

Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical

María Andrea Quezada García ¹, Ana María Palma Eyzaguirre²

Resumen

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que ha ido en aumento en las últimas décadas, por lo que cada vez es más probable que los odontólogos veamos pacientes con esta enfermedad. Múltiples estudios han evaluado la relación entre diabetes mellitus y patologías orales, ya que la diabetes produce un estado proinflamatorio permanente que altera la cicatrización y la respuesta del hospederero frente a las bacterias. Por otro lado, la periodontitis apical, una de las patologías orales de mayor prevalencia en Chile, produce citoquinas que van a llegar al torrente sanguíneo, aumentando la inflamación y empeorando el control metabólico de esta enfermedad. El objetivo de esta revisión narrativa es entender los mecanismos por los que ocurre esta interacción y sus consideraciones terapéuticas.

Palabras clave: diabetes mellitus, hemoglobina glicosilada, endodoncia, tejidos periapicales, periodontitis apical, reacción inflamatoria.

Abstract

Diabetes Mellitus is a chronic disease and is most directly correlated with hyperglycemia. This illness has grown within the last decades and more patients are being found with the disease. Various researchers have conducted studies investigating the influence diabetes has in oral health. First and foremost, diabetes produces a permanent pro-inflammatory state, which both stagnates healing and inhibits responses against bacteria. On the other hand, Apical Periodontitis produces cytokines that enter into the circulatory system. Cytokines increase inflammation and produce poor metabolic control; the diabetes ultimately become worse. In light of this issue, the purpose of this review is to more clearly understand the mechanisms that are involved in this interaction, as well as consider various therapeutic options.

Keywords: *mellitus diabetes, glycosylated hemoglobin, endodontics, periapical tissues, apical periodontitis, inflammatory reaction*

Fecha de envío: 23 de diciembre de 2017 - Fecha de aceptación: 14 de noviembre de 2018

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM), es un grupo de desórdenes clínicos, genéticamente heterogéneos, que afectan el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, donde la hiperglicemia es la principal característica (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003).

Según su etiología se clasifican en dos tipos:

DM tipo 1: conocida también como insulino dependiente, la cual se debe a una deficiencia en la cantidad de secreción de insulina, provocada por una reacción autoinmune, viral o tóxica (Marotta *et al.*, 2012) que destruye las células β pancreáticas, inhibiendo la secreción de insulina (Iwama *et al.*, 2006).

DM tipo 2: es la más común, y se desarrolla una resistencia a la insulina por parte de los tejidos, hepático y muscular (Mealey *et al.*, 2006), mostrando intolerancia a la glucosa o disfunción de las células β (Lima *et al.*, 2013). Ésta última se ha visto que puede presentar hiperglicemia e hiperinsulinemia (Lecka-Czerwik, 2010) provocadas por una falla en el metabolismo de la glucosa en la sangre (Segura-Egea *et al.*, 2012).

La prevalencia mundial de diabetes mellitus se ha incrementado rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, urbanización, y los cambios asociados al estilo de vida, donde la DM tipo 2 representa el 90% de los casos (Zimmet *et al.*, 2001). En Chile, el 9,5% de la población presenta DM, ubicándonos como el país con mayor prevalencia en Sudamérica (Aschner *et al.*, 2014).

(1) Facultad de Odontología, Universidad de los Andes.

(2) Escuela de Odontología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autora de correspondencia: maquezad@uc.cl



Dentro de las complicaciones de esta enfermedad, relacionadas con la cavidad oral, podemos observar una mayor dificultad en la reparación de tejidos (Garber *et al.*, 2009), compromiso de la respuesta inmune, xerostomía, aumento de la incidencia y severidad de caries, candidiasis, enfermedad periodontal, y síndrome de boca urente. (Segura-Egea *et al.*, 2005).

Por otro lado, la periodontitis apical (PA), es la secuela primaria de la caries dental, provocada por la infección de la pulpa, que finalmente termina en una necrosis, donde los irritantes poli-microbianos producen inflamación y destrucción de los tejidos periapicales, estableciéndose una infección crónica en los huesos maxilares (Figura 1), para lo cual es necesario realizar el tratamiento endodóntico de la pieza dentaria, removiendo completamente el tejido pulpar presente en el Sistema de Canales Radiculares (SCR) (Segura-Egea *et al.*, 2005; Saoud *et al.*, 2016).

Teniendo en consideración el gran número de diabéticos en nuestro país, y los numerosos estudios, tanto clínicos como experimentales, que establecen una mayor prevalencia de lesiones periapicales en pacientes diabéticos mal controlados (Lima *et al.*, 2013), se propuso como objetivo de esta revisión narrativa, evaluar la relación entre ambas patologías y destacar los aspectos terapéuticos relevantes a la hora de realizar tratamientos dentales en estos pacientes.

