



Stress oxidativo en las patologías inflamatorias orales. Actualización.

Rivarola de Gutierrez, E. M.

Área de Dermatología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Hospital "Luis Lagomaggiore", Mendoza.

Palabras clave: Stress oxidativo, patología oral, liquen oral, estomatodinia, mucositis, síndrome de Sjögren, liquen oral, leucoplasia, periodontitis, úlceras orales, aftas.

Key words: Oxidative stress, oral pathology, burning mouth syndrome, mucositis, Sjögren Syndrome, leukoplakia, periodontitis, recurrent oral ulcers.

Resumen

El stress oxidativo ha sido reportado en la fisiopatogénesis de numerosas patologías de la mucosa oral. Se hace una actualización de estos mecanismos y se postula considerar en el tratamiento de estas patologías, la eliminación de todos los factores locales que puedan actuar mediante la inflamación tisular y el uso de antioxidantes, al menos como coadyuvantes de las terapias.

Abstract

Oxidative stress has been reported involucrated in many oral pathologies. We review these mechanisms and propose the elimination of all local factors implicated in the production of inflammation and the use of antioxidants in therapy.

Introducción

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno participan en una amplia variedad de enfermedades humanas. El daño oxidativo del ADN está involucrado en la carcinogénesis química y en el envejecimiento. Los químicos monocíclicos inducen principalmente daño oxidativo del ADN, mientras que los químicos policíclicos pueden inducir daño oxidativo del ADN además de formación extra de ADN.

La infección crónica y la inflamación han sido reconocidas como factores importantes en la carcinogénesis. Entre los factores que aumentan la inflamación de la mucosa oral encontramos: las deficiencias en

la higiene oral, el trauma, la infección local, el hábito de fumar y el hábito de ingerir alcohol. El daño nitrativo del ADN tanto como el daño oxidativo del ADN es inducido en relación con la inflamación relacionada con la carcinogénesis, tanto en animales como en seres humanos bajo las condiciones de la inflamación (1).

En las patologías de la mucosa oral que incluye este trabajo, se ha demostrado la presencia del stress oxidativo. En la mayoría de las mismas la etiología se desconoce, pero se incluye al proceso inflamatorio en la patogenia de todas ellas. Las patologías a ser consideradas son:

- Liquen oral
- Síndrome de Sjögren
- Estomatodinia
- Leucoplasia
- Periodontitis
- Úlceras orales
- Mucositis

Actualización de las patologías orales en las cuales está demostrada la presencia de stress oxidativo en la fisiopatogenia de las mismas.

Liquen plano oral (LPO)

Se trata de una patología crónica que afecta la mucosa oral. Forma parte del denominado liquen plano que puede también comprometer la piel y otras mucosas. Su etiología es desconocida y es de patogenia autoinmune. El LPO presenta formas clínicas denominadas típicas y tiene otras formas de presentación atípicas que abarcan una forma atrófica y otra erosiva. Son sobre todo estas dos últimas las que se han relacionado con la evolución hacia carcinoma espinocelular. Se ha demostrado a través de un estudio con inmunofluorescencia, la presencia de 8-nitro guanina, en el epitelio oral que presenta inflamación, interesantemente, 8-nitro guanina se forma en los sitios de inflamación relacionados con carcinogénesis independientemente de la etiología (1).

Un estudio doble de inmunofluorescencia encontró 8-nitro guanina y 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxodG) acumuladas en biopsias de epitelio oral en LPO y en carcinoma espinocelular oral, mientras que no se observó o era muy escasa la inmunoreactividad en la mucosa oral normal. La localización conjunta de 8-nitro guanina y de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se encontró en epitelio oral de LPO y carcinoma. La inmunoreactividad de 3-nitrotirosina, que es considerada un marcador bioquímico de inflamación, se observó también en el epitelio oral co-localizada con 8-nitro guanina. La acumula-

ción de p53 fue observada más fuertemente en el epitelio oral con carcinoma que con LPO, mientras que no había p53 acumulada en la mucosa oral normal. Estos hallazgos demuestran que el daño al ADN iNOS-dependiente puede conducir a la acumulación de p53 no sólo en carcinoma oral sino también en LPO. Por eso se concluye que la formación de lesiones con ADN potencialmente mutagénico que incluyen 8-nitro guanina y 8-oxodG pueden contribuir al desarrollo de cáncer oral desde el LPO (2).

Recientemente han surgido nuevas terapias inmunomoduladoras para LPO. El ungüento de tacrolimus, aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica por la FDA y otros treinta países que incluyen numerosos miembros de la Unión Europea, en la práctica clínica de rutina se ha extendido en su uso a varias enfermedades dermatológicas inflamatorias, incluyendo algunas con riesgo potencial de transformación maligna como el LPO. Actualmente esta droga se encuentra en revisión ya que se ha asociado a los inhibidores de la calcineurina con aumento del riesgo de cáncer. Se ha demostrado después del uso del tacrolimus el desarrollo de carcinoma espinocelular actuando a través de los canales de señalización como el MAPK y p53 que resultaron alterados después de la terapia con tacrolimus (3).

