



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

SÍNDROME METABÓLICO: MANIFESTACIONES EN  
CAVIDAD BUCAL Y CONSIDERACIONES PARA EL  
TRATAMIENTO PERIODONTAL.

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO DE  
ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

GABRIELA PAOLA PELCASTRE GONZÁLEZ

TUTOR: DR. FILIBERTO ENRÍQUEZ HABIB

ASESORA: MTRA. MARIA GUADALUPE ROSA MARÍN  
GONZÁLEZ



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.

*Doy gracias a Dios por permitirme llegar a cumplir ésta meta, la primera de muchas.*

*Agradezco a mis doctores del diplomado de periodoncia en especial al Dr. Filiberto Enríquez Habib por transmitirme sus conocimientos, por su apoyo y paciencia para conmigo.*

*Este trabajo no solo significa el término de mi carrera universitaria, marca también un cambio en mi vida, para llegar a este día pase por momentos buenos y malos, todo ello en compañía de las personas que a continuación menciono.*

*Mi padre que aunque no pudo estar conmigo en los últimos años de mi licenciatura, dedico toda su vida para mi, a mi bienestar y a darme todo lo que podía sin pedirme nada mas que ser feliz.*

*Mi madre y mi hermana que han perdonado mis múltiples errores recordándome con ello que son incondicionales para mí.*

*Gerardo, la persona a la que amo y con el que comparto no solo mis proyectos sino mi vida, la única persona capacitada para hacerme inmensamente feliz.*

*Mis amigos de la facultad: Mariana, Daniel, Missael, Gina, Itzel, Erika, Nain y Juan Pablo con los cuales comparto mucho mas que los conocimientos de la carrera, con ellos me desvele y no solo haciendo tareas, me divertí, llore y aprendí algo diferente de cada uno de ellos.*

*El resto de mis amigos no menos importantes que los anteriores: Yazmin, Diana, Nely, Mirna, Cecy, Isaac, Gaby y Sandy que han estado junto a mi muchos o pocos años pero siempre a mi lado.*

*Todos ellos dándome hasta hoy un poco de si o mejor dicho demasiado de si mismos y con ellos formando parte importantísima de mi vida.*

*Tengo millones de cosas que agradecerles a cada uno de ustedes, saben que los últimos 4 años no han sido fáciles para mi he vivido cosas muy dolorosas comenzando con la perdida de mi papa, pero si no he caído ha sido gracias a ustedes, a su apoyo incondicional que me permite estar de pie para seguir cumpliendo mis sueños, eso es lo que mas les agradezco.*

*Gracias. Los quiero mucho.*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
3. PROPÓSITO	7
4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	8
5. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO	10
5.1 Definición	10
5.2 Criterios diagnósticos	10
5.3 Descripción de cada criterio	13
5.4 Diagnóstico en niños y adolescentes	17
6. EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL Y EN MÉXICO	20
6.1 Epidemiología en adultos	20
6.2 Epidemiología en niños y adolescentes	24
7. FACTORES DE RIESGO	25
8. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO	29
9. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO	37
9.1 Dieta	38
9.2 Ejercicio	41
9.3 Eliminación de hábitos	45
9.4 Tratamiento farmacológico	46
9.4.1 Tratamiento para hipertensión	46
9.4.2 Tratamiento para alteraciones a la glucosa	47
9.4.3 Tratamiento para dislipidemias	49
9.4.4 Tratamiento de la obesidad	52
9.4.5 Tratamiento del estado protrombótico	53
9.4.6 Tratamiento en niños y adolescentes	54
10. MANIFESTACIONES EN CAVIDAD BUCAL Y CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO PERIODONTAL	55

10.1 Cambios en la respuesta inflamatoria, alteraciones en el metabolismo del colágeno y efectos sobre la microbiota subgingival.	55
10.2 Xerostomía asociada a diabetes mellitus	64
10.3 Agrandamiento gingival	65
10.4 Gingivitis ulcerativa necrosante aguda asociada a diabetes mellitus	67
10.5 Periodontitis asociada a hiperlipidemia y obesidad	67
10.6 Otras alteraciones asociadas a medicamentos usados en el tratamiento de síndrome metabólico.	69
10.7 Unión de los medicamentos a proteínas plasmáticas	71
11. CONCLUSIONES	73
12. GLOSARIO	74
13. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	81

## 1.INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es un tema actual y de debate en la comunidad médica, y su enfoque es esencial, pues se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial, y su incidencia va en aumento.<sup>1</sup>

El síndrome metabólico fue descrito por Reaven, el propuso y mantiene la idea de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria, son el sustrato para el desarrollo de hiperglucemia, hipertrigliceridemia con HDL bajo e hipertensión arterial, y que por medio de dichas alteraciones se explica el riesgo incrementado de ECVA y DM2.<sup>2</sup>

Este síndrome es el principal problema de salud en México, en el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome. Sin embargo, varias características del síndrome no pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (1998) recomendó identificar a la enfermedad como “el síndrome metabólico”, en vez de síndrome de resistencia a la insulina.<sup>1</sup>

La complejidad de la fisiopatología resulta en un cuadro clínico diverso y variable. Los componentes mayores son las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad abdominal.<sup>2</sup>

Todas estas implicaciones sistémicas tienen reflejo también en la cavidad bucal, y el odontólogo debe conocerlas para evitar y prevenir complicaciones durante y después del tratamiento periodontal.<sup>2</sup>

### 3.OBJETIVOS

- Conocer las enfermedades que conforman el síndrome metabólico.
- Saber cuál es el tratamiento, sobre todo el farmacológico, para así evitar posibles interacciones medicamentosas.
- Informar sobre las manifestaciones en la cavidad bucal como consecuencia de las enfermedades constituyentes del síndrome, y cuales son originadas por el tratamiento farmacológico de dichos padecimientos que lo conforman.
- Presentar las consideraciones que se deben tener en cuenta antes, durante y después del tratamiento periodontal.
- Dar a conocer la importancia que tiene el tratamiento periodontal sobre la mejora a nivel sistémico y por consecuencia de la calidad de vida del paciente con síndrome metabólico

## 2.PROPÓSITO

Informar y revisar en la literatura para actualizar al odontólogo de práctica general o especialista sobre las alteraciones bucales que encontrara en un paciente con síndrome metabólico que se presente ya sea con la enfermedad controlada o sin controlar.

Conocer cuáles de esas manifestaciones pueden mejorar o corregirse con una terapia periodontal y cuáles no son del campo de la odontología, sin embargo, si contribuir a mejorar las condiciones de los tejidos e incluso hablar de una mejoría a nivel sistémico, y procurar orientar para una mejor interrelación con el medio.



#### 4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1761 se publicó “*De sedibus et causis Morboeum per Anatomen Indagatis*”, donde se describieron las bases anatómicas de muchas enfermedades; aquí Morgani, identificó la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva.<sup>1</sup>

En 1847 Paul Langerhans describió unas células pancreáticas distribuidas a modo de islas, sin precisar su función.<sup>1</sup>

En 1900 Eugene Lindsay estableció la asociación entre la deficiencia de islotes de Langerhas y la diabetes mellitus.<sup>1</sup>

En 1916 Edward Albert Shafer denominó insulina a la hormona pancreática que tenía que ver con la diabetes.<sup>1</sup>

En 1921 Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best lograron aislar la insulina.<sup>3</sup>

En 1923 Kylin describe la presencia de hipertensión, hiperglicemia y gota.<sup>1</sup>

En 1939 Himsworth postuló que la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) no sólo era secundaria a la deficiencia de insulina sino también obedecía a insensibilidad celular a ésta hormona.<sup>2</sup>

En 1947 Vague dice que la obesidad corporal superior se asocia con ciertas anormalidades metabólicas. En 1963 Reaven *et al.* describieron en pacientes no diabéticos con infarto al miocardio previo, mayores glicemias basales, tolerancia a la glucosa alterada e hipertrigliceridemia. Otras investigaciones encontraron resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria.<sup>1</sup>

En 1969 DeFronzo y Reaven demostraron secuencialmente que la resistencia a la insulina (RI) antecedió y predisponía a la DM2 y a la enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECVA).<sup>2</sup>

En 1988, Reaven *et al.* observó que varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia) tendían a estar juntos. A éste conjunto lo llamó Síndrome X<sup>1</sup> y describe que el 20% de la población entre 20 y 70 años cursa con síndrome X.<sup>3</sup>

En 1990 recibió muchos nombres como: síndrome dismetabólico, síndrome plurimetabólico.<sup>3</sup>

El 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el término Síndrome Metabólico (SM).<sup>1</sup>

En el 2001 se define como síndrome X dismetabólico<sup>3</sup> y en ese mismo año el ATP III usó éste término en su informe, y se convirtió en la definición más utilizada.<sup>1</sup>

En el 2002 se le denomina síndrome de resistencia a la insulina.<sup>1</sup>

## 5.DEFINICIÓN Y DIAGNOSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO.

### 5.1Definición.

Se define como un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas. Aunque en ellas predominan las anormalidades del metabolismo, también se encuentran asociadas alteraciones hemodinámicas, protrombóticas, de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y de las funciones hepática y reproductiva. <sup>4</sup>

Está caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensado asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de la presión arterial y la obesidad. <sup>1</sup>

A pesar de que en el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, se ha observado que varias de las características del síndrome no pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina. Por ello la OMS recomendó identificar a la enfermedad como “síndrome metabólico”, en vez de síndrome de resistencia a la insulina. <sup>5</sup>

La importancia clínica y epidemiológica del síndrome metabólico es la de ser el precursor, identificable y corregible, de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular. <sup>4</sup>

### 5.2Criterios Diagnósticos

Existen notables diferencias en los criterios para definir al síndrome metabólico según las distintas sociedades médicas y grupos de estudio. <sup>4</sup>  
(Cuadro 1) <sup>1</sup>

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico.<sup>1</sup>

Criterio	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	HA/NHLBI (2005)
RI	AGA, IC, DM2 o sensibilidad disminuida a la insulina <sup>1</sup>	Insulina plasmática >perc. 75 Dos o más de los siguientes	Ninguno Tres o más de los siguientes	AGA o IC Más cualquiera de los siguientes según juicio clínico	Ninguno	Ninguno Tres o más de los siguientes
Obesidad	Dos más de los siguientes H: RCC <sup>2</sup> >0.9M: RCC >0.85y/o IMC >30	H: PA <sup>3</sup> >94 cm M: PA >80 cm	H: PA >102 cm M: PA >88 cm	IMC>25	PA elevado según la población (Cuadro 3) Más 2 de los siguientes	H: PA >102 cmM: PA >88 cm
Dislipidemia	TG >150 mg/dl y/o H: HDL <35 mg/dlM: HDL <39	TG >150 mg/dl y/o HDL <39	TG >150 mg/dlH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl	TG >150 mg/dlH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TGH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl O con medicamentos para aumentar HDL	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TGH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl O con medicamentos para aumentar HDL
PA	>140/90 mm Hg	>140/90 mm Hg o con antihipertensivos	>130/85 mm Hg	>130/85 mm Hg	>130/85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo	>130/85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo
Glicemia	AGA, IC o DM2	AGA o IC pero no DM	>110 mg/dl incluyendo DM	AGA o IC, pero no DM	>100 mg/dl, incluyendo DM	>100 mg/dl, o con medicamentos antidiabéticos
Otros	Microalbuminuria			Otras características de IR (Cuadro 2)		

OMS: Organización Mundial de la Salud. EGIR: Grupo Europeo de Estudio de Resistencia a la Insulina. ATPIII: Adult Treatment Panel III. AACE: American Association of clinical endocrinologist. IDF: Federación Internacional de Diabetes. AHA/NHLBI: American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institut.  
AGA: Alteracion de la glucoasa en ayunas. IC: Intolerancia a los carbohidratos. RCC: Relacion Cadera- Cintura. TG: Trigliceridos. HDL: Hight Density Lipoprotein. PA: Presion Arterial. IMC: Indice de Masa Corporal.

La IDF hace hincapié en las diferentes medidas antropométricas presentes en cada una de las razas, considerando varios puntos de corte. (Cuadro 2).<sup>3</sup>

Cuadro 2. Obesidad central (valores de circunferencia en grupos étnicos específicos). Federación Internacional de Diabetes.<sup>3</sup>

Europeos	Hombre	->94 cm
	Mujer	->80 cm
USA	Hombre	->102 cm
	Mujer	->88 cm
Asia del Sur (China, Malasia, India)	Hombre	->90 cm
	Mujer	->80 cm
Japón	Hombre	->85 cm
	Mujer	->90 cm
América Central y del Sur	Utilizar la recomendación Asiática, se necesitan más estudios.	
África Subsahariana	Utilizar los datos europeos.	
Mediterráneo Este y Medio Oriente	Utilizar los datos europeos.	

Después de presentar los criterios diagnósticos de cada sociedad médica y grupo de estudio, vale la pena reiterar que, el síndrome X y el síndrome metabólico no son términos equivalentes o intercambiables, el primero no incluye a la obesidad como criterio diagnóstico, sólo lo contempla como una condición predisponente de RI.<sup>2</sup>

En la segunda Reunión para el Manejo Clínico del Síndrome Metabólico, auspiciada en forma conjunta por la American Heart Association (AHA), el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) y la American Diabetes Association (ADA), se aceptó que las alteraciones de otros parámetros, que no se miden rutinariamente, pueden agregarse a los componentes

principales. Entre los nuevos componentes se señalan: 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 (PA-1, fibrinógeno, etc.)<sup>4</sup>

Por otra parte se han propuesto nuevos componentes del SM como lo son la concentración elevada de ácido úrico y la presencia de microalbuminuria.<sup>6</sup>

### 5.3 Descripción de cada criterio.

Resistencia a la insulina (RI): fenómeno fisiopatológico donde se altera la acción biológica de la insulina en los diferentes tejidos y provoca una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando el organismo no puede mantener esta respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla DM2. Pero por el contrario, si la hiperinsulinemia se sostiene, se desarrollan una serie de alteraciones, principalmente de tipo metabólico, que aumentan el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV).<sup>1</sup>

La RI se expresa básicamente sobre los tejidos que son esenciales en el metabolismo de los carbohidratos y de los ácidos grasos: el hígado, el músculo y los adipocitos. Se ignora la forma en que se desarrolla la RI, pero se supone que pudiera estar determinada genéticamente y que posteriormente se agregan factores externos.<sup>6</sup>

No existe una manera práctica y al alcance rutinario de la clínica para el diagnóstico, sólo se cuenta con técnicas de laboratorio que son laboriosas, costosas y sin estandarización por lo que se ha sugerido que se puede sospechar de RI en presencia de una circunferencia abdominal por arriba de 102 cm para el hombre y 88 para la mujer, coincidiendo con triglicéridos circulantes por arriba de 150 mg / dl.<sup>6</sup>

El mejor método para medir la sensibilidad tisular a la acción de la insulina es el “*clamp*” o pinza metabólica euglucémica. Este método consiste en administrar insulina hasta alcanzar una concentración estable determinada, por lo común de 100  $\mu$ U/ mL; una vez que esto se logra, la cantidad de glucosa que se necesita administrar, por vía intravenosa, para mantener la normoglucemia (80 a 90 mg / dl), se toma como indicador del grado de resistencia a la acción de la insulina; aunque no existe un punto de corte absoluto, el cuartil inferior ( $< 150$  mg /  $m^2$ / min) se considera de manera arbitraria sinónimo de resistencia a la insulina. Este método es costoso y se utiliza sólo en investigación.<sup>7</sup>