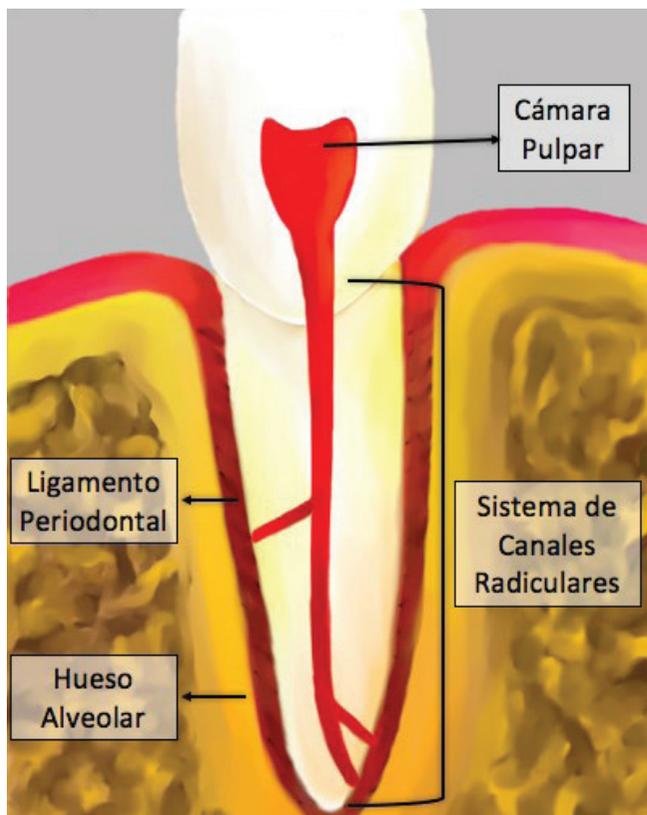


Figura 1: Esquema de tejidos periapicales.

Influencia de la diabetes en los tejidos pulpares y periapicales

Se sabe que la DM afecta múltiples funciones del sistema inmunológico (Fig. 2). Por una parte, los pacientes con diabetes tienen un mayor número de depósitos ateromatosos, los cuales se acumulan en el lumen de los vasos sanguíneos, especialmente los capilares. La membrana basal de los vasos sanguíneos se adelgaza, debido a la formación de productos finales avanzados de glicosilación (AGEs), generando una alteración en la respuesta de los leucocitos, menor capacidad defensiva de los polimorfonucleares (PMN), y una falla en el transporte de los componentes celulares y humorales del sistema inmune (Bender & Bender, 2003). Los desórdenes circulatorios se deben en gran parte al aumento de los AGEs, los cuales se encuentran involucrados en el desarrollo de la microangiopatía diabética, generada por una disfunción endotelial, lo que disminuye la irrigación de las áreas dañadas, que sumado a la menor difusión de oxígeno desde las paredes de los capilares, junto a la menor efectividad en el transporte de oxígeno de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), resulta en una menor resistencia frente a infecciones bacterianas, especialmente anaeróbicas. (Bender *et al.*, 2003; Garber *et al.*, 2009; Leite *et al.*, 2008) (Tabla 1). Es por esto, que la hiperglicemia afecta directamente al tejido pulpar, ya que al tener una circulación colateral deficiente, aumenta el riesgo de desarrollar una necrosis pulpar (Lima *et al.*, 2013), lo que se correlaciona con una mayor prevalencia de PA en pacientes diabéticos (Segura-Egea *et al.*, 2005; López-López *et al.*, 2011; Marotta *et al.*, 2012; Sánchez-Domínguez *et al.*, 2015).

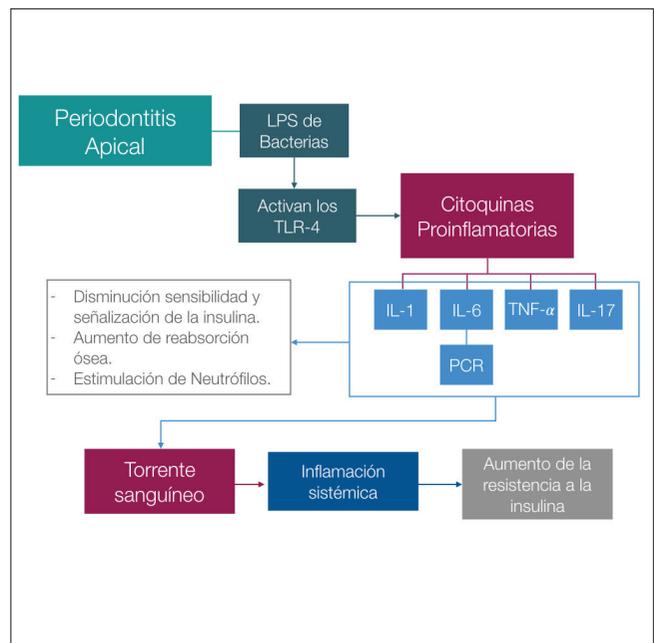


Figura 2: Influencia de la DM en la PA.

Tabla 1: Estudios retrospectivos sobre la relación de la DM con la prevalencia de la PA.

