimiento de cavidad bucal sana para prevenir la formación de bolsas periodontales es eficaz para mantener los componentes de síndrome metabólico en los valores estándar. El riesgo de convertirse en positivos para los componentes del síndrome metabólico fue mayor en sujetos con las bolsas periodontales.²¹

A pesar de que se ha reportado una asociación entre la hipertensión y la enfermedad periodontal, la razón de esta asociación no ha sido aclarada. Sin embargo, la formación de trombos causados por *Porphyromonas gingivalis*, la elevación del riesgo de hipertensión y enfermedad coronaria arterial a causa del elevado nivel de PCR, así como los niveles elevados de PCR en pacientes con enfermedad periodontal, han sido reportados por diversos autores. Es muy posible que la enfermedad periodontal influya en el desarrollo de la hipertensión a través de sustancias inflamatorias, lo cual apoya la conclusión de que la presencia de bolsas periodontales aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión.²¹

En un estudio a la población no diabética, el síndrome metabólico (definido por EGIR), se concluyó que algunos de sus componentes se asocian, aunque no con fuerza, con la infección periodontal. Este estudio no se refirió a los mecanismos subyacentes, pero la asociación de la obesidad y la resistencia a la insulina con la infección periodontal puede ser explicada por una base sistémica de bajo grado de inflamación, que a su vez pueden predisponer a la infección periodontal. Debido a la debilidad de la asociación, y a que esta depende en gran medida de otros factores de confusión, no puede ser excluido como una explicación alternativa.⁶



Algunos investigadores postulan que, el número de dientes remanentes en la boca de un paciente, puede representar los efectos de una infección bucal previa adicional a una dieta relacionada con el proceso proinflamatorio asociado con la patogénesis cardiovascular.¹⁴

Para evaluar la contribución independiente de la hiperglucemia en el proceso inflamatorio de la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, las infecciones orales deben ser controladas como un factor de confusión. A menos que la infección oral este controlada, podría determinarse si el aumento significativo de riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con la diabetes/hiperglucemia es desencadenado por la infección periodontal.

La mayoría de los estudios realizados indican que existe una relación entre enfermedad periodontal y ECV, pero a su vez consideran que la ausencia de variables en los análisis es una limitación importante y hay que tener cuidado en la interpretación de los resultados. Así que aún se necesitan futuros ensayos clínicos para confirmar los hallazgos hasta la fecha obtenidos.



5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

En los pacientes con síndrome metabólico el riesgo de muerte por infarto agudo del miocardio es mayor que en la población sin este factor de riesgo. Debe promoverse el manejo óptimo de este grupo de pacientes y es conveniente enfatizar la terapia de reperfusión mediante intervención percutánea coronaria primaria o mediante fibrinólisis, con estricto control de la glucosa sanguínea y el uso de antiagregantes plaquetarios.²⁴

Si bien en las recomendaciones de los distintos grupos y Comités sobre el manejo del síndrome metabólico el énfasis se ha puesto en la prevención de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento también debe orientarse a evitar otras graves consecuencias del síndrome.¹

En una declaración conjunta de posición respecto a la enfermedad cardiovascular, el NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute), el Comité Consejero en Ciencia Coordinado de la American Heart Association y el American College of Cardiology, establecieron las directrices del manejo. Basado en las recomendaciones del NCEP/ATP III, en este documento se concluyó que los cambios en el estilo de vida permanecen como el recurso fundamental en el manejo clínico del síndrome metabólico.¹

El NCEP-ATP III reconoce que el síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo de enfermedad coronaria, plantea su tratamiento como un objetivo secundario después de alcanzar las metas para el C-LDL.

