

# UTILIDAD DEL CONOCIMIENTO DE LA MUCOSA ORAL COMO ÓRGANO BLANCO PARA INDUCIR FARMACOINMUNOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

## Knowledge of oral mucosa as a target organ to induce pharma- immunotherapy

Zulema Casariego<sup>1</sup>, Adriana Pérez<sup>2</sup>

### RESUMEN

La mucosa bucal ha sido utilizada en Medicina como órgano blanco para inducir moléculas farmacológicas, inmunomoduladoras y vacunas. Tales prácticas se han basado en "investigaciones científicas avaladas por sus resultados" y en la "Medicina basada en la evidencia". Hoy en día ambas terapias se aplican como prácticas correctas. Sin embargo, es posible establecer la pregunta siguiente: ¿Son conocidas, previamente, las características específicas de la mucosa oral y sus variantes? Para obtener una respuesta satisfactoria, se presenta una revisión sistemática de calidad, consultando en la bibliografía las cualidades específicas de la mucosa bucal.

**Palabras clave:** mucosa bucal, moléculas inducidas, morfológicas, evidencia, Medicina.

### ABSTRACT

Oral mucosa have been used in Medicine as a target organ to induce pharmacological, immuno modulated molecules and vaccines. Such practices have been based on the scientific investigations results, and by "Evidence Based Medicine (EBM)". Today both therapies are applied as corrected practice. However, it's possible to establish the following question: ¿There are known, previously, the specific characteristics of oral mucosa and its variants which could benefit or interfere the results?

In order to identify relevant studies about this request, it's present a systematic review of quality, consulting .specific bibliography.

**Key words:** oral mucosa, induced molecules- morphological, evidence, Medicine, practice.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2017;48(1):9-20

## INTRODUCCIÓN

La mucosa bucal se ha utilizado históricamente como vía de inducción de medicamento, de acción antiinflamatoria, antibiótica, cardiológica, para mejorar la digestión, vacunas y otras. Formas más comunes como gargarismos, buches y colutorios han sido y son de uso diario, tanto recetados como caseros<sup>1-3</sup>.

Los médicos especialistas en Alergia e Inmunología han elegido a la mucosa sublingual como el sitio apropiado para inducir sus propias terapias. Las ventajas para la elección de esta vía son: la adhesión del paciente al tratamiento porque no lo asocia al dolor, debido a que los efectos secundarios

son mínimos o nulos, y la fácil administración con gotas por el mismo paciente, sobre todo de edades tempranas. Se ha determinado que la mucosa que tapiza el piso de la cavidad bucal, donde se apoya la cara ventral de la lengua en reposo, es la más conveniente para utilizarla como vía de inducción<sup>4-6</sup>. La inmunoterapia alérgeno-específica sublingual se utiliza como vía para inhibir alérgenos, disminuir la respuesta efectora local y aumentar o reconstituir la tolerancia inmune<sup>7</sup>. Se describe a esta región como una zona de abundante irrigación y espesor mínimo, indicada para una rápida absorción por las características morfológicas del tejido.. Se ha recomendado también la zona del surco gingival para el mismo propósito por algunos autores y rechazada por otros. La práctica de terapia fármaco-inmunológica, hasta el presente, se ha basado en dos principios: (1) las indicaciones propuestas por la Farmacología Aplicada y (2) la medicina basada en la evidencia<sup>8</sup>.

Ya sea uno u otro, surge la siguiente pregunta: ¿los profesionales al utilizar como vía la mucosa bucal recuerdan sus características específicas y sus variantes?

En esta presentación establecemos los siguientes objetivos:

1. Facilitar, a los terapeutas que utilizan esta vía, una actualización recordatoria en forma de síntesis concisa y

1. Servicio de Odontología.

2. Estomatólogo del Servicio de Infectología.

Hospital Juan A. Fernández, CABA.

Correspondencia: Dra. Zulema Casariego | zulemacasariego@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/06/2017 | Aceptado: 31/10/2017

- rigurosa, a través de la búsqueda sistemática de artículos relevantes publicados. En menor medida, intercambiar criterios de los autores provenientes de experiencia personal.
2. Realizar una revisión sistemática de calidad, en la bibliografía de origen inglés y español, con data de las tres últimas décadas, de las publicaciones más relevantes sobre las características propias y variadas de la mucosa bucal.
  3. Brindar la Interpretación de los datos recabados.