Existen diferentes ecuaciones que sirven para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de la glucemia e insulina en ayunas o a través de una curva de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con una aproximación razonable a la obtenida con el *clamp* o pinza metabólica.<sup>7</sup>

El modelo de homeostasis llamado HOMA (Homesotasis Model Assessment), constituye una ecuación útil en estudios epidemiológicos y estudios prospectivos para evaluar los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.<sup>7</sup>

Obesidad: se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/ o tamaño de los adipocitos. Por lo general es producto de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se gastan. Claro que la obesidad comprende toda una serie de mecanismos biológicos (genéticos, hormonales, inmunológicos, etc.) psicológicos y sociales, que la hacen un fenómeno complejo.<sup>1</sup>

En 1962 el especialista en genética James Neel propuso la hipótesis del genotipo de la escasez o gen ahorrador, el cual se expresa con el sedentarismo, produciendo RI y obesidad en personas mal alimentadas

durante la infancia. El fenotipo de la escasez ofreció una ventaja en materia de supervivencia a los individuos de las sociedades de cazadores recolectores y las sociedades agrícolas que pasaron por periodos de dificultades alimenticias, lo que favoreció el depósito de grasa durante periodos en que abundaban los alimentos. En la era moderna, los niveles de actividad física han disminuido y existe un suministro constante de calorías generalmente en forma de lípidos y carbohidratos simples, por lo que el gen ahorrador se ha convertido en una desventaja y favorece el desarrollo de obesidad y DM2. <sup>8</sup>

El IMC es la medida más utilizada y con mayor evidencia sobre su relación con eventos adversos en salud. Se calcula al dividir el peso en kg sobre la talla en metros cuadrados ( $IMC = P / T^2$ ). La interpretación de los valores se da en el cuadro 3.<sup>1</sup>

Cuadro 3. Valores del IMC.<sup>1</sup>

Valor IMC	Interpretación (en > 18 años)
<18	Desnutrición
18-24.9	Normal
25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad grado 1
35-39.9	Obesidad grado 2
-> 40	Obesidad grado 3 ó severa

Dislipidemia: se considera que está asociada con el SM, es altamente aterogénica y se caracteriza por:

1. Hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/ dl
2. Colesterol de baja densidad disminuido:
  - a. H: HDL < 40 mg/ dl
  - b. M: HDL < 50 mg/ dl
3. Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas



4. Aumento de ácidos grasos libres en plasma
5. Aumento de apolipoproteína B

El HDL bajo y los triglicéridos elevados son predictores independientes de riesgo cardiovascular en pacientes con SM. La combinación de HDL bajo y la glicemia basal elevada ha demostrado ser predictor de enfermedad coronaria.<sup>1</sup>

Presión arterial: actualmente existe amplia evidencia de la asociación lineal del aumento de presión arterial (PA), con el riesgo cardiovascular. Varios estudios relacionan la RI con el aumento de PA.<sup>1</sup> Los mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia podría favorecer la presentación de hipertensión arterial sistémica son:

- A) Puede promover la retención renal de sodio por un aumento en su reabsorción en el túbulo proximal, donde se identifican receptores insulínicos.
- B) Favorece la activación del sistema nervioso simpático, con aumento de los niveles de catecolaminas y de la reactividad vascular.<sup>7</sup>

Desde el ATP III, se tiene como criterio una PA-> 130 mg Hg.<sup>1</sup>

Glicemia: en 2003 la American Diabetes Association disminuyó el valor normal de glucosa a 100 mg/dl, y los criterios de SM posteriores adoptaron esta cifra.<sup>1</sup>

La glicemia basal es la variable con el mayor valor predictivo positivo, y sus valores entre 110 y 126 mg/dl es altamente predictivo para RI/ hiperinsulinemia.<sup>1</sup>

La medición sólo de la glicemia basal, para identificar RI y riesgo cardiovascular, es poco sensible, aunque muy específica. Parece ser más

útil la medición de glicemia tras una carga de 75 g de glucosa, con valores >140 mg/ dl (>7.7 mmol/ l.)<sup>1</sup>

#### 5.4 Diagnóstico en niños y adolescentes.

Actualmente no existe claridad en la definición y determinación uniforme para criterios de diagnóstico clínico del SM para la población pediátrica. Noventa por ciento de los niños obesos presenta cuando menos uno de los 5 criterios de diagnóstico del síndrome metabólico.<sup>3</sup>

Las guías pediátricas actualizadas recomiendan seleccionar, identificar, y de ser posible diagnosticar:

1. Obesidad
2. DM2
3. Hipertensión
4. Dislipidemias
5. Proteína C reactiva

Las variaciones en la definición en parte se deben al crecimiento y desarrollo que ocurre durante la infancia y la adolescencia, lo que complica las opciones del punto de corte para los factores de riesgo.<sup>3</sup>

El sobrepeso es definido diferente en los niños que en adultos. Porque los niños están creciendo y por consecuencia esto ocasiona cambios en su estatura y peso a través del tiempo. A razón de esto recientemente el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en su definición de sobrepeso en niños, no utilizó el término obesidad, prefirió usar la palabra *sobrepeso* que se define como un índice de masa corporal -> del percentil 95° de la edad y sexo, con riesgo de sobrepeso se

definieron a los niños con índice de masa corporal -> del percentil 85°, pero < 95% del percentil para su edad y sexo.<sup>3</sup>

La medición de la circunferencia de la cintura es aceptada como punto de corte de riesgo en adultos, pero no es un valor normalmente aceptado en niños.<sup>3</sup>

La pubertad presenta un único reto a la homeostasis de la insulina y la glucosa. Durante la pubertad, la RI se incrementa, y la sensibilidad a la insulina se reduce en niños diabéticos y no diabéticos. Caprio *et al.* sugirieron que la hipersecreción de la insulina que ellos encontraron en los adolescentes puede reflejar la asociación de la pubertad y la cantidad de hormona de crecimiento circulante. Travers *et al.* encontraron que los cambios de sensibilidad a la insulina durante la pubertad fueron dependientes del sexo y sugirieron que estos cambios estaban relacionados con cambios en la composición del cuerpo.<sup>3</sup>

Grasa en el cuerpo, presión arterial y lípidos, todos ellos son afectados en la pubertad. El colesterol total disminuye en la mitad de la pubertad, y empieza a aumentar hacia los valores de adulto, al final de la edad de pubertad. Estos cambios en los lípidos durante la pubertad / adolescencia complican la definición del punto de corte para las dislipidemias en jóvenes.<sup>3</sup>

La pubertad / adolescencia es un tiempo o etapa crucial para el desarrollo del síndrome metabólico, y por lo mismo es un tiempo difícil para poder identificarlo.<sup>3</sup>

Investigadores del Bogalusa Heart Study, realizaron un estudio de cohorte de dos razas, intentaron esclarecer la relativa contribución de la obesidad en la infancia (midiendo IMC), contra la RI (midiendo la insulina basal en ayunas). En un total de 718 niños, de 8 a 17 años de edad al principio del

programa, fueron seguidos por un promedio de 11.6 años. Se concluyó que en este grupo de población mixta es que la obesidad fue una asociación más cercana con la presencia del síndrome metabólico en los adultos que en los niveles basales de insulina en ayunas.<sup>3</sup>

Estos descubrimientos sugieren que la obesidad en la infancia precede el desarrollo del síndrome metabólico en los adultos.

## 6.EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL Y EN MÉXICO.

### 6.1Epidemiología en Adultos.

La transición epidemiológica alcanza su mayor expresión en algunos de los componentes del síndrome metabólico, como es el caso de la diabetes mellitus 2, que por sí misma se convierte en un serio factor de riesgo cardiovascular; la hipertensión arterial, hipercolesterolemia entre otras, cuya prevalencia mundial y nacional va en dramático ascenso.<sup>3</sup>

En México se estima que existen alrededor de 19.5 millones de personas que cursan con alteración de glucosa en ayuno (100-126 mg / dl.) en población mayor de 20 años la prevalencia de DM es de 10.7 lo que representa que 6.8 millones padecen esta enfermedad, de ellos 46.2% tiene hipertensión arterial, 13.5% cursan con proteinuria.<sup>3</sup>

La influencia de la diabetes tipo 2 e hipertensión arterial es bidireccional, el ser hipertenso representa un riesgo de ser diabético 2 veces mucho mayor. Por otro lado, el riesgo de ser hipertenso es 1.6 veces mayor cuando se es diabético.<sup>3</sup>

En México, según datos del Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA) presentados durante el XXIII Congreso Nacional de Cardiología, el 41.5 % de los casos tiene historia de DM.<sup>9</sup>

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) la prevalencia de hipertensión arterial en la población de 20 años o más resultó de 30.8%. En las mujeres, el porcentaje obtenido por diagnóstico médico previo fue mayor (18.7%) que el mismo tipo de diagnóstico realizado en hombre (11.4%).<sup>9</sup> De todos los pacientes que cumplen los criterios para ser diagnosticados como hipertensos, 61% ignora que lo es.<sup>3</sup>

Sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres, 71.9%, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad (IMC igual o mayor a 30) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la ENSA 2000 se observó que el 24% de adultos en nuestro país la padecían y, actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006, se encontró que alrededor de 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres, 24.2%) tienen obesidad.<sup>10</sup>

La medida nacional de los niveles de lípidos séricos es de 182.7 mg / dl, para el colesterol total, para el colesterol de baja densidad de 116.6 mg / dl; colesterol de alta densidad 38.5 mg / dl, y para triglicéridos 158.2 mg / dl.<sup>3</sup>

La prevalencia general de hipercolesterolemia es de 26.5%, con 28.8% correspondientes a mujeres y 22.7% a hombres.<sup>10</sup>

La hipertrigliceridemia (> 200 mg / dl) se presenta en 31.9% de los hombres y en 18.8% de las mujeres.<sup>3</sup>

La prevalencia del SM es variable en las diferentes poblaciones debido, por una parte, a las características de las étnias, y por otra a las diferencias derivadas del empleo de los criterios distintos para definirlo.<sup>11</sup>

Según 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 para la edad fue de 13.61% al utilizar el criterio de la OMS y del 26.6% al emplear la definición del NCEP/ATPIII. En este estudio 35% de los individuos afectados eran

menores de 40 años<sup>4</sup>, también afecta a 60% de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y al 7.3% de adolescentes.<sup>10</sup>

El síndrome metabólico, según los criterios del National Cholesterol Education Program (con modificación de los valores de cintura conforme la Federación Internacional de Diabetes), tiene una prevalencia de 42.3% en los adultos mexicanos mayores de 20 años.<sup>12</sup>

En México se realizó un estudio en el cual se demostró una elevada prevalencia del síndrome metabólico entre la población, (más de 6 millones de personas) si aplicamos los criterios propuestos por las OMS, y más de 14 millones de mexicanos estarían afectados si se aplican otros criterios.<sup>13</sup>

El síndrome metabólico de acuerdo al NCEP está presente en 82% de los casos con DM2, en 64.7 de los hipertensos, en 54.5 de los hipertriglicéridémicos y en 61.5 de los individuos con microalbuminuria.<sup>3</sup>

Un análisis del Estudio de Diabetes en la Ciudad de México encontró que 16% de las mujeres y 14.2% de los hombres desarrollaron el SM en 6 años de seguimiento, y de éstos, 46% de mujeres y 44% de hombres desarrollaron DM2.<sup>13, 14</sup>

La definición del NCEP ha sido empleada para medir la frecuencia de la enfermedad en Estados Unidos. La evaluación inicial se realizó en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), 1988-1994). La prevalencia ajustada por edad fue de 23-7%, la frecuencia aumentó de 6.7% entre los 20-29 años a 43.5% en individuos de 60-69 años. El grupo étnico con la prevalencia más alta son los mexicano-americanos (31.9%). En algunos grupos étnicos como los afroamericanos y los mexicano-americanos, la prevalencia es mayor en las mujeres. En el año 2000 (NHANES 1999-2000), la prevalencia ajustada por edad

aumentó a 27.0%. El cambio porcentual fue mayor en las mujeres (23.5% contra 2.2% en hombres) en especial en las menores de 40 años. En contraste, la prevalencia disminuyó en los hombres mayores de 60 años (-6.8%).<sup>3</sup>

En poblaciones europeas, usando el criterio de la OMS, la prevalencia del SM es de 14% en sujetos menores de 40 años, 23% en individuos de 40-45 años y de 41% en mayores de 55 años.<sup>3</sup>

En un estudio de coreanos entre 30 y 80 años de edad. La prevalencia del síndrome metabólico fue de 16.0% en hombres y de 10.7% en mujeres utilizando el criterio NCEP/ATPIII, sin embargo se consideró que este criterio no es óptimo para evaluar obesidad central en la 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 aumento a 29.0% y 16.8% respectivamente.<sup>4</sup>

En Theran, la prevalencia es de 30.1%, distribuyéndose en hombres y mujeres con 24 y 42% respectivamente. En Bostnia, se ha identificado una prevalencia de 15% para hombres y de 10% para las mujeres. En Suecia la prevalencia es de 16.7%.<sup>15</sup>

Aún con los estudios anteriormente señalados, hay una gran parte de la población que padece SM sin saberlo, como lo muestran los siguientes estudios en México: en 2006 se diseño un estudio transversal para familiares de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Centro Médico ISSEMYM de Metepec, Estado de México. Solo se seleccionaron familiares mayores de 18 años, para el diagnóstico de SM se utilizaron los criterios de la Federación internacional de Diabetes. Se evaluaron 244 personas, 144 (59%) eran mujeres y 100 (41%) hombres En los resultados la prevalencia del SM fue del 46.7%, 56% en mujeres y 33% en hombres.<sup>16</sup>



En 2008 se publica un estudio más con invitación a población abierta de la Ciudad de México, en 189 individuos mexicanos aparentemente sanos, hombres y mujeres no embarazadas mayores de 18 años. Para el diagnóstico del SM se utilizaron los criterios de la federación Internacional de Diabetes (IDF), de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la definición del Programa Nacional de Colesterol ATPIII. La prevalencia de SM fueron 46.5, 43.3 y 36.5% para ATPIII, IDF y OMS respectivamente.<sup>18</sup>

#### Epidemiología en niños y adolescentes.

La prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes es baja (3-4%) cuando es comparada con la población adulta.<sup>3</sup>

En el Bogalusa Heart Study el síndrome metabólico fue de 4% en niños de raza blanca y 3% en niños de raza negra. Similarmente en el Estudio Finlandés de jóvenes con riesgos vasculares, la prevalencia del síndrome metabólico fue de 4%. Más recientemente la prevalencia del síndrome se estableció en adolescentes en los Estados Unidos (2400 adolescentes) con edad entre los 12 y 19 años de edad, quienes participaron en el programa de NHANES III. El promedio de prevalencia del síndrome metabólico fue de 4.2%.<sup>3</sup>

En un estudio publicado en octubre del 2004, donde se reportó la presencia del síndrome metabólico entre niños y adolescentes con edad comprendida entre los 10 y 18 años, en el norte de México, la prevalencia del síndrome metabólico basado en ATP III fue de 6.5%, y basado en el criterio de la OMS fue de 4.5%, lo que indica que la presencia de este problema en México tiene una semejanza con la de Estados Unidos especialmente en el grupo de los niños obesos.<sup>3</sup>

## 7.FACTORES DE RIESGO

A continuación se enlistan diferentes factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico:

- Sobrepeso, particularmente si la distribución del mismo es de tipo visceral.
- Estilo de vida sedentario.
- Edad mayor de 40 años.
- Etnicidad: Latinos, Hispanoamericanos, Afro-Americanos, grupos indígenas nativos americanos. Americanos de origen asiático y residentes de las Islas del Pacífico.
- Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular.
- Historia de intolerancia a carbohidratos o diabetes gestacional.<sup>7</sup>
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo)
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.<sup>19</sup>

La presencia de algunas entidades clínicas, o de un sólo componente del síndrome metabólico, justifica el seguimiento de un paciente, ya que pueden estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, y a pesar de que no se establezca el diagnóstico de síndrome metabólico, el paciente persiste con un determinado riesgo vascular o de desarrollar diabetes tipo 2. Éstas entidades clínicas son:

- Acantosis nigricans.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Esteatosis hepática no alcohólica.
- Cardiopatía isquémica.
- Sobrepeso en niños, adolescentes y adultos.
- Diabetes gestacional.<sup>20,21</sup>
- Cáncer y Apnea Obstructiva del Sueño.