Diversos estudios han mostrado la eficacia en prevenir o retrasar la presencia de enfermedad cardiovascular si se da un tratamiento adecuado y oportuno multifactorial de cada uno de los componentes del síndrome metabólico. El tratamiento farmacológico del síndrome



metabólico, se puede considerar para cada uno de los componentes por separado. Se debe evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento específico y tratar de lograr un nivel de control de las enfermedades por metas.⁴

Para los pacientes hipertensos con síndrome metabólico se hacen las siguientes recomendaciones para el control de su presión arterial:

El tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de medidas no farmacológicas: reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del tabaquismo, restricción de sal a menos de 3g/d y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y auto monitoreo frecuente de la tensión arterial.²⁵

El tratamiento farmacológico debe individualizarse, recordando que en el paciente hipertenso con síndrome metabólico aún no diabético, además de tratar la hipertensión debe prevenirse la diabetes y en el paciente diabético con síndrome metabólico aún no hipertenso debe prevenirse la hipertensión.⁴

El medicamento antihipertensivo inicial debe ser el que ha demostrado que reduce los eventos cardiovasculares en paciente con síndrome metabólico y teniendo en cuenta sus características clínicas y metabólicas.

Los diuréticos tiazídicos son medicamentos efectivos y de bajo costo en los diabéticos, y pueden ser combinados fácilmente, particularmente con los inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensinas (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Están indicados en la isquemia coronaria y son particularmente útiles en pacientes de la tercera edad y otros pacientes con Hipertensión Arterial sistólica aislada.²⁶



Los IECA y los ARA II se recomiendan como antihipertensivos de elección en los pacientes con SM (Tabla 3.) al producir vasodilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), se origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en los niveles de insulina circulante, además se demuestra que disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma. Esta terapia está asociada con una reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes.^{4,26}

Tabla 4.

Como segunda opción o si una clase de fármaco no es tolerado podría ser sustituido preferentemente por antagonistas de calcio derivados de las dehidropiridinas de acción prolongada. Si el objetivo terapéutico no es logrado puede ser agregado un diurético tiazídico, preferentemente indapamida.⁴

En el paciente con síndrome metabólico, hipertenso y con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, los IECA y/o ARA II son medicamentos indicados, ya que se ha demostrado que retardan la progresión a macroalbuminuria; en caso de que se utilice este tratamiento se debe monitorear la función renal y potasio sérico.⁴

Tabla 3. Dosis recomendada de fármacos de IECA y ARA II

Fármaco	Dosis / día
IECA	
· Captopril	25 - 150 mg
· Enalapril	10 - 40 mg
· Ramipril	5 - 20 mg
· Quinapril	10 - 40 mg
· Lisinopril	10 - 40 mg
· Fosinopril	10 - 40 mg
ARA II	
· Losartan	25 - 100 mg
· Valsartan	80 - 320 mg
· Irbesartan	75 - 300 mg
· Candesartan	8 - 32 mg
· Telmisartan	40 - 80 mg



Varios análisis recientes sugieren que pueden ofrecer una ventaja especial en la prevención de complicaciones cardiovasculares adicionales al control de la tensión arterial.

Tabla 4. Efecto simpático en la insulina.

Fármaco	Nivel de insulinemia	Sensibilidad a la insulina
Tiacidas	↑	↓
β bloqueadores no selectivos	↑	↓
β bloqueadores cardioselectivos	↑	↓
Inhibidores ECA	↓	↑
Antagonistas del calcio	0	0
Tiacidas + β bloqueadores	↑	↓
Tiacidas + IECA	0	↑
ARA II	↓	↑



6. CONCLUSIONES

El síndrome metabólico se ha convertido en una entidad de alto impacto en la población mundial, ya que no solo predispone al desarrollo de enfermedades como diabetes, hipertensión y dislipidemia, si no que por sí mismo es desencadenante de enfermedad cardiovascular catastrófica.

Existe controversia en el papel que tiene la enfermedad periodontal en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Existen estudios clínicos y epidemiológicos que sugieren una relación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular asociada al síndrome metabólico, sin embargo, existen variables confusoras, como el estatus social, el tabaquismo, el alcoholismo y otros factores de riesgo clásicos para aterosclerosis.

La ausencia de estas variables en los análisis, como los factores que involucran la salud bucal, es una limitación importante y hay que tener cuidado en la interpretación de los resultados.

Otra variante involucrada, son las diversas definiciones del síndrome, ya que sería importante hallar una sola que reúna todos y cada uno de los desórdenes metabólicos a que suele asociarse el síndrome.