### 1.1. CLÍNICA

La mucosa bucal sana se presenta a la observación clínica de color rosado, tersa y húmeda, aspecto puntiforme y consistencia variada, según la zona de la cavidad bucal que se observe. En el tejido laxo, el color rosado depende de la cantidad de vasos arteriales o venosos y linfáticos, y la presencia de tejido adiposo. Las zonas menos rojas y más blanquecinas dependen de la cantidad de queratina situada en las zonas de mucosa dura. La presencia de máculas oscuras está en relación normalmente con el color de piel, cabello (raza y cantidad de melanocitos). Las zonas del tejido que recibe abrasión por uso son más blancas. El espesor y densidad (consistencia a la compresión manual) dependen del grado de queratinización del epitelio, y de la textura y grosor del tejido conectivo. La presencia de submucosa determina una base acolchada, y su ausencia lleva a que la mucosa esté en relación directa con el periostio y hueso subyacente y la base sea dura. Tendones, músculos y glándulas salivales modifican el relieve de su superficie. En ciertas ocasiones, la mucosa oral puede verse alterada por presentar induraciones, inflamación, soluciones de continuidad, sequedad, manchas rojas o blancas, queratosis, erosiones o úlceras, ataque de traumas físicos (prótesis mal adaptadas) o químicos, alteraciones en la lengua, erosiones, vesículas, ampollas, aftas, quemaduras por bebidas o alimentos demasiado calientes, o tumores benignos o malignos. Frecuentemente, los antígenos microbianos provenientes, en ciertos casos individuales, de abscesos abiertos, caries penetrantes vecinas, gingivitis, enfermedad periodontal, placa bacteriana o microbios emergentes alimentarios, pueden provocar un estado de pérdida de homeostasis y desorden en la respuesta inmune, alterando la morfología y función los tejidos<sup>10,11</sup>.

***\*La presencia de lesiones influye en el pH de la mucosa y en su integridad, interfiriendo en la conveniencia de una medicación local.***

Un elemento muy importante que se interrelaciona con las diferentes condiciones y funciones que presenta la mucosa bucal es la *saliva*. Es un componente biológico, constituido en su mayoría por moléculas hidrofílicas y algunas, como la

enzima lipasa, hidrofóbicas. Otros componentes de la saliva es la *mucina*, aunque se la debería nombrar en plural: *mucinas*. Estas son moléculas de glucoproteínas unidas por agua. De peso molecular alto y bajo, las mucinas adhieren y aglutinan a los microorganismos para su expulsión. Ejercen un gran efecto sobre la viscosidad de la saliva, especialmente la de las glándulas submandibulares, haciéndola más pegajosa. Esta peculiaridad incide, evidentemente, en las propiedades de adsorción y de difusión de soluciones<sup>12-15</sup>. Debido a ello, se ha medido el tiempo transcurrido entre la introducción de una sustancia a la cavidad oral y el momento cuando su presencia no se puede detectar más, a lo cual se le ha denominado *despeje*. Este se ve altamente afectado por la tasa o medida del flujo salival. Además, indica la ubicación de salida de la saliva. El despeje más rápido ocurre en el sitio más cercano a los canales y *ostiums* de las glándulas salivales mayores. En el piso anterior de la cavidad bucal desembocan las glándulas submaxilares y sublinguales y el despeje es de 30 segundos. En cambio, en la zona labial maxilar, en donde se encuentran glándulas salivales menores, el despeje se realiza a los 20 minutos. Para esta prueba se utiliza la glucosa con una técnica conocida que figura en casi todos los textos de Fisiología<sup>16</sup>.

Eventualmente, en algunos pacientes puede observarse xerostomía y/o saliva espesa o hipersalia. La disminución o falta de saliva es mucho más común en pacientes ancianos, en polimedicados y en aquellos tratados con psicofármacos. Difícilmente se encuentra en niños. El paciente refiere a veces que observa “como si la saliva tuviera pozos o espuma o hilos” (apariencia de “espuma de cerveza”) en la región sublingual, o filamentos durante el flujo salival en reposo, especialmente al despertar por la mañana. El embarazo aumenta el flujo salival.

Hay que tener en cuenta aquellos pacientes que sin presentar clínicamente a la observación ninguna alteración y con un aspecto absolutamente sano de la mucosa manifiestan no tener saliva o tener poca, y síntomas de ardor y quemazón. Padecen del síndrome de boca ardiente<sup>17-19</sup>.