Autores	Año	Tamaño muestral	Resultados	Observaciones
Britto <i>et al.</i> ,	2003	30 Pacientes diabéticos y 23 grupo control	Hombres con DM 2 tendían a tener mayor prevalencia de lesiones apicales residuales después del tratamiento endodóntico.	Excluyeron dientes con restauraciones coronarias ausentes o defectuosas. La mayor prevalencia en hombres puede deberse a un menor cuidado en cuanto a su control glicémico.
Segura-Egea <i>et al.</i> ,	2005	32 Pacientes Diabéticos y 38 grupo control	Prevalencia de PA en diabéticos es significativamente mayor que en el grupo control, sin embargo no encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño de la lesión.	Pacientes con buen control glicémico.
López-López <i>et al.</i> ,	2011	50 pacientes diabéticos bien controlados y 50 pacientes sanos para el grupo control	Prevalencia significativamente mayor de PA en pacientes diabéticos v/s grupo control. Los diabéticos tienen mayor prevalencia de DET.	
Marotta <i>et al.</i> ,	2012	30 pacientes con DM 2 y 60 pacientes sanos como control.	Prevalencia de PA en diabéticos es significativamente mayor que en no diabéticos en dientes no tratados. Además, encontraron un mayor número de DET con PA en diabéticos, sin embargo la diferencia no fue significativa.	El estudio tiene ciertas limitaciones, como bajo tamaño muestral y no toma en consideración tiempo de evolución de la DM, ni detalla el control glicémico de los pacientes
Sánchez-Domínguez <i>et al.</i> ,	2015	83 pacientes diabéticos dividido en 2 grupos: buen control glicémico y mal control glicémico.	Mayor prevalencia de PA en pacientes con mal control glicémico (asociación estadísticamente significativa)	No encontraron relación entre la persistencia de la PA y el control glicémico

Por otra parte, se ha observado que los pacientes diabéticos presentan alteraciones en la respuesta del sistema inmune, como alteraciones en la producción de citoquinas, disminución de la capacidad de adherencia de los leucocitos, de la quimiotaxis y fagocitosis, e incluso, un aumento de la adherencia bacteriana (Fouad *et al.*, 2002). Se destaca la alteración de la Interleuquina-17 (IL-17), la cual es una citoquina que produce una respuesta inflamatoria, caracterizada por la presencia de neutrófilos, los cuales además de tener un rol primordial en la respuesta inflamatoria, son los principales causantes de la destrucción de tejido (Bian *et al.*, 2012), por lo que al verse estimulada la producción de neutrófilos por la IL-17, las lesiones crónicas locales, como la PA, y sistémicas, como la DM, se ven exacerbadas en presencia de condiciones inflamatorias (Cintra *et al.*, 2014).

Como se destaca anteriormente, la IL-17 es un importante regulador de la respuesta inmune, a través de la granulopoesis y el tráfico de neutrófilos, ya que promueve la liberación del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos (G-CSF) (Bian *et al.*, 2012). Se ha visto que la DM aumenta los niveles de neutrófilos, los que se correlacionan con un aumento de los niveles de IL-17, resultando en lesiones resorptivas de mayor tamaño (Cintra *et al.*, 2014). Además, se ha visto

que la IL-17 está involucrada tanto durante la etapa resorptiva, como en la fase crónica de las lesiones periapicales, por lo que se cree que su presencia, podría ser un factor importante en la iniciación y desarrollo de éstas. (Henriques *et al.*, 2011).

Por otro lado, en condiciones hiperglicémicas, se forman de manera acelerada los AGEs, debido a la reacción de las proteínas con la glucosa circulante. Los neutrófilos poseen un receptor de AGEs (RAGE), el cual al interactuar con los AGEs aumenta la inducción de citoquinas, la proliferación de fibroblastos defectuosos, y la quimiotaxis de células inflamatorias, además de producir un aumento del estrés oxidativo, ya que los AGEs estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e intermediarios de nitrógeno (Bansal *et al.*, 2012) the mediators and mechanism that provoke OS in diabetes is not fully understood, and it is possible that accumulation of advanced glycation end products (AGEs). Esto conlleva, principalmente, dos consecuencias, en primer lugar el aumento de ROS estimula las Metaloproteinasas de Matriz (MMP), las cuales generan proteólisis de algunos de los componentes de la membrana basal y de la matriz extracelular, tales como colágeno, fibrina, laminina y proteoglicanos, tanto del tejido conectivo como de la pulpa dental (Leite *et al.*, 2008). Las MMP exacerbaban la inflamación

en los pacientes diabéticos, produciendo alteraciones sistémicas tanto en los neutrófilos, como en los macrófagos. (Cintra *et al.*, 2014). Por otra parte, el aumento de estrés oxidativo, compromete las funciones de la pulpa dental, ya que se ha visto que niveles excesivos de radicales libres, no sólo producen daños a las proteínas celulares, membranas lipídicas y ácidos nucleicos, sino que incluso, pueden llevar a la muerte celular, lo cual está relacionado con las complicaciones tardías de la diabetes (Leite *et al.*, 2010).

Además, la hiperglicemia inhibe la función de los macrófagos presentes en los tejidos, alterando la quimiotaxis, fagocitosis y su capacidad bactericida, por lo que los pacientes diabéticos tienen menor resistencia a las infecciones bacterianas. Este estado proinflamatorio, genera un ambiente desfavorable para la angiogénesis, proliferación celular, cicatrización pulpar y periapical, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad tanto a la infección como a la inflamación (Garber *et al.*, 2009; Lima *et al.*, 2013; Cintra *et al.*, 2014). Estos cambios, producen un aumento de la infiltración de los neutrófilos, una reacción inflamatoria exagerada a nivel sistémico, provocando un mayor daño en el paciente, a la hora de enfrentarse a una nueva infección viral o bacteriana (Cintra *et al.*, 2014).

