

Complicaciones sistémicas causadas por infecciones odontogénicas

Autor: C.D. Julio César Bermúdez Barajas

Asesor y colaborador de la Federación Mexicana de Diabetes, A.C.

Una infección odontogénica es aquella que tiene su origen en el propio diente o en los tejidos que lo rodean. Progresar a lo largo del periodonto y afecta al hueso alveolar; desde esta zona se disemina a través del hueso y del periostio hacia estructuras vecinas y alejadas. La importancia de estas infecciones radica en que pueden desencadenar otras infecciones que comprometan estructuras más alejadas por propagación y continuidad, como son: angina de Ludwig, fascitis necrotizante cervicofacial (Foto 1) y mediastinitis.



Foto 1. Fascitis necrotizante descendente de causa dentaria en paciente con patología sistémica previa de origen endocrino.

La propagación a distancia por vía hematogena o linfática puede tener como consecuencia complicaciones venosas y neurológicas, entre ellas la trombosis de seno cavernoso, absceso cerebral y meningitis. Los elementos que influyen en la progresión de la infección dependen de las condiciones del paciente y la virulencia del microorganismo. Entre las condiciones del paciente destacan

los factores sistémicos que puedan alterar su resistencia a la invasión y propagación bacteriana. Tales factores incluyen, entre otros, el síndrome de inmunodeficiencia y diabetes descontrolada.

Las infecciones odontogénicas y, sobre todo, sus complicaciones pueden producir trastornos sistémicos que afectan el estado general del paciente y comprometen su vida.¹ Se ha demostrado que la cavidad oral puede ser el sitio de origen para la diseminación de organismos patógenos a diversos sitios del cuerpo, especialmente en sujetos con tratamientos o enfermedades inmunosupresivas, tales como patologías malignas, diabetes, artritis reumatoide, terapias con corticosteroides y tratamientos inmunosupresores.

Respecto a las infecciones orales, especialmente la periodontitis marginal y periapical, éstas pueden ser un factor de riesgo para las enfermedades sistémicas. Dichas infecciones son principalmente anaerobias, con agentes Gram negativos. La cercanía anatómica de estas microfloras con el torrente sanguíneo puede facilitar la bacteriemia y la diseminación sistémica de la infección. Hoy en día existe un modelo de diseminación sistémica vinculado a la infección oral:

- **Infección metastásica.** Las infecciones orales y los procedimientos dentales pueden provocar bacterie-

mia transitoria. Los organismos que logran entrar al torrente sanguíneo y circular a través del cuerpo son eliminados comúnmente por el sistema reticuloendotelial en cuestión de minutos (bacteriemia transitoria), y como regla general no conducen a ningún otro síntoma clínico que vaya más allá de un simple aumento de la temperatura corporal. Sin embargo, si los microorganismos diseminados encuentran las condiciones favorables, se pueden instalar en un sitio determinado y, después de cierto tiempo de latencia, comenzar a multiplicarse.

- **Daño metastásico.** Algunas bacterias Gram negativas y Gram positivas tienen la capacidad de producir proteínas difusas o exotoxinas, las cuales incluyen enzimas citolíticas y toxinas diméricas con subunidades A y B. Las exotoxinas tienen acciones farmacológicas específicas y son consideradas el veneno más letal y poderoso que se conoce; son parte de la membrana externa liberada después de la muerte celular. La endotoxina es un lipopolisacárido (LPS) que, cuando es introducido al huésped, da lugar a una gran variedad de manifestaciones patológicas. Cantidades considerables de LPS son vertidas continuamente por los agentes Gram negativos periodontales durante su crecimiento *in vivo*.
- **Inflamación metastásica.** Los antígenos solubles pueden invadir el torrente sanguíneo, reaccionar con anticuerpos específicos circulantes y formar un com-



