

Bibliografía sugerida

Morita S, Mizumachi T, Nakamaru Y, et al. Comparison of the University of Pittsburgh staging system and the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer TNM classification for the prognostic evaluation of external auditory canal cancer. *Int J Clin Oncol* 23:1029-1037, 2018.

Sajjo K, Ueki Y, Tanaka R, et al. Treatment outcome of external auditory canal carcinoma: the utility of lateral temporal bone resection. *Front Surg* 8:708245, 2021.



Verónica del Rosario Gatica
Médica especialista en
Otorrinolaringología, CEMIC,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

* <https://siic.info/dato/experto.php/172624>

Efecto hepatoprotector de los agonistas del GLP-1

Sr. Editor:

El tratamiento integral de pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) implica abordar múltiples factores, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la dislipidemia.¹ En los últimos años, las investigaciones se han centrado en el desarrollo de medicamentos seguros y bien tolerados capaces de tratar condiciones de riesgo asociadas con la diabetes, como enfermedades renales y cardiovasculares.¹ En este contexto, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR-GLP-1) han sido objeto de una atención significativa. Estos agentes farmacológicos, derivados de extractos intestinales, han demostrado efectos beneficiosos en la regulación de la glucosa, la salud hepática y la reducción de los riesgos cardiovasculares.²

El concepto del "fenómeno incretina", que describe la mayor respuesta de insulina a la glucosa oral en comparación con su administración intravenosa, se introdujo en 1965.³ En el final del siglo XX, se identificaron al GLP-1 y al péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) como las incretinas responsables de este efecto,⁴ y se postularon las hipótesis acerca del papel en la fisiopatología de la DBT2.⁵ Los estudios se centraron principalmente en el GLP-1 y sus efectos en varios órganos, incluyendo el páncreas, el hígado y el tejido adiposo.⁶ A medida que se profundizaba en la investigación, se descubrió que los agonistas del GLP-1 no solo desempeñaban un papel importante en la regulación de la glucosa, sino que también estaban asociados con la reducción de los niveles de lípidos en sangre y la disminución de la acumulación de grasa en el hígado. Además, ejercían un efecto hepatoprotector al reducir el estrés oxidativo, lo que generó un gran interés en su potencial para abordar cuadros clínicos relacionados con la diabetes y la enfermedad hepática.

En *Semaglutida semanal en pacientes con cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica** se resume el estudio liderado por Loomba *et al.*, el cual se centró en la aplicación del agonista del GLP-1 semaglutida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis compensada.⁷ La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia

de consumo de alcohol, está estrechamente vinculada con la obesidad, la resistencia a la insulina, la DBT2, la hipertensión arterial y la dislipidemia.⁸ La EHNA, una etapa avanzada de esta enfermedad, puede progresar hacia la cirrosis.⁸ La prevalencia de la EHNA está estrechamente asociada con la obesidad y la DBT2, lo que subraya la importancia de considerar a los agonistas del GLP-1 debido a su mecanismo de acción y efectos en diversos órganos que influyen en la aparición de EHGNA y su progresión hacia EHNA.

Este enfoque terapéutico, basado en la fisiopatología de la diabetes, también ha llevado a la consideración de otros fármacos, como los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), que inicialmente se estudiaron en pacientes con diabetes, pero que han demostrado ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en individuos no diabéticos.

Un metanálisis de 2021 que incorporó 9 estudios en pacientes con DBT2 y EHGNA, comparó AR-GLP-1 con los tratamientos estándar, metformina o insulina. Este metanálisis mostró reducciones en las enzimas hepáticas, la grasa hepática, la hemoglobina glucosilada y el peso corporal, lo que podría contribuir a reducir la inflamación hepática y disminuir la EHNA. No obstante, es importante destacar la necesidad de realizar estudios aleatorizados que incluyan biopsias hepáticas o elastografía, antes y después de la intervención con AR-GLP-1.⁹ Otro metanálisis, que involucró 9 estudios con un total de 1482 pacientes, comparó AR-GLP-1 con pioglitazona y vitamina E, y demostró mejoras histológicas en el hígado, incluyendo una reducción de la inflamación y la fibrosis. Estos hallazgos resaltan el potencial de los AR-GLP-1 como terapia complementaria en la EHGNA y la EHNA.¹⁰