Se ha publicado un trabajo usando isotretinoína tópica, que tiene varios mecanismos de acción, entre los cuales se incluye su efecto antioxidante, en pacientes con LPO. Se obtuvieron respuestas satisfactorias con concentraciones altas en pacientes con formas atrófico-erosivas de LPO (4).

Síndrome de Sjögren (SS)

La queratoconjuntivitis seca y xerostomía son los hallazgos clínicos más comunes en el SS pero la afectación puede incluir a todas las glándulas exócrinas y acompañarse de otras afectaciones sistémicas. En esta patología se determinaron los parámetros de peroxidación lipídica a partir de los niveles de dialdehído malónico, la actividad antioxidante de la sangre y la actividad antioxidante total de la saliva. Se examinaron biopsias de glándulas salivales menores con microscopio electrónico (5). Los niveles de dialdehído malónico se encontraron aumentados en sangre y en saliva, mientras que la actividad antioxidante total se observó disminuida en estos pacientes. Se detectaron cambios destructivos en las membranas basales de las células acinares. Por esto se sugiere que las reacciones de peroxidación lipídica, como consecuencia de la insuficiencia de los sistemas enzimáticos antioxidantes, son responsables de estos cambios (5).

Síndrome de ardor bucal

Se trata de una afectación con presencia de dolor oral, en ausencia de lesiones mucosas; donde varios factores locales, sistémicos y fisiológicos se han encontrado asociados, aunque su etiología no ha sido totalmente aclarada. Afecta mayormente a mujeres de edad media y se acompaña frecuentemente de alteraciones del gusto (6, 7). Recientemente se han realizado experiencias terapéuticas con un captador de radicales libres, el ácido alfa lipoico (8). Esta droga es un potente antioxidante que actúa como coenzima mitocondrial. Se ha demostrado en estudios clínicos que es neuroprotector y que tiene efectos en la sintomatología del síndrome de ardor bucal, con beneficios remarcables y mínimos efectos adversos (9).

Leucoplasia oral

Se la considera actualmente como una lesión premaligna, asociada al desarrollo de cáncer oral. Cambios histológicos, tales como displasia epitelial e infiltración por células inflamatorias se observan en las biopsias de estas lesiones. Se ha demostrado a través de un doble estudio de inmunofluorescencia la acumulación de 8-nitro guanina mutagénica, un indicador de daño nitrativo del ADN, y 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina, indicador de daño oxidativo de ADN en pacientes con leucoplasia oral, mientras en la mucosa normal se observó poca o ninguna reactividad. La expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) también se observó en estos pacientes. Además se vio la proliferación del Ag nuclear p53 expresado en las células epiteliales basales nitro guanina +. Estos estudios sugieren que el stress nitrativo, mediado por iNOS contribuye al desarrollo de la carcinogénesis oral desde la leucoplasia mediante el daño al ADN tanto como el stress oxidativo (10).

Periodontitis

El compromiso de las especies reactivas de oxígeno en la patología periodontal no está claro, pero estaría modulado in vivo por el sistema de defensa antioxidante: el local incluye a la saliva y al fluido cervical gingival (FCG) y el sistema antioxidante periférico que se encuentra en plasma y suero. La capacidad antioxidante del FCG es significativamente menor en individuos con gingivitis comparados con controles normales. Estos hallazgos sugieren que la capacidad antioxidante del FCG es cuantitativa como cualitativamente diferente de la saliva, plasma y suero. Si estos cambios en el FCG en la periodontitis reflejan una predisposición a padecerla o son el resultado del daño mediado por las especies reactivas de oxígeno, no ha sido referido. La disminución de la defensa antioxidante plasmática total, puede resultar de una inflamación sistémica de bajo grado inducida por la

respuesta del huésped a las bacterias periodontales, o puede ser un hecho innato en los pacientes con periodontitis (11).

Mucositis

Se denomina mucositis a los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento intensivo de una enfermedad maligna que inciden de modo inevitable en las células normales, principalmente en la mucosa oral, pero también localizada en toda la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, a causa de su alta tasa de renovación celular. La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica (12-13). Este riesgo se debe a una multitud de factores, entre ellos las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa, y trauma a los tejidos orales durante la función oral normal (14).

Si bien las complicaciones orales pueden imitar ciertos trastornos sistémicos, se presentan ciertos efectos secundarios orales únicos en el contexto de estructuras anatómicas orales específicas y sus funciones. En la patogenia de esta afección se encuentra involucrada la vía del stress oxidativo (15).

Se han realizado estudios a doble ciego demostrando la eficacia de la vitamina E tópica para el tratamiento de las mucositis en pacientes que recibían quimioterapia por tumores sólidos y por leucemia, comprobando las diferencias significativas en los resultados terapéuticos a los cinco días de instaurada la terapia (16).

