



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INFECCIONES ODONTOGÉNICAS EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO II

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

ALEJANDRO ARTURO ROA BERMUDEZ

TUTOR: Esp. ARMANDO TORRES CASTILLO

ASESOR: Esp. FLORENTINO HERNÁNDEZ FLORES

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



AGRADECIMIENTOS

Al Dios dador de la vida, que me ha dado la bendición de ir descubriendo el inmenso amor que nos tiene a lo largo de mi vida a través de personas maravillosas y de oportunidades.

A mi padre que me ha dado un ejemplo de vida a seguir, a nunca rendirme, a tener siempre una sonrisa y por los valores que me transmitió y me siguen guiando.

A mi madre que luchó incansablemente para sacarme adelante en mi problema del habla, cuyo amor me ha demostrado día con día, y gracias a su esfuerzo soy capaz de llegar hasta aquí.

A mi hermana por su bondad, cariño y apoyo incondicional que me ha ayudado a terminar con mi carrera, por acompañarme y estar al pendiente de mí y ser una excelente hermana.

A mi hermano que a través de su compañía me ha ayudado a disfrutar la vida, su cariño y apoyo durante mi carrera.

A Eri que me ha dado su amistad, apoyo, ternura y comprensión, me ha ayudado a superarme, a seguir adelante y a descubrir el valor del aprendizaje.

A mis maestros, tutores y asesor, que a través de compartir su pasión y conocimientos, me han impulsado a ser un mejor odontólogo y amar mi profesión.

A mis pacientes que me ayudaron a poder adquirir la habilidad necesaria para poder llegar hasta aquí y brindarles un mejor servicio.



ÍNDICE

Introducción.	4
Propósito.	8
Objetivo.	8
Capítulo I: Características de la Diabetes Mellitus tipo 2.	9
1.1. Etiología.	9
1.1.1. Factores ambientales.	9
1.1.2. Factores genéticos..	10
1.2. Fisiopatología.	11
1.3. Anormalidades metabólicas.	12
1.3.1. Trastorno de la secreción de insulina.	13
1.3.2. Aumento de la producción hepática de glucosa.	14
1.4. Riesgos y complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2.	14
Capítulo II: Complicación de Diabetes Mellitus tipo 2 en cavidad bucal.	15
2.1 Disfunción salival.	15
2.2 Lesiones en mucosa oral.	16



2.3 Enfermedad periodontal.	17
2.4 Infecciones orales.	17
Capítulo III: Alteración de los mecanismos de defensa que favorecen las	
infecciones odontogénicas.	19
3.1 Función de los neutrofilos.	19
3.2 Inmunidad celular.	20
3.3 Inflamación inducida por adipocinas.	23
3.3.1 Efecto de la glucosa sobre la inflamación inducida por adipocinas.	24
3.3.2 Efecto de los lípidos sobre la inflamación inducida por adipocinas.	26
3.3.3 Efecto de la endotoxemia sobre la inflamación inducida por adipocinas.	28
3.4 Activación de la proteína quinasa C.	31
3.5 Efecto de la insulina en la inflamación.	33
Capítulo IV: Susceptibilidad en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 a	
las infecciones odontogénicas.	36
Conclusiones.	43
Referencias bibliográficas.	46



1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Ésta se clasifica de acuerdo con el proceso patógeno que culmina en la hiperglucemia. (1)

La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por la disminución de la secreción de insulina, grados variables de resistencia a esta hormona y una mayor producción de glucosa. (1)

La DM tipo 2 está acompañada por un trastorno de la regulación metabólica que provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos. (1)

Los pacientes con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de infección ya que presentan alteraciones en el proceso de fagocitosis, tienen una reducción persistente de flujo sanguíneo y anomalías en las células encargadas de la respuesta inmune. (2)

Estudios epidemiológicos realizados en México muestran un incremento del 4.7% de 1998 al 2012. (3)

En 2012 se reportó como la segunda causa de muerte en la población mexicana con una tasa de mortalidad de 75 defunciones por cada 100 mil



habitantes, observando un incremento acelerado en los últimos 15 años (3).

En 2010 un estudio micro costeo, reporto un gasto anual en costos directos de atención médica en pacientes con DM tipo 2 de US\$ 454 064 988. (3)

Los pacientes con DM tipo 2 padecen infecciones más frecuentes y más graves, a causa de tres factores principales: la inmunidad mediada por células y la función fagocítica, la hiperglucemia y la vascularización disminuida. (1)

La hiperglucemia propicia la colonización y la proliferación de diversos microorganismos, y el riesgo de infecciones de las heridas quirúrgicas es más elevado, por lo que el control estricto de la glucemia reduce las infecciones posoperatorias. (1)

En pruebas in vitro se ha demostrado que la función de los neutrófilos se ve comprometida y que los sistemas antioxidantes e inmunidad humoral pueden estar deprimidos en personas con esta enfermedad. Ciertas infecciones poco comunes se observan con más frecuencia en los pacientes con DM tipo 2, tales como: otitis externa, mucormicosis rinocerebral, e infecciones enfisematosas de la vesícula biliar, los riñones y la vejiga urinaria. Sin contar que muchas enfermedades infecciosas que se encuentran con mayor frecuencia no han sido evaluadas formalmente. Por



otra parte, la diabetes aumenta la probabilidad de bacteremia y el riesgo de mortalidad tras la neumonía neumocócica. (4)

Menciona el estudio realizado por Baiju y cols. en personas con enfermedad cardiovascular concurrente reporta que el riesgo de mortalidad relacionada con la infección se incrementa notablemente en adultos con diabetes en comparación con aquellos que no la padecen. A pesar de estas observaciones, no se ha demostrado la prevalencia de las enfermedades infecciosas más alta en los pacientes con DM tipo 2. (4)

Los datos clínicos sobre la asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con infecciones comunes son escasos y a menudo sesgados. Varios estudios han intentado determinar los riesgos relativos de las infecciones comunes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo no hacen diferenciación entre los pacientes con DM tipo 1 y los pacientes con DM tipo 2, siendo los estudios limitados y falta de coherencia. (5)

Existen anomalías de los tejidos blandos que se asocian con la DM tipo 2 en la cavidad oral. Estas complicaciones incluyen: enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis), disfunción salival que conduce a una reducción del flujo salival y cambios en la composición de la saliva, la disminución del gusto y las infecciones bacterianas. (6)



En un estudio realizado por Awatif y cols. en 2011 han informado que los pacientes con diabetes son más propensos a la infección bacteriana profunda de cuello en comparación con los pacientes sin diabetes. (6)

En un estudio prospectivo de cuatro años realizado por Rao y cols. en 2005 (7) se *investigó* la gravedad de la infección de origen odotogénico en el espacio maxilofacial, los tipos de microorganismos presentes, la sensibilidad de éstos a los antibióticos y la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes diabéticos en comparación con los pacientes sin diabetes. Los resultados de este estudio mostraron que la propagación de la infección bacteriana al espacio submaxilar fue más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 que en los controles, y que la segunda área más afectada fue el espacio bucal. La especie aislada con mayor frecuencia en ambos grupos de estudio fue *Streptococcus*. Se observó que los pacientes con diabetes tienden a permanecer más tiempo en el hospital debido a una infección más grave y requiere mayor tiempo para controlar sus niveles de glucosa en sangre. (7)



2. PROPÓSITO

Profundizar en la literatura basada en artículos de estudios clínicos y experimentales sobre los mecanismos que se encuentran alterados en los pacientes con DM tipo 2 ya que esta condición aumenta la incidencia de las infecciones odontogénicas y aumenta la severidad de las mismas.

3. OBJETIVO

Proporcionar información y dar a conocer los factores que predisponen a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a padecer infecciones odontogénicas, y la importancia de esta enfermedad en la población mexicana para poder brindar una atención adecuada, oportuna y prevenir complicaciones en la consulta odontológica.



INFECCIONES ODONTOGÉNICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

CAPÍTULO I: CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM tipo 2. Los estudios se reportan a favor de que la resistencia a la insulina precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. (1)

1.1 Etiología

1.1.1 Factores ambientales

El microambiente en el que se desarrolla el feto también parece influir, a juzgar por el hecho de que los individuos que sufren desnutrición intrauterina, identificada por bajo peso al nacer, baja talla o bajo peso de la placenta, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en la edad adulta. Los dos factores más importantes con el desarrollo de la diabetes tipo 2 son la edad y la obesidad. (9)



Otros factores involucrados en la modulación del fenotipo son la nutrición y la actividad física. (1)

1.1.2. Factores genéticos

Se ha encontrado indicios de que la DM tipo 2 tiene un componente genético muy importante, existe una tendencia familiar muy clara, se han identificado varios genes vinculados con ella, pero no se puede identificar un patrón mendeliano específico, por lo que se dice que se trata de una herencia poligénica. Las personas nacen con una mayor predisposición a la enfermedad y depende de que se expongan a ciertos factores ambientales y la magnitud de exposición para que la enfermedad se desarrolle (1). Existe un vínculo muy claro entre la DM tipo 2 y la obesidad, la cual también muestra una tendencia hereditaria. (8)

No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de DM tipo 2, sin embargo estudios recientes vinculan una variante del gen 2 similar al factor 7 de transcripción. (1)



1.2 FISIOPATOLOGÍA

Se caracteriza por una menor secreción de la hormona insulina o por resistencia a ella, por una producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de grasa.

En las etapas de inicio, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, debido a que las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden seguir el estado hiperinsulinémico y aumentan los niveles de glucemia posprandial.

La disminución en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglicemia en el ayuno. Por último surge insuficiencia de las células beta.

(1)



1.3 ANORMALIDADES METABÓLICA

Un signo notable de la DM tipo 2 es la resistencia a la insulina, siendo menos capaz para actuar eficazmente en los tejidos diana, en particular músculo, hígado y grasa. Esto altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina y hay un aumento en la producción hepática de glucosa.

En el músculo esquelético hay un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis contribuyen así a la hiperglucemia.

Los niveles de receptores de insulina y de la actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, siendo lo más probable la causa secundaria a la hiperinsulinemia. Otras anomalías comprenden la acumulación de líquido dentro de los miocitos de fibras estriadas disminuyendo la fosforilación oxidativa mitocondrial y disminuye la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina.

La obesidad especialmente la central o visceral como parte del proceso patógeno, hace que haya una cantidad mayor de adipocitos y que aumenten los niveles de ácidos grasos libres circundante y de otros productos biológico. Los ácidos grasos disminuyen la utilización de glucosa por parte del músculo estriado, estimulan la producción de glucosa por el



hígado y aminoran la función de las células beta. La adipocina regula el peso corporal, el apetito y el gasto de energía, también modulan la sensibilidad a la insulina, causando resistencia a ésta en el músculo estriado y en el hígado. También hay disminución de producción de adiponectina siendo un péptido insulinosensibilizante. (1)

1.3.1 TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de la insulina y la sensibilidad a ella están relacionada entre sí. Existe un aumento en la secreción de insulina inicialmente en respuesta a la insulinoresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal de la glucosa. Todavía no está clara las razones por lo que decliva la capacidad secretora, se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a la insulina) lleva al fracaso de las células beta. El ambiente metabólico ejerce un efecto negativo sobre la función de los islotes, debido a la hiperglucemia crónica que altera la función de los islotes llevando un empeoramiento de la hiperglucemia. La elevación de los valores de ácidos grasos libres también empeoran el funcionamiento de los islotes. (1)



1.3.2 AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE LA GLUCOSA

La resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuna y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el periodo posprandial.

El resultado de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y la obesidad, hace que aumente el flujo de ácidos grasos libres haciendo que se incremente la síntesis de lípidos en los hepatocitos pudiendo ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica y la dislipidemia que aparece en la DM tipo 2. (1)

1.4. RIESGOS Y COMPLICACIONES SISTEMICAS DE DIABETE MELLITU TIPO II

Las complicaciones crónica de la DM tipo 2 afecta a muchos sistemas orgánicos y son causa de gran parte de la comorbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Estas se clasifican en complicaciones vasculares y no vasculares. Las complicaciones no vasculares comprenden los problemas como gastroparesia, infecciones y afecciones de la piel.



CAPÍTULO II: COMPLICACIONES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN CAVIDAD BUCAL

Se detectan varias anomalías en los tejidos blandos asociado a la DM tipo 2 en la cavidad oral. Estas complicaciones incluyen enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis); disfunción salival que conduce a una reducción en el flujo de saliva y cambios en la composición de la saliva, y disfunción del gusto. Las infecciones bacterianas también han sido reportadas en pacientes con diabetes. También hay informes de lesiones de la mucosa bucal en forma de estomatitis, lengua geográfica, glositis migratoria benigna, la lengua fisurada, úlcera traumática, liquen plano, y queilitis angular. Además, retrasa la cicatrización de las heridas mucosas, trastornos sensoriales, caries dentales y la pérdida de dientes. La prevalencia y el riesgo a desarrollar lesiones de la mucosa bucal son mayores en los pacientes con DM tipo 2 en comparación con los pacientes sanos. (6)

2.1 DISFUNCIÓN SALIVAL

En algunos estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 se confirmaron que la xerostomía y la hiposalivación fueron más prevalentes



en este grupo de pacientes habiendo un aumento de patógenos salivales, generalmente existe una queja de la xerostomía y la necesidad de beber muy a menudo. La sequedad constante de la boca podría irritar los tejidos blandos de la boca, causando inflamación y el dolor. Los pacientes con diabetes con xerostomía están más predispuestos a la infección periodontal y la caries dental. Las alteraciones microvasculares y la disfunción endotelial conducen al deterioro de la microcirculación en estos pacientes que pueden jugar un papel en la reducción de la tasa de flujo salival y su composición. (6)

2.2 LESIONES EN MUCOSA ORAL

Los pacientes con DM tipo 2 presentan lesiones orales que no son causadas por infección de *Cándida albican*, tales como la lengua fisurada, fibroma por irritación y úlcera traumática. Un estudio realizado por Rajan Saini y cols. (10) observó una proporción significativamente mayor de pacientes con DM (45%) que presentaron lesiones en la mucosa oral en comparación con los no diabéticos (38,3%). Los pacientes con DM presentaron una mayor prevalencia de la lengua geográfica, estomatitis protésica y queilitis angular en comparación con los pacientes no diabéticos. Estas lesiones están asociadas al retraso y la alteración en la cicatrización de las heridas. (6)



2.3. ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se ha reportado una mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad periodontal en los pacientes con DM tipo 2. El mecanismo por el que la hiperglucemia puede inducir destrucción periodontal aún no se entiende completamente. Sin embargo, hay muchas teorías que proponen factores tales como productos finales de glicación avanzada, los cambios del colágeno, y la alteración de la función inmune que causa deterioro de la función de los leucocitos polimorfonucleares que puede facilitar la persistencia de bacterias en el tejido y la acumulación de productos finales de glicación avanzada, lo que se traduce de la hiperglucemia prolongada y crónica y un aumento de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral- α y la prostaglandina. El aumento en la actividad de colagenasa junto con la reducción en la síntesis de colágeno influirá adversamente el metabolismo del colágeno. Esto daría lugar a la cicatrización de heridas comprometida, así como la destrucción del tejido periodontal. Estudios recientes indican que la periodontitis tiene un efecto bidireccional sobre el control glucémico en pacientes con diabetes. (6)

2.4 INFECCIONES ORALES

Las complicaciones de la DM tipo 2 y el mal control metabólico los hace más propensos a la propagación e infección bacteriana recurrente. Varios estudios han informado que los pacientes con diabetes



son más propensos a la infección bacteriana profunda de cuello en comparación con los pacientes sin diabetes. Un estudio prospectivo de cuatro años por Rao y cols. investigaron la gravedad de la infección del espacio maxilofacial de origen odontogénico, el tipo de microorganismo, la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos y la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con diabetes en comparación con los pacientes sin diabetes. Llegaron a la conclusión de que la propagación de la infección bacteriana fue más frecuente en el espacio submandibular y que la segunda área más común era el espacio bucal. Se encontró que los pacientes con diabetes al permanecer más tiempo en el hospital debido a una infección más grave, requieren más tiempo para controlar sus niveles de glucosa en sangre. (6,7)



CAPÍTULO III: ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA QUE FAVORECEN LAS INFECCIONES ODONTOGÉNICAS

El riesgo de infección en los pacientes con DM tipo 2 está relacionada con un sistema inmune innato deteriorado como consecuencia del estado hiperglucémico, teniendo como consecuencia un aumento de las concentraciones de citoquinas, moléculas que orquestan la respuesta inmune innata, y la supresión de varias funciones de los neutrófilos y monocitos especializados en la muerte de las bacterias invasoras. (11)

3.1 Función de los neutrófilos

Un estudio realizado por Stegen y cols. demostraron que una elevación aguda de las concentraciones circulantes de glucosa en condiciones inflamatorias sistémicas disminuye la capacidad de los neutrófilos para secretar proteasa contenida dentro de sus gránulos (azurófilos). De hecho, las proteasas dentro de los gránulos azurófilos son importantes para la acción antimicrobiana de los neutrófilos, y las proteasas secretadas a partir de neutrófilos pueden formar trampas extracelulares de neutrófilos con la cromatina que facilitan la eliminación de las bacterias. Existe cierta evidencia de que los pacientes diabéticos tienen recuentos de neutrófilos más altos en comparación con los sujetos no diabéticos y que el



recuento total de leucocitos y neutrófilos se correlacionan con los niveles de insulina en pacientes diabéticos. (11)

3.2. Inmunidad celular

En un estudio realizado por Takuya Komura y cols. (12) se observó que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, son más susceptibles a la apoptosis en comparación con voluntarios sanos y que los monocitos con el antígeno CD14 componen la subpoblación PBMC apoptosis primaria. También se encontró que los monocitos CD14 de pacientes con DM fueron hiporreactivo a ligandos de TLR y que habían atenuado la actividad fagocítica. (12)

El análisis de la transcripción y la microscopía electrónica reveló la presencia de estrés del retículo endoplasmático (RE) en los monocitos de los pacientes con DM. Consistentemente, los monocitos aislados de pacientes no diabéticos mostraron un incremento similar en la apoptosis y una respuesta debilitada a ligandos de TLR, cuando fueron tratadas con tunicamicina, lo que indica que el estrés del RE puede ser un mecanismo fundamental que subyace a la disminución de la función inmunológica observada en pacientes con diabetes.(12)



Como mediadores inmunes de la defensa innata, los monocitos son capaces de ingerir patógenos exógenos para proteger al huésped de enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que la fagocitosis en neutrófilos y monocitos diabéticos se atenúa. Del mismo modo, en la población estudiada, los monocitos de pacientes con diabetes fueron menos capaces de fagocitar el patógeno *E. coli* en comparación con los monocitos derivados de los voluntarios sanos. Este nuevo hallazgo podría explicar, al menos en parte, la disminución de la función inmune característica de los pacientes con diabetes. (12)

Los receptores tipo Toll (TLRs) reconocen patrones moleculares asociados a patógenos e inducen la respuesta inmune innata que son esenciales para las defensas del huésped. Los TLR son activados por agonistas endógenos y exógenos de origen microbiano y no microbiano. La activación de TLR por sus agonistas desencadena una cascada de señalización, que conduce a la producción de citocinas y la iniciación de una respuesta inmune adaptativa. La expresión de TLR se incrementa en trastornos inflamatorios, incluyendo la aterosclerosis y la DM. Los TLR2 y TLR4 se unen a componentes de las bacterias Grampositivos y Gramnegativos, respectivamente y se expresan en múltiples células y tejidos, principalmente en monocitos. (13)



Las interacciones entre la inflamación, hiperglucemia y diabetes tienen claras implicaciones para el sistema inmunológico. Mohammad y cols. informaron del aumento de la expresión de TLR2 y TLR4 en correlación con el aumento de la activación de NF-kappa B en respuesta a la endotoxina, y aumento de citoquinas proinflamatorias. (14)

Creely y cols. mostraron una mayor expresión de TLR2 en el tejido adiposo de los pacientes diabéticos tipo 2 con fuertes correlaciones con los niveles de endotoxina. Estas observaciones en conjunto sugieren un posible papel de TLR2 y TLR4 en la patología de la diabetes con detalles mecanicistas limitados. (15)

Otro estudio realizado por Mohan y cols. sugiere que los ácidos grasos saturados (SFA) amplifica la expresión inducida por la hiperglucemia de TLR2 y TLR4, liberando peróxido de hidrógeno, la actividad de NF-kappa B, y factores proinflamatorios en las células monocíticas humanas. Se extienden sobre los efectos del exceso de glucosa en estos receptores de inmunidad innata y factores proinflamatorios, por lo que demuestra que los ácidos grasos insaturados (FFA) mejora el efecto de la glucosa sobre la expresión de TLR2 y TLR4. Por otra parte, FFA estimulan TLR2 y TLR4 la expresión a través de una vía que es dependiente de ROS y NF-kappa B, similar a los resultados observados previamente con el exceso de glucosa, y es suprimible por la exposición a inhibidores específicos de la NADPH oxidasa. Los resultados también implican a ambos TLR2 y TLR4 en la



expresión estimulada de FFA como factores proinflamatorios. Finalmente, parece que cofactores específicos de TLR (TLR6, MD2) asociados con el exceso de glucosa en TLR2 están involucrados en la inducción de una mayor expresión de TLR-FF. (16)

3.3 INFLAMACION INDUCIDA POR ADIPOCINAS

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo y parece actuar como un órgano secretor de múltiples funciones con la capacidad de controlar la homeostasis energética a través de la regulación central y periférica de la homeostasis energética. También juega un papel importante en la inmunidad innata. Sin embargo, al aumentar la masa original conduce a muchos cambios patógenos. Estos cambios surgen en el tejido adiposo, así como la inducción de efectos perjudiciales secundarios en otros órganos como el músculo y el hígado, incluyendo la inflamación crónica mediada por adipocitoquinas. Esta inflamación es modulada por factores y nutrientes de la dieta, incluyendo la glucosa y los lípidos, así como las bacterias del intestino en la forma de endotoxina o LPS. (17)

También es un sitio activo de la respuesta inmune innata, a través de la activación de los TLR bajo la señalización de NF-kappa B. Además, el tejido adiposo también contiene un gran número de macrófagos y por lo tanto



puede apoyar como una primera línea de defensa contra heridas o estímulos superficiales. Como el tejido adiposo puede estar directamente debajo de la membrana basal epidérmica, a través del cuerpo humano, esto permitiría una respuesta inflamatoria rápida de la herida y limitar la infección. (17)

La importancia de los adipocitos, el reclutamiento de macrófagos en el tejido adiposo, su impacto en la inmunidad innata y la respuesta de la inflamación son ahora ampliamente reconocidas, aunque hay controversia sobre la secuencia exacta de los acontecimientos en la patogénesis y el papel de las distintas células implicadas. También hay ahora un entendimiento mucho mejor de los efectos de la glucotoxicidad y lipotoxicidad como factores claves que conducen a la patogénesis de la obesidad a la diabetes y es probable que sea una consecuencia de la inflamación subclínica en el tejido adiposo. (17)

3.3.1 EFECTO DE LA GLUCOSA SOBRE LA INFLAMACION INDUCIDA POR ADIPOCINA

La presencia de DM2 o tolerantes a la glucosa (IGT) confiere un estado de inflamación crónica de un bajo grado, así como un mayor riesgo cardiovascular. La medida de la hiperglucemia se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en diversos



estudios. La hiperglucemia se produce con la hiperinsulinemia, aunque en sujetos con DM tipo 2 dados los bajos niveles de insulina exógena para producir la normoglucemia hay una reducción en la expresión de TLR en las células mononucleares. (18). Sin embargo, la hiperinsulinemia se ha asociado con el aumento de la inflamación. Por otra parte, se sabe que la insulina aumenta la lipogénesis y aumenta la síntesis de triglicéridos, alimentando aún más la inflamación mediada por los ácidos grasos libre. Los ácidos grasos libres también están implicados en la inflamación y la resistencia a la insulina. Mientras que la hiperglucemia puede inducir estrés oxidativo, los estudios han demostrado que la hiperglucemia aguda puede aumentar las adipoquinas pro-inflamatorias tales como los niveles de IL6 y TNF en pacientes DM tipo 2, así como los sujetos IGT (19) y la IL6 en sujetos no diabéticos y con DM tipo 2. (20)

La activación de estos factores pro-inflamatorios ha sido investigado *in vitro*, en condiciones hiperglucemiantes mostrados para activar la vía inmune innata en el tejido adiposo subcutáneo abdominal, así como adipocitos aislados de grasa subcutánea abdominal, como se indica por el aumento de la expresión del receptor TLR4, así como NF- κ B y la actividad IKK β (21). Los estudios en los monocitos también han demostrado que las condiciones de hiperglucemia aumentaron la producción de IL6 y TNF,



aumentaron el ARNm y la expresión de proteínas de TLR2 y TLR4 y activan la ruta de NF-kappa B (13).

Se establece que un menor índice glucémico (GI), tiende a reducir tanto la tasa de absorción de la glucosa en el cuerpo y la carga de glucosa en el tejido, la reducción de la hiperinsulinemia, también hay una reducción observada en la inflamación sistémica. Cuando la pérdida de peso fue inducida a través de una dieta de IG baja, esto llevó de nuevo a una reducción sistémica en adipocitoquinas proinflamatorias. La pérdida de peso fue mostrada para reducir la expresión de genes implicados en la activación de NF-kappa B, que, a su vez, condujo a mejoras en la sensibilidad a la insulina (22).

3.3.2. EFECTO DE LOS LÍPIDOS EN LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR LOS LÍPIDOS

Se ha demostrado que la lipotoxicidad desempeña un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina, con la elevación de ácidos grasos libres circulantes asociados a ella. Los niveles elevados de ácidos grasos libres pueden conducir a la acumulación de lípidos en el tejido adiposo y la deposición ectópica de lípidos, especialmente en el músculo y el hígado. También parecen inducir la inflamación a través de la activación de



la vía inflamatoria de NF-kappa B, que puede mediar la resistencia a la insulina, tanto con la inflamación y la resistencia a la insulina está aliviado por dosis altas de salicilatos a través de la inactivación de IKK β (23).

Los estudios *in vitro* también han mejorado nuestra comprensión de los efectos de los ácidos grasos en las vías inflamatorias con la capacidad de inducir resistencia a la insulina a través de la producción de citoquinas proinflamatorias. Los estudios han sugerido que los ácidos grasos saturados (SFA) actúan como ligandos para varios miembros de la TLRs y conducen a la activación de las vías inflamatorias. Esto ha sido puesto de manifiesto en varios tipos de células, tales como monocitos / macrófagos, donde el tratamiento con SFA llevó a la activación de la vía inmune innata a través de TLR4 para inducir la actividad de NF-k B así como la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y otros marcadores inflamatorios. Hallazgos similares para la activación de las vías de TLR por ácidos grasos se han observado en el hígado, así como el músculo con efectos perjudiciales. Mientras que más de un mecanismo puede inducir resistencia a la insulina, el papel de la vía inmune innata aparece clave cómo la inflamación puede mediar en la patogénesis de la resistencia a la insulina en diferentes tejidos humanos (24).



3.3.3. EFECTO DE LA ENDOTOXINA SOBRE LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR ADIPOCINA

Clásicamente, fragmentos de bacterias Gram-negativas derivadas de la membrana celular externa (también referidos como LPS o endotoxina) se han utilizado para estimular una respuesta inflamatoria, como un control positivo, en muchos experimentos *in vitro*. También está bien documentado que la endotoxina estimula la vía de inmunidad innata a través de la activación de los TLR a través de varias proteínas, incluyendo las proteínas de LPS (LBP), CD14 y de proteínas mieloides de unión 2 (MD2). Esto conduce a la activación intracelular del NF-kappa B y las citoquinas pro-inflamatorias resultantes (25).

Sin embargo, la comprensión de cómo la endotoxina derivada del intestino afecta la función metabólica ha cambiado en los últimos años, ya que estudios han examinado el impacto directo de la endotoxina como un insulto inflamatorio sistémico. La endotoxina se sabe que tiene una fuerte afinidad por los quilomicrones (las lipoproteínas que transportan lípidos de la dieta, incluyendo larga cadena de SFA a través de la pared del intestino) y, como tal, puede cruzar la mucosa gastrointestinal acoplado a lipoproteínas perjudiciales. Una vez en la circulación, se ha demostrado que la endotoxina



sirve para mediar la disfunción metabólica en varios tejidos, incluyendo el tejido adiposo, hígado y músculo.

Si bien hay varios factores de riesgo establecidos desde hace tiempo que contribuyen a la disfunción metabólica, como la hiperglucemia, incremento de los triglicéridos y la reducción de HDL colesterol asociado con la resistencia a la insulina, hay también otros mediadores inflamatorios primarios que pueden ser importantes, incluyendo las endotoxinas. Dentro de este contexto, la inflamación crónica de bajo grado se ha considerado como otro factor, junto con la obesidad, resistencia a la insulina y una respuesta inmune elevada (26).

En circunstancias normales, sólo pequeñas cantidades de endotoxina se cruzarán desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica y la endotoxina absorbida rápidamente será eliminada por los monocitos, particularmente células de Kupffer residentes dentro del hígado. Sin embargo, una función hepática comprometida, debido a la deposición de grasa ectópica, ha disminuido la capacidad para eliminar la endotoxina, que puede agravar directamente la enfermedad hepática exacerbada por el aumento de peso, lo que lleva a un aumento de la endotoxina circulante. (27)



Por lo tanto, una combinación de patrones de lipoproteínas en la dieta y un aumento de la endotoxina circulante media el grado de inflamación sistémica crónica que podría activar la vía de TLR para inducir resistencia a la insulina. Como aparecen patrones de lipoproteínas que alteran los niveles circulantes de endotoxinas, estudios recientes han comenzado a evaluar esto a través de los diferentes estados de resistencia a la insulina para examinar el impacto de la alimentación. Curiosamente, una sola comida alta en grasas hizo alterar los niveles de endotoxinas en los diferentes subgrupos analizados. El aumento en los niveles circulantes de endotoxinas fue 20% más respecto a una IGT en los grupos de obesos en comparación con el grupo control no obesos (NOC), mientras que los sujetos con DM2 experimentaron niveles de endotoxinas hasta un 125% más altos que los NOC, incluso a las 4 h después de la comida en el grupo DM2. (28)

Además de esto, estudios *in vivo* han demostrado que la endotoxina parece que se correlaciona con marcadores y condiciones de resistencia a la insulina, con la endotoxina que aparece para actuar como un biomarcador predictivo metabólica de la DM Tipo 2. (29)

Tomados en conjunto, los estudios *in vivo* e *in vitro* ponen de relieve el impacto de endotoxina en las vías inflamatorias para promover la secreción



de adipocitocinas pro-inflamatorias a exacerbar el estado resistente a la insulina. (29)

3.4 ACTIVACIÓN DE LA PROTEINA QUINASA C

Una de las consecuencias de la hiperglucemia es la activación crónica de la proteína quinasa C (PKC), siendo una familia de enzimas que están implicadas en el control de la función de otras proteínas. La PKC ha sido asociada con alteraciones vasculares tales como aumentos en la permeabilidad, la contractilidad, la síntesis de matriz extracelular, el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis, la adhesión de leucocitos, y la activación de citoquinas y su inhibición. (30)

La activación de monocitos y transformación en macrófagos son pasos clave en el proceso aterosclerótico e inflamatorio. Uno de los primeros eventos en la patogénesis de la aterosclerosis es la acumulación de lípidos en la pared arterial y la formación de células espumosas a través de la captación de lipoproteína de baja densidad modificada u oxidada (oxLDL) por los macrófagos derivados de los monocitos. Poco se sabe acerca de cómo la hiperglucemia o diabetes afecta la actividad de PKC en monocitos



circulantes. Sin embargo, la activación de la PKC en monocitos puede participar en su adhesión inicial a la vascularización y la diferenciación en macrófagos. La hiperglucemia regula el receptor-1oxidado LDL (LOX-1) y el aumento de la expresión de membrana PKC- β 2-leptina como en los macrófagos derivados de monocitos humanos. Estos efectos de los niveles altos de glucosa en LOX-1 de expresión se previenen mediante el tratamiento con calfofina C o inhibidor de PKC- β (LY379196). Ceolotto y cols. informaron que los monocitos aislados en pacientes diabéticos mostraron una mayor actividad de membrana de la PKC en comparación con los sujetos control. Este estudio también demostró que la membrana de la actividad de PKC- β , pero no la isoforma - α , se incrementa en los monocitos diabéticos. Un estudio reciente de Dasu y sus colegas informaron que la elevación de los niveles de glucosa en los medios de comunicación aumenta la expresión de los receptores toll-like 2 en la línea celular de leucemia monocítica aguda humana, mientras que la inhibición de la PKC- α y PKC - δ evita este efecto. En general, estos datos sugieren que la señalización de la PKC puede ser en parte responsable de la activación de macrófagos, la unión y formación de células espumosas inducida en el estado hiperglucémico. (30,31)



3.5 EFECTO DE LA INSULINA EN LA INFLAMACIÓN

Una infusión de dosis baja de insulina suprime la concentración plasmática de quimiocinas clave, MCP-1, y RANTES, y la expresión de sus receptores respectivos, CCR-2 y CCR-5. La insulina también suprime la expresión de RANTES y MIP-1 β . Estas acciones probablemente contribuyen al efecto anti-inflamatorio global de la insulina. (32)

Un trabajo realizado por Ghanim y cols. ha demostrado que la insulina ejerce un efecto antiinflamatorio completo y rápido en la supresión de las concentraciones plasmáticas intranucleares de la adhesión del factor nuclear kappa B y EGR-1 vinculante en células de sangre periférica (CMN) y moléculas citoquinas, metaloproteinasas de la matriz, el factor tisular, activador de plasminógeno inhibidor-1, y el factor de crecimiento endotelial vascular. (32)

Se ha demostrado que una infusión de insulina a dosis suprime la expresión de varios receptores de tipo Toll, incluyendo TLR1, 2, 4, 7, y 9 y PU.1, el principal factor de transcripción que regula su síntesis. Por lo tanto, el efecto anti-inflamatorio de la insulina puede ser visto en varios niveles. (33)

Trabajos recientes han demostrado que las quimiocinas son cardinales en la patogénesis de la inflamación porque media la llegada de las células inflamatorias al sitio de la inflamación tanto aguda como crónica. Por



lo tanto, la inyección de endotoxina conduce a un aumento de la interleucina (IL) -8 para polimorfos y proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) para los monocitos. La inflamación crónica en la aterosclerosis, como se observa en la pared arterial, es dependiente de la liberación de quimiocinas de células inflamatorias en la placa aterosclerótica. MCP-1 es una quimiocina importante que atrae más monocitos a la placa para mejorar la inflamación y por lo tanto facilita la formación de células espumosas. MCP-1 se expresa abundantemente en las lesiones arteriales ateroscleróticas. La respuesta quimiotáctica de las MNC es dependiente de la presencia del receptor de quimioquinas-2 (CCR-2) en su superficie. Un trabajo reciente ha demostrado que otras dos citocinas, reguladas en la activación de células T normales expresadas y secretadas (RANTES) (CCL-5) y fractalquina (CX3CL-1), también desempeñan un papel importante en la aterogénesis. La eliminación de cualquiera de las citoquinas o sus receptores respectivos conduce a una marcada reducción en la aterogénesis en modelos animales. La supresión de dos de estas tres citoquinas o sus receptores conduce a una eliminación casi total de la aterosclerosis. (32,34)

Se ha demostrado que MCP-1, secretada por los macrófagos del tejido adiposo, media en el movimiento de los monocitos circulantes al tejido adiposo para mejorar aún más el potencial inflamatorio del tejido adiposo. La respuesta quimiotáctica de las MNC es dependiente de la presencia de CCR-



2 en su superficie. MCP-1 es el principal ligando natural para este receptor.

(35)

El trabajo realizado por Ghanim y cols. demuestra que la insulina suprime a MCP-1 en las concentraciones de plasma en individuos obesos in vivo y su expresión por las células endoteliales aórticas humanas in vitro. Por lo tanto, los procesos inflamatorios a base de quimioquinas pueden ser suprimidos por la insulina. (32)



CAPITULO IV: SUSCEPTIBILIDAD EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 A LAS INFECCIONES ODONTOGÉNICAS

Uno de los principales factores que determinan la propagación de la infección es el mecanismo de defensa del huésped. La diabetes es una enfermedad sistémica donde es muy común encontrar un sistema inmune suprimido en el individuo, dando un aumento en la susceptibilidad a las infecciones.

El tratamiento de las infecciones orofaciales es parte de una práctica cotidiana en cirugía oral y maxilofacial. La infección odontogénica empieza formando un absceso que generalmente se propaga a los espacios anatómicos presentes en la región oral y maxilofacial. La zona de menor resistencia por lo general gobierna la propagación.

La respuesta del huésped es multifactorial y la diabetes ha sido considerada como uno de los factores que reducen la respuesta inmune. Una de las graves complicaciones de la diabetes incluye la predisposición a las infecciones. Los individuos diabéticos no sólo son de alto riesgo para la



enfermedad infecciosa, sino que también se cree que a menudo responden mal a las infecciones una vez que ocurren.

Los mecanismos en los que la diabetes predispone a la infección pueden ser atribuibles a la hiperglucemia, la función bactericida perturbada de los neutrófilos, la inmunidad celular, y la activación del complemento. Los defectos del sistema inmunológico junto con las anomalías vasculares presentes en pacientes diabéticos, hace que exista un mayor riesgo y variedad de infecciones invasivas tales como infecciones bacterianas, infecciones piógena necrotizante, y las infecciones fúngicas. (36)

Muchos autores han llevado a cabo la comparación de tipos de infección y los resultados del tratamiento entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. Se han obtenido varios resultados. En un estudio realizado por Huang y cols. (7) comparó las infecciones del espacio hasta el cuello en los pacientes diabéticos y no diabéticos, concluyeron que los pacientes con diabetes mellitus fueron más susceptibles a la infección profunda de cuello (7).

Los espacios más comúnmente involucrados en los pacientes diabéticos y no diabéticos fue el espacio submandibular, seguido por el espacio bucal y espacio submaseterino. En algunos estudios, el espacio parafaríngeo fue el espacio más comúnmente involucrados en los pacientes



diabéticos, mientras que en las personas que no padecen diabetes se encontró el espacio submandibular o el espacio bucal. (37)

Se produce la pirexia debido a la respuesta del centro hipotalámico-termorregulación a los productos químicos inducidos por componentes de células bacterianas tales como endotoxinas o fragmentos de pared celular. En el estudio realizado por Stoeckle y cols(38), demostraron que los pacientes en el grupo de diabéticos se comportaron ser más febril que aquellos sin diabetes. Este resultado indica que los pacientes que tienen diabetes y sufren de infección pueden tener una mayor inclinación hacia la bacteriemia. El resultado es al unísono con otros estudios, que muestran una correlación estadística significativa entre las temperaturas del cuerpo planteadas debido a la respuesta disminuida en los pacientes diabéticos. (38)

La base celular, bioquímica o molecular de la disminución de las defensas del huésped que conducen a un aumento de las infecciones en los pacientes diabéticos aún no se ha establecido de manera concluyente. Los glóbulos blancos y especialmente los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) desempeñan un papel esencial en la resistencia a los agentes infecciosos. La función de los PMN reducido se asocia con aumento de la susceptibilidad bacteriana, sobre todo en los individuos diabéticos. (39)



Las infecciones bacterianas agudas desencadenan la liberación de neutrófilos desde la médula ósea y por lo tanto aumentan estas células en la sangre periférica, es un indicador útil de la infección.

En un estudio realizado por Rao y cols. tomaron en cuenta el recuento de glóbulos blancos en los grupos de pacientes diabéticos y no diabéticos, el resultado que se observa es una elevación por encima de 12 000 células / mm y la infección es la responsable del aumento de los niveles de glóbulos blancos, independientemente de la coexistencia de estado diabético subyacente. (36)

Los pacientes que requieren el ingreso en el hospital y el drenaje quirúrgico en el estudio realizado por Rao y cols. recibieron antibióticos empíricos vía intravenosa antes de la operación y esto fue seguido después de la operación con antibióticos intravenosos y orales sobre la base de los informes cultivos y de sensibilidad. Una combinación de amoxicilina más ácido clavulánico y metronidazol se utilizó en el 70% de los casos; 64,52% en diabéticos y 72,50% en los pacientes no diabéticos. El régimen antibiótico empírico próximo que se usó fue la combinación de cefaperazona + sulbactam y metronidazol en el 7,50% de los individuos no diabéticos y, junto con la gentamicina, que se utilizó en 9,68% de los individuos diabéticos. Este cambio de antibiótico empírico se realizó debido a la historia anterior de los



pacientes de la administración de antibióticos. El uso de betalactámicos como antibióticos empíricos, a pesar del aparente aumento de la resistencia in vitro, sigue respondiendo a las infecciones. Sin embargo, también se ha recomendado metronidazol en el régimen. Los estudios realizados para identificar el tratamiento antibiótico empírico para infecciones odontogénicas han declarado el uso de amoxicilina con metronidazol como uno de los regímenes más eficaces (40). Pottumarthy y cols. estudiaron la sensibilidad de especies de *Streptococcus* a los antimicrobianos y encontró que la amoxicilina y ác. clavulánico exhibió buena potencia. La administración de amoxicilina con ácido clavulánico como antibiótico empírico en el estudio ha demostrado ser eficaz en la resolución de la infección y sólo 3 de los 31 diabéticos y 7 de 80 pacientes no diabéticos se demostraron ser resistentes a la amoxicilina. Esto sugiere que en la actualidad no hay necesidad de someter a los pacientes a otro régimen antibiótico. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico junto con metronidazol puede trabajar con eficacia tanto en los pacientes diabéticos y no diabéticos. (36, 40)

En el estudio realizado por Huang y cols. de las infecciones profundas de cuello en los pacientes con DM, *Klebsiella pneumoniae* ha sido aislado como el organismo infeccioso predominante en los pacientes diabéticos. (7)



En el estudio realizado por Rao y cols. se encontró que el microorganismo más común aislado es la especie *Streptococcus* en 16,13% de los diabéticos y los no diabéticos 26,25%. El segundo microorganismo más frecuente aislado en el grupo de diabéticos fue *Klebsiella pneumoniae* en 12,90% de los pacientes. (36)

El resultado de la mayoría de las infecciones que se presentaron fue similar cuando la diabetes se controló mediante la terapia de insulina valorada según el consejo médico. (36)

La gravedad de la infección por lo general depende del número de espacios, el sitio del espacio en cuestión, el estado tóxico del paciente, estado de salud general del paciente, la enfermedad sistémica asociada, y el momento que se presenta. El paciente con una mayor gravedad de la infección tiene que permanecer en el hospital más tiempo hasta que se produce una mejora en el estado tóxico del paciente y la infección ha desaparecido.

En el estudio que realizo por Dipesh y cols. se compararon la estancia en el hospital entre pacientes diabéticos y no diabéticos, se observa que no hay una diferencia altamente significativa. Los pacientes diabéticos habían sido hospitalizados de $9,51 \pm 8,16$ días, mientras que los pacientes no diabéticos fue $6,15 \pm 3,64$ días ($P = 0,0033$). La gran diferencia en la



estancia hospitalaria, a pesar del resultado similar al drenaje quirúrgico y la respuesta a los antibióticos, tanto de los grupos, se puede atribuir principalmente al protocolo de corrección de los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos antes del alta. (36)

La rápida resolución de la infección y mejora dramática en el estado general del paciente se ha observado cuando se realizan fundamentos básicos simples de antibióticos por vía intravenosa y el drenaje de la infección. También se ha informado que una mejor gestión de los individuos diabéticos llevará a un mejor pronóstico y sin ninguna diferencia entre los pacientes diabéticos y no diabéticos con una gravedad similar de infección. (41)



CONCLUSIONES

La DM tipo 2 es una enfermedad que se ha ido incrementando en los últimos años y la tendencia va en aumento de una manera muy significativa, afectando a la población mundial.

Por eso es importante que el Cirujano Dentista esté informado y capacitado para poder reconocer signos y síntomas de esta enfermedad en pacientes que no han sido diagnosticados, así como los factores de riesgo siendo los más importantes: antecedentes heredofamiliares de DM, sedentarismo y obesidad para canalizarlo a la estancia médica correspondiente, ayudar a concientizar al individuo y fomentar la cultura de prevenir.

También es importante en aquellos pacientes que ya han sido diagnosticados, reforzar de una forma positiva la información de los hábitos que se requieren para un mejor control de la enfermedad, pues la frecuencia en la población mexicana de pacientes que llegan a consulta con niveles altos de glucemia es alta.

En cavidad bucal, estos pacientes se caracterizan por padecer enfermedad periodontal, caries y mala cicatrización, aportando una vía de entrada a los microorganismos para desarrollar infecciones odontogénicas.



Se han descrito las alteraciones que presentan estos pacientes, aumentando la incidencia de infecciones odontogénicas por un sistema inmune deteriorado por los niveles altos de hiperglucemia, dislipidemia y otras complicaciones que se van sumando como los problemas vasculares para poder realizar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado los elementos y formas por las que se ve afectada la respuesta inmunológica, tanto la innata, adaptativa y humoral.

El estado inflamatorio sistémico y la concentración elevada de la glucosa disminuyen la capacidad de los neutrofilos de secretar proteasa.

Un estado de hiperglucemia hace que el retículo endoplásmico de los monocitos esté en un ambiente de estrés y sea susceptible a la apoptosis celular y sean hiporreactivos a ligandos de TLR esencial para activar la respuesta inmune adaptativa atenuando la actividad fagocítica.

La inflamación crónica por las citoquinas está mediada por los niveles de glucosa, lípidos y endotoxinas. Una baja ingesta en glucosa, ácidos grasos y disminución en el peso reduce la expresión de genes implicados en la activación de NF-kappa B, y mejora la sensibilidad a la insulina.

Un efecto de la hiperglucemia es la activación de la proteína quinasa c involucrada en las alteraciones vasculares, la activación de la PKC en



monocitos puede participar en su adhesión inicial a la vascularización y la diferenciación en macrófagos, estos datos sugieren que la señalización de la PKC puede ser en parte responsable de la activación de macrófagos, la unión y formación de células espumosas inducida en el estado hiperglucémico.

La insulina ejerce un efecto antiinflamatorio completo y rápido en la supresión de las concentraciones plasmáticas intranucleares de la adhesión del factor nuclear kappa B, por eso varios autores ponen en discusión que los pacientes diabeticos sean más propensos a desarrollar infecciones.

En los estudios in vivo, se ha logrado corroborar una mayor frecuencia y severidad de las infecciones odontogénicas en pacientes con DM tipo 2 que en los pacientes sanos.

Los espacios aponeuróticas más afectados en los pacientes con DM tipo 2 son: el espacio submandibular, espacio bucal, espacio maseterino y en algunos estudios el espacio parafaríngeo.

Las especies de microorganismos más comunes que fueron aislados son *Streptococcus* en un 16% y seguido por *Klebsiella pneumoniae* con un 12%.

El tratamiento antibiótico empírico para las infecciones odontogénicas con el régimen más eficaz es el uso de amoxicilina más ácido clavulánico y metronidazol a pesar del aumento de resistencia a los betalactámicos por parte de las bacterias.



El control de la glucemia y dislipidemia en los pacientes con DM tipo 2 disminuye la severidad de las infecciones odontogénicas y el tiempo del tratamiento es similar a los pacientes que no son diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J Larry Jameson, et. al. Harrison Principios de medicina interna. 17 edición. Editorial Mc Graw Hill. 2008
2. Je-Shin Chang, Kil-Hwa Yoo, [...], and Hee-Kyun Oh. Odontogenic infection involving the secondary fascial space in diabetic and non-diabetic patients: a clinical comparative study. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. Aug 2013; 39(4): 175–181.
3. Boletín epidemiológico Diabetes Mellitus tipo 2 primer trimestre 2013. Dirección general de epidemiología. Secretaria de salud.
4. Baiju R. Shah, MD and Janet E. Hux, MD, SM. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. Diabetes Care February 2003vol. 26 no. 2 510-513
5. L. M. A. J. Muller, K. J. Gorter, E. Hak, W. L. Goudzwaard, F. G. Schellevis, A. I. M. Hoepelman, and G. E. H. M. Rutten. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Infect Dis. (2005) 41 (3):281-288.



6. Awatif Y. Al-Maskari,¹ Masoud Y. Al-Maskari* and Salem Al-Sudairy. oral manifestations and complications of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. May 2011; 11(2): 179–186.
7. Huang TT, Tseng FY, Liu TC, Hsu CJ, Chen YS. Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:943–947.
8. Mainous AM, Díaz VA, Everett CJ: *Assesing risk for development of diabetes in young adults* Ann Fam Med 2007;5:425-9.
9. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, y col.: *Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age*. Horm Res 2006;65 (supl 3):137-143.
10. Rajan Saini, Sadeq Ali Al-Maweri, Deepti Saini, Noorliza Mastura Ismail, Abdul Rashid Ismail. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. Diabetes research and clinical practice Volume 89, issue 3, pages 320-326, September 2010.
11. Michiel E. Stegenga, Saskia N. van der Crabben, Regje M. E. Blümer, Marcel Levi, Joost C. M. Meijers, Mireille J. Serlie et. al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. Blood July 1, 2008 vol. 112 no. 1 82-89



12. Takuya Komura, Yoshio Sakai, Masao Honda, Toshinari Takamura, Kouji Matsushima and Shuichi Kaneko. CD14⁺ Monocytes Are Vulnerable and Functionally Impaired Under Endoplasmic Reticulum Stress in Patients With Type 2 Diabetes Diabetes March 2010 vol. 59 no. 3 634-643.
13. Mohan R. Dasu, Sridevi Devaraj, Ling Zhao, Daniel H. Hwang and Ishwarlal Jialal. High Glucose Induces Toll-Like Receptor Expression in Human Monocytes Mechanism of Activation. Diabetes November 2008 vol. 57 no. 11 3090-3098
14. Mohammad K. Mohammad, Michael Morran, Brandon Slotterbeck, Douglas W. Leaman, Yaping Sun, Hermann von Grafenstein, et. al. Dysregulated Toll-like receptor expression and signaling in bone marrow-derived macrophages at the onset of diabetes in the non-obese diabetic mouse. International Immunology, Volume 18, Issue 7, Pp. 1101-1113
15. S. J. Creely, P. G. McTernan, C. M. Kusminski, ff. M. Fisher, N. F. Da Silva, M. Khanolkar, et. al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism Published 1 March 2007 Vol. 292 no. E740-E747.



16. Mohan R. Dasu and Ishwarlal Jialal. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Jan 2011; 300(1): E145–E154.
17. M K Piya, P G McTernan¹ and S Kumar. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* January 1, 2013 216 T1-T15
18. Husam Ghanim, PHD, Priya Mohanty, MD, Rupali Deopurkar, MD, PHD, Ching Ling Sia, et. al. Acute Modulation of Toll-Like Receptors by Insulin. *Diabetes Care* September 2008 vol. 31 no. 9 1827-1831.
19. Katherine Esposito, MD, Francesco Nappo, MD, PhD, Raffaele Marfella, MD, PhD, Giovanni Giugliano, MD, Francesco Giugliano, Myriam Ciotola, et. al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. *Circulation.* 2002;106:2067-2072.
20. Ruge T, Lockton JA, Renstrom F, Lystig T, Sukonina V, Svensson MK, Eriksson JW. Acute hyperinsulinemia raises plasma interleukin-6 in both nondiabetic and type 2 diabetes mellitus subjects, and this effect is inversely associated with body mass index. *Metabolism* 2009 Jun;58(6):860-6. doi: 10.1016
21. Youssef-Elabd EM, McGee KC, Tripathi G, Aldaghri N, Abdalla MS, Sharada HM. Acute and chronic saturated fatty acid treatment as



a key instigator of the TLR-mediated inflammatory response in human adipose tissue, in vitro. j.jnutbio.2010.11.003. Epub 2011 Mar 16.

22. Clara Bouché, MD, Salwa W. Rizkalla, MD, PHD, Jing Luo, MD, PHD, Hubert Vidal, PHD, Annie Veronese, et. al. Five-Week, Low-Glycemic Index Diet Decreases Total Fat Mass and Improves Plasma Lipid Profile in Moderately Overweight Nondiabetic Men Diabetes Care May 2002 vol. 25 no. 5 822-828.

23. Francis Kim, Matilda Pham, Ian Luttrell, Douglas D. Bannerman, Joan Tupper. Toll-Like Receptor-4 Mediates Vascular Inflammation and Insulin Resistance in Diet-Induced Obesity. Circulation Research. 2007;100: 1589-1596

24. Joo Y. Lee, Kyung H. Sohn, Sang H. Rhee and Daniel Hwang. Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4. May 18, 2001 The Journal of Biological Chemistry, 276,16683-16689

25. S. J. Creely , P. G. McTernan , C. M. Kusminski , ff. M. Fisher , N. F. Da Silva , M. Khanolkar. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Endocrinology and Metabolism Published 1 March 2007 Vol. 292no. E740-E747.



26. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):85-97
27. Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease
I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Jun;286(6):G881-4.
28. Alison L Harte, Nancy F da Silva, Steven J Creely, Kirsty C McGee, Thomas Billyard, Elham M Youssef-Elabd, et. al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation* 2010, 7:15
29. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, Field A, Boutsiadis A, Harte A, et. al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract.* 2008 Jul;62(7):1124-9.
30. Pedro Geraldes, and George L King, La activación de la proteína quinasa C isoformas y su impacto en las complicaciones diabéticas. *Circ Res.* Apr 30, 2010; 106(8): 1319–1331.
31. Ceolotto G, Gallo A, Miola M, Sartori M, Trevisan R, Del Prato S, Semplicini A, Avogaro A. Protein kinase C activity is acutely regulated by plasma glucose concentration in human monocytes in vivo. *Diabetes.* 1999 Jun;48(6):1316-22.



32. Husam Ghanim, PHD, Kelly Korzeniewski, BSC, Chang Ling Sia, BSC, Sanaa Abuaysheh, BSC, Teekam Lohano, MD, Ajay Chaudhuri, Suppressive Effect of Insulin Infusion on Chemokines and Chemokine Receptors. *Diabetes Care* May 2010 vol. 33 no. 5 1103-1108
33. Husam Ghanim, PHD, Priya Mohanty, MD, Rupali Deopurkar, MD, PHD, Ching Ling Sia, BSC, Kelly Korzeniewski Acute Modulation of Toll-Like Receptors by Insulin. *Diabetes Care* September 2008 vol. 31 no. 9 1827-1831
34. Emmanuel L. Gautier, Claudia Jakubzick, Gwendalyn J. Randolph. Regulation of the Migration and Survival of Monocyte Subsets by Chemokine Receptors and Its Relevance to Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29: 1412-1418
35. Charo IF¹, Peters W. Chemokine receptor 2 (CCR2) in atherosclerosis, infectious diseases, and regulation of T-cell polarization. *Microcirculation*. 2003 Jun;10(3-4):259-64.
36. Dipesh D. Rao, MDS, Anilkumar Desai, MDS, R.D. Kulkarni, MD, K. Gopalkrishnan, MDS, FDSRCS, C. Bhasker Rao, MDS, FDSRCS: Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. Volume 110, Issue 4, October 2010, Pages e7–e12



37. Anthony J. Rega, DDS¹, Shahid R. Aziz, DMD, MD¹, Vincent B. Ziccardi, DDS, MD. Microbiology and Antibiotic Sensitivities of Head and Neck Space Infections of Odontogenic Origin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 64, Issue 9, September 2006, Pages 1377–1380.
38. Stoeckle M¹, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly.* 2008 Sep 6;138(35-36):512-9.
39. McManus LM¹, Bloodworth RC, Prihoda TJ, Blodgett JL, Pinckard RN. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia. *J Leukoc Biol.* 2001 Sep;70(3):395-404.
40. Youssef, W., D'Innocenzo, R., Mehra, P. Antibiotic therapy in the management of severe odontogenic infections: A comparison of two treatment regimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* Volume 106, Issue 4, Page 505
41. Galo Peralta, M Blanca Sánchez, M Pía Roiz, J Carlos Garrido, Ramón Teira and Fátima Mateos. Diabetes does not affect outcome in patients with *Enterobacteriaceae* bacteremia. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:94.