El estudio actual no reveló cambios significativos en la histología hepática, como mejoras en la fibrosis o la resolución de la EHNA, con una dosis de 2.4 mg de semaglutida. Sin embargo, no se observaron preocupaciones adicionales en cuanto a seguridad y tolerancia. Además, en pacientes con cirrosis se observaron mejoras en los parámetros de riesgo cardiovascular, disminución de los marcadores de actividad de la enfermedad y reducción de la grasa hepática evaluada mediante resonancia magnética.⁷

En resumen, los AR-GLP1 han demostrado su potencial en el tratamiento de la EHNA y la enfermedad hepática relacionada con la diabetes. A pesar de que el estudio reciente no mostró mejoras histológicas significativas en pacientes con cirrosis, se observaron beneficios en otros parámetros clínicos y de seguridad. Esto subraya la importancia de continuar investigando y considerando estos fármacos como parte de un enfoque integral para abordar las complicaciones hepáticas en pacientes con DBT2.



Sebastián Alberto Brescia
Médico diabetólogo, Hospital
Seccional Eduardo Canosa, Puerto
Santa Cruz, Argentina

* <https://siic.info/dato/resiic.php/173411>

Bibliografía

1. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Brummer D, et al. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care* 46:158-190, 2023.
2. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1(1):28-38, 1906.
3. Marks V, Samols E. Intestinal factors in the regulation of insulin secretion. *Adv Metab Disord* 4:1-38, 1970.
4. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3:153-165, 2006.
5. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46-52, 1986.
6. Mather K. Extrapancreatic effects of GLP-1 and other incretins. *Rev Endocr Metab Disord* 15:169, 2014.
7. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjaer MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8:511-522, 2023.
8. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol* 29:S5-16, 2023.
9. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep* 11:1-8, 2021.
10. Harnois DM. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *Yearb Gastroenterol* 2010:249-250, 2010.

Prevención de la caries dental

Sr. Editor:

La manera más racional para el control de la caries dental es la asociación entre la higiene bucal y el flúor. La higiene bucal debe estar complementada con el cepillado dental e incorporación del hilo dental desde la primera infancia. El fluoruro es, de los agentes preventivos o terapéuticos, el que ha logrado el mayor impacto en la salud bucal y la calidad de vida, por los beneficios que este ion aporta en la prevención de la caries dental. Para lograr este objetivo, lo más importante es tener fluoruro disponible en la cavidad bucal que se incorpore en la estructura mineral del diente en cada proceso de remineralización dental (DES-RE). Cuando el flúor se incorpora al mineral como fluoroapatita (FA) también se disuelve como resultado del proceso de la caries dental. Por lo tanto, una mayor concentración del ion F⁻ en el diente es una consecuencia de estos eventos.

La pérdida de mineral causada en el proceso de caries está dada por la presencia de una biopelícula cariogénica que produce ácidos cuando se expone a carbohidratos fermentables, causando la desmineralización (DES) del tejido dentario, en la interfase biopelícula-diente. Son indispensables para el desarrollo de la caries la presencia de biopelícula y exposición a los azúcares. El flúor no tiene acción sobre estos dos factores, aunque puede tener algún efecto antimicrobiano solo demostrado en condiciones de laboratorio y a altas concentraciones, que no son posibles en la cavidad bucal (mínimo 10 ppm). Con la biopelícula acumulada en los dientes y expuesta a azúcares, incluso en presencia de fluoruros, se producen ácidos minerales y el diente tiende a disolverse, pero gracias a los fluoruros presente en el ambiente bucal se puede recuperar parte de esos minerales perdidos, aunque siempre se produce cierta pérdida. Pero las medidas preventivas no se pueden centrar solo en el uso de fluoruros, sin el control de los otros factores que intervienen en el proceso de caries. Los fluoruros,

por sí solos, no impiden la aparición de caries, pero es indispensable para controlar su evolución. Su presencia en la cavidad bucal es muy importante en el proceso de caries porque permite la reversión parcial de la pérdida de minerales y alarga el tiempo para que la lesión inicial de caries se manifieste clínicamente como mancha blanca (MB).