Úlceras orales

Las úlceras aftosas recurrentes, son un desorden mucoso común que se caracteriza por lesiones orales dolorosas recurrentes. Aunque la causa exacta de las aftas se desconoce, el trauma local, los microorganismos, las deficiencias nutricionales, cambios hormonales, genéticos y factores inmunológicos han sido sugeridos en su patogenia. En estos pacientes se ha realizado determinación en suero y en saliva para determinar el nivel de peroxidación lipídica y el estado de las vitaminas antioxidantes en estos pacientes. Las vitaminas A, C y E en ambos fluidos estaban significativamente disminuidas en relación con sujetos controles. Además se encontró una fuerte correlación entre los niveles séricos y salivales de estas tres vitaminas. El grado de peroxidación lipídica, medido a través de los niveles de malondialdehído (MDA) está aumentado en los sujetos con aftas. Esto indica que la actividad no enzimática antioxidante en suero y saliva de pacientes con aftas, está disminuida (17). La determinación de las actividades de la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y MDA y de los niveles del potencial antioxidante (AOP) medidos en plasma y en los eritrocitos de pacientes con aftas demostró que los sistemas

antioxidantes de defensa enzimáticos y no enzimáticos están disminuidos en pacientes con aftas (18).

Se ha demostrado que en saliva los niveles de superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa estaban aumentados, mientras que en el plasma estaban disminuidos. Se considera que los mecanismos de defensa enzimáticos antioxidantes salivales pueden estar estimulados localmente contra las aftas, infiriendo que el organismo puede movilizar su potencial antioxidante a los sitios donde éste sea necesario (19). En la enfermedad de Adamantiades-Behçet, que es un desorden sistémico crónico donde se asocian úlceras orales y genitales con lesiones oculares y manifestaciones cutáneas, se ha reportado la producción aumentada de superóxido por parte de los neutrófilos y los macrófagos y se ha indicado la presencia de prooxidantes circulantes con efectos dañinos en los cromosomas, confirmando el stress oxidativo en esta entidad. Otro marcador de stress oxidativo en esta entidad es la presencia de productos de peroxidación lipídica y de citoquinas en particular de factor de necrosis tumoral alfa. El efecto clastogénico del plasma de estos pacientes es significativamente inhibido por la superóxido dismutasa. Esto sugiere un papel importante del radical superóxido en el daño cromosómico. Las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (expresada en nanomoles de MDA por mililitro) están también significativamente aumentadas en estos pacientes. El efecto anticlastogénico de la superóxido dismutasa in vitro sugiere la implicación del radical superóxido. Los niveles de malondialdehído también están significativamente elevados en estos pacientes (20).

Como conclusión debemos considerar que el hecho de evitar todas las causas conocidas que desencadenan o promueven la inflamación, tales como el trauma y la sepsis oral, unidos a la administración de antioxidantes, deberían ser considerados como coadyuvantes al menos, en la terapéutica de las patologías orales ante mencionadas.

Bibliografía

1. Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2006, 8(5-6):1047-1058.
2. Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, Murata M, Oikawa S, Kawanishi S. Nitrative and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005, 96:553-559.
3. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*. 2006, 11:6-7. For Dentistry. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998, pp 644-655.

4. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi E. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006, 35(1):67-71.
5. Ron' GI, Shmeleva LT, Klein AV, Iashkova Eiu. Lipid peroxidation and the status of the basal membrane of the acinar cells in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Stomatologiya (Mosk).*1992, (2):23-26. PMID: 1412534 [PubMed - indexed for MEDLINE]
6. Femiano F. Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2004, 53(9):471-478.
7. Barker KE, Savage NW. Burning mouth syndrome: an update on recent findings. *Aust Dent J.* 2005, 50(4):220-223, quiz 288.
8. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004, 18(6):676-678.
9. Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol.* 2002, 51(9):405-409.
10. Ma N, Tagawa T, Hiraku Y, Murata M, Ding X, Kawanishi S. 8-Nitroguanine formation in oral leukoplakia, a premalignant lesion. *Nitric Oxide.* 2006, 14(2):137-143.
11. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol.* 2004, 31(7):515-521.
12. Myers RA, Marx RE Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr.* 1990, (9):151-157.
13. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998. pp 644-655.
14. Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, eds. Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001, (29):1-54.
15. Sonis S, Elting L, Keefe D, Peterson D, Schubert M, Hauer-Jensen M, Nebiyu Bekele B, Raber Durlacher J, Donnoley J, Rubenstein E. Perspectives on cancer therapy- induced mucosal injury. *Cancer.* 2004, 1008 (9 Suppl):1995-2025.
16. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med.* 1992, 92 (5):481-484.
17. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005, 206(4):305-312.

18. Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003, 28(6):647-650.
19. Yelda Karıncaoglu, Kadir Batcıoglu, Tamer Erdem, Muammer Esrefoglu, Metin Genc. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol & Med*. 2005, 34:37.
20. Freitas JP, Filipe P, Yousefi A, Emerit I, Guerra Rodrigo F. Oxidative stress in Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology*. 1998, 197(4):343-348.