Se ha visto que altos niveles de glucosa de la sangre en áreas dañadas, promueven la proliferación bacteriana y muerte de leucocitos. Al comparar la cantidad de bacterias anaerobias gram negativas al interior de los canales radiculares de ratas diabéticas con una dieta alta en azúcares v/s ratas sanas, se ha observado un mayor número de cepas en ratas con DM 2. Esto demuestra que el estado metabólico producido en ratas con DM 2, junto a la disminución de la quimiotaxis de PMN, las alteraciones en la circulación y en el sistema inmune, se traduce en una menor capacidad defensiva contra las bacterias. En humanos se ha observado, que los pacientes diabéticos tienen una mayor prevalencia y tamaño de Lesiones Periapicales (LP) que los no diabéticos, y además, que desarrollan infecciones orales de mayor severidad. (Bender *et al.*, 2003; Segura-Egea *et al.*, 2005; Iwama *et al.*, 2006; Marotta *et al.*, 2012; Lima *et al.*, 2013; Sánchez-Domínguez *et al.*, 2015) resulting in wound healing difficulties and systemic and oral manifestations, which have a direct effect on dental pulp integrity. Experimental and clinical studies have demonstrated a higher prevalence of periapical lesions in patients with uncontrolled diabetes. The influence of DM on periapical bone resorption and its impact on dental intervention of such patients are reviewed, and its aetiology and pathogenesis are analysed at molecular level. Pulpas from patients with diabetes have the tendency to present limited dental collateral circulation, impaired immune response, increased risk of acquiring pulp infection (especially anaerobic ones). También, se ha observado que los pacientes con DM 2 tienen un número significativamente mayor de DET, que los no diabéticos (López-López *et al.*, 2011).

En cuanto a la cicatrización, los pacientes diabéticos de larga data tienen una mayor prevalencia de PA en Dientes Endodóticamente Tratados (DTE). Por esta razón, es importante tener un buen control de la DM para que las LP reparen, ya que pacientes con glicemias altas tienen una tasa de reparación más lenta, e infiltrados inflamatorios más severos, que pacientes normoglicémicos. En pacientes con DM las LP suelen ser de mayor tamaño debido los osteoclastos maduros, ya que tienen una mayor actividad en condiciones hiperglicémicas. Si la DM no se controla debidamente, las LP podrían seguir aumentando de tamaño, aun cuando se haya realizado el tratamiento endodóntico (Fouad, 2003; Lima *et al.*, 2013; Cintra *et al.*, 2014). Además, los pacientes que tienen un pobre control de la insulina, presentan fallas en la cicatrización y en la formación de tejido óseo, luego de la reabsorción (Lima *et al.*, 2013).

Por otra parte, la diabetes ha sido asociada a alteraciones en el metabolismo óseo, puesto que la hiperglicemia reduce la liberación moléculas que inhiben la reabsorción ósea como de IL-4, IL-10 y osteoprotegerina (OPG). A su vez, la reabsorción ósea es estimulada con la liberación de IL-1 β , TNF α , y el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANK-L) e IL-6, que son liberados durante la hiperglicemia. Estos factores contribuyen a una alteración en la remodelación ósea bajo condiciones infecciosas, lo que explica la mayor reabsorción ósea inflamatoria presente en pacientes con DM 2, tanto en DET como no tratados (Lima *et al.*, 2013). Además, se ve inhibida la osteoclastogénesis, debido a la privación de la señalización mediada por RANK-L por parte de los osteoblastos, y por la acción antioxidante que ejerce la hiperglicemia en los osteoclastos, ya que suprime la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), alterando su diferenciación (Wittrant *et al.*, 2008).

También, en condiciones hiperglicémicas, disminuye la actividad, proliferación y maduración de los osteoblastos, con la consecuente inhibición de la aposición de calcio y alteración de la secreción de la matriz ósea, lo que sumado al efecto en los osteoclastos, genera una alteración en el recambio óseo y en la microarquitectura del tejido óseo, traduciéndose en un tejido de menor calidad y densidad (Wittrant *et al.*, 2008; Zhen *et al.*, 2010; Lima *et al.*, 2013), además, como resultado de la disminución en la formación de tejido óseo, y aumento en la reabsorción, los pacientes diabéticos no controlados, pueden tener hipercalciuria, pérdida ósea y osteopenia (Lima *et al.*, 2013). Sin embargo, se ha observado, que el uso de la metformina es capaz de estimular la formación de hueso, ya que estimula la expresión de distintos genes asociados a la osteogénesis, lo que se traduce en la inducción de la diferenciación y mineralización de los osteoblastos, además de disminuir la apoptosis y formación de especies reactivas de oxígeno (Zhen *et al.*, 2010). Las alteraciones que se producen en la diabetes mellitus y su relevancia en la enfermedad pulpar se resumen en la Figura 3.

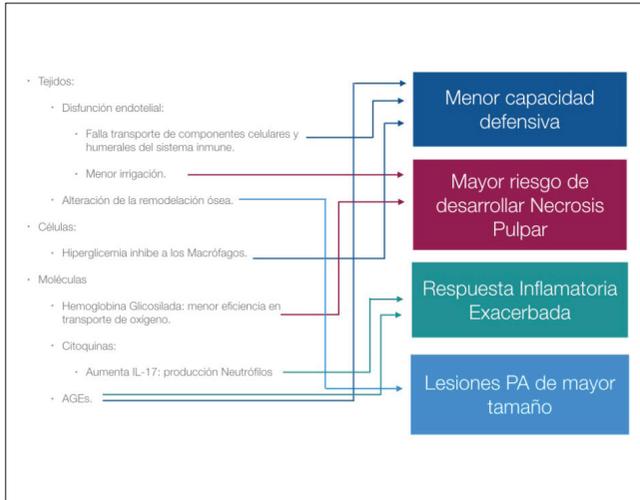


Figura 3: Alteraciones de la DM y su relevancia en la enfermedad pulpar.