Foto 2. Mediastinitis de origen dental en paciente descompensado metabólicamente

plejo molecular. Estos inmunocomplejos pueden dar origen a una gran diversidad de reacciones agudas y crónicas en los sitios de depósito.²

Kurien y sus colaboradores observaron que en niños y adultos 52% de las causas de angina de Ludwig fue de origen dental y en 39% se detectó la presencia de enfermedades sistémicas predisponentes (Foto 2).³

Hasta aquí se ha demostrado el efecto negativo que tiene en este caso la diabetes mellitus no controlada sobre la predisposición del paciente a desarrollar infecciones en la cavidad oral. Ahora bien, en un sentido fisiopatológico inverso, trataremos de dilucidar cómo las infecciones odontogénicas, en especial la periodontitis, son capaces de alterar los niveles glucémicos, haciéndolos más difíciles de controlar, con lo cual se mantiene al paciente en un estado degenerativo sistémico como consecuencia de la hiperglucemia sostenida.

La periodontitis representa una infección crónica en la que los individuos afectados pudieran no percatarse de los síntomas en las etapas iniciales del desarrollo de esta enfermedad. Más aún, si los detectaran, la patología puede permanecer sin tratamiento durante años debido a que no causa grandes complicaciones como para que el paciente las considere importantes.

Cada vez hay más evidencia de que la relación entre este padecimiento y las condiciones sistémicas pudiera ser bidireccional. No sólo se trata de cómo las condiciones orgánicas afectan el estado bucal del paciente, sino de cómo el estado bucal del individuo puede exacerbar ciertas condiciones sistémicas, tales como: enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, desórdenes respiratorios, bajo peso en el nacimiento y osteoporosis.

Las hipótesis que giran en torno a esta investigación van conduciendo al descubrimiento del papel que juegan los mediadores inflamatorios producidos durante la enfermedad periodontal. De hecho, muchos estudios han demostrado que durante los episodios de periodontitis avanzada, los niveles de IL-1 y de TNF- α están lo suficientemente elevados en el líquido crevicular gingival (GCF) como para ser detectados sistémicamente en análisis biológicos de suero. Así, los pacientes con enfermedad periodontal avanzada son considerados sistémicamente comprometidos aun cuando no presenten síntomas clínicos evidentes de la patología.⁴ ▶

Tabla 1. Proteínas comúnmente glicosiladas durante los estados de hiperglucemia sostenida.

Proteínas	Función
Hemoglobina	Transporte de O ₂
Albúmina	Función osmótica y transporte
Membrana eritrocitaria	Deformidad eritrocitaria
Antitrombina III	Control de la coagulación
Fibrinógeno	Control de la coagulación
Fibrina	Control de la coagulación
LDL (Lipoproteína de baja densidad)	Transporte de colesterol
HDL (Lipoproteína de alta densidad)	Transporte reversa de colesterol
Colágeno	Estructura tisular
Membranas endoteliales	Integridad y pared vascular
Membrana glomerular	Filtración glomerular
Cápsula del cristalino	Enfoque de luz a la retina
Proteína del cristalino	Transparencia del cristalino
Mielina	Conducción del impulso eléctrico
Tubulina	Transporte axonal

Cabezas-Cerrato J, Vidal Vázquez P. Jornadas sobre glicosilación no enzimática en la diabetes mellitus. Madrid 26/5/1987.

Efecto de la hiperglucemia sobre el deterioro de los tejidos periodontales

La hiperglucemia, a largo plazo, tiene efectos tóxicos derivados del alto poder oxidante de la glucosa, lo cual se manifiesta en las alteraciones titulares e inmunitarias responsables de las principales complicaciones de la diabetes mellitus (DM). Cuando se encuentra en exceso, la glucosa circulante se une a ciertas proteínas a través del proceso de glicosilación no enzimática o reacción de Millard. En esta reacción, los grupos amino de los aminoácidos y los grupos carbonilo de la glucosa interactúan entre sí, añaden radicales libres de oxígeno y alteran estructuralmente a la proteína.