Tanto desde el punto de vista médico como en el odontológico, es cada vez más la información documentada de la relación que tienen el componente sistémico, la fisiopatología y el manejo de las enfermedades periodontales.

Sin embargo, aún se necesitan futuros ensayos clínicos para confirmar los hallazgos obtenidos.



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez FJ, Ríos JM, Aguilar CA, Lerman I, Rual JA. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2º parte). Rev. de Endocrinología y Nutrición. 2005; 13: 9-23.
2. Chávez TN, Almeda V, Motola D, Sánchez K, Méndez N. Síndrome metabólico. Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica Médica Sur, 2004; 11(3): 160-169.
3. Harrison, Eugene y Wald. Principios de medicina interna. 17ª ed. México: Ed.Int. McGraw-Hill 2009. Vol. II Pp. 1509-1512
4. Secretaria de salud. Posición de consenso. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico. Rev Mexicana de Cardiología. 2006; 17(1): 3-61.
5. Zimmet P, Alberti KG, y Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. Rev Esp Cardiol. 2005; 58:1371-6
6. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuutila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. J Dent Res. 2010; 89(10):1068-1073.
7. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA and for Conference Participants. Clinical Management of Metabolic Syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. J of the American Heart Association 2004; 109: 551-556.
8. Sánchez A. El síndrome metabólico. Boletín de la sociedad española de medicina interna. 2005; 2(9): 3-4.
9. Carrillo R, Sánchez M, Elizondo S. Síndrome metabólico. e-journal. 2006, Revista de la Facultad de Medicina hallado en: www.ejournal.unam.mx/rfm/no49-3/RFM49305.pdf



10. Centro estatal de información en salud. Síndrome metabólico. Marzo, 2006, hallado en: salud.edomex.gob.mx/html/doctos/ueic/educacion/sind_metabol.pdf
11. Rodríguez G, Mago N y Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. Revisión. Invest. clín 2009; 50(1) 109-129.
12. Maíz A. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. Boletín de la escuela de medicina. 2005; 30(1) 25-30.
13. Kumar, Abbas, Fausto, Aster. Patología estructural y funcional. 8ª.ed. México: Editorial Elsevier Saunders 2010. Pp.57, 74, 61, 62, 1138, 496-502, 1239.
14. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Feb; 105(2):173-179.
15. Tonetti M. Periodontitis and risk for atherosclerosis an update on intervention trials, J Clin Periodontol. 2009; 36(10) 15-19.
16. John W. Baynes, Marek H. Dominiczak. Bioquímica médica. 2ª ed. Editorial Elsevier Saunders. 2006. Pp. 295, 518, 519, 614.
17. Brandan N, Llanos I, Miño C, Piccardo A, Ragazzoli M, Ruiz D. El Tejido Adiposo como Órgano Endocrino. 2008. Hallado en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/adipocrino.pdf>
18. Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Med Uruguay 2000; 16: 58-75
19. Bensley L, VanEenwyk J, Ossiander EM. Associations of Self-Reported Periodontal Disease With Metabolic Syndrome and Number of Self-Reported Chronic Conditions. 2011; 8(3): A50



-
20. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. *N Engl J Med.* 2007; 356:911-920.
21. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 512-519.
22. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 931-937.
23. Qvarnstrom M, Janket S-J, Jones JA, Jethwani K, Nuutinen P, Garcia RI, Baird AE, Van Dyke TE and Meurman JH. Association of salivary lysozyme and C-reactive protein with metabolic syndrome. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 805-811.
24. Eng-Ceceña L. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico. *Archivos de Cardiología de México.* 2004; 74(2) 275-280.
25. García E, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. *salud pública de México. Salud Pública de México.* 2008; 50(6): 530-547
26. Sindicato medico del Uruguay. Hipertensión arterial en la diabetes mellitus y en el síndrome metabólico. Suplemento de la revista noticias octubre, 2006. Hallado en: www.smu.org.uy/publicaciones/noticias/noticias137/consenso.pdf