Influencia de la PA en la diabetes

Distintos estudios han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infecciones orales y el aumento de los niveles de HbA1c, incluso en pacientes normoglicémicos (Cintra et al., 2014) (Fig. 4). Se piensa que las inflamaciones locales, como la PA, promueven un aumento de la glicemia en los pacientes diabéticos, debido a su asociación con el aumento de la inflamación a nivel sistémico, ya que disminuyen la sensibilidad a la insulina, empeorando el control glicémico (Aminoshariae et al., 2017). Tratar dichas infecciones, mejora el tratamiento de la diabetes, y por consecuencia, disminuye la dosis de insulina necesaria (Segura-Egea et al., 2012; Gomes et al., 2013; Lima et al., 2013; Wieser et al., 2013; Cintra et al., 2014). Esto se explicaría, debido a que la PA activa el sistema inmune innato, y con ello la cascada inflamatoria, ya que los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gram negativas, interactúan con los receptores Toll-like 4 (TLR 4) de los macrófagos y neutrófilos, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), IFN- γ , péptido macrófago quimiotáctico-1 (MCP-1), asociado a un mayor reclutamiento de células al sitio de la inflamación, y PGE2, las cuales serían liberadas al torrente sanguíneo, donde interactuarían con los ácidos grasos libres y AGEs, característicos de la DM 2, induciendo o perpetuando un elevado estatus inflamatorio crónico sistémico, lo cual aumentaría la resistencia a la insulina, empeorando el control glicémico en diabéticos (Henriques et al., 2011; Segura-Egea et al., 2012; Gomes et al., 2013; Segura-Egea et al., 2015).

La proximidad anatómica de las infecciones dentales con el torrente sanguíneo puede resultar en una bacteremia. En el caso

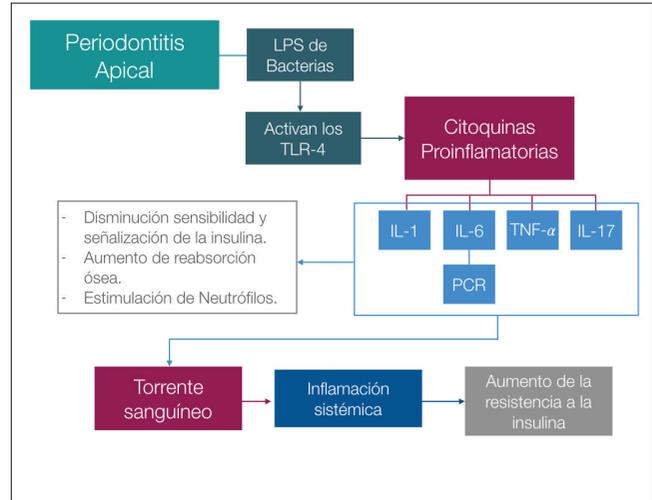


Figura 4: Influencia de la PA en el control glicémico.

de las PA, no existe una barrera epitelial entre el canal infectado y la lesión granulomatosa altamente vascularizada que rodea el ápice radicular, por lo que los productos bacterianos, como los mediadores inflamatorios, y los complejos inmunes se diseminan fácilmente, pudiendo producir o perpetuar los efectos sistémicos adversos. Altas concentraciones de proteína C reactiva (PCR), serum amiloide A, TNF- α e IL-6, están relacionados con un aumento del riesgo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, ya que dificultan la entrada de glucosa a las células (Gomes et al., 2013).

Por otro lado, la IL-1 β , induce resistencia a la insulina en adipocitos, por lo que la neutralización de la familia de IL1, mejora el control glicémico, ya que recupera la apoptosis de las células β pancreáticas, aumenta su proliferación y aumenta su sensibilidad frente a la insulina (Wieser et al., 2013).

En tercer lugar, está la IL-6, la cual es una citoquina que se encuentra en una alta concentración en las lesiones periapicales, sobre todo en la periodontitis apical sintomática y en las lesiones de mayor tamaño. Tiene un efecto proinflamatorio, tanto a nivel local como sistémico, incluyendo el aumento de la producción de proteínas de fase aguda, siendo estimulada por IL-1 y TNF- α , en las etapas tempranas de la inflamación, donde tiene efectos sinérgicos en cuanto al reclutamiento de PMN y monocitos, avanzando a la etapa crónica de la inflamación, induciendo la activación y producción de las metaloproteinasas de matriz (MMP), estimulando la osteoclastogénesis y reabsorción ósea (Garrido et al., 2015; Mbalaviele et al., 2017). Distintos estudios sugieren que la neutralización de esta citoquina, podría mejorar la glicemia, sin embargo, la evidencia aún no es concluyente (Wieser et al., 2013).

Los antígenos y mediadores inmunoinflamatorios presentes en las lesiones periapicales, se pueden filtrar desde los tejidos inflamados altamente vascularizados, generando una respuesta sistémica, como la IL-6, que estimula la hematopoyesis, crecimiento, diferenciación y función de linfocitos T y B, y la reacción de fase aguda, lo cual sugiere una comunicación cruzada con la inflamación sistémica a través del eje IL-6/PCR (Cintra et al., 2014; Garrido et al., 2015).