La biopelícula adherida a la superficie del diente es eliminada por el cepillado y el uso de hilo dental, pero permanece en los sitios donde el cepillo no llega. Por eso, es importante mantener la presencia de fluoruros en la cavidad bucal, independientemente de la edad del individuo. La asociación entre higiene bucal y fluoruros es la manera más racional para el control de la caries dental. La finalidad de su aplicación por diferentes medios sistémicos, como agua de red fluorada, leche, sal, o bien de tópicos locales como pastas dentales, enjuagues bucales, aplicaciones profesionales en forma de barnices y geles, así como algunos materiales dentales, es asegurar la presencia del ion F en la cavidad bucal.

En las últimas décadas, en los países más desarrollados del mundo, se observa la declinación de la caries dental a pesar del aumento en el consumo de azúcares. Esto se debe a la posibilidad que tiene la población de acceder a los fluoruros. Este acceso se satisface con el cepillado dental en el hogar dos veces al día con una pasta dental fluorada de baja concentración, y dos aplicaciones profesionales anuales con fluoruros de alta concentración. En nuestro país, en cambio, gran parte de la población no goza de ese privilegio por razones económico-culturales, con un escenario social preocupante en menores de 17 años (según datos recientes de Observatorio de la Deuda Social Argentina de la Universidad Católica Argentina), además de dificultades geográficas para acceder a los centros de salud y por la ausencia de políticas públicas de salud bucal.

Los relevamientos realizados por odontólogos que integran la Comisión Nacional de Prevención de la Confederación Odontológica de la República Argentina (CNP-CORA) en 2012 y 2017, en escolares de 6 y 12 años de escuelas urbanas (públicas y privadas) y rurales de 17 provincias de nuestro país, pusieron de manifiesto alta incidencia de caries, 74.40% para el grupo de 6 años y 70.00% para el de 12 años. Estos datos confirman la necesidad de atención odontológica en escolares y la planificación de medidas educativas y preventivas desde la gestación y en el primer año de vida del individuo. Surge entonces la necesidad de dar respuestas en el ámbito de la salud bucal a esta deuda pendiente que es la caries dental de la infancia. Estas respuestas requieren tiempo para la ejecución de programas educativos, preventivos y asistenciales. En esta instancia, surge la fluoración de las aguas de consumo como la medida oportuna y preventiva más segura, efectiva y de gran equidad, ya que beneficia a todos los individuos sin distinción de edad, reduciendo las diferencias socioeconómicas existentes, como se señala en el artículo *La concentración de fluoruro en agua potable y la fluorosis dental en niños**. En cuanto a su eficiencia, se la considera co-

mo una de las medidas de salud pública más segura, equitativa y de mejor costo cuando se la compara con los gastos que genera el tratamiento de la caries dental. Es la medida de elección en comunidades de alta prevalencia de caries dental. Además, ofrece mayor garantía cuando se la compara con otros medios de fluoración como la sal y la leche. Actualmente, el nivel recomendado de flúor según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el agua es de 0.7 mg/l a 1.2 mg/l. Algunos de los países donde al presente se realiza de forma artificial son: EE.UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido, España, Brasil, Argentina, Chile, Malasia, Vietnam, Israel y Singapur. La interrupción de la fluoración en algunos países se vio asociada con un aumento promedio de caries dental. Según la Dirección de Salud Bucodental, la mayor parte de las provincias de nuestro país presenta baja concentración de flúor en las aguas de consumo (< 0.7 mg/l), y en algunas de las cuales existen pequeñas zonas con exceso (> 1.2 mg/l), como Salta, Entre Ríos, Tucumán, Santa Fe, San Juan, Mendoza, Buenos Aires, Chaco, Santa Cruz, Córdoba, San Luis, Río Negro, Catamarca y Chubut. En otras provincias, como Jujuy, La Rioja y La Pampa, la concentración es mayor aún. El flúor de la ingesta se acumula en mayor concentración en la biopelícula, llegando a 0.3 ppm en zonas sin flúor y a 3 ppm en zonas con agua fluorada, con lo que se logra un aumento importante en el fluoruro libre para interferir en el proceso de caries. Además, en estas zonas los alimentos que se desarrollan en esos suelos y se procesan con esas aguas tienen concentraciones de fluoruro elevado. Cabe destacar que nuestro país cuenta desde 1975 con la Ley 21172 sobre fluoración y desfluoración de las aguas de abasto, con dificultades para su implementación en algunas provincias o discontinuidad en aquellas que la habían logrado. La fluoración de las aguas de consumo permitiría maximizar sus beneficios a grandes grupos poblacionales y mejorar la prevalencia de la caries dental.