Dicha reacción afecta tanto a proteínas estructurales (principalmente al colágeno) como a proteínas circulantes (como la hemoglobina). Tales proteínas modificadas dan como resultado una serie de sustancias denominadas productos finales de la glicosilación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). Múltiples proteínas de diversos

sistemas del organismo sufren esta reacción y, en consecuencia, la función de estos sistemas se ve alterada o anulada (Tabla 1).

Además de la alteración funcional, se aumenta el estrés oxidativo a causa del acúmulo de estos AGE en los tejidos. Dentro de los tejidos, la molécula más afectada es la del colágeno. En presencia de altas concentraciones de glucosa, los residuos de lisina e hidrolisina de las cadenas de tropocolágeno son glicadas, generando cadenas inmaduras y estructuralmente anómalas. Este proceso ocurre a todos los niveles del tejido conectivo, pero con especial severidad en la membrana basal.

Los estudios más detallados sobre las alteraciones de la membrana basal se han realizado sobre los capilares vasculares y en los glomérulos renales, pero estas mismas reacciones se pueden aplicar a los vasos y membranas basales de otros compartimentos conectivos, como el compartimento periodontal. Algunos investigadores han observado un engrosamiento de la lámina basal de los tejidos periodontales en los pacientes diabéticos, en los que el grosor está

multiplicado por cuatro. Se cree que este engrosamiento se debe a los depósitos de sustancias fibrilares, que son derivados anómalos de la glicosilación no enzimática del colágeno, los cuales se acumulan en la lámina densa, alterándola estructuralmente y comprometiendo su función de anclaje y unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo. Además, dichas moléculas alteradas interactúan con el sistema inmunitario, desencadenando procesos de autoinmunidad, lo que también se traduce en estrés oxidativo. Esta alteración estructural de las proteínas y el aumento del estrés oxidativo ocasionan en los tejidos periodontales:

- **Microangiopatía gingival** debido a la afectación de los capilares, los cuales sufren un engrosamiento de su lámina basal por efecto de los AGE. Los capilares degeneran, dejando un tejido con escasa vascularización y susceptibilidad a las infecciones.
- **Degeneración de las cadenas de colágeno de los tejidos**, ya que la formación de cadenas anómalas del colágeno explica la elevada actividad de las colagenasas y elastasas del tejido gingival sin la intervención de ninguna flora patológica. Por el contrario, se encontró una mayor relación con el tiempo de evolución de la diabetes y con el grado de control glucémico.

Estas alteraciones estructurales también afectan al tejido óseo debido a una reducción en la actividad osteoblástica en sujetos con diabetes mellitus insulino dependiente, la cual fue demostrada por una disminución en los niveles séricos de osteocalcina.

Ya sea en el tejido conectivo (ligamento periodontal) o en el tejido óseo, se ha observado una marcada tendencia a la destrucción, ya que las moléculas anómalas derivadas de las glicosilaciones no enzimáticas sobreestiman al sistema inmunitario y favorecen la destrucción.⁵ Ciertos estudios han demostrado cambios vasculares en el periodonto de individuos con DM; dichos cambios se caracterizan por un engrosamiento en la membrana basal de los vasos capilares gingivales. Estas alteraciones impiden el transporte de oxígeno, la migración de polimorfonucleares (PMN) y la difusión de factores séricos como los anticuerpos.⁶

Así, la hiperglucemia origina la diferenciación de los macrófagos para que adquieran un fenotipo catabólico, causando daño tisular en lugar del anabólico, que sería el responsable de liberar factores de crecimiento como el

factor derivado de plaquetas y el factor de crecimiento fibroblástico, los cuales inducen la reorganización tisular.