***\*Todo aquello que se refiere al fluido salival puede influir directamente en la utilización de la mucosa bucal para derivación de medicación.***

La presencia de placa bacteriana adherida a las piezas dentales, sobre o debajo de la encía adherente, es un elemento bastante común en la comunidad. Sabemos que allí existe un microsistema de múltiples géneros bacterianos. Los restos alimenticios, células epiteliales descamadas, leucocitos y el líquido gingival procedente de los capilares próximos al epitelio de inserción conforman el *biofilm*. Deteniéndonos en la observación de la zona más profunda o *surco gingival o hendidura gingival, crevicular o sulcular*, vemos que, a manera de anillo o collar, este surco ro-

dea el cuello de las piezas dentarias. Según se ha investigado, alberga un microecosistema de varios géneros bacterianos, casi todos anaeróbicos estrictos y facultativos, con baja oxigenación y gran cantidad de nutrientes. Su temperatura media es alrededor 36 grados y su pH ligeramente alcalino, adecuados ambos para el desarrollo de una variada gama de bacterias parásitas. Si se presiona se obtiene generalmente una muy pequeña cantidad de líquido (líquido crevicular), el cual, según lo publicado, depende de la irrigación sanguínea glandular, y sobre todo del sistema linfático regional, que drena en esta zona anatómica. Es provocado por la presión ejercida por el plasma, trasvasado de las arteriolas sobre el epitelio de inserción. (Resulta ser un filtrado sérico, rico en proteínas como la albúmina, globulinas, heminas, inmunoglobulinas IgG y IgM, e IgA, proteínas del complemento, interleuquinas o citoquinas y lactoferrina, fijadora del hierro sérico. Se ha podido medir, en este líquido, la cantidad de la interleuquina IL-1 $\alpha$  y demostrar la presencia de macrófagos, monocitos, linfocitos y otras células, aunque en pequeñas cantidades, como parte de la llamada "vigilancia inmunológica")<sup>20-24</sup>.

***\*Una mucosa bajo la influencia bacteriana se ve influenciada por los cambios que estas producen en el medio bucal.***

## MORFOLOGÍA

Considerando la mucosa oral desde el punto de vista morfológico, la distribución de los dos tejidos que lo forman contribuye a distintas funciones, como protección, movilidad, sensibilidad, digestión, absorción y excreción. Se la considera como una barrera aislante activa a través de su estrato córneo superficial. Específicamente, las zonas más delgadas poseen interesantes propiedades absorbentes, frena la colonización extraoral y, con la incorporación del complejo plasma-membrana-desmosomas<sup>25</sup> en el centro epitelial, representa un mecanismo de refuerzo de toda la estructura. (*A mediados del siglo XX se reconfirmó, sin lugar a dudas, que las células contenían canales a través de los cuales difundían un gran número de moléculas. Esas uniones intercelulares [gap junction] tienen múltiples funciones y una alteración en su ensamble causa una serie de enfermedades, como sorderas, cataratas, dermatopatías, trastornos neurológicos, cardiopatías y varios tipos de cáncer. Las células construyen y remodelan sus uniones de manera rápida y continua. La construcción comienza con la síntesis de unas proteínas llamadas conexinas. Estas se disponen en estructuras que se denomina hemicanales, los cuales se insertan en la membrana celular. Las conexinas se sintetizan en el retículo endoplasmático de las células. Se ha establecido que moléculas se desplazan de una célula a otra, en las uniones, en los puntos donde sus membranas establecen estrecho contacto. Tras comprobar que las uniones intercelulares se renuevan*

*constantemente, en el Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson, en Seattle, se descubrió una conexina, la Cx43, que a lo largo de su vida resulta fosforilada quince veces, en 15 lugares de su cola. Cuando ciertas cinasas actúan sobre ciertos lugares de la cola, se modifica el ensamblaje de las uniones. Si alguno de estos elementos se alteran, los queratinocitos reaccionan segregando queratina y/o diferentes moléculas reactivas. Aparece entonces "el daño o agresión" lo cual da lugar a lesiones y preceden a enfermedades inflamatorias, autoinmunes y/o neoplásicas benignas o malignas.)<sup>25</sup> La primera capa a analizar de la mucosa oral es el epitelio.*

## 1.2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS TEJIDOS QUE COMPONEN LA MUCOSA ORAL.

El epitelio es una barrera mecánica, química, acuosa y microbiana. Posee funciones de señalización y protección de las subestructuras. Puede presentarse queratinizado (EQ) en las superficies que están expuestas a fuerzas y fricciones (paladar duro y gingiva) y no queratinizado (NQ), el cual recubre el resto del epitelio oral laxo. La lengua posee estos dos tipos de queratinización. Un epitelio paraqueratinizado no posee ni estrato córneo ni granuloso.

El *estrato córneo* presenta células planas con ausencia de núcleos, el citoplasma es acidófilo por los filamentos de queratina, y forman masas compactas deshidratadas. Tiene función de protección. Debajo, el *estrato granuloso*, contiene dos o tres capas de células aplanadas con núcleos pequeños y muy cromáticos. El citoplasma está ocupado por gránulos de queratohialina, precursores de queratina y los cuerpos de Odland forman un *cemento impermeable al agua* debido a que descargan fosfatasa ácida al espacio intercelular mediante exocitosis.