La fluorosis dental (FD) es un defecto cualitativo del esmalte causado por la ingesta de altos niveles de flúor por largo tiempo durante el período de formación del diente. Recordemos que el ameloblasto es una célula sensible a cualquier cambio del ambiente que lo rodea, y lo es especialmente al exceso de fluoruros. La dosis límite para la aparición de la fluorosis suave en dientes permanentes se ha estimado en 0.04 a 0.1 mg de F/kg de peso corporal por día; sin embargo, en los niños, una ingesta baja de 0.1 mg de F/kg puede representar un riesgo y manifestarse FD. Existe en el mundo una tendencia a observar con mayor frecuencia formas leves de fluorosis por la ingesta creciente de flúor en el agua de abastecimiento, alimentos, bebidas, pastas dentales y enjuagues bucales durante el período de formación del diente, durante la niñez (entre los 2 y 4 años). Los niños pequeños tienen altas chances de tragar parte de la pasta dental, con posibilidades de presentar FD leve con aspecto de nevado. Esta condición puede ser aceptada cuando se la compara con el riesgo de caries que podría acontecer si no hubiera sido uti-

lizada esa medida preventiva. Pero, el flúor tópico profesionalmente aplicado y el uso correcto de las pastas dentales fluoradas de acuerdo con las recomendaciones, no son factores de riesgo para la FD.

Ante el exceso de fluoruros, el flúor fuera del ameloblasto disminuye la concentración de iones libres de calcio, por lo que reduce la actividad de las proteasas e interfiere en la degradación de la amelogenina, lo que lleva a un contenido más alto de proteínas en el esmalte, las cuales, en condiciones normales, son removidas y degradadas. El resultado es el crecimiento incompleto del cristal y un esmalte poroso. Topográficamente, las porosidades son subsuperficiales.

Clínicamente, con esmalte seco, la fluorosis de leve a grave se presenta en 9 niveles según la clasificación de Thylstrup y Fejerskov: TF1, opacidades lineales blancas finas que siguen las periquimáticas del esmalte; TF2, copos de nieve en cúspides, borde marginal, incisal; TF3, zonas blanquecinas irregulares y dispersas; TF4, esmalte opaco y poroso (favorece la incorporación de pigmentos de la alimentación o bacterias cromóforas dando un color amarillo/café); TF5, esmalte totalmente blanco opaco con desprendimientos por fuerzas de la masticación, que dejan esmalte subyacente casi normal, pero menos hipomineralizado; TF6, esmalte totalmente blanco opaco, con mayor cantidad de cráteres; TF7, esmalte totalmente blanco opaco, con mayor cantidad de cráteres que abarca < 50%; TF8, pérdida superficial de esmalte que abarca un área < 50%, con esmalte restante blanco opaco; TF9, pérdida superficial de esmalte que abarca un área > 50%, con esmalte restante blanco opaco.

La distribución es simétrica y no todos los dientes son necesariamente afectados. En aquellos en los que la mineralización es tardía, como premolares, segundo y tercer molar permanentes, la FD puede ser más grave. Sin duda, el fluoruro es el agente preventivo y terapéutico que ha logrado mayor impacto en la salud bucal y la calidad de vida, por los beneficios que este ion aporta a la prevención y remineralización de la caries dental. La población que accede a los cuidados de la salud bucal, con controles periódicos supervisados por un profesional, tendrá la posibilidad de mantener una adecuada salud bucal con la provisión necesaria de fluoruros acorde a su edad y necesidad. Sin embargo, gran parte de nuestra población vive una situación diferente. Su relación con la odontología es la emergencia que muchas veces se resuelve con la exodoncia. No tienen acceso a los cuidados bucales diarios por los costos que implica adquirir cepillos de dientes y pastas dentales. En estos casos, la fluoración de las aguas de consumo permitiría mejorar su condición bucal y reduciría los gastos en salud, que podrían invertirse en programas preventivos y asistenciales que mejoren la salud bucal de todos.



Yolanda A. Colombo
Federación Odontológica de la Ciudad Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

* <https://sic.info/dato/experto.php/172410>