La Proteína C-Reactiva (PCR), es producida en respuesta a la IL-6, es la proteína cardinal presente en las respuestas de fase aguda, a pesar de que su principal productor es el hígado, se ha reportado su producción extrahepática. Tiene una potente actividad proinflamatoria, por lo que si se presenta, puede tener un rol importante en la destrucción de los tejidos periapicales, e incluso puede llegar a tener consecuencias sistémicas, como un aumento en la resistencia de la insulina (Wieser et al., 2013; Garrido et al., 2015). La PCR se encuentra de manera constitutiva en el periodonto sano, lo que corresponde a todos los tejidos que rodean al diente, encía, ligamento periodontal y hueso alveolar. A nivel sistémico, potencia la inflamación, el estrés oxidativo, y un estado procoagulante, por lo que altas concentraciones de PCR e IL-6, se han correlacionado con pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico (Garg et al., 2003; Garrido et al., 2015).

Otra citoquina que se encuentra aumentada en infecciones orales es la IL-17, la cual se ha visto que en ratas diabéticas, con enfermedad periodontal y periodontitis apical, pueden aumentar la respuesta inmune innata a través de la estimulación de neutrófilos, por lo que el número de neutrófilos era significativamente mayor en las ratas diabéticas que en el grupo normoglicémico, demostrando que una lesión endodóntica, es capaz de potenciar el sistema inflamatorio, sobre todo, cuando se encuentra asociada a la enfermedad periodontal (Cintra et al., 2014).

Se ha observado que las lesiones resorptivas, además de ser un reservorio de marcadores inflamatorios, también alojan anticuerpos como IgA e IgG. Al evaluar los niveles sistémicos de IgA, IgG e IgM de pacientes con PA, se ha encontrado que tienen niveles significativamente mayores que el grupo control, demostrando la influencia que tienen las infecciones locales crónicas a nivel sistémico. (Gomes et al., 2013).

En resumen, la PA al elevar los niveles sistémicos de algunas citoquinas, como la PCR, IL-1, IL-6, entre otras, podría alterar la secreción de insulina y su sensibilidad (Sasaki et al., 2016).

DM y aspectos relevantes en la terapia endodóntica

En primer lugar, debemos evaluar el control glicémico del paciente, ya que en diabéticos mal controlados, los cuales son diabéticos que presentan un valor de HbA1c mayor a 6,5% (Gionfriddo et al., 2014), lo primero es derivar al médico tratante quien debe autorizar el procedimiento odontológico a través de un pase médico. En casos de urgencias odontológicas, en presencia de infecciones orales y cirugía dentoalveolar se deben utilizar antibióticos, para disminuir al mínimo el riesgo de infecciones post-operatorias, debido al retraso de la cicatrización de los tejidos de estos pacientes (Lima et al., 2013). El uso de corticoides está contraindicado, ya que aumentan los niveles de insulina circulante (Bender et al., 2003). Por otro lado, para los pacientes diabéticos controlados, que no presentan alteraciones sistémicas, el tratamiento debe ser el mismo que para los pacientes que no presentan esta enfermedad, y los antibióticos deben sólo ser recetados, en casos de alto riesgo, como en infecciones orales agudas, ya que se ha visto, que en pacientes con buen control glicémico, las lesiones periapicales cicatrizan con igual rapidez que en pacientes no diabéticos (Bender et al., 2003; Lima et al., 2013).

En cuanto al pronóstico, se ha establecido que los pacientes diabéticos son más susceptibles a desarrollar infecciones endodónticas severas. Incluso, los pacientes insulino dependientes presentan una mayor incidencia de lesiones dolorosas, situaciones que pueden atribuirse a las alteraciones del sistema inmune, como una menor adherencia de los leucocitos, quimiotaxis y fagocitosis, viéndose reducida la capacidad de cicatrización (Fouad, 2003; Segura-Egea et al., 2005; Chandra, 2009; López-López et al., 2011; Lima et al., 2013; Vivekananda Pai et al., 2014). En los pacientes con diabetes, la tasa de éxito del tratamiento endodóntico, se ve afectada por la presencia de una lesión periapical preoperatoria, y por una mayor incidencia de enfermedad periodontal en DET, por lo que el éxito del retratamiento es aún menor que en pacientes no diabéticos (Fouad et al., 2003; Sasaki et al., 2016).

Si bien, en un estudio de pacientes con diabetes bien controlada, no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la presencia de PA en DET, en comparación con los no diabéticos (López-López et al., 2011), en una revisión sistemática, se llegó a la conclusión de que existe una asociación estadísticamente significativa, en cuanto a la prevalencia de lesiones periapicales en DET en pacientes diabéticos (Segura-Egea et al., 2016). Además, en pacientes con pobre control glicémico, las lesiones periapicales pueden seguir progresando, incluso después de realizar el tratamiento endodóntico (Bender et al., 2003) (Tabla 2).

Tabla 2: Estudios In vitro del efecto de la DM en los tejidos pulpares y periapicales.