Disfunción de los leucocitos polimorfonucleares como consecuencia de la glicosilación: infecciones

En los pacientes diabéticos se ha observado que la función de los PMN está disminuida, lo cual afecta a la quimiotaxis, la adherencia y la fagocitosis, de modo que altera la respuesta del huésped frente a la infección.³

Los AGE interactúan con células del sistema inflamatorio, especialmente los PMN, causando, además de su activación, la alteración de su funcionamiento. Los radicales de oxígeno de los AGE son reconocidos por los receptores de los PMN (RAGE) circulantes o presentes en los tejidos, de tal manera que se activan y pierden su capacidad de ser estimulados y reclutados hacia las zonas de lesión que producen un estímulo quimiotáctico.

Es típica la movilización de PMN en las membranas basales y la alteración funcional que incapacita a los PMN para responder frente a estímulos, incluso anula su capacidad de fagocitar. Al ser activados y bloqueados para fagocitar y reclutarse, los PMN disparan la liberación de radicales de oxígeno y de citoquinas proinflamatorias o mediadores tales como: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α y TNF- β .⁵⁻⁷

El resultado es un nivel elevado de mediadores inflamatorios, característico de la periodontitis asociada a la diabetes, en el cual se potencia la respuesta inflamatoria, aumentando la migración de PMN al foco inflamatorio, así como la liberación de TNF- α , la expresión de moléculas de adhesión tipo VCAM-1; también se provoca una hiperpermeabilidad de la matriz y una elevada actividad de colagenasas y elastasas que destruyen las estructuras modificadas por los AGE.

En resumen, los estados de hiperglucemia afectan estructural y funcionalmente a las proteínas, y estas moléculas alteradas bloquean la función de los PMN, con lo cual se incrementa el riesgo de infecciones. Al no haber una respuesta inmunitaria adecuada también se desencadenan estados inflamatorios y autoinmunes que exacerban la inflamación y la infección, que se caracteriza por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios que aumenta la destrucción de los tejidos de soporte del diente. ▶

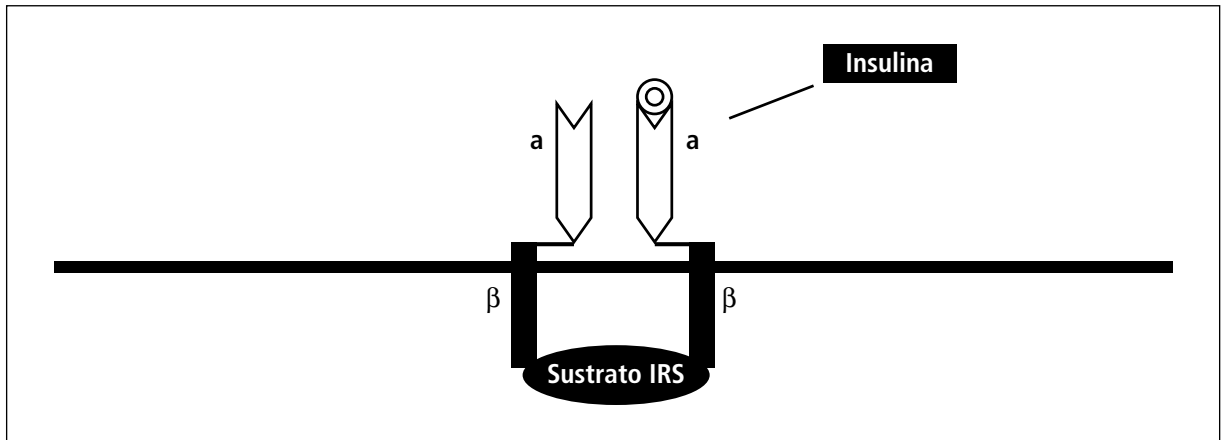


Figura 1. El complejo receptor *ISR-1* está compuesto por una estructura heterotetramérica $\alpha_2\beta_2$ que atraviesa la membrana, dos unidades α extracelulares y dos unidades β intracelulares que tienen una porción extracelular, otra que atraviesa la membrana y otra citosólica que tiene actividad tirosin-quinasa, regulada por la insulina.