- Hiperuricemia <sup>19</sup>

De las cuales se hablará a continuación.

En México, antropométricamente un segmento de la población tiene talla baja, (hombre 1.60 m o menor y mujer 1.50 o menos) y esto puede representar también una mayor probabilidad de padecer hipertensión y diabetes tipo 2. <sup>20,21</sup>

También se habla de factores gineco-obstétricos de riesgo que favorecen el desarrollo del síndrome metabólico en la menopausia, como son:

1. Bajo peso al nacer.
2. Los embarazos incrementan la resistencia a la insulina de tal modo que la multiparidad se convierte en un factor de riesgo.
3. Diabetes mellitus y embarazos. Bajo esta denominación se incluye a las mujeres con diabetes tipo 1 y 2 que se embarazan y aquellas que presentan intolerancia a la glucosa por primera vez en el embarazo, la llamada diabetes gestacional.

El proceso de envejecimiento está caracterizado por cambios en la composición corporal. La masa muscular y ósea disminuye, aumentando la masa grasa.<sup>3</sup>

Los datos del tercer estudio NAHES III de Estados Unidos, muestran cómo la mujer entre los 50-59 años tiene un agudo aumento de peso, 14% del IMC.<sup>3</sup>

Recordemos que normalmente los estrógenos modulan en forma negativa la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) abdominal y en forma positiva la de la LPL gluteofemoral. En la menopausia ocurre lo contrario, es decir, una redistribución central de grasa, así como un aumento de la misma.<sup>3</sup>

Durante la menopausia también hay cambios en el metabolismo de los lípidos: el colesterol LDL, tiende a aumentar durante el periodo de transición menopaúsica.<sup>3</sup>

Los triglicéridos tienden a incrementarse en el periodo de transición (16%) y en forma temprana en la posmenopausia (40-69 años). El colesterol HDL disminuye durante la perimenopausia y su reducción está relacionada con la cantidad de grasa visceral, IMC e insulinoresistencia.<sup>3</sup>

Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Se inicia por depósitos de grasa (principalmente triglicéridos) dentro de los hepatocitos a la cual se puede agregar una respuesta inflamatoria (esteatohepatitis no alcohólica) EHENA o mejor conocida como NASH por sus siglas en inglés y posteriormente una respuesta de fibrosis que puede dar lugar a cirrosis. Contribuye al deterioro hepático más acelerado. La EHENA se asocia estrechamente con obesidad, Dislipidemias e hiperinsulinemia y se desconoce si su historia natural puede modificarse con sensibilizadores a la insulina.<sup>7</sup>

Síndrome de ovarios poliquísticos. Está asociado a resistencia a la insulina, se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo, afecta a un grupo muy grande de mujeres en edad reproductiva (alrededor de 5 millones en los Estados Unidos) y es causa importante de esterilidad e infertilidad. La resistencia a la insulina está presente en la fisiopatología de este síndrome incluso cuando las mujeres no son obesas. La hiperinsulinemia induce mayor producción de testosterona por el ovario, disminuye las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales y altera la liberación cíclica de las gonadotropinas a nivel hipofisiario.<sup>7</sup> Las manifestaciones cutáneas de hiperandrogenemia incluyen hirsutismo, acné, seborrea, hiperhidrosis y pérdida de cabello con patrón masculino, mientras que la *acantosis nigricans* es un marcador cutáneo de hiperinsulinemia con hiperplasia epidérmica secundaria.<sup>22</sup> Las

mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos tienen mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular y se benefician con el uso de sensibilizadores de insulina.<sup>7</sup>

Cáncer. La prevalencia y el curso clínico de varias formas de enfermedad neoplásica pueden estar relacionados con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. Existen pruebas de la relación que existe entre la resistencia con la insulina y la hiperinsulinemia con ciertas enfermedades malignas, como cáncer de mama, de próstata y de colon. La evidencia consiste en reportes de que este tipo de enfermedades neoplásicas muestran una tendencia a presentarse en sujetos con sobrepeso o DM2, y que tanto los pacientes con enfermedad de próstata y colon presentan altos niveles de insulina.<sup>22</sup>

Apnea obstructiva del sueño (AOS). Es un desorden caracterizado por ronquidos crónicos, pausas en la respiración durante el sueño, episodios repetitivos de disminución de la saturación de oxígeno arterial, fragmentación del sueño y sueño excesivo durante el día. La prevalencia de este desorden se incrementa en los individuos con obesidad, donde la resistencia a la insulina parece ser el factor de riesgo principal. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño presentan mayor resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que los pacientes igualmente obesos sin ninguna anormalidad en la respiración. La AOS también ha estado implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, isquemia y arritmias cardíacas nocturnas.<sup>22</sup>

## 8.FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

En la actualidad se acepta que el síndrome metabólico puede resultar de la interacción de diversos mecanismos fisiopatológicos que pudieran participar simultáneamente, tales como resistencia a la insulina, disfunción endotelial, estrés oxidativo, proceso inflamatorio de bajo grado y obesidad (sobretudo visceral), sin poder precisar al momento cuál de ellos es el mecanismo iniciador o primario.<sup>3</sup>

Las concentraciones de glucosa deben mantenerse dentro de los límites estrechos; es decir, en un equilibrio entre su producción y su consumo, lo cual se logra principalmente por medio de la insulina, que actúa sobre el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, así como en el desarrollo celular y la función endotelial. Ésta hormona inhibe la secreción de glucógeno y los valores séricos de ácidos grasos libres, que causan una disminución de la producción hepática de glucosa. La resistencia a la insulina es una respuesta biológica disminuida de los tejidos periféricos a una concentración específica de esta hormona.<sup>22</sup>

La resistencia a la insulina depende de alteraciones de su receptor y defectos intracelulares.<sup>15</sup>

Dentro de los factores genéticos se han encontrado más de 50 mutaciones en el receptor de la insulina, las mutaciones de este gen se han localizado en los cromosomas 19 y 20.<sup>15</sup>

Los efectos de la insulina sobre la vasculatura en el contexto de resistencia a la insulina son:

- a) Incremento de la síntesis de lípidos a nivel arterial
- b) Incremento en la síntesis de tejido conectivo en la matriz
- c) Incremento de la proliferación y migración de las células endoteliales y macrófagos

- d) Incremento en la actividad de receptores LDL en las células endoteliales y macrófagos
- e) Incremento del inhibidor de la activación de plasminógeno
- f) Efecto diferencial de la insulina en la fosfatidilinositol 3 cinasa y mitógeno activado por la proteincinasa<sup>15</sup>

En condiciones de resistencia al insulina, la habilidad de ésta para aumentar la utilización de la glucosa e inhibir la producción hepática de la misma está alterada con el subsecuente desarrollo de hiperglucemia inicialmente posprandial que a su vez va a condicionar dos efectos secundarios; uno de ellos es el incremento en la producción de productos finales de la glucosilación (AGE),<sup>3</sup> los cuales resultan en daño intracelular, pero también pueden activar los receptores AGE (RAGE), que estimulan las vías de producción de sustancias reactivas de oxígeno (ROS) que a su vez pueden activar numerosos mecanismos de disfunción vascular. Sobre ésta vía se encuentra al factor nuclear kappa (NF-kB), un factor de transcripción sensible a ROS, que sirve como “switch maestro” de la inflamación. Las cantidades excesivas de ROS y AGE, y la activación inapropiada de NF-kB, proteincinasa activada por mitógenos (MAPK) y proteincinasa C (PKC) resulta en una alteración de la transcripción genética, a inflamación vascular, mala función celular y apoptosis, proliferación de miocitos vasculares, infiltración de células inflamatorias en el tejido vascular, formación de una capa de células espumosas, debilidad y ruptura de la capa fibrosa de las lesiones ateroscleróticas e hipercoagulabilidad.<sup>22</sup>

Las consecuencias de la activación de NF-kB constituye una importante cantidad de productos genéticos, como citocinas (interleucina 6, interleucina 1B, factor de necrosis tumoral alfa, resistina e interferón gamma), quimiocinas, proteínas de superficie, receptores y linfoquinas.<sup>22</sup>

Con el fin de compensar la hiperglucemia posprandial las células beta secretan grandes cantidades de insulina (hiperinsulinemia compensatoria) posterior a la ingesta de alimentos.<sup>3</sup>

Hay dos vías de señalización intracelular son la fosfatidilinositol 3 cinasa (P1-3K) y la vía de proteína mitogénica activada cinasa (MAP- cinasa).<sup>3</sup>

La P1-3K cinasa activada compuesta por las subunidades P85 y P110 produce fosfatidilinositol 3, 4, 5 fosfato (PIP-3) produce la activación de AKT (efector molecular) que media los efectos de la insulina y que incluyen:

- 1) La translocación de Glut 4 a la superficie de la célula para la utilización de la glucosa,
- 2) La activación de la enzima sintasa constitutiva de óxido nítrico (eNOS) que conduce a la síntesis del óxido nítrico por el endotelio el cual favorece la vasodilatación de los vasos entre otros efectos,
- 3) La regulación de la síntesis proteica, de glucógeno y la acción antilipolítica a nivel del tejido adiposo.<sup>3</sup>

La vía MAP- cinasa forma MEK-1, ERK1. ERK2 los cuales son un tipo de la MAP-cinasa y que median los efectos mitogénicos (crecimiento y proliferación de las células musculares lisas y de otros factores vasculares, migración de células de músculo liso vascular y de monocitos al subendotelio) y proinflamatorios de la misma.<sup>3</sup>

En condiciones normales se mantiene un equilibrio entre ambas vías P1-3K antiaterosclerosa y MAP-K (MAP- cinasa) proaterosclerosas, favoreciendo una función endotelial normal, por predominio de la vía P1-3K.<sup>3</sup>



Por la acción de diversos factores genéticos y ambientales la P1-3K se bloquea o disminuye, como se han observado en los sujetos obesos, de tal manera que aunque la insulina se una al receptor no se lleven a cabo sus efectos, desencadenándose el fenómeno de resistencia a la insulina, que por un lado debido a la no respuesta de las células se da pie a la hiperinsulinemia compensatoria, y por el otro lado no se lleva a cabo la translocación del GLUT-4 que conducirá a la no utilización de glucosa por el músculo esquelético lo que origina el fenómeno de hiperglucemia con sus consecuencias, entre otros el estrés oxidativo, de igual forma no se sintetiza la eNOS con lo cual no se produce óxido nítrico, lo que conduce a la disfunción endotelial y a la activación de una respuesta inflamatoria.<sup>3</sup>

Por otra parte, al estar bloqueada la P1-3K, la insulina tampoco ejerce sus efectos sobre la supresión de lipólisis, a nivel del tejido graso (teoría del sobreflujo) con lo cual además de que se incrementan las concentraciones de ácidos grasos en el plasma promueve el estrés oxidativo a nivel endotelial y una mayor expresión de angiotensina II por parte del endotelio.<sup>3</sup>

El incremento de los ácidos grasos libres aumenta los niveles de triglicéridos lo que dará lugar a la activación de la proteína C cinasa (PKC), con lo que se interrumpe la activación de la P1-3K y por lo tanto no habrá translocación de GLUT-4, induciendo de esta forma resistencia a la insulina.<sup>3</sup>

Este exceso de triglicéridos y apolipoproteína  $\alpha$  pasa del hígado a la circulación como VLDL ricas en contenido de triglicéridos, cuya producción en estado de resistencia a la insulina está incrementada.<sup>3</sup>

En la circulación los triglicéridos de VLDL, son intercambiados por ésteres de colesterol en las HDL y LDL. Ambas moléculas son más sensibles a la

lipólisis, con lo cual dichas moléculas se transforman en moléculas más pequeñas, dando origen a las LDL pequeñas y densas que son más propensas a ser oxidadas (LDLox) y a penetrar en el espacio subendotelial de las arterias generándose el primer paso hacia el origen de la aterosclerosis.<sup>3</sup>

Por otra parte las HDL al ser más pequeñas, son eliminadas de la circulación de manera más rápida, resultando una reducción del HDL colesterol y de la apolipoproteína A-1 con lo cual se altera el transporte reverso de colesterol, su capacidad antioxidante y antiinflamatoria sumándose dichos efectos a la génesis de la aterosclerosis.<sup>3</sup> El transporte reverso del colesterol es un proceso en el cual el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL hacia el hígado, órgano en el que el colesterol es reutilizado o es excretado en la bilis, además de esta función las HDL tienen otras funciones ateroprotectoras que incluyen actividad antioxidante, antiinflamatoria, antitrombótica y profibrinolítica. Como resultado de éstas acciones que permiten mantener la integridad endotelial, facilitar la relajación vascular, inhibir la adhesión de células sanguíneas al endotelio, reducir la agregación plaquetaria y la coagulación, y favorecer la fibrinólisis.<sup>11</sup>

La hiperinsulinemia compensatoria, resultante de la resistencia a la insulina, se considera un posible factor de riesgo para resultar con hipertensión arterial.<sup>19</sup>

Los primeros mecanismos sugeridos a través de los cuales la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de la membrana celular y la hiperplasia de las células del músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia la función del Na<sup>+</sup> de la dieta en la elevación de cifras de

presión arterial, aumenta la respuesta de la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.<sup>22</sup>

La hipertensión engruesa la íntima y la capa media, contribuyendo a la aterosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia, o aumentando la producción de colágeno y elastina.<sup>22</sup>

Cuadro 4. Mecanismos hipertensivos a partir de hiperinsulinemia.<sup>22</sup>

Mecanismo	Efecto
Disminuye la actividad de la bomba de Na/K ATPasa dependiente de calcio	Incrementa el calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a la angiotensina II y catecolaminas
Se eleva la expresión del gen de la endotelina	Incrementa su producción y secreción a nivel de las células endoteliales
Estimulación de la bomba Na/H+	Se desarrolla alcalosis intracelular que activa factores de crecimiento, causa disfunción endotelial, aumenta la síntesis de colágeno y el acumulo de colesterol LDL favoreciendo la aterosclerosis
Reabsorción aumentada de sodio en los túbulos renales	Aumenta el volumen sanguíneo circulante
Aumenta la síntesis de IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1)	Induce hipertrofia ventricular y vascular y favorece el desarrollo de aterosclerosis

La complejidad de la fisiopatología resulta en un cuadro clínico diverso y variable. La relación entre la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico se muestran en la figura 1.<sup>5</sup>

Figura 1. Relación entre la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico.<sup>5</sup>