Autores	Año	Tamaño muestral	Resultados	Observaciones
Iwama <i>et al.</i> ,	2003	20 ratas normales (Wistar rats) divididas en grupo A y B. 20 ratas con DM 2 (GK rats) divididas en grupo C y D. Grupo A y C dieta normal, grupo B y D solución de 30% de sucralosa.	El infiltrado celular inflamatorio y la reabsorción alveolar fueron más severas en el grupo D (Ratas diabéticas con dieta alta en azúcar), las cuales además presentaban lesiones significativamente de mayor tamaño.	
Iwama <i>et al.</i> ,	2006	Grupo A: 10 ratas Wistar normales + agua, Grupo B: 10 ratas GK con DM tipo 2 espontánea + agua y Grupo C: 10 ratas GK con DM tipo 2 espontánea + solución de sucralosa al 30%	Se encontró un mayor número de bacterias anaeróbicas estrictas en las ratas diabéticas, especialmente en el grupo C y deterioro en la quimiotaxis de leucocitos. Además el conteo de leucocitos fue significativamente menor en los grupos B y C, lo que sugiere que en la DM disminuye la resistencia general frente a las bacterias.	
Leite <i>et al.</i> ,	2008	8 ratas diabéticas y 8 ratas en el grupo control	Se observó un aumento de enzimas antioxidantes como la catalasa, y una disminución del ácido siálico en la pulpa dental de ratas diabéticas, lo que lleva a una respuesta pulpar alterada.	La presencia de Catalasa indica estrés oxidativo, por lo que se proponen el uso de enzimas y vitaminas antioxidantes como tratamiento pulpar.
Garber <i>et al.</i> ,	2009	22 ratas. 11 diabéticas y 11 grupos control.	Las pulpas de ratas diabéticas se mostraron significativamente más inflamadas que las del grupo control luego de realizar un recubrimiento directo, además de verse inhibida la formación de un puente dentinario.	Inducción de diabetes con estreptozotocina y utilizaron Pro Root
Cintra <i>et al.</i> ,	2014	80 ratas divididas en 8 grupos (G). G1: control, G2: PA, G3: enfermedad periodontal (EP), G4: PA y EP, G5: DM, G6: DM y PA, G7: DM y EP, G8: DM, PA y EP.	Las ratas diabéticas presentaron infiltrados inflamatorios más severos, y las infecciones orales aumentaron la glicemia de las ratas diabéticas.	Las ratas diabéticas tenían glicemias de 300 mg/dl aproximadamente.
Cinta <i>et al.</i> ,	2014	80 ratas divididas en 8 grupos. Normoglicémicas, PA, EP, PA + EP, DM, DM + PA, DM + EP, DM+ PA + EP.	PA + EP aumentan los niveles de IL-17 en ratas diabéticas y normoglicémicas. Por otra parte la DM aumenta los niveles de neutrófilos y la reabsorción ósea en ratas.	PA es capaz de potenciar cambios sistémicos inflamatorios cuando se asocia a EP, y el aumento de la glicemia puede acelerar la patogénesis de las infecciones orales.
Madani <i>et al.</i> ,	2014	32 ratas divididas, 16 sanas y 16 diabéticas, subdivididas en 3 grupos: 10 mezcla rica en calcio (CEM), 10 MTA y 12 no tratadas.	Las ratas diabéticas no mostraron una diferencia significativa en la respuesta inflamatoria frente al MTA, ni tampoco en la formación de puente dentinario.	Inducción de diabetes con estreptozotocina y utilizaron Angelus MTA
Gomes-Filo <i>et al.</i> ,	2015	24 ratas, divididas en 2 grupos, 12 diabéticas y 12 no diabéticas	DM no modifica la respuesta inflamatoria de los tejidos frente al MTA, ni la capacidad de inducir la mineralización.	Inducción de diabetes con Aloxano y utilizaron Angelus MTA

La posible presencia de organismos más virulentos en los canales radiculares en los pacientes diabéticos, hace que sea especialmente importante la remoción de las bacterias del canal, y evitar su diseminación (Vivekananda Pai et al., 2014).

Conclusiones

La interacción entre diabetes y enfermedades orales, como la periodontitis apical, es bidireccional. Por un lado, la diabetes produce un estado proinflamatorio, generando una respuesta exagerada a las bacterias, en tanto que por otro, afecta la reparación de tejidos y la capacidad del hospedero. Por esta razón las infecciones son más severas y probablemente tarden más tiempo en recuperarse.

En presencia de PA, las citoquinas y bacterias presentes en el canal radicular, logran traspasar fácilmente hacia el torrente sanguíneo, ya que no existe una barrera epitelial que separe los vasos sanguíneos de la lesión. Esto aumenta la inflamación, dificultando aún más el control metabólico.

Con respecto a la terapia endodóntica, si el paciente es ASA II, es decir, tiene la glicemia controlada, el tratamiento debe realizarse en las mismas condiciones que cualquier otro. En caso, de que el paciente no esté controlado, debe solicitarse un control previo al tratamiento y/o el pase médico. En caso de urgencia, indicar antibióticos profilácticos para bajar la carga bacteriana.

Finalmente, existe una mayor prevalencia de PA en pacientes diabéticos. Se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre la diabetes y la presencia de lesiones periapicales en DET, demostrando la importancia de la atención integral del paciente.

Referencias

Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A. & Fouad, AF. (2017). Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics* **43**, 514-519

Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, De Lapertosa SG, Seclen S. & Vinocour, M. (2014). Diabetes in South and Central America: An update *Diabetes Research and Clinical Practice* **103**, 238-243.

Astolphi RD, Curbete MM, Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Prieto AKC, Cintra LTA, Bomfim SRM, Ervolino E. & Sumida DH. (2013). Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance *Journal of Endodontics* **39**, 648-652.