Factores que alteran la absorción de los hidratos de carbono como consecuencia de las infecciones odontogénicas

La presencia de infecciones produce en los tejidos una resistencia periférica a la insulina independientemente del sitio de la lesión. Esto sucede tanto en individuos diabéticos como en aquellos que no padecen ningún trastorno en el metabolismo de los carbohidratos. También se sabe que dicha resistencia a la insulina en los tejidos puede persistir por un periodo prolongado, incluso después de haber eliminado el foco de infección.⁸

Ahora bien, se debe recordar que las infecciones odontogénicas generalmente se convierten en crónicas debido a que los pacientes se automedican o no se atienden una vez que el dolor o la molestia ha disminuido. Por ello, resulta importante recalcar la influencia que tienen dichas infecciones en el control metabólico, independientemente de las complicaciones sistémicas ya mencionadas que pudieran generar. Es conveniente subrayar que para que se lleve a cabo una apropiada absorción de la glucosa a nivel celular es necesario el trabajo individual o conjunto de: receptores celulares para la insulina, tirosin-quinasa y proteínas quinasa C, ya que éstos actúan como intermediarios de los efectos adecuados de la insulina (traslocación y activación de las proteínas transportadoras de la glucosa). En condiciones normales, la interacción de la insulina con

los receptores celulares específicos para esta hormona (IR) ocasiona una cascada de fosforilaciones de distintos sustratos (IRS) denominada actividad posreceptora. Dichas fosforilaciones tienen como objetivo poner en funcionamiento los mecanismos activos de transporte de glucosa al interior de la célula, así como de las rutas metabólicas encargadas de la gluconeogénesis.⁹

Dentro de los sustratos se encuentra el complejo receptor IRS-1, que consta de un receptor de insulina en sí. Pues bien, es en este complejo donde se ha observado una reducción de la actividad posreceptora durante los procesos inflamatorios e infecciosos (Figura 1).

La causa de esta alteración es la interacción de los mediadores inflamatorios con ciertos sustratos del complejo receptor IRS-1. El estudio Kanety sugiere que el $TNF-\alpha$ es el principal responsable de inducir resistencia a la insulina en los tejidos al suprimir la fosforilación del receptor para la insulina. Este mediador es liberado particularmente por los PMN durante la respuesta inflamatoria ante la infección. Otros estudios han identificado una reducción de 55-66% en la actividad de la tirosin-quinasa del IRS-1 y se ha concluido que tal disminución depende tanto de la concentración de $TNF-\alpha$ como de la duración de la infección.¹⁰

Mecanismo β -adrenérgico

El mecanismo β -adrenérgico es inducido por la adrenalina y el cortisol. Durante los procesos infecciosos se elevan las concentraciones de catecolaminas y cortisol,

las cuales son hormonas con una capacidad hiperglucemiante al estimular directamente la salida de glucógeno hepático, o bien, mediante el estímulo al páncreas para la producción de glucagón. Así, el glucagón secretado bloquea a los receptores de insulina debido a su acción antagónica, mientras que en el hígado se sigue fomentando la salida de glucógeno. En condiciones normales, estos mecanismos aseguran la captación de glucosa por parte de las células de defensa, las cuales no dependen sólo de la acción intermediaria de la insulina.

Por otra parte, las continuas elevaciones de IL-1 β , IL-6 y de TNF- α durante los estados de hiperglucemia tienen un efecto directo sobre el hígado, estimulan la salida de proteínas de fase aguda, producen la desregulación del metabolismo de los lípidos y generan un efecto negativo sobre las células beta del páncreas. De este modo, los procesos infecciosos e inflamatorios que se observan en la cavidad oral de los pacientes con diabetes no controlada pueden ser los corresponsables de la alteración del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, de la resistencia a la insulina y de las complicaciones a largo plazo.^{3, 11-14}


Beneficios sobre el control metabólico por el tratamiento odontológico adecuado

Se han llevado a cabo diversos estudios serios alrededor del mundo en los cuales se ha comprobado que el tratamiento y control de las infecciones periodontales y odontogénicas tienen un efecto positivo sobre el control metabólico del paciente diabético; esto se debe a que se reduce la resistencia periférica a la insulina causada por la excesiva producción de mediadores inflamatorios durante las infecciones crónicas.