El diagnóstico de resistencia a la insulina es complejo y no fácilmente disponible para su aplicación clínica diaria, sin embargo el síndrome metabólico está caracterizado por el grupo de factores de riesgo relacionados a la resistencia a la insulina y se considera como un indicador temprano de deterioro al metabolismo de la glucosa.<sup>5</sup> De forma breve, en la figura 2 se muestra la patogénesis y consecuencias del síndrome metabólico.<sup>23</sup>

Figura 2. Patogenia y consecuencias del síndrome metabólico.<sup>23</sup>

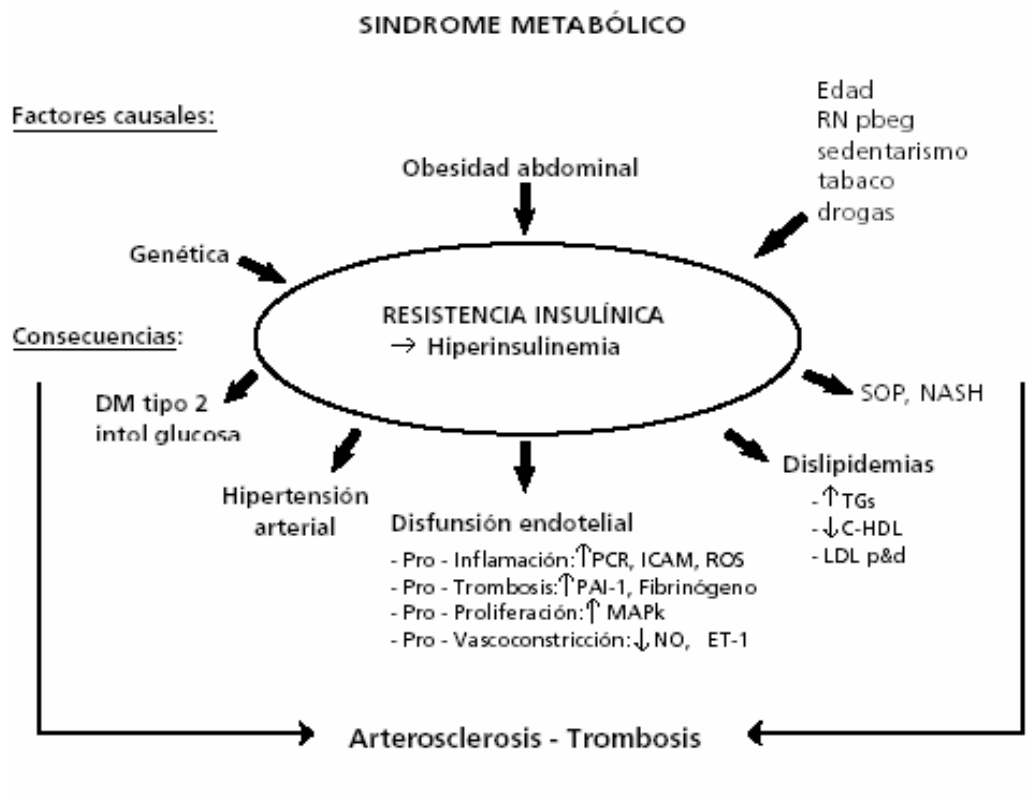


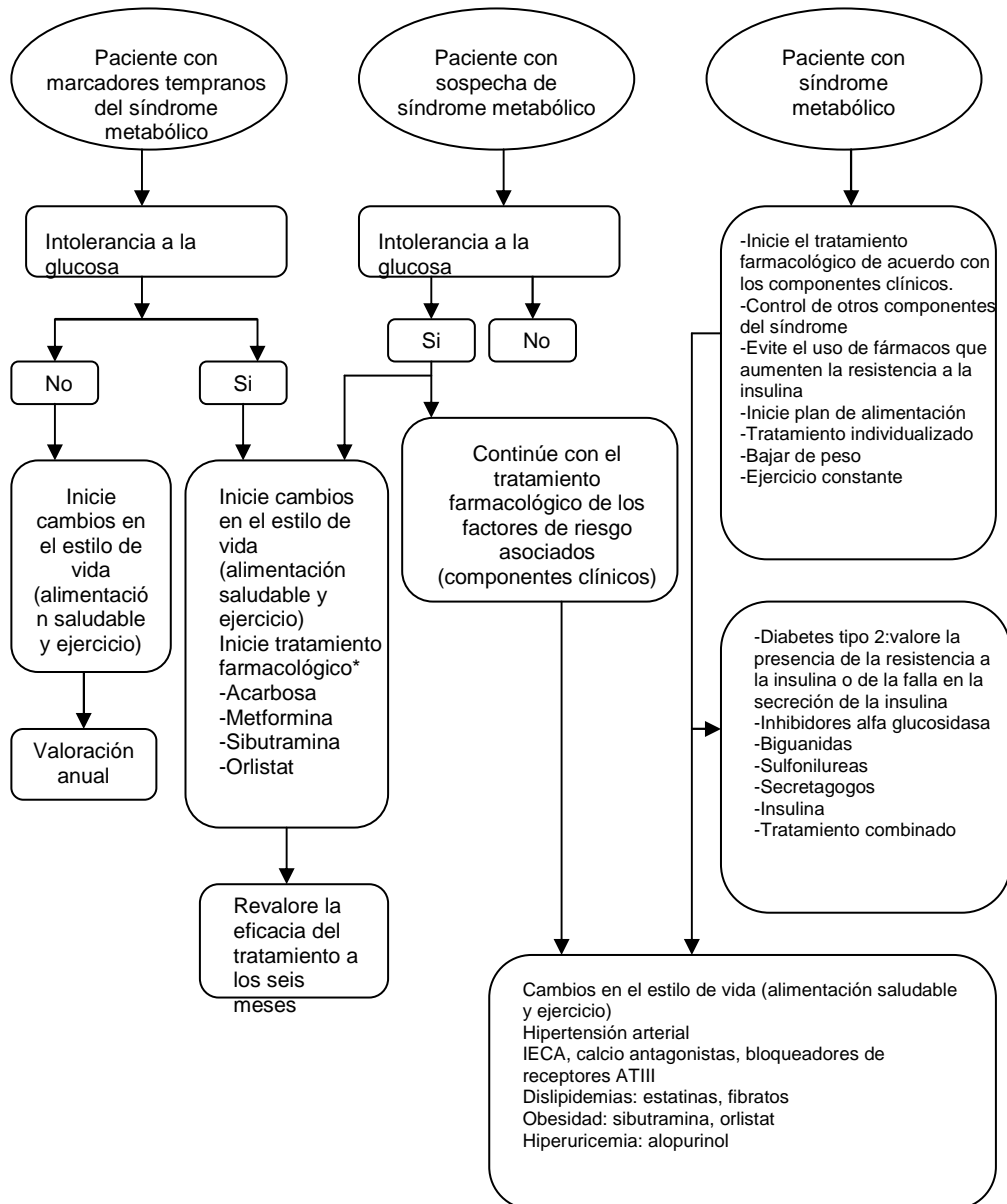
Figura 1: Patogenia y consecuencias del Síndrome Metabólico

(RNpbeg = Recién nacido con peso bajo para su edad gestacional; SOP = Síndrome de Ovario Poliquístico; NASH = Esteatohepatitis no alcohólica; PCR = Proteína C reactiva; ICAM = Moléculas de adhesión intercelular; ROS = Especies reactivas de Oxígeno; PAI - 1= Inhibidor del activador del plasminógeno-1; MAPk= Kinasas de proteínas mitogénicas activadas; NO = Óxido nítrico; ET-1 = Endotelina 1; TGs = Triglicéridos; C-HDL = Colesterol de HDL; LDL p&d = LDL pequeñas y densas)

## 9. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

El tratamiento del paciente con síndrome metabólico debe ser integral y el tipo de intervención será de prevención primaria o secundaria, dependiendo del estado evolutivo de la enfermedad.<sup>19</sup>

Figura 3. Tratamiento por etapas del síndrome metabólico.<sup>19</sup>



\* De acuerdo con la valoración individual

En general, con el inicio del tratamiento a través de las modificaciones del estilo de vida, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, disminuyen las cifras de presión arterial, incrementa el colesterol HDL, disminuye el colesterol LDL y mejora la reserva y función cardiopulmonar.<sup>13</sup>

Para la reducción de peso, la primera meta es la disminución de entre 7 y 10% del peso inicial en un periodo de 6 a 12 meses. Esto requiere una disminución de la ingestión calórica a entre 500 y 1000 calorías/día, aunque el incremento de la actividad física ayuda a aumentar la pérdida de calorías.<sup>3</sup>

### 9.1 Dieta

Las metas de la terapia nutricional en el síndrome metabólico son:

- Lograr concentraciones óptimas de los lípidos sanguíneos (colesterol <200 mg, triglicéridos <150mg).
- Lograr mantener un peso corporal recomendable para la talla (IMC 18.9-24.9) y una circunferencia de cintura <90 cm para ambos sexos.
- Retardar o evitar la progresión a diabetes mellitus y a hipertensión arterial.
- Concentraciones de glucosa en ayuno <100 mg/dl en sangre capilar o <110 en sangre venosa. Dos horas posprandial <140 mg/dl.
- Proporcionar la cantidad adecuada de kilocalorías y nutrientes para lograr y mantener un crecimiento y desarrollo normales en los niños y adolescentes.
- Mejorar el estado de salud.
- Propiciar buenos hábitos nutricionales.<sup>3</sup>

En el cuadro 5 se señalan las características de una alimentación saludable y se destaca que lo más recomendable es seguir una dieta con

incremento de la ingestión de fibra soluble a 20 g/1000 calorías y decremento de grasas del 20% del total de calorías, sobre todo de las polinsaturadas, y limitar la ingestión de alimentos con alto índice glucémico.<sup>19</sup>

La fibra dietética se encuentra en alimentos como la uva, manzana, naranja, chicharo, betabel, platano, avena, zanahoria, ejote, durazno, tomate, fresas y peras.<sup>3</sup>

Cuadro 5. Recomendaciones nutrimentales para la población general.<sup>19</sup>

Grupo de nutrimentos	Recomendados todos los días	Limitados a tres veces por semana
Cereales y tubérculos	Pan, arroz, pastas, maíz, harinas, cereales, avena, amaranto, galletas integrales	Pastas hechas con huevo, galletas preparadas con aceites vegetales, papa
Frutas, verduras y leguminosas	Todas	Verduras y leguminosas preparadas con aceites vegetales
Leche y sus derivados	Leche, yogurt y sus derivados descremados	Queso fresco o con bajo contenido en grasa, leche y yogurt semidescremados
Productos de origen animal	Clara de huevo, pescado blanco y azul, atún, almejas, ostiones, pollo y pavo sin piel, conejo	Tres piezas de huevo entero a la semana, sardina, carne de res, ternera, cordero, cerdo, jamón (magras)
Grasas y aceites	Aceite de oliva, aguacate, aceite de canola, almendras, avellanas, nueces, pepita de girasol	Aceites vegetales de semillas, cacahuate
Bebidas	Jugos y agua naturales	Té y café, agua mineral
Fibra	25 a 30 g/día o 15 g/1000 kcal	50% insoluble 50% soluble
Agua	1mL/cal 1L/1000 cal	
Alcohol	El equivalente a 30g diarios de etanol	

Nota: está permitido el consumo de endulcolorantes. Hasta la fecha no hay evidencias científicas que impidan utilizarlos.



Está demostrado que la disminución de peso mejora la sensibilidad a la insulina, probablemente relacionado con la disminución de grasa visceral: una reducción de 4% del índice de masa corporal mejora las cifras tensionales y la resistencia a la insulina.<sup>13</sup> En un metaánalisis de 15 estudios, una disminución de 5.1 kg correspondió a una reducción de 4.44/3.58 mmHg en la presión sistólica y diastólica, lo cual equivale a 1 mmHg por cada kilogramo de peso perdido.<sup>22</sup>

El plato del bien comer es una representación gráfica de los grupos de alimentos que funcionan como guía alimentaria. Uno de sus objetivos es proporcionar las recomendaciones para lograr una alimentación correcta entre la población general.<sup>20</sup>

Figura 4. Plato del bien comer



El consumo de agua deberá ser de acuerdo a las necesidades fisiológicas del individuo como: actividad física, clima, edad, etc. Se sabe que un buen consumo de este líquido es 1 mL/Kcal, esto aproximadamente representa

2 litros /día. No se debe exagerar en la ingestión ya que incrementa el riesgo de padecer una desmineralización diurética.<sup>3</sup>

La vitamina A participa como antioxidante y en la síntesis de precolágena, previene las anomalías de la colágena observadas en los pacientes con diabetes.<sup>3</sup>

La vitamina C puede reprimir radicales libres y lo hace en el plasma por ser hidrosoluble aunque también actúa sobre en las regiones hidrofóbicas de la célula.<sup>3</sup>

La proliferación acelerada de células del músculo liso arterial juega un papel muy importante en el desarrollo de aterosclerosis. La vitamina B<sub>1</sub> inhibe esta proliferación. La vitamina B<sub>6</sub> juega un papel muy importante en el metabolismo de los carbohidratos. En pacientes con diabetes, el tratamiento con ácido fólico y vitamina B<sub>6</sub> disminuye de manera importante el riesgo de eventos coronarios causados por la aterosclerosis.<sup>3</sup>

La vitamina E protege las membranas celulares y subcelulares del deterioro por la liberación de radicales libres que contienen oxígeno.<sup>3</sup>

El cromo mejora los niveles de glucosa y otras variables relacionadas con el control glucémico en pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1 y 2, diabetes gestacional y diabetes inducida por esteroides. La intolerancia a la glucosa y la nefropatía pueden mejorar con la suplementación con cromo.

## 9.2Ejercicio

El incremento de la actividad física ayuda a disminuir el peso, tiene efectos benéficos en los factores de riesgo metabólicos y, sobre todo, disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>22</sup>

Se recomienda realizar más de 30 minutos de ejercicio de intensidad moderada, como caminata, diariamente. Durante el ejercicio activo, el músculo utiliza como sustratos energéticos la glucosa y los ácidos grasos; la glucosa se utiliza durante los primeros 15 min. y proviene de la glucosa circulante y del desdoblamiento del glucógeno muscular; al mantener el ejercicio durante más de 15 min. la glucosa utilizada se obtiene del hígado a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Cuando el ejercicio dura más de 30 min., el principal sustrato son los ácidos grasos que provienen del desdoblamiento de los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol del tejido adiposo, por lo que si el ejercicio se mantiene al menos 30 min. al día durante cinco días, se obtienen los beneficios descritos.<sup>22</sup>

Se sugiere realizar 60 min. de caminata energética, complementada con otras actividades, así como evitar actividades sedentarias a la hora de divertirse (ver televisión y juegos de computadora).<sup>22</sup>

Cuadro 6. Recomendaciones generales de actividad física para el paciente con síndrome metabólico.<sup>20</sup>

Moderada 4-7 kcal/min	Intensa > 7 kcal/min
Caminar 5 km/hora	Caminata
Bicicleta, velocidad <15 km/hora	Bicicleta rápida >15 km/hora
Juego de raqueta, tenis de mesa, golf	Natación rápida, crows
Otras actividades: quehaceres de casa, pintar paredes, reparaciones menores u otras.	Tenis

El ejercicio de tipo anaeróbico (estático e isométrico) no se recomienda, ya que en éste movimiento se da en un reducido grupo muscular y disminuye la lipoproteína de alta densidad, eleva la presión y no se obtienen los beneficios metabólicos y endoteliales descritos en el ejercicio aeróbico.<sup>22</sup>

El sedentarismo favorece la probabilidad de desarrollar hipertensión de 20 a 50% más que en las personas activas, debido a que durante la actividad física disminuye la presión arterial por vasodilatación de los vasos musculares. En los pacientes hipertensos se prefiere el ejercicio moderado (caminar o nadar) en lugar de intenso (trote y carrera). Debe evitarse el ejercicio isométrico, porque puede tener un efecto hipertensor. Los pacientes de alto riesgo (con síndromes coronarios agudos recientes o revascularizados) deben realizar actividad física bajo supervisión médica.<sup>22</sup>

La American Heart Association recomienda practicar una valoración cuidadosa e incluso llevar a cabo una prueba de esfuerzo antes de realizar ejercicio de moderada intensidad.<sup>22</sup>

Cuadro 7. Beneficios específicos de la práctica de la actividad física.<sup>19</sup>

Alteración	Efectos específicos
Diabetes tipo2	Aumenta la sensibilidad a la insulina
Diabetes gestacional	Aumenta la traslocación de Glut4 Incrementa las reservas de glucógeno Con todo lo anterior se produce lo siguiente: -Disminución de la resistencia a la insulina -Mejora la tolerancia a la glucosa -Disminución de las concentraciones de glucosa basales y posprandiales, así como durante y después de realizar ejercicio
Diabetes tipo 1	Reduce los requerimientos de hipoglucemiantes orales y de insulina para el control.
Hipertensión arterial	Disminuye de manera significativa la tensión arterial (diastólica 6-12, sistólica 10-20 y la media 12 mmHg a los tres meses del entrenamiento) El entrenamiento de ligera intensidad

	<p>puede disminuir la TA; habrá mayor impacto en pacientes de la tercera edad que en pacientes de mediana edad.</p>
Enfermedad cardiovascular coronaria (EC)	<p>Reduce la incidencia y morbilidad de eventos agudos coronarios (angina, insuficiencia coronaria, infarto al miocardio, muerte súbita, ataque isquémico transitorio)</p> <p>Disminuye la repetición de infarto agudo al miocardio</p> <p>Reduce la vulnerabilidad del miocardio a sufrir una arritmia fatal y los requerimientos de oxígeno</p> <p>Reduce el riesgo de trombosis por efectos favorables sobre los mecanismos de coagulación fibrinolíticos</p>
Obesidad	<p>Promueve la conservación del tejido libre de grasa (músculo) simultáneo a la disminución de la masa grasa</p> <p>Evita la declinación de la tasa del metabolismo basal, lo cual se relaciona directamente con la tasa de pérdida de peso.</p> <p>Aumenta la oxidación de sustratos durante el reposo, incrementa las concentraciones de catecolaminas y estimula la síntesis de proteínas</p> <p>Estos efectos son mayores en los hombres que en las mujeres</p>
Dislipidemias	<p>Incrementa las lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL)</p> <p>Puede disminuir las lipoproteínas de baja (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y disminuye la proporción del colesterol total/HDL</p> <p>Disminuye las concentraciones de triglicéridos (TG)</p> <p>Aumenta la capacidad de oxidar los</p>

	hidratos de carbono, los ácidos grasos no esterificados y la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el músculo.
--	---

### 9.3 Eliminación de hábitos nocivos

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas se acompaña de un importante aumento de peso, por la carga calórica que la misma bebida posee (cerveza: 360 ml-150 calorías, ginebra, ron, vodka y whisky: 45 ml-100 calorías; vino tinto: 120 ml-85 calorías), además del daño al hígado, el cerebro y el corazón; al eliminar este hábito el paciente disminuye su peso.<sup>22</sup>

El consumo de alcohol se asocia con hipertensión arterial, sobre todo cuando los hombres ingieren más de 30 ml/día y las mujeres más de 15 ml/día, además de que el efecto antihipertensivo de los fármacos puede verse afectado por su interacción con el alcohol o por el mal apego al tratamiento del paciente para evitar reacciones cruzadas. Para no sufrir desajustes de en la presión arterial se puede permitir el consumo de hasta 60 ml/día de bebidas destiladas (whisky) o de 300 ml de vino.<sup>22</sup>

El tabaquismo es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y coadyuvante para las complicaciones de síndrome metabólico y ocasiona una elevación aguda de la presión arterial, por lo que se recomienda suspenderlo.<sup>22</sup>

El estrés mental sostenido eleva los niveles de noradrenalina y dopamina, con lo que se incrementa la frecuencia cardíaca, la presión arterial hasta 12 mmHg y el gasto cardíaco.<sup>22</sup>

El estrés físico también aumenta la secreción de noradrenalina, lo que a su vez incrementa las resistencias periféricas y la presión arterial hasta 30

mmHg. Mediante maniobras de relajación y yoga se ha obtenido un decremento de hasta 11 mmHg en la presión sistólica y de 7.1 mmHg en la presión diastólica.<sup>22</sup>

## 9.4 Tratamiento Farmacológico

### 9.4.1 Tratamiento para hipertensión

En pacientes hipertensos con síndrome metabólico o con diabetes la terapia farmacológica está justificada si su presión arterial es mayor o igual 130/80 mmHg.<sup>20</sup>

Los calcioantagonistas es uno de los grupos de antihipertensivos mas empleados se consideran de primera línea cuando hay resistencia a la insulina porque no alteran el metabolismo de los lípidos ni el de la glucosa, reducen las concentraciones de insulina y mejoran la sensibilidad a la misma probablemente debido a que evitan el incremento de las concentraciones de calcio en los tejidos vasculares o renales sensibles a la insulina. En los pacientes diabéticos, el control intensivo de la presión arterial con calciantagonistas resultó en una disminución de los eventos de afecciones cardiovasculares.<sup>19</sup>

Se ha demostrado que con el uso de nifedipina de acción prolongada disminuye en mayor proporción la progresión del engrosamiento de la pared de la arteria carótida, lo que esta correlacionado con la disminución de la morbilidad y mortalidad del paciente hipertenso.<sup>19</sup>

Si el objetivo terapéutico no es logrado puede ser agregado un diurético tiazídico, preferentemente indapamida, después de que una óptima inhibición del sistema renina angiotensina ha sido obtenido.<sup>20</sup>

La asociación de antihipertensivos, debe considerarse cuando el tratamiento en monoterapia es insuficiente, y siempre considerar el uso de

dos fármacos con diferentes mecanismos de acción, siempre con el objetivo de minimizar las dosis de ambos, y disminuir el riesgo de aparición de complicaciones y efectos adversos. Las combinaciones aceptadas son:

1. Betabloqueadores y diuréticos.
2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos.
3. Bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) y diuréticos.
4. Calcioantagonistas y betabloqueadores.
5. IECA y calcioantagonistas.<sup>20</sup>

El esquema de tratamiento debe estar enfocado en la reducción de la presión arterial en los primeros tres a seis meses, ya sea en monoterapia o en combinación. Considerando que hasta 90% de los pacientes con síndrome metabólico e hipertensión requiere el uso de combinaciones, este esquema deberá iniciarse desde el primer momento, incluyendo IECA o un BRA.<sup>20</sup>

#### 9.4.2 Tratamiento para alteraciones en la tolerancia a la glucosa

El tratamiento debe incluir el uso de hipoglucemiantes orales tales como: biguanidas (metformina), sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, gliclazida); meglitinidas (repaglinida); tiazolidinedionas e inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose), o bien insulina combinada con hipoglucemiantes orales o sólo insulina basal (glargina, detemir o con esquema combinado de insulina regular o análogos de insulina de acción ultrarrápida con NPH, glargina o detemir.<sup>20</sup>

La metformina demostró una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en el paciente con DM2.<sup>20</sup>

La acarbose (inhibidor de la alfa glucosidasa) ha probado además reducción del riesgo cardiovascular e hipertensión en pacientes con



intolerancia a la glucosa. En un meta análisis (estudio MeRIA), se demostró que reduce el riesgo de infarto agudo al miocardio en pacientes con diabetes tipo 2 hasta en un 36%, habiendo además mejoría estadísticamente significativa en la disminución de peso, nivel de triglicéridos y presión sistólica.<sup>20</sup>

La metformina y las tiazolidinedionas disminuyen los niveles de proteína C reactiva.<sup>20</sup>

Las tiazolinedionas que se utilizan en USA son la pioglitazona y la rosiglitazona que actúan activando el receptor gamma activador de la proliferación de peroxisomas, estimulando la secreción de insulina, corrigiendo la hiperinsulinemia y reduciendo los niveles de ácidos grasos en 25%. Mediante el incremento de la oxidación de ácidos grasos disminuyendo triglicéridos y la secreción de VLDL; incrementa los HDL a través del aumento de la expresión del gen para apo A-I.<sup>15</sup>

Algunos medicamentos como la metformina, la acarbosa, el orlistat y quizás las tiazolidinedionas, también podrían ser útiles en algunos casos para prevenir la DM2. Por lo que su indicación estará sujeta a la evaluación individual del paciente y al criterio médico.<sup>20</sup>

La combinación de fármacos antidiabéticos ha demostrado ser más efectiva en la reducción de la hemoglobina glucosilada, comparada con la monoterapia. Así también cuando se combina un sensibilizador de la insulina como metformina en dosis matutinas, a una insulina de acción intermedia en dosis nocturna, el control glucémico de ayuno y la hemoglobina glucosilada mejoran significativamente.<sup>3</sup>

Las combinaciones de hipoglucemiantes orales más utilizadas son: sulfonilureas con metformina, sulfonilureas con inhibidores de alfa glucosidasas, sulfonilureas con glitazonas y glitazonas con metformina.<sup>20</sup>

Con el desarrollo del concepto de *vacaciones a la célula beta*, sumado a la mejoría y disminución de las manifestaciones crónicas de la diabetes, se ha dado importancia fundamental a la terapia intensiva con insulina ya sea a través de combinaciones por sus tiempos de acción o bien con otros antidiabéticos orales, dejando atrás el obsoleto esquema convencional en el cual el uso de insulinas estaba limitado al momento de la falla total de la secreción de la célula beta.<sup>3</sup>

#### 9.4.3 Tratamiento para dislipidemias

A las estatinas y fibratos se les ha conferido propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas. De manera general, con su uso se ha observado mejoría del perfil aterogénico, de la reactividad vascular dependiente de endotelio y de la sensibilidad hepática a la insulina; esta última al disminuir el exceso de acúmulo de lípidos en hígado y músculo. De ahí que el tratamiento farmacológico de la dislipidemia en el síndrome metabólico debe iniciarse con estatinas y combinar con fibratos y derivados del ácido nicotínico.<sup>3</sup>

Las estatinas podrían reducir los niveles de proteína C reactiva, lo cual podría reflejar una acción antiinflamatoria.<sup>20</sup>

A dosis máximas de estatinas es posible alcanzar reducción del colesterol LDL hasta de 60% pero ésta se puede lograr cuando se combinan estatinas con ezetimiba.<sup>20</sup>

Estatinas. Este grupo de fármacos son los de primera elección por su mecanismo de acción al reducir la síntesis de colesterol LDL, aumentan su receptor a nivel hepático y por consecuencia su depósito hepático. El efecto neto es la disminución del colesterol LDL hasta en un 55%, de triglicéridos en 25% y aumento de colesterol HDL en 15%.<sup>3</sup>

*Inhibición de la proliferación de fibroblastos.* Lovastina y simvastatina inducen los fenómenos de apoptosis en los fibroblastos, lo que bloquea la proliferación incontrolada de fibroblastos (p. ej., en la fibrosis pulmonar y la cirrosis).<sup>3</sup>

*Función endotelial y al síntesis de oxido nítrico.* Pravastina contrarresta la disfunción endotelial y promueve la síntesis de oxido nítrico. Estos efectos son independientes de la acción sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a LDL y de su capacidad para evitar la progresión de la placa aterosclerótica.<sup>3</sup>

*Actividad antiagregante plaquetaria.* El oxido nítrico también interfiere con la agregación de las plaquetas, al actuar sobre las glucoproteínas IIb-IIIa, la administración induce la síntesis de oxido nítrico con efectos vasodilatadores e inhibición de la agregación plaquetaria.<sup>3</sup>

Fibratos. Tiene como efectos la reducción de los niveles de triglicéridos en más de 50% y elevación del colesterol HDL en más de 20%. Aunque no son de primera elección en el tratamiento de la dislipidemia se ha demostrado en el estudio de intervención sobre HDL (VA-HIT) que el tratamiento con gemfibrozil aumento 6.0% el HDL, disminuyo 31% los triglicéridos aunque no produjo cambios en el colesterol LDL.<sup>3</sup>

Acido nicotínico. Es una vitamina soluble que actúa favorablemente sobre las concentraciones de todas las lipoproteínas plasmáticas. Sin embargo, se usa muy poco debido a sus efectos adversos (rubor cutáneo ocurre en la mayoría de los pacientes, otros efectos adversos que se presentan son prurito, erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, anorexia, vértigo e hipotensión. Puede ocurrir hiperuricemia, alteraciones hepáticas u empeoramiento de la intolerancia a la glucosa), Puede disminuir los niveles de VLDL hasta 40%, los de LDL de 15 a 30% y puede aumentar

los de HDL de 10-30%; también disminuye la síntesis de lipoproteína (a) (Lpa).<sup>3</sup>

Está contraindicado en pacientes con gota, ulcera gastroduodenal, enfermedad hepática, diabetes y arritmias.<sup>3</sup>

Acipimox. Análogo y derivado del ácido nicotínico. Aunque es menos potente que el ácido nicotínico es mejor tolerado. Es una buena alternativa para controlar una hipertrigliceridemia cuando los fibratos no son tolerados, especialmente en diabetes.<sup>3</sup>

Resinas de intercambio iónico. Son compuestos insolubles, no absorbibles, que fijan los ácidos biliares en la luz intestinal, impidiendo su absorción y produciendo una mayor excreción fecal, produciendo un descenso en las concentraciones plasmáticas de LDL.<sup>3</sup>

En general, reducen 15-30% las concentraciones de LDL simultáneamente aumentan 3-8% el HDL e incrementan la producción hepática de VLDL y triglicéridos, lo que provoca un aumento variable en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Por esto, el uso de las resinas como monoterapia está contraindicado en los pacientes con triglicéridos superiores a 350 mg/dl.<sup>3</sup>

Los efectos adversos observados son la intolerancia gastrointestinal, especialmente el estreñimiento.<sup>3</sup>

La respuesta a resinas es muy variable e individual en los pacientes. En tratamiento combinado, potencian el efecto de las estatinas en 20 a 25% y del ácido nicotínico en 40 y 55%.<sup>3</sup>

Ezetimiba. Inhibe la absorción del colesterol tanto dietético como biliar en el borde de cepillo de la mucosa del intestino delgado. El efecto de la

ezetimiba es específico para el colesterol y esteroides vegetales. La asociación de ezetimiba permite reducir la dosis de estatinas. En sujetos que no puedan recibir estatinas, la monoterapia con ezetimiba permite lograr una reducción moderada de 15-20% del colesterol LDL.<sup>3</sup>

#### 9.4.4 Tratamiento de la obesidad.

El tratamiento farmacológico puede estar indicado temporalmente, sino se logran los objetivos terapéuticos, con la modificación del estilo de vida, o en pacientes con IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> o en pacientes con IMC entre 27 y 30 si está asociado el síndrome metabólico,<sup>20</sup> aunque puede ser utilizado a largo plazo en pacientes cuidadosamente seleccionados y bajo vigilancia médica.<sup>3</sup>

Algunos agentes se pueden prescribir solo por pocas semanas; el mazindol, la fentermina, el dietilpropión y el fenproporex pierden su efecto sobre el control del apetito en pocos meses.<sup>19</sup> Otros medicamentos como el orlistat, que bloquea la degradación absorción y asimilación de aproximadamente un tercio de las grasas que el individuo ingiere<sup>3</sup>, y la subtramina, que actúa en especial sobre el apetito y el gasto energético, han dado buenos resultados a largo plazo y hay estudios, incluso, de que logran disminuir la progresión de la intolerancia a la glucosa hacia la diabetes.<sup>19</sup>

Se ha destacado el uso de metformina, en los obesos con síndrome metabólico, debido a que en diversos estudios ha demostrado reducción significativa del índice de masa corporal, con mejora del perfil de riesgo cardiovascular.<sup>20</sup> Actúa reduciendo la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal así como aumentando la sensibilidad a la insulina. En ensayos clínicos ha demostrado que el tratamiento a un año, conjuntado con los cambios en estilo de vida disminuye aproximadamente 5 kg el peso corporal.<sup>3</sup>

Hoy en día, los estudios con el uso de los bloqueadores selectivos sobre los receptores-1 de los cannabinoides (CB1) han demostrado resultados favorables sobre la disminución de peso, circunferencia abdominal y en niveles de triglicéridos, e incremento de los niveles HDL- colesterol y adiponectina.<sup>20</sup>

Los fármacos más indicados en el paciente obeso con síndrome metabólico son la sibutramina, orlistat y metormina. Diversos estudios clínicos han mostrado su seguridad clínica y su beneficio en la pérdida de peso y mejoría en los parámetros metabólicos.<sup>3</sup>

La leptina, hormona secretada por los adipocitos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo. Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas.<sup>3</sup>

#### 9.4.5 Tratamiento del estado protrombótico.

Este estado se caracteriza por un incremento de los niveles de fibrinógeno y del inhibidor 1 del activado plasminógeno. Si bien no existen terapias específicas para su tratamiento, el uso de Aspirina a dosis bajas se puede recomendar para pacientes con un riesgo a 10 años para enfermedad arterial coronaria >10%, en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y los que se encuentran en la categoría de alto riesgo. En los pacientes con contraindicación para el uso de Aspirina se puede usar clopidogrel.<sup>22</sup>

La dosis recomendada de aspirina a utilizar es de 80- 325 mg quedando la evidencia que 100 mg diarios en la noche son suficientes para prevenir el riesgo cardiovascular. Hay evidencias que demuestran que pacientes que tomaron aspirina previamente, tienen menos concentración de

troponina durante el evento coronario, lo que sugiere un mejor pronóstico, con una evolución menos severa.<sup>20</sup>

#### 9.4.6 Tratamiento en niños y adolescentes.

De igual forma el tratamiento está enfocado en modalidades específicas de ejercicio, intervenciones en la dieta, o utilizando agentes farmacológicos, sin necesidad de hacer cambios muy importantes en el contenido de grasa en el cuerpo.

Debido a que se ha identificado en el síndrome metabólico una marcada tendencia familiar, ésta intervención debe estar dirigida a todo el núcleo familiar.

Es esencial un enfoque interdisciplinario con un equipo que incluya un médico, nutriólogo, educador, y trabajador social, o psicólogo para proveer educación continua, seguimiento, y retroalimentación positiva.<sup>3</sup>

## 10.MANIFESTACIONES EN LA CAVIDAD BUCAL Y CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO PERIODONTAL.

Cada manifestación en cavidad bucal tiene relación directa con una o más de las enfermedades constituyentes del síndrome metabólico, o con los medicamentos administrados para el tratamiento del mismo. Dichas manifestaciones son:

1. Cambios en la respuesta inflamatoria, alteraciones en el metabolismo del colágeno y efectos sobre la microbiota subgingival; estos son consecuencia de las alteraciones en la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.
2. Xerostomía causada por diabetes mellitus.
3. Agrandamiento gingival causado por medicamentos usados en el tratamiento de la hipertensión.
4. Gingivitis ulcerosa necrosante aguda asociada a diabetes mellitus.
5. Periodontitis asociada a hiperlipidemia y obesidad.
6. Otras alteraciones como xerostomía, estomatitis, glositis, abscesos y sangrado prolongado causado por diversos medicamentos usados como tratamiento para el síndrome metabólico.
7. Unión de los medicamentos a proteínas del plasma.

Este último punto más que como manifestación es un dato que se debe tener muy en cuenta para la prescripción de medicamentos en el consultorio dental.

A continuación se describen los puntos anteriores.

10.1 Cambios en la respuesta inflamatoria, alteraciones en el metabolismo del colágeno y efectos sobre la microbiota subgingival.



Como ya se mencionó las alteraciones en la glucosa que padece un paciente con síndrome metabólico puede o no evolucionar a Diabetes mellitus, sin embargo, las manifestaciones bucales son muy similares, debido a que comparten características fisiopatológicas.<sup>24</sup>

Por cada 1000 pacientes que se atienden en la práctica dental, 70 tienen Diabetes. Desafortunadamente, del 40 al 50% de los individuos con Diabetes Mellitus no tienen conocimiento de su enfermedad y permanecen sin diagnóstico.<sup>24</sup>

La diabetes esta clásicamente asociada a un grupo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares de la retinopatía, nefropatía y neuropatía son específicamente asociadas con Diabetes, y el riesgo de enfermedades macrovasculares está incrementado en pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo a padecer daño visual o ceguera, fallo renal, amputación de algún miembro, infarto al miocardio. La hiperglicemia juega un papel importante tanto en el inicio como en el progreso de éstas complicaciones.<sup>24</sup>

Dicha hiperglicemia puede afectar la quimiotaxis, fagocitosis y adhesión de los neutrofilos. Hove & Stallard observaron la proliferación e hinchazón de las células endoteliales, que frecuentemente obliteran la luz del vaso sanguíneo. Un engrosamiento anormal en la membrana basal de los vasos sanguíneos es comúnmente encontrado. Estas anomalías pueden conducir a la reducción del flujo sanguíneo, un descenso en la difusión del oxígeno y la acumulación de restos metabólicos. Teóricamente éste descenso de oxígeno puede producir un mejor ambiente para el crecimiento de anaerobios dentro de las bolsas periodontales. Una condición microvascular afectada puede contribuir a un incremento de la severidad de las infecciones, incluyendo la enfermedad periodontal, raramente hay signos clínicos de necrosis

isquémica o procesos gangrenosos, que a menudo son asociados con infecciones de pie diabético.<sup>25</sup>

La diabetes es un factor de riesgo para aumentar prevalencia y severidad de la gingivitis. Está asociada con mayor inflamación gingival en respuesta a la placa bacterial, pero el grado de control glicémico es una variable importante para esta relación. Pacientes con un pobre control de su diabetes tienen mayor enrojecimiento gingival, inflamación o sangrado comparado con los individuos sin diabetes y pacientes con buen control de la diabetes.<sup>26</sup>

El riesgo de padecer periodontitis puede incrementarse cuando la diabetes está presente. En 21 estudios en niños, adolescentes o adultos con diabetes tipo 1 desde 1968, 20 estudios encontraron una alta prevalencia, extensión, o severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con diabetes comparado con sujetos no diabéticos. En estudios epidemiológicos, la diabetes tipo 2 incremento el riesgo a pérdida de inserción y pérdida de hueso alveolar aproximadamente el triple comparado con individuos no diabéticos.<sup>26</sup>

La relación entre el control metabólico y la enfermedad periodontal es confusa, aunque muchos estudios encuentran una pobre glicemia asociada con mayor destrucción periodontal. Algunos pacientes diabéticos con pobre control glicémico desarrollan una extensa destrucción periodontal, mientras que otros no. Varios pacientes diabéticos bien controlados tienen una excelente salud periodontal, pero otros desarrollan periodontitis.<sup>24</sup>

La diabetes está asociada con severas condiciones orales, incluyendo flujo salival y componentes de la saliva, aumento de probabilidad para infección bucal, boca ardorosa, cambios en cicatrización, y aumento en la prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal. La xerostomía y

agrandamiento de la glándula parótida puede ocurrir en personas con diabetes.<sup>24</sup>

Los mecanismos por los cuales la diabetes influye en el periodonto son similares en muchos aspectos a la patofisiología de las clásicas complicaciones diabéticas.<sup>26</sup>

*Cambios en la respuesta inflamatoria.* Los leucocitos polimorfonucleares juegan el mayor rol en el mantenimiento de la salud periodontal. En la diabetes mellitus, numerosos estudios muestran una reducción de la función de LPMN, incluyendo quimiotaxis, adherencia y fagocitosis. Pacientes con diabetes mellitus y periodontitis severa muestran tener disminuida la quimiotaxis de los LPMN comparado con pacientes diabéticos con moderada periodontitis. La función de los LPMN ha sido mostrada como normal en varios individuos con diabetes mellitus.<sup>24</sup>

Los defectos en la función de los LPMN es considerada como una causa potencial para infecciones bacterianas en pacientes diabéticos. Numerosos estudios indican que dichas anormalidades de los PLMN pueden corregirse con terapia de insulina.<sup>27</sup>

Mc Mullen *et al.* (1981) encontró disminuida la quimotaxis de los LPMN en pacientes con historial familiar de diabetes y periodontitis severa y concluye que esto tiene un origen genético para el defecto de los LPMN. Bissada *et al.* (1982) reportó que pacientes diabéticos con periodontitis severa presentaban menos actividad fagocitaria en sangre periférica de los LPMNs.<sup>27</sup>

La función de los LPMN puede ser influenciada por los niveles de lípidos, especialmente por los ácidos grasos insaturados y triglicéridos, que pueden alterar la fagocitosis. El estado metabólico de la diabetes puede

causar hiperlipidemia la cual está asociada con la alteración de la función de LPMN y la exagerada respuesta de monocitos.<sup>27</sup>

Otra línea celular de importancia en la respuesta inflamatoria es la línea monocitos/macrófagos. Los estudios sugieren que varios pacientes diabéticos tienen una respuesta aumentada del fenotipo monocitos/macrófagos en que la estimulación por antígenos bacteriales como lipopolisacáridos resulta en una respuesta aumentada de producción de citoquinas pro-inflamatorias. Salvi *et al.* ha demostrado un aumento en la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  por los monocitos derivados de pacientes con diabetes mellitus.<sup>24</sup>

En pacientes diabéticos con periodontitis, el fluido crevicular tiene mayores niveles de prostaglandina  $E_2$  e interleucina  $1\beta$  que los pacientes no diabéticos con un grado de destrucción periodontal similar.<sup>24</sup>

La formación de AGE tiene un rol importante en la regulación de la línea celular monocitos/macrófagos. La acumulación de AGEs en el periodonto estimula la migración de monocitos a ese sitio. Una vez en el tejido los AGEs interactúan con los receptores para AGEs (RAGE) en las superficies celulares de los monocitos. Esta interacción resulta en la inmovilización de los monocitos en el sitio local. La interacción AGE-RAGE induce un cambio en el fenotipo del monocito, regulación de células y aumento de citoquinas pro-inflamatorias. Esta interacción puede incrementar el estrés oxidativo dentro del tejido, resultando en destrucción del mismo.<sup>24</sup>

Se ha propuesto que el incremento en la secreción de monocitos en respuesta a LPS es regulada por los genes en el Human Leukocyte Antigen (HLA) regiones HLA-DR3/4 y HLA-DQ (Reinhard *et al*, 1991).<sup>27</sup>

Katz *et al.* encontró una alta frecuencia de HLA-DR4 en pacientes con periodontitis rápidamente progresiva comparado con una población de control sana.<sup>25</sup>

*Alteraciones en el metabolismo del colágeno.* El colágeno es el componente predominante en el tejido conectivo gingival, contando aproximadamente 60% del volumen del tejido conectivo y 90% de la matriz orgánica del hueso alveolar. La alteración del metabolismo del colágeno puede contribuir a la progresión de la enfermedad periodontal y afección de la cicatrización en los pacientes diabéticos.<sup>27</sup>

Algunos estudios reportan que la proliferación y crecimiento celular están disminuidos y la síntesis de colágeno por los fibroblastos está reducida en condiciones de hiperglicemia. (Goldstein. 1984; Lien *et al*, 1984; Seibold *et al*, 1985; Weringer and Arquilla. 1981).<sup>27</sup>

Golub y colaboradores encontraron que en la diabetes está dañada la producción de los componentes de la matriz ósea que viene de los osteoblastos, disminución de la síntesis de colágena proveniente de los fibroblastos del ligamento periodontal, y un aumento de la actividad de la colagenasa gingival. (Golub *et al.* 1978; Schneir *et al*, 1981). Existen datos que muestran que las células del ligamento periodontal de pacientes que han padecido un largo tiempo de diabetes tipo 1 tienen una reducción en la capacidad para mineralizar el tejido y además hay una respuesta alterada de los factores de crecimiento. (Hobbs *et al*, 1999) Esto sugiere una respuesta menos favorable para el tratamiento y mantenimiento periodontal.<sup>27</sup>

El uso de tetraciclina resulta en la reducción de la producción de colagenasa. Bajas dosis de tetraciclina que no tengan un efecto antimicrobiano, han demostrado un significativo descenso en la producción de colagenasa y también de la degradación del colágeno.<sup>24</sup>

Tetraciclinas como la doxiciclina, minociclina y tetraciclina HCL han sido utilizadas por muchos años. La producción de colagenasa esta aumentada en la diabetes mellitus, estos fármacos pueden tener efectos benéficos para la normalización del metabolismo de colágeno y los eventos cicatrizales.<sup>24</sup>

El metabolismo de la colágeno esta alterado por la acumulación de AGEs en el periodonto. El incremento en la actividad de la colagenasa en la diabetes mellitus resulta en una gran degradación de la recién formada, y más soluble colágena.<sup>24</sup>

*Efectos sobre la microbiota subgingival.* Varios estudios están centrados en sobre si la flora oral en diabéticos es diferente a la proveniente de los no diabéticos. Mandell *et al* encontró que el modelo bacterial de los sitios enfermos en la diabetes son similares a los sitios en pacientes sanos con enfermedad periodontal. Otros autores reportan niveles altos de microorganismos específicos como *Actinibacillus actinomycetemcomitans* y *Capnocytophaga*. Zambon *et al.* reportó que la proporción de *P. gingivalis* es alta en paciente diabeticos no insulino-dependientes con periodontitis.<sup>25</sup>

Sastrowijoto *et al* (1989) reportó que los niveles de *P. intermedia* están significativamente aumentados en sitios enfermos comparado con sitios en salud del periodonto en sujetos con diabetes tipo 1. En este mismo estudio *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* son detectados en proporción similar en pacientes con periodontitis crónica.<sup>27</sup>

Mashimo *et al.* reportó un incremento en proporción de *Capnocytophaga*, mientras *Fusobacterium* y *Bacteroides* estaban en niveles bajos.<sup>24</sup>

Sbordone *et al.* no encontró diferencias significativas en los patógenos subgingivales.<sup>24</sup>

La mayor parte de los estudios muestra poca diferencia en la microbiota subgingival de tejidos con periodontitis en pacientes con diabetes mellitus comparados con sitios similares con periodontitis en sujetos no diabéticos.<sup>24</sup>

*Consideraciones para el manejo dental.* Para minimizar el riesgo de una emergencia intraoperatoria, es necesario considerar algunas cuestiones del manejo antes de iniciar el tratamiento odontológico.<sup>28</sup>