El *estrato espinoso* o *escamoso* de Malpighi, semeja un empedrado con células poliédricas parecidas a escamas, unidas entre sí por puentes intercelulares proteicos llamados *espinas*, cuyo verdadero nombre es *desmosomas*. Las *membranas plasmáticas* (MP) que cubren cada célula, se componen de moléculas hidrófilas polares o afines al agua, que miran al interior, y otras hidrófobas, lipofílicas, no polares, sin carga eléctrica, neutras, dispuestas hacia al exterior. La población celular *intrínseca* del epitelio, 90%, está constituida por los *queratinocitos* o células destinadas a queratinizarse. Las células del *estrato extrínseco* son las *células de Merkel* y *de Langerhans*. (*Recordamos que las primeras están adaptadas a la percepción de estímulos táctiles de presión, y que las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos, las cuales merecen un capítulo aparte por su importancia inmunológica. Pertenecen a la serie de células dendríticas.*)

El *estrato basal del epitelio* (EB) o *estrato germinativo* está compuesto por aquellas células que van a reponer a las que se exfolian en la superficie, en la capa córnea. La migración hacia la superficie es individual y progresiva. Los epitelios

NQ presentan un recambio mayor que el EQ y el tiempo que toma este recambio es de 6-7 días (en la piel, 30 días). Este fenómeno se compara a “hojas que se mueven uniformemente” En su trayecto pierden su contenido de agua treinta y nueve veces, de ahí su consistencia y color cambiante. La morfología de las células de este estrato superior se muestra como aristas y/o engrosamientos, y papilas. *(Esta zona es compleja debido a que puede ser sede de mitosis celulares patológicas, que se pueden confundir con el alto turnover o recambio normal del epitelio basal. De ahí la importancia de una clara comunicación del anatomopatólogo.)* La sustancia intercelular o membrana intercelular o extracelular o espacio intercelular o MEC está ubicada entre célula y célula. Consiste en un verdadero espacio ocupado por un tejido flexible aunque de muy estrecha dimensión. Se le reserva un papel relevante en la inflamación, la reparación de los tejidos, en la alergia, en la autoinmunidad, en las infecciones, necrosis, en la apoptosis y en el *pasaje de sustancias*. Está compuesta por proteínas estructurales de colágeno, elastina, glucosaminoglucanos, glucoproteínas, moléculas de menor tamaño e iones, ubicados en un medio acuoso. Posee capacidad de reservorio inmunológico para citoquinas y factores de crecimiento, especialmente el factor de crecimiento tumoral beta y los factores de crecimiento de los macrófagos y fibroblastos. Los proteoglicanos, como el heparán sulfato y la decorina, son propios de la MEC. *(Esta constituye una barrera para compuestos hidrofílicos, de alto peso molecular y péptidos. Dentro de la MEC se produce el intercambio de señales a través de los receptores CD44.)*

Se observa que las distintas moléculas que la forman están unidas entre sí para formar un entramado compacto, interviniendo en estas uniones las proteínas de adhesión y las glucoproteínas. Se comporta como un gel, por lo cual, absorbe grandes presiones mecánicas mediante el ácido hialurónico, condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y heparán sulfato. *Un exceso de esos componentes la lleva a una disfunción o fibrosis*). Presenta, además, un tipo distinto celular, el *miofibroblasto*, el cual exhibe propiedades de células de músculo liso y del fibroblasto. Gracias a estas células, la MEC se contrae. *Dentro de la MEC se encuentran además los complejos de unión, o uniones estrechas llamadas zonula ocludens, los desmosomas<sup>25</sup> y los hemidesmosomas*).

*El estrato basal*. Se encuentra separando el epitelio del tejido conectivo. Es una capa única de células cúbicas o cilíndricas basófilas. Esta tinción deriva de los ribosomas con actividad sintetizadora de proteínas. Su espesor está inversamente relacionado con el grado de queratinización. En este nivel, se instalan proteínas receptoras adhesivas: *laminina* y *fibronectina*, el colágeno tipo IV y el polisacárido sindican. La integridad de este tejido demuestra la salud de la mucosa oral. En estados de enfermedad, la mem-

brana basal se duplica, se perfora o se destruye, muestra una densidad y continuidad irregulares e incremento de la lámina y de la fibronectina. En la inflamación las MA se muestran en forma desmembrada y en la diseminación metastásica, interrumpidas o anuladas. Los queratinocitos basales expresan receptores en su superficie que no son más que proteínas de adhesión, llamadas Integrinas<sup>26-28</sup>.

*El tejido conectivo o conjuntivo o yuxta-epitelial o lámina propia o sustancia fundamental*. Es de estirpe mesenquimática. Ubicados debajo de la membrana basal se encuentran numerosos capilares, aprovechados para la difusión de moléculas. Es un material traslúcido, extensamente hidratado y de consistencia gelatinosa, en el que están inmersas células y fibras elásticas, colágenas y miofibrillas. Su composición biológica es de proteínas y glucosaminoglucanos o GAG (mucopolisacáridos ácidos). Consisten en condroitín sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y ácido hialurónico. *(Específicamente, los GAGs son macromoléculas complejas de polisacáridos (polímeros hidrófilos) asociados a proteínas, con reacción ácida y numerosos grupos aniónicos que atraen cationes solubles (principalmente Na<sup>+</sup> con un gran efecto osmolar [por “arrastré de agua”] que contribuye a la turgencia de la matriz intercelular.)* Las fibras son de colágeno segregado por los fibroblastos. Las *fibras reticulares*: forman parte de una red de soporte, y están compuestas por colágeno tipo III. *Las fibras elásticas* están compuestas por dos tipos de proteínas: la elastina y la fibrilina. En el tejido conjuntivo laxo tienen aspecto ramificado y entramado tipo red; otras veces, adquieren un aspecto fibroso paralelo y de banda perforada en el tejido conjuntivo denso. *(Son extremadamente elásticas y están adaptadas al estiramiento, pues pueden incrementar hasta 1,5 veces su longitud frente a la tracción y volver a su posición normal. Así, las fibras elásticas están presentes en tejidos y órganos donde se necesita esta propiedad física: la tráquea, las cuerdas vocales y las paredes de los vasos sanguíneos [aorta].)* La elastasa pancreática es la enzima especializada en la digestión de esta proteína fibrilar. *(El latirismo es una enfermedad toxicológica que afecta la síntesis de las fibras elásticas; es producida por la ingestión de la planta Lathyrus odoratus.)* En las microfibrillas, la fibrilina es una glucoproteína fibrilar de 350 kD asociada en especial a las fibras elásticas y abundante en la lámina basal de los epitelios. *(El síndrome de Marfan es un trastorno hereditario (genético) del tejido conectivo [TC] que afecta la síntesis normal de fibrilina)*. Las células del tejido conjuntivo se pueden presentar levemente móviles (*células libres*), o esencialmente fijas e inmóviles (*células sésiles*). Los *fibroblastos* son células altamente basofílicas debido a su alto contenido de retículo endoplasmático. En su estado inactivo son llamados *fibrocitos*. Macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y linfocitos constituyen las otras células presentes.

Se diferencian varios tipos de tejido conectivo de acuerdo con la calidad y cantidad de células, fibras y sustancia fun-



damental: (1) un *tejido conectivo laxo* con células; (2) un *tejido conectivo mucoso*, también laxo, en el que *predomina la sustancia fundamental* amorfa, compuesta por ácido hialurónico. La celularidad es media, principalmente fibroblastos y macrófagos, dispersos en la matriz gelatinosa. (*Es infrecuente hallar este tipo de tejido en el adulto, pero se lo encuentra en el cordón umbilical del recién nacido, llamado gelatina de Wharton y también en la pulpa dental, en escasa cantidad.*); (3) un *tejido conectivo reticular*, tejido laxo, con abundantes fibras reticulares argirófilas, lo cual le confiere un *aspecto de entramado de red o malla*, en el que se distribuyen los fibroblastos esparcidos por la matriz. (*El TC reticular compone la estroma de la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el timo, dando sustento y armazón microclimático al parénquima.*); y (4) un *tejido conectivo denso o fibroso*, raramente observable en la mucosa bucal. (*Se observan fibras de colágeno dispuestas en forma aleatoria y muy poca sustancia fundamental, lo cual proporciona protección contra el estiramiento excesivo.*)

El tejido conectivo presenta en la zona superior, limítrofe con la MB, elongaciones o papilas cortas, altamente vascularizadas y abundantes fibras colágenas<sup>29</sup>. La submucosa es un tejido conectivo laxo, destinado a unir o fijar la mucosa a los tejidos subyacentes. En su interior, profundamente, se encuentra un plexo nervioso, el cual expande los estímulos nerviosos a las zonas colaterales. La sensibilidad varía de una zona a otra. En el piso de la boca y en ambas mucosas yugales es casi nula. El paladar blando posee una sensibilidad menor y en la lengua es más fina y delicada.

La submucosa se presenta en zonas que requieren libertad de desplazamiento y que no están expuestas directamente al choque masticatorio. Su espesor y densidad son variables. En ellas se ubican los vasos sanguíneos, nervios, tejido adiposo y glándulas salivales. Muestra, en su límite, papilas cortas por donde corren vasos, nervios y fibras elásticas abundantes<sup>29,30</sup>. Es rica en adipocitos y permite la desembocadura de las glándulas salivales sublinguales.

*\*Se considera conveniente valorar el color, consistencia, sensibilidad y superficie de los tejidos de la mucosa bucal de acuerdo a su topografía, existencia de pápulas, erosiones o úlceras, y conocer la edad y/o presencia de agentes exógenos aplicados, especialmente en la zona seleccionada para inducir absorción (en niños, ortodoncia; en adultos y gerontes, prótesis).*

#### I.4. RESPIRACIÓN DE LAS MUCOSAS (MUCOSA ORAL).

No solamente en el hombre la vida y la salud dependen de la respiración (inspiración y espiración) sino que, en forma análoga, lo mismo sucede con las formas animales inferiores y el reino vegetal en general.

Tanto a nivel aerobio como anaerobio, al referirse a respiración celular se está mencionando a **energía química ce-**

**lular** como un sinónimo biológico. Las células de los tejidos bucales dependen del oxígeno y de la energía química que de este se deriva. *La energía química celular depende del adenosintrifosfato, conocido como ATP.*

El problema entonces depende de comprender ¿cómo se obtiene esa molécula de ATP, sinónimo de energía? ¿De dónde proviene esa molécula? ¿Se produce en presencia de O<sub>2</sub> o sin él? ¿En cuál elemento celular se producen las reacciones productoras de ATP? ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados? ¿Es necesario conocer el mecanismo de la respiración celular en la mucosa oral tratándose de la absorción de las drogas? (*Síntesis: 1. La glucólisis es la catalización de la glucosa mediada por diez enzimas, dando como resultado la formación del ácido pirúvico. Una molécula de glucosa es convertida en dos moléculas de piruvato y 4 átomos de hidrógeno. 2. El piruvato es transportado hacia el interior de la mitocondria donde es oxidado por el O<sub>2</sub> hasta desdoblarse en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, determinando 36 moléculas de ATP. 3. La energía es producida en el citosol de la célula, puntualmente en la mitocondria, con la presencia de O<sub>2</sub> y produce calor. En este momento se produce también nicotinamida, adenina, dinucleótido hidrogenasa (NADH), la cual no puede entrar a la mitocondria. La energía liberada produce calor. 4. ¿Cuál es el mecanismo de acción para la producción de ATP y conservación de la energía? Consiste en: a) se produce un fluido de protones que primeramente se unen o ligan a un complejo de proteínas de membrana (F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>); b) este fluido de protones entra en la células al citosol, desde afuera hacia adentro; c) la presión que ejerce este fluido al entrar en la célula refuerza el proceso de la glucólisis; d) la metabolización de la glucosa (glucólisis) produce la mayor parte del ATP. 5. Esa transferencia de electrones durante la cadena respiratoria (internación de protones) permite liberar a la coenzima NADH. El piruvato entonces es convertido a CoA. Esta es bombardeada contra la pared interna de la mitocondria, hacia el exterior, pero como la pared mitocondrial interna es impermeable. NADH permanece en la matriz y determina un pH alto. [El tema puede ampliarse incorporando el ciclo de Krebs o del ácido cítrico y la intervención de varias enzimas. La membrana mitocondrial interna, las crestas y la matriz son los sitios en donde tiene lugar la mayoría de las reacciones que involucran la oxidación del piruvato y ácidos grasos a CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O y la síntesis de ATP a partir de ADP y P. Las crestas tienen la capacidad de extender muchísimo la superficie de la membrana mitocondrial interna y aumentan su poder para crear ATP.] A la vez la oxidación de las grasas produce en menor cantidad ATP en los peroxisomas.*)

Se infiere que la capacidad de producir energía depende de la integridad del cuerpo celular, la membrana plasmática, el citosol con sus organelas, especialmente las mitocondrias y núcleo, en cualquier tejido. Por lo tanto, un tejido con alteración de su respiración no estará adaptado para las funciones que normalmente ejerce<sup>38,39</sup>.

## EFFECTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LOS TEJIDOS DE LA MUCOSA BUCAL

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la cantidad de ROS (especies reactivas de oxígeno) y los sistemas de defensa antioxidante. (*Diversos autores han observado que los macrófagos en el peritoneo son las células inmunes responsables de la generación de altas cantidades de oxígeno endógeno.*) Si bien el O<sub>2</sub> es esencial para los organismos aerobios, puede resultar tóxico en concentraciones elevadas. Sus efectos nocivos son causados por los radicales libres. Estos son especies químicas libres que, para lograr su equilibrio, sustraen un electrón a cualquier molécula de su entorno, provocando su oxidación. De este modo alteran la estructura de esa molécula y la convierten a su vez en otra molécula tipo radical libre, la cual presentará agresividad oxidativa y altos niveles de compuestos oxidantes (malondialdehídos y niveles de oxidantes de glutatión). Las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasas, glutatión peroxidasa, pueden controlar y crear un equilibrio en forma endógena, mediante los antioxidantes. Los compuestos fenólicos actúan como antioxidantes exógenos, eliminando el radical OH<sup>+</sup>. Igualmente, desde el exterior, provenientes de los alimentos, las vitaminas A, C y E son antioxidantes. (*Es probable que los macrófagos que se encuentran en todos los animales estén implicados en el estrés crónico oxidativo de la senescencia, debido a su alto incremento relativo en la producción de ROS y citoquinas inflamatorias*<sup>40</sup>.)

**\*Una mucosa sometida a estrés oxidativo y la acción de radicales libres muestra señales inconvenientes para la difusión de drogas.**

### 1.5. EL ESTADO INMUNOLÓGICO

Se ha publicado en los últimos años una gran cantidad de artículos así como de tratados dedicados en forma intensa a la inmunología de la mucosa oral. Se recomienda su lectura. El estrés, la protección de la tolerancia oral y las alteraciones provocadas por su pérdida, la interrelación de los microorganismos saprófitos bucales influenciados por la microbiota gastrointestinal, el compromiso del sistema inmune frente a enfermedades neoplásicas malignas y los procesos de *aging* y senescencia son temas de actualización. (*Numerosas publicaciones dedicadas a estos temas coinciden en pensar a la mucosa oral como sede de un verdadero laboratorio inmunológico, en donde ejercen su acción todos los elementos de la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, presentación de antígenos, reacciones de alergia, inmunodeficiencias, autoinmunidad, tolerancia, cambios debido a la edad [aging] y a la senescencia.*) Es un sistema inmune altamente desarrollado y especializado, el cual en ciertas ocasiones puede disfuncionar. Además, colaboran en la protección la IgA (IgA1/IgA2=40%) y la IgAs, anticuerpo secretado por las células plasmáticas de la lámina

propia, unido a proteína protectora<sup>35</sup>. Recordar la localización de centros linfoides no solo en el *oro farins* (amígdalas) sino también en el paladar (límite entre el duro y blando) y gíngiva adherente vestibular, palatinal y lingual y glándula parótida, principalmente).

El medio oral está afectado por una invasión microbiana saprófita constante, a la cual se agregan ocasionalmente distintos gérmenes patógenos. Los microorganismos estimulan las reacciones inmunitarias innatas en los cuellos gingivales de las piezas dentarias estimulan el complemento y sintetizan las citoquinas inflamatorias. La combinación de microbios y citoquinas activa a las células dendríticas CD. Estas comienzan a expresar un receptor específico de quimioquinas en los epitelios, los CCR7, y activan a los linfocitos T específicos en las zonas T de los ganglios linfáticos asociados a las moléculas de superficie del complejo de histocompatibilidad mayor II (CHM II).

Además, se interesa en cómo la microbiota simbiótica impacta en el desarrollo del sistema inmune. Cómo puede influir en la iniciación de la autoinmunidad y cómo es posible trasladar el conocimiento de la microbiota y del microbioma en el contexto humano y cómo los microorganismos, además, sintetizan citoquinas inflamatorias. La combinación de péptidos y citoquinas activa a las células dendríticas (CD), presentes en la mucosa bucal. Además de linfocitos dispersos en los tejidos blandos bucales, el sistema inmunitario de las mucosas contiene tejidos linfáticos organizados a imagen de las placas de Peyer del intestino delgado y de los folículos linfáticos del bazo. Las altas concentraciones de anticuerpos IgA asociados a los tejidos mucosos y la tendencia a través de antígenos proteicos a inducir tolerancia en vez de activación de los linfocitos T, marca un balance en la reacción inmune de la mucosa bucal.

La tolerancia inmune es una propiedad que evita y suprime el insulto microbiano patógeno continuo. La representan las células T reguladoras (Treg), con la expresión de IL-10, el factor de crecimiento transformante Beta (GTF-Beta) y las células dendríticas (CD). Las células dendríticas plasmocitoides (CDP), principal fuente de producción de IFN tipo 1, producen también TNF alfa e IL-6. Las células dendríticas de Langerhans migran a los órganos linfáticos secundarios, asociados a mucosas y zona marginal del bazo. (*Participan en la respuesta inmune asociada a las mucosas el MALT, junto con la inmunoglobulina A (IgA) (IGA1/IGA2=40% y la IgA secretoria, anticuerpo secretado por las células plasmáticas de la lámina propia unido a proteína protectora), de las bacterias.*) (41-51)

**\*Las mucosas normalmente están dotadas de un sistema de protección local, en donde tiene lugar una respuesta inmune asociada a las mucosas, a partir del tejido linfóide. (MALT).**

## 1.6. MICROBIOTA ORAL. MICROBIOTA-SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS: MUCOSA BUCAL

La mucosa oral recibe la influencia negativa del estrés crónico, de la edad o *aging* y de las toxinas de una microbiota intestinal en *disbiosis* que, a través del tránsito de los linfocitos T reactivos, portadores de péptidos tóxicos, se interrelaciona con la microbiota oral. La mucosa bucal está poblada de una microflora mixta a predominio de especies anaerobias aprovechando los tejidos blandos y las características anatómicas de dientes, fisuras, criptas y surcos. Todos ellos presentan obstáculos para la penetración de oxígeno. La cavidad bucal ofrece un espacio para el establecimiento de las “islas saprófitas y patógenas”. La temprana colonización bacteriana del tubo digestivo es crítica para el desarrollo estructural y funcional del sistema inmune de las mucosas, existiendo una “manipulación” por parte de los microbios patógenos. Desde hace algún tiempo la comunidad científica Investiga no solo la composición microbiana sino, también, la forma en que esta actúa en las comunidades microbianas funcionales, y que pueden afectar al sistema inmunitario en general y en diferentes sitios del cuerpo, ya sea como comensal, mutualista o parasitaria bucal. Con respecto a la flora bacteriana específica de la cavidad bucal, se han mencionado tres propiedades que la caracterizan: a) *retención*, ya que las bacterias quedan atrapadas en algún lugar de la mucosa o tejidos duros, b) *adherencia*, por medio de las adhesinas que les permite congregarse, protegerse y crecer. Estas bacterias orales son productoras de potenciales de óxido-reducción. Por potencial de óxido-reducción bajo, se explica el que algunas bacterias son productoras de urea. Las Gram+ y las Gram- fabrican unas proteínas llamadas bacteriocinas, proteínas cuyo efecto es similar al de los antibióticos. Las interrelaciones nutricionales ejercidas entre ellas y el huésped, a través de la saliva y restos alimentarios, les proporcionan sustratos que son aprovechados por otras bacterias y por factores antimicrobianos del huésped.

Algunas glucoproteínas que recubren el epitelio de los tejidos blandos orales y el esmalte de las piezas dentarias, como la *fibronectina*, actúan como elemento antiadhesivo de las bacterias. Debe tenerse en cuenta que estos mismos tejidos poseen receptores de carga positiva que atraen a microorganismos de carga negativa y destruyen a la fibronectina protectora. (En la mucosidad del epitelio, se encuentran bacterias y hongos. La matriz es un hidrogel, un polímero complejo hidratado que confiere a la mucosidad fluidez y elasticidad para que soporte los cambios que provoca en el fluido. Es interesante el mecanismo de defensa que proviene de la comunicación celular que existe entre las superficiales y las células del interior. Ese mecanismo se denomina *quórum*.)

Algunas bacterias liberan un molécula señalizadora que activa a enzimas y genes. La *P. aeruginosa* percibe el quórum activando la enzima superóxido dismutasa y la catalasa, las

cuales actúan contra los desinfectantes y no son reconocidas por las células inmunitarias permaneciendo latentes<sup>52-54</sup>.

## DISTRIBUCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS GRAM+ GRAM-, AEROBIOS Y ANAEROBIOS EN LA CAVIDAD BUCAL

Básicamente la cavidad bucal tiene dos tipos específicos de superficies donde los microorganismos pueden colonizar: los dientes y los tejidos blandos.

En general la cavidad oral está colonizada por *Streptococcus mitis*, *oralis*, *sanguinis* y *gordonii*; *Actinomyces naeslundii*, *oris e israelii*; *Capnocytophaga ochracea*, *gingivalis* y *sputigena*; *Prevotella denticola e intermedia*, *Treponema denticola*; *Porphyromonas gingivalis*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Eikenella corrodens*; *Fusobacterium nucleatum*; *Selenomonas flueggei*, *Tannerella forsythia* y *Aggregatibacter*. Puede agregarse el *C. matruchotii* (35%) y, en menor cantidad, algunas especies de *Veillonella* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Eubacterium* spp y bacilos gram-negativos anaerobios estrictos (*Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens* y *Fusobacterium* spp)

Actualmente existe interés creciente en determinar, no justamente cuáles bacterias se encuentran en una microbiota, sino qué están haciendo esas bacterias allí. Los avances tecnológicos se dedican a investigar el comportamiento de las bacterias. Por ejemplo, la transcripción de genes (transcriptomas) entre diferentes microorganismos utiliza plásmidos, bacteriófagos, transposomas conjugativos, integrones y también a través de “islas genómicas”, “islas ecológicas”, “