Bansal S, Siddarth M, Chawla D, Banerjee BD, Madhu SV & Tripathi AK. (2012). Advanced glycation end products enhance reactive oxygen and nitrogen species generation in neutrophils in vitro *Molecular and cellular biochemistry* **361**, 289-96

Bender IB. & Bender AB. (2003). Diabetes mellitus and the dental pulp *Journal of endodontics* **29**, 383-9

Bian Z, Guo Y, Ha B, Zen K & Liu Y. (2012). Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions *Journal of immunology* **188**, 844-53.

Chandra A. (2009). Discuss the factors that affect the outcome of endodontic treatment *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc* **35**, 98-107

Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, De Lima VMF, Sumida DH, Coclete GA, Dezan-Júnior E. & Gomes-Filho JE. (2014). Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats *Clinical Oral Investigations* **18**, 2123-2128.

Cintra LTA, Samuel RO, Facundo ACS, Prieto AKC, Sumida DH, Bomfim SRM, Souza JC, Dezan-Júnior E. & Gomes-Filho JE. (2014). Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats *International Endodontic Journal* **47**, 228-237.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes care* **26**, 5-20.

Fouad AF. (2003). Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections *Journal of dental education* **67**, 459-467.

Fouad AF & Burleson J. (2003). The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record *Journal of the American Dental Association* **134**, 43-51

Garber SE, Shabahang S, Escher AP & Torabinejad M. (2009) The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats *Journal of Endodontics* **35**, 60-62.

Garg R, Tripathy D & Dandona P. (2003). Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions *Current drug targets* **4**, 487-492

Garrido M, Dezerega A, Bordagaray MJ, Reyes M, Vernal R, Melgar-Rodríguez S, Ciuchi P, Paredes R, García-Sesnich J, Ahumada-Montalva P. & Hernández M. (2015). C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6 *Journal of endodontics* **41**, 464-9.

Gionfriddo MR, McCoy RG & Lipska KJ. (2014). The 2013 American Association of Clinical Endocrinologists Diabetes Mellitus Management Recommendations *JAMA Internal Medicine* **174**, 179.

- Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF & Reynolds MA .(2013). Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis *Journal of Endodontics* **39**, 1205–1217.
- Graves DT, Oates T & Garlet GP .(2011). Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions *Journal of Oral Microbiology* **3**, 5304.
- Henriques LCF, De Brito LCN, Tavares WLF, Vieira LQ & Ribeiro Sobrinho AP .(2011). Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment *Journal of Endodontics* **37**, 1659–1662.
- Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M & Nakamura H. (2006). Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* **101**, 681–6.
- Lecka-Czernik B.(2010). Bone loss in diabetes: Use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis *Current Osteoporosis Reports* **8**, 178–184.
- Leite MF, Ganzerla E, Marques MM & Nicolau J.(2008) Diabetes Induces Metabolic Alterations in Dental Pulp *Journal of Endodontics* **34**, 1211–1214.
- Leite MF, De Lima A, Massuyama MM & Otton R .(2010). In vivo astaxanthin treatment partially prevents antioxidant alterations in dental pulp from alloxan-induced diabetic rats *International Endodontic Journal* **43**, 959–967
- Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior J F, Arruda MP & Rezende TMB. (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review, *International Endodontic Journal* **46**, 700–709.
- López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J & Segura-Egea JJ.(2011). Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study *Journal of Endodontics* **37**, 598–601.
- Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rocas IN & Siqueira JF Jr .(2012). Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population *J Endod* **38**, 297–300.
- Mbalaviele G, Novack DV, Schett G & Teitelbaum SL .(2017). Inflammatory osteolysis: a conspiracy against bone *Journal of Clinical Investigation* **127**, 2030–2039
- Mealey, B. L. and Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases *Journal of periodontology* **77**, 1289–303
- Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E. & Segura-Egea JJ. (2015). Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients, *Journal of Endodontics* **41**, 601–606.
- Saoud TM, Martin G, Chen YHM, Chen KL, Chen CA, Songtrakul K, Malek M, Sigurdsson A & Lin LM.(2016). Treatment of Mature Permanent Teeth with Necrotic Pulps and Apical Periodontitis Using Regenerative Endodontic Procedures: A Case Series *Journal of Endodontics* **42**, 57–65
- Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglini R & Hashimoto K. (2016). Interrelationship between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders *Current pharmaceutical design* **22**, 2204–2215.
- Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B. & López-Frías FJ. (2012). Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* **17**, e356-61
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R & Poyato-Ferrera, M. (2005). High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients *International Endodontic Journal* **38**, 564–569.
- Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E. & López-López J .(2016). Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis, *Clinical Oral Investigations* **20**, 1133-41
- Segura-Egea JJ, Martín-González J & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases *International Endodontic Journal* **48**, 933–951.
- Vivekananda Pai A, Pai S, Thomas M & Bhat V .(2014). Effect of calcium hydroxide and triple antibiotic paste as intracanal medicaments on the incidence of inter-appointment flare-up in diabetic patients: An in vivo study *Journal of Conservative Dentistry* **17**, 208 -211
- Wieser V, Moschen AR & Tilg H (2013) Inflammation, cytokines and insulin resistance: A clinical perspective, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* **61**, 119–125.

Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, Horn D, Abboud HE, Mohan S & Abboud-Werner SL. (2008). High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis *Bone* **42**, 1122–1130.

Zhen D, Chen Y & Tang, X. (2010). Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function *Journal of Diabetes and its Complications* **24**, 334–344

Zimmet P, Alberti KG & Shaw J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic *Nature* **414**, 782–787.