La historia médica, se debe preguntar al paciente sobre sus recientes niveles de glucosa y la frecuencia de sus episodios hipoglucémicos. Los medicamentos antidiabéticos, dosis y tiempos de administración son determinantes. Otras prescripciones médicas de manera simultánea pueden alterar el control de la glucosa por interferir con la insulina o el metabolismo de los carbohidratos. La acción hipoglucémica de las sulfonilureas puede ser potencializada por medicamentos con alta unión a proteínas, como los salicilatos, dicumerol, bloqueadores  $\beta$ - adrenérgicos, sulfonamidas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La epinefrina, corticoesteroides, anticonceptivos orales, fenitoina, productos tiroideos y bloqueadores de canales de calcio, bloquean los medicamentos que tienen efecto hiperglucémico. Si es necesario, el odontólogo deberá consultar con el médico del paciente.<sup>28</sup>

Se deben planificar las citas, en general la mañana es aconsejable ya que los niveles de cortisol endógeno son generalmente altos a esta hora (el cortisol aumenta los niveles de azúcar).<sup>28</sup>

Es importante para los clínicos estar seguro de que los pacientes coman normalmente y tomen sus medicamentos de manera usual. Si el paciente

salta su desayuno debido a la cita dental pero aun así toma la dosis normal de insulina, el riesgo de un episodio hipoglucémico esta incrementado.<sup>28</sup>

Dependiendo de la historia médica del paciente, el régimen de medicación y el procedimiento a realizar, el odontólogo puede necesitar medir los niveles de glucosa en sangre antes de comenzar el procedimiento. Pacientes con bajos niveles de glucosa en plasma (<70 mg/dl) deberían consumir carbohidratos orales antes del tratamiento para minimizar el riesgo de una hipoglucemia.<sup>28</sup>

La mayor complicación de la diabetes mellitus que puede ocurrir en el consultorio dental es un episodio de hipoglucemia. Los signos y síntomas incluyen cambios de humor, espontaneidad disminuida, hambre y debilidad. Esto puede ser seguido por sudoración, incoherencia y taquicardia. Las posibles consecuencias incluyen perdida de la conciencia, hipotensión, hipotermia, ataques, coma y muerte.<sup>28</sup>

Si el clínico sospecha que el paciente está experimentando un episodio hipoglucémico, debe detener el tratamiento dental e inmediatamente administrar 15 gramos de carbohidratos orales como tabletas o gel de glucosa, azúcar, un dulce, bebidas suaves como el jugo. Si el paciente toma inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, el tratamiento debe ser con fuentes directas de glucosa. Después del tratamiento inmediato, el odontólogo debe medir los niveles de glucosa para confirmar el diagnóstico y determinar si debe repetirse la ingesta de carbohidratos. Si el paciente es incapaz de consumirlos o pierde la conciencia se debe pedir asistencia médica; 25 o 30 mL de una solución de dextrosa al 50% o 1 mg de glucagón por vía intravenosa. El glucagón puede ser inyectado por vía subcutánea o intramuscular.<sup>28</sup>



El riesgo de una crisis de hiperglicemia es muy bajo comparado con el de una crisis de hipoglucemia en la práctica dental. Definitivamente el manejo de la hiperglicemia requiere intervención médica y administración de insulina. Es difícil diferenciar entre la hipoglucemia y la hiperglicemia basados solamente en los síntomas, por ello el clínico debe medir los niveles de glucosa después del tratamiento inmediato o inicial.<sup>28</sup>

El odontólogo debe tener en mente ciertas consideraciones posoperatorias. Los pacientes con pobre control de la diabetes mellitus tienen un incremento en el riesgo de desarrollar infecciones y retraso en la cicatrización, por lo que se recomienda terapia antimicrobiana.<sup>28</sup>

#### 10.2 Xerostomía asociada a diabetes mellitus.

La saliva juega un papel importante en la protección de los tejidos en la boca.<sup>29</sup>

La xerostomía y el agrandamiento de la glándula parótida puede presentarse en personas con diabetes.<sup>24</sup> Los estudios reportan que hay un 40 o 80% de pacientes diabéticos con xerostomía.<sup>28</sup>

Una clásica complicación de la diabetes es la neuropatía. Aunque este desorden usualmente afecta el sistema nervioso, la neuropatía del sistema autónomo puede causar cambios en la secreción salival. La sequedad de las superficies mucosas las hace fácilmente irritables, y estas están asociadas con síndrome de la boca ardorosa. Estos tejidos proveen de un nicho ecológico favorable para el crecimiento de hongos. Algunos estudios muestran un aumento en la incidencia de candidiasis en pacientes con diabetes, mientras que otros no.<sup>26</sup>

Guggenheimer et al. encontró que un 15.1% de 405 sujetos con diabetes mellitus tipo 1 tuvieron candidiasis, comparados con un 3% de 268 pacientes no diabéticos. Una regresión de análisis encontró que la

presencia de candida es significativamente relacionada con un pobre control glicémico.<sup>24</sup>

Los pacientes diabéticos también tiene mayor predisposición para otras infecciones micóticas como glositis romboidal, estomatitis y queilitis angular.<sup>28</sup>

La influencia de la diabetes en la caries dental es controversial. Algunos estudios muestran un aumento de caries en diabetes mellitus, otros han demostrado una baja o similar incidencia de caries.<sup>24</sup> Hay estudios que indican un aumento de caries en la diabetes asociada con xerostomía o niveles de glucosa altos en el líquido crevicular.<sup>26</sup> Muchos pacientes diabéticos limitan su consumo de carbohidratos fermentables y esta dieta menos cariogénica puede disminuir el riesgo de caries.<sup>24</sup>

*Consideraciones para el tratamiento dental.* Si es necesario para el tratamiento de xerostomía se usan agentes parasimpatomiméticos como pilocarpina (5 mg 3 o 4 veces al día) o cevimelina (30 mg 3 al día). Otras estrategias adicionales incluyen la ingesta frecuente de sorbos de agua, uso de geles que humedezcan, chupar caramelos si azúcar, usando mentas o gomas si azúcar, minimizando la ingesta de cafeína y eliminando el uso de enjuagues bucales que contengan alcohol. Por el elevado potencial para desarrollar caries se pueden aumentar aplicaciones de fluoruro<sup>30</sup> Reportes recientes indican que clonazepam puede beneficiar algunos pacientes con boca ardorosa.<sup>28</sup>

### 10.3Agrandamiento gingival.

Ciertas condiciones sistémicas requieren el uso de drogas que pueden aumentar el riesgo de padecer periodontitis originada por la acumulación de placa como resultado de un agrandamiento gingival. Los bloqueadores de calcio están asociados con los agrandamientos gingivales, aunque el riesgo de dicho crecimiento gingival varía de acuerdo al medicamento

usado.<sup>31</sup> Los estudios indican que el agrandamiento gingival ocurre en un promedio del 30 al 40% de los pacientes que toman estos medicamentos.<sup>26</sup> El agrandamiento gingival está presente con mayor frecuencia en pacientes que toman nifedipina comparado con los pacientes que toman amlodipina o diltiazem. La extensión y severidad del crecimiento gingival también parece ser relacionado con el control de placa así como con factores genéticos. Aunque los bloqueadores de canales de calcio están relacionados con los agrandamientos gingivales, aun no se han relacionado con la enfermedad periodontal.<sup>31</sup>

Los bloqueadores de calcio son usados en el tratamiento de una gran variedad de condiciones cardiovasculares como hipertensión, angina de pecho, espasmo de la arteria coronal y arritmia cardíaca.<sup>32</sup>

Una propuesta del mecanismo de acción de los bloqueadores de calcio envuelve factores de la inflamación dentro del tejido gingival. Ha sido demostrado histológicamente que el tejido de pacientes tratados con nifedipina es un tejido parecido a uno con un tipo inflamatorio de hiperplasia, en el cual numerosas células inflamatorias sustituyen al colágeno en el tejido conectivo.<sup>29</sup>

El agrandamiento puede ser localizado o generalizado, y esto va desde el aumento gradual del tamaño de la papila interproximal hacia un crecimiento severo del tejido del margen y la papila. En los estados iniciales el agrandamiento gingival puede parecer fibrótico, una papila de superficie granular irregular pero solo está ligeramente alargada. Esto es más observado en la zona anterior del maxilar y la mandíbula, las papilas posteriores son las menos afectadas.<sup>26</sup>

*Consideraciones para el tratamiento dental.* El agrandamiento gingival puede resultar en dolor, sangrado gingival y dificultad para masticar. La probabilidad de desarrollar agrandamiento gingival es reducida con una

excelente higiene oral. El desarrollo del agrandamiento gingival puede ser reversible si el médico cambia la medicación del paciente con un antihipertensivo alterno.<sup>30</sup>

El odontólogo debe hacer una evaluación y control de los factores locales causales. Los pacientes deben tener una higiene oral meticulosa y visitas frecuentes al consultorio dental,<sup>32</sup> donde se realizaran efectivos y rigurosos programas de higiene oral y control de placa.<sup>26</sup>

Si el agrandamiento gingival ocurre y es muy extenso la intervención quirúrgica quizás sea necesaria,<sup>32</sup> una gingivectomía, gingivoplastia o ambas.<sup>33</sup>

#### 10.4 Gingivitis ulcerativa necrosante aguda asociada a diabetes mellitus.

Las anomalías en la sangre periférica de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos están acompañadas de muchas enfermedades sistémicas incluyendo la diabetes mellitus. Estas condiciones sistémicas están caracterizadas por el incremento de incidencia y severidad de la enfermedad periodontal. El Neutrófilo es la célula principal envuelta en la primera línea de defensa y ataque a las bacterias, esta función ha sido evaluada también en la gingivitis ulcerativa necrosante aguda para la evaluación completa del proceso de quimiotaxis para la digestión de los patógenos.<sup>33</sup>

Cogan et al. ha revelado que en la mayoría de los pacientes con gingivitis ulcerativa necrosante aguda están presentes los defectos en la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos.<sup>33</sup>

#### 10.5 Periodontitis asociada a hiperlipidemia y obesidad

Muchos estudios han reportado la posible relación entre hiperlipidemia y periodontitis. Lacopino ha notado un mecanismo de enlace que envuelve

el eje de la inflamación, el fenotipo de las células inmunes, el nivel sérico de los lípidos y homeostasis de los tejidos.<sup>33</sup>

Es confuso si la hiperlipidemia contribuye a la enfermedad periodontal, o si la enfermedad periodontal contribuye a la hiperlipidemia. La hiperlipidemia ha demostrado afectar la función de los PMN y aumentar la producción de súper oxido y también para modular la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento. A la inversa, los lipopolisacáridos bacteriales asociados con la enfermedad periodontal, han demostrado inducir la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral $\alpha$ .<sup>33</sup>

Cutler y colaboradores reportan una significativa relación entre la presencia de periodontitis y colesterol elevado al igual que triglicéridos altos, en un grupo de adultos con periodontitis. Loesche y colaboradores encontraron colesterol total, LDL-c y triglicéridos significativamente altos en pacientes con enfermedad periodontal. Los reportes proporcionan apoyo para considerar a la hiperlipidemia como un indicador de riesgo para enfermedad periodontal. Son necesarios más estudios para establecer una relación verdadera entre la enfermedad periodontal y la hiperlipidemia.<sup>33</sup>

La prevalencia de obesidad está en aumento y es considerada un factor de riesgo para varias enfermedades como diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión, arterioesclerosis y enfermedad cardio y cerebrovascular. Recientes publicaciones han asociado la obesidad con la enfermedad periodontal.<sup>33</sup>

Perlstein y Bissada introdujeron irritación gingival en un modelo animal, y encontraron que la obesidad contribuya significativamente en la severidad de la respuesta periodontal. Los autores concluyen que la obesidad es significativamente asociada con la enfermedad periodontal y la resistencia

a la insulina. Nishimura y Murayama sugieren un rol de la citocinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$ , producido por el tejido adiposo en individuos obesos, en el desarrollo de la resistencia a la insulina, influye sobre la inflamación crónica como se ha visto en la enfermedad periodontal.<sup>33</sup>

#### 10.6 Otras alteraciones asociadas a medicamentos usados en el tratamiento del síndrome metabólico

En ocasiones la administración de inhibidores ECA ha estado asociada a depresión de la medula ósea, resultando en leucopenia (conteo de células blancas de menos de 1000 por  $\text{mm}^3$  cuando el conteo normal es de 5000 a 10000  $\text{mm}^3$ ) y trombocitopenia (un conteo de plaquetas menor a 85000  $\text{mm}^3$  cuando el conteo normal es de 150000 a 400000  $\text{mm}^3$ ). Las infecciones orales son un signo de neutropenia. El angioedema afecta la cara, labios, lengua, glotis y/o laringe y se ha reportado que ocurre durante el primer mes de terapia en algunos pacientes que reciben inhibidores ECA.<sup>35</sup>

Cuadro 10. Alteraciones orales causadas por medicamentos usados para el tratamiento de síndrome metabólico.<sup>35</sup>

Medicamento	Xerostomia	Estomatitis	Gingivitis	Glositis	miscelaneos
Sibutramina	+	+	0	0	
Orlistat	0	0	+	0	
Lovastatina	+	0	0	0	
Pravastatina	+	0	0	0	
Simvastatina	+	0	0	0	
Atorvastatina	+	+	+	+	
Rouvastatina	0	0	0	0	Abscesos periodontales
Aspirina					Sangrado prolongado

*Consideraciones para el tratamiento dental.* La sibutramina está asociada al desarrollo de hipertensión, taquicardia y palpitaciones. Su uso concomitante con meperidina y tramadol está contraindicado porque causa “síndrome de serotonina”, cuyas manifestaciones son agitación, confusión, pérdida de la conciencia, debilidad motora, ataxia, hipertermia o taquicardia. El uso simultáneo con eritromicina, claritromicina o ketoconazol inhibe el metabolismo de la sibutramina e incrementa el riesgo de toxicidad.<sup>35</sup>

Combinar la administración de inhibidores ECA con antiinflamatorios no esteroideos o excesivas cantidades de epinefrina o levonordefrina en los anestésicos locales puede antagonizar el efecto antihipertensivo de los primeros.<sup>35</sup>

El uso de aspirina puede interferir con la función plaquetaria, resultando en un sangrado prolongado. Hay pacientes que reciben por largo tiempo dosis bajas de aspirina (75 a 150 mg) como terapia para prevenir shock e infarto miocardio y no debería suspenderse este tratamiento para procedimientos quirúrgicos, porque el incremento de riesgo vascular es más grande que el riesgo asociado con la disfunción plaquetaria y el consecuente sangrado. Hay medidas locales que son suficientes para el control del sangrado que puede ocurrir en estos pacientes durante procedimientos quirúrgicos dentales.<sup>35</sup> No es necesario poner en riesgo al paciente para presentar una embolia por trombo, un accidente cerebrovascular o un infarto al miocardio antes del procedimiento dental. Una hemostasia local es suficiente para controlar el sangrado.<sup>36</sup>

También se debe tomar en consideración que algunos de los pacientes con SM toman óxido nítrico como tratamiento para la dislipidemia, este medicamento es una estatina que tiene como efecto la reducción de la agregación plaquetaria, por lo cual podría haber un sangrado que se

prolongue un poco mas de los normal, sin embargo con una hemostasia local se controlara.<sup>3</sup>

#### 10.7 Unión de los medicamentos a proteínas plasmáticas.

La mayoría de los fármacos se unen a proteínas plasmáticas para circular en el organismo. La albúmina es la principal de estas proteínas vehiculizadoras.

La unión de los fármacos a proteínas depende esencialmente de la afinidad que tengan los fármacos, y constituye una cifra estable para cada fármaco. Esta unión es reversible, encontrándose siempre un determinado porcentaje libre y cuando éste se elimina del plasma una nueva cantidad de fármaco se desprende de su unión a proteínas y toma su lugar, de tal modo que las fracciones libre y unida a proteínas permanecen constantes.

Cuando se administran varios medicamentos a la vez, se debe tener en cuenta el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas para evitar efectos indeseables. Por ejemplo si se administra el fármaco A éste se unirá a las proteínas plasmáticas de la sangre y si después se administra el fármaco B puede desplazar al A, pues compiten entre ellos para unirse a las proteínas plasmáticas. Si desplaza al fármaco A entonces incrementa la fracción libre del mismo y eso significa que aumentan los efectos de A puesto que solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundirse a los tejidos.

En el tratamiento del SM el paciente puede estar tomando sulfonilureas para el tratamiento de las alteraciones en los niveles de glucosa, dentro de la familia de las sulfonilureas las más usadas son la clorpromida que tiene un 80-90% de unión a proteínas del plasma o la tolbutamida con un 60% de unión a proteínas.<sup>3</sup>



*Consideraciones para el tratamiento dental.* En el consultorio dental se prescriben medicamentos como el ibuprofeno con 99% de unión a proteínas, el metamizol con un 98% y la indometacina con un 90% de afinidad a proteínas del plasma y como ya se menciono el medicamento mas recetado para las alteraciones de los niveles de glucosa es la tolbutamida con una afinidad a proteínas plasmáticas del 60% o en otro caso utilizaría la clorpromida que tiene un 80-90% de unión a proteínas del plasma. Las afinidad a proteínas del plasma de los medicamentos mencionados es alta y competirían entre ellos por lo que si se administra ibuprofeno (98%) a un paciente que toma tolbutamida (60%) el efecto hipoglucemiante no será el adecuado y se podría presentar un cuadro de hiperglicemia no en el consultorio sino en el hogar del paciente lo cual podría traer consigo consecuencias mortales.

Así que en vez de administrar ibuprofeno se podría prescribir paracetamol que tiene un 20% de unión a proteínas.

## 11.CONCLUSIONES

Identificar a tiempo la presencia del síndrome metabólico en un paciente es de suma importancia para dar un tratamiento a tiempo y reducir el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2.

En este punto el odontólogo tiene un papel importante, pues sabemos que el síndrome metabólico no es una enfermedad conocida por la población, pero si el paciente se presentase al consultorio dental y en la historia clínica reporta ciertos datos de los cuales el odontólogo pudiese sospechar del padecimiento del síndrome metabólico, deberá remitirlo a su unidad médica y así contribuir al diagnóstico y tratamiento oportuno de dicha enfermedad.

Si la enfermedad es diagnosticada y llevada con el tratamiento adecuado, podemos estar seguros de que las posibles complicaciones en el tratamiento periodontal sean mínimas o nulas.

No debemos olvidar que todos los medicamentos que tome el paciente deben ser anotados y nunca pasarlos por alto y mucho menos en una enfermedad tan compleja como lo es el síndrome metabólico en la cual el tratamiento farmacológico es múltiple, todo esto con el fin de evitar el riesgo de interacciones medicamentosas y consecuentes complicaciones pre y posoperatorias.

El paciente con síndrome metabólico no debe representar temor o una complicación en el tratamiento periodontal, sino que debemos recordar que bajo un buen tratamiento de la enfermedad el paciente puede ser tratado como un paciente sano.

## 12.GLOSARIO

- Acido úrico: producto del catabolismo de las bases púricas.
- Adipocito: célula adiposa.
- Adiponectina: proteína producida por el Adipocito.
- Alcalosis: excesiva alcalinidad de los fluidos del organismo, en particular de la sangre debido a un aumento de la absorción de los mismos o a una reducción de su excreción.
- Anovulación: cese de la liberación de óvulos.
- Apoptosis: muerte celular programada.
- Arritmia: alteraciones en el patrón normal de los latidos cardíacos.
- Ataxia: ausencia o irregularidad en la coordinación de los movimientos musculares producida por diversas causas. Es una reacción adversa a algunos medicamentos.
- Aterosclerosis: trastorno arterial frecuente caracterizado por el depósito de placas amarillentas de colesterol, lípidos y de restos celulares en la superficie interna de las paredes de las arterias de tamaño grande y mediano. Al formarse las placas, las paredes de los vasos se hacen más gruesas, se fibrosan y se calcifican, estrechándose su luz, lo que da lugar a que se reduzca la circulación en los órganos y áreas que normalmente están irrigados por la arteria.
- ATP III: Adult Treatment Panel III

- Bipedestación: posición en 2 miembros, es decir posición de pie.
- Carcinoma: tumor o neoplasia maligna formada por células epiteliales neoformadas con capacidad para formar metástasis a distancia en cualquier momento de su evolución.
- Catecolaminas: sustancias derivadas de la tirosina que contienen la estructura del catecol que actúan como hormonas y neurotransmisores- entre ellas se encuentran la epinefrina, norepinefrina y la dopamina.
- Cirrosis: enfermedad del hígado caracterizada por la proliferación de los elementos del tejido celular de la estroma, el cual se retrae, produciendo la atrofia y degeneración, dando al órgano un aspecto granuloso amarillo, debido a la coloración de los acinos por los pigmentos biliares.
- Colagenasa: enzima que cataliza la hidrólisis del colágeno. Se conocen varios tipos.
- Colágeno: proteína fibrosa, presente en casi todos los tejidos y la más abundante del organismo.
- Colesterol HDL: esteroide lipídico, de alta densidad.
- Colesterol LDL: esteroide lipídico, de baja densidad.
- Cortisol: hormona natural producida por las glándulas suprarrenales.
- Disglucemia: cualquier alteración del metabolismo de la glucosa.

- Dislipidemia: cantidades anormales de lípidos anormales o presencia de lípidos anormales en la sangre.
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerosa.
- Embolia: oclusión repentina de una arteria por un coagulo o sustancia extraña que ha sido transportado al sitio de alojamiento por la sangre.
- Ésteres: compuesto formados de un alcohol y un acido por la eliminación de agua.
- Fenotipo: conjunto de propiedades manifiestas de un organismo sean o no hereditarias.
- Fibroblastos: célula alargada, plana, de tejido conjuntivo que constituye un elemento esencial en los tejidos fibrosos.
- Fosforilación: formación de ATP a partir de ADP y acido fosfórico.
- Gangrena: condición de un tejido muerto por falta de riego sanguíneo, generalmente de una herida seguida de infección y putrefacción.
- Gota: acumulación del acido úrico en forma de cristales de urato sódico.
- Hemostasia: detención de una hemorragia o flujo sanguíneo, fisiológica o artificial.

- Hiperandrogenismo: estado caracterizado por una excesiva secreción de andrógenos.
- Hipercoagulabilidad: tendencia de la sangre a coagular más rápidamente de lo normal.
- Hipercolesterolemia: exceso de colesterol en la sangre. Es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y la aterosclerosis.
- Hiperglucemia: aumento anormal de la cantidad de glucosa en la sangre.
- Hiperhidrosis: sudoración excesiva.
- Hiperlipidemia: exceso de lípidos en la sangre.
- Hiperplasia: multiplicación anormal de células o tejidos.
- Hipertermia: elevación de la temperatura corporal.
- Hipertrofia: desarrollo celular exagerado de un tejido u órgano sin alteración de su estructura, que da como resultado el aumento del peso y volumen del órgano.
- Hiperuricemia: exceso de ácido úrico en la sangre y efectos consecutivos.
- Hipoglucemia: disminución de la concentración de glucosa en sangre, por debajo de los niveles normales.

- Hirsutismo: hipertrichosis. Mayor cantidad de vello corporal de lo normal, especialmente en las mujeres.
- IMC: Índice de masa corporal
- Insulina: hormona excretada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos que regula el metabolismo de los carbohidratos.
- Íntima: la más interna de las 3 capas que constituyen una arteria, recubierta de endotelio.
- Isquemia: detención de la circulación sanguínea en alguna parte y efectos producidos en los tejidos de los alrededores por la ausencia de oxígeno.
- Leptina: proteína circulante que se expresa solamente en el tejido adiposo. La leptina actúa aparentemente en el hipotálamo inhibiendo el apetito, estimulando el consumo energético y la pérdida de grasa.
- Leucocitos: célula blanca de la sangre, uno de los elementos formes del sistema sanguíneo circulante.
- Lípidos: compuesto orgánico, en especial ésteres de ácidos grasos de cadena larga, solubles en disolventes orgánicos q insolubles en agua.
- Lipólisis: hidrólisis de materias grasas.
- Macrófagos: célula fagocitaria perteneciente al sistema monocítico-fagocitario.

- Microalbuminuria: presencia de pequeñas cantidades de albúmina en la orina. Suele ser el preludio de la nefropatía diabética.
- Miocito: célula constituyente del músculo.
- Nefrona: unidad funcional del riñón.
- Neutrófilos: leucocito polinuclear de granulaciones neutrófilas.
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- Osteoblastos: célula que forman el tejido óseo pero que han perdido la capacidad de dividirse por mitosis. Segregan colágeno y otros materiales utilizados para la construcción del hueso. Se encuentran en las superficies óseas y a medida que segregan los materiales de la matriz ósea, esta los va envolviendo convirtiéndolos en osteocitos.
- Proteína C reactiva: proteína sintetizada en el hígado cuya concentración sérica aumenta en presencia de procesos inflamatorios.
- Proteinuria: presencia de proteínas en la orina.
- Quimiotaxis: tendencia de las células a moverse en dirección determinada por la influencia de estímulos químicos.
- RI: Resistencia a la Insulina.



- Seborrea: trastornos frecuentes de la piel en los que existe una producción exagerada de sebo que da lugar a una cantidad excesiva de grasa.
- Taquicardia: trastorno circulatorio consistente en la contracción del miocardio con una frecuencia de 100 – 150 latidos por minuto. La frecuencia cardíaca se acelera normalmente en respuesta a la fiebre, ejercicio o excitación nerviosa.
- Triglicéridos: triésteres de la glicerina y ácidos grasos saturados o insaturados. Son grasas neutras y abundan en las células adiposas donde se almacenan como material de reserva.
- Xerostomía: sequedad de la boca provocada por el cese o secreción disminuida de saliva.

### 13.FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. Colomb Med. 2008; 39: 96-106
2. Morales E. Síndrome X vs síndrome metabólico: Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una “nueva cardiología”. Archivos de cardiología de México. 2006; 76 S4: 173-188
3. González A, Lavallo FJ, Ríos JJ. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, 2: obesidad dislipidemia, hipertensión, prediabetes, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina. México. Intersistemas. 2006. Pp. 1-37, 104-187, 238-259
4. Gómez FJ, Ríos JM, Aguilar CA, Lerman I, Ruall JA. Posicion de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2º pa rte). Revista de Endocrinología y Nutrición. 2005; 13: 9-23
5. Aguilar CA, Rojas R, Gómez F, Franco A, Olaiz G, Rill JA, Sepúlveda J. Síndrome metabólico: un concepto en evolución. Gac Méd Méx. 2004; 140 S 2: 41-48
6. Zarate A, Saucedo R. un análisis de la ubicación clínica del síndrome metabólico. Gac Méd Mex. 2006; 142: 83-86
7. Lerman I, Aguilar CA, Gómez FJ, Reza A, Hernández S, Vázquez C, Rull J. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. Revista de endocrinología y nutrición, 2004; 12 (3): 109-122
8. Martínez E. Síndrome Metabólico. Rev Sanid Milit Mex. 2003; 57 (5): 318-324
9. Fernández CL. ¿Son la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico una misma enfermedad? Consideraciones acerca de la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. 2004; 74 S2: 261-266

10. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.
11. Posadas C. Aspectos fisiológicos del síndrome metabólico. Archivos de cardiología de México. 2007; 77 S 4: 42-47
12. Carranza J, López M. El síndrome metabólico en México. Med Int Mex. 2008; 24 (4): 251-261
13. Carrillo R, Sánchez MJ, Elizondo S. síndrome metabólico. Rev Fac Med UNAM. 2006; 49(3): 98-104
14. Trejo J, Epidemiología del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2: ¿El diluvio que viene? Archivos de cardiología de México. 2004; 74 S 2: 267-270
15. Vicenteño H, Avila F, Flores JM, González L. Caso reportado: Revisión del síndrome metabólico. 2004; 11(3): 10-13
16. Suarez R, Gutiérrez J. Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de la población mexicana. Medicina Interna de México. 2006; 22 (3): 183-188
17. Padierna JL, Ochoa FS, Jaramillo B. Prevalencia del síndrome metabólico en trabajadores del IMSS. 2007; 45(6): 593-599.
18. González A, Semental L, Elizondo S, Sánchez J, Gutiérrez G, Guerrero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP/ATPIII e IDF. Rev Med Hosp Gen Mex. 2008; 71 (1): 11-19
19. González A. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. Medicina Interna de México. 2002; 18(1): 12-41
20. Secretaría de Salud. Posición de consenso. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico 2006. Revista Mexicana de Cardiología. 2006; 17(1): 3-61
21. Rosas M. Definición de síndrome metabólico: La Torre de Babel. Archivos de Cardiología de México. 2005; 75 (2): 230-233
22. Díaz EJ, Rodríguez FL. Síndrome metabólico y obesidad. México. Alfil. 2008. Pp.1-89

23. Colorado JA, Cruz H. El síndrome metabólico y su riesgo cardiovascular ¿Por qué identificarlo y tratarlo oportunamente? Salud en Tabasco. 2006; 12(1): 433-439
24. Mealey LB, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. Periodontology 2000. 2003; 32: 59-81
25. Yalda B, Offenbacher S, Collins JG. Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. Periodontology 2000. 1994; 6: 37-49
26. Rose LF, Mealy LB, Genco RJ, Cohen W. Periodontics Medicine, surgery and implants. St Louis, Missouri. Editorial Mosby. 2004. Pp 791-865
27. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. Chicago. Editorial Quintessence Books. 2002. Volumen 3. Pp 163-176
28. Rajesh VL, D'ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. J Am Dent Assoc. 2001; 132: 1425-1432
29. Ciancio SG. Medications impact on oral health. J Am Dent Assoc. 2004; 135:1440-1448
30. Herman WW, Konzelman JL, Prisant LM. New national guidelines on hypertension: A summary for dentistry. J Am Dent Assoc. 2004; 135: 576-584.
31. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. Periodontology 2000. 2003; 32: 11-23.
32. Rees TD. Drugs and oral disorders. Periodontology 2000. 1998; 18: 21-36.
33. Murayama Y, Kurihara H, Nagai A, Dompkowski D, Van Dyke DT. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: risk factors involving host defense mechanisms. Periodontology 2000. 1994; 6: 116-124

34. Sthanford TW, Rees TD. Acquired immune suppression and other risk factors/ indicators for periodontal disease progression. *Periodontology* 2000. 2003; 32: 118-135.
35. Friendlander AH, Weinreb J, Friendlander I, Yagiela JA. Metabolic syndrome: pathogenesis, medical care and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 179-187.
36. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131:331-335.
37. \_\_\_\_\_."Diccionario terminológico de ciencias médicas. 13ª edición. España. Editorial harcurt. 1998.