Tales estudios han demostrado un descenso significativo de los niveles de HbA1c después de la terapia periodontal, y los resultados mejoran en el momento que la terapia mecánica periodontal se complementa con un antimicrobiano local durante el tratamiento y uno parenteral después del tratamiento.

Está probado que las tetraciclinas y sus derivados químicos modificados además de tener un efecto antimicrobiano poseen una acción moduladora, ya que inhiben los procesos colagenolíticos e incrementan la síntesis y secreción de proteínas. Parece ser que ciertos antimicrobianos

son efectivos para inhibir la degradación del colágeno y disminuir los niveles de glicación de las proteínas en los pacientes diabéticos tipo 2. La importancia de este suceso radica en que el tratamiento odontológico adecuado de las infecciones es más efectivo para la salud sistémica del paciente si es acompañado de antimicrobianos específicos para las cepas a combatir.^{3, 10, 12, 13, 15, 16}

Por otra parte, al eliminar los focos de infección se fomenta una mejor absorción de la glucosa por parte de las células, con lo cual se reducen significativamente las complicaciones a largo plazo causadas por la hiperglucemia sostenida. Debido a la disminución de la resistencia a la insulina, los requerimientos diarios de insulina decrecen considerablemente después del control y tratamiento de las infecciones odontogénicas. 

Referencias bibliográficas

1. Del Toro R, Alderete MG, Cruz A, Ramirez VM, Mendoza P, Castellanos JL, Bracamontes C. Manifestaciones orales en pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos. Artículo de investigación. *Investigación en salud*. Vol. VI, Núm. 3, diciembre 2004, p. 165-169.
2. Secretaría de Salud. *Manual para la atención odontológica en el paciente con diabetes*. Programa de Salud Bucal. México, D.F., 2003.
3. Kurien M, Mathew J, Job A, Zacharia N. Ludwig's angina. *Clin Otolaryngol*. 1997; 22:236.
4. Navarro S. Relación bidireccional entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. *Periodontol Implantol*. Vol. 14, año 2002, Núm. 1.
5. Amaro S, Sanz A. Diabetes y periodontitis: patogenia de una relación bidireccional. *Periodoncia 2002*; 12 (Núm 3), Fasc. 6:201-2012.
6. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodean HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981; 52: 410-415.
7. Grossi S. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol*. New York. Vol. 6, año 2001, Núm. 1.
8. Jiménez Y, Bagán JV, Murillo J, Poveda R. Infecciones odontogénicas. Complicaciones. Manifestaciones sistémicas. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal*. 2004; 9 Suppl: S139-147.
9. Xiaojing L, Kristin K, et al. Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology review*. Vol. 13, año 2000, Núm. 4.
10. Academy Report, Position Paper. Diabetes and periodontal Diseases. *J. of Periodontology*. Vol. 71, año 2000, Núm. 4.
11. Solskone AW, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* Vol. 6, Núm. 1, diciembre 2001.
12. Amar S, Xiaoshe H. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *www.medsimonit.com* Vol. 9:2003, Núm.12.
13. Lonroth P. Regulation of insulin action at the cellular level. *J Inter Med* 1991; 73 (suppl).
14. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (ISR-1). Possible mechanism of suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of ISR-1. *J of Biol Chem* 1995;270:23780-23784.
15. Academy report. Periodontal diseases in children and adolescents. *J Periodontol*. Vol. 74: 2003, Núm. 11.
16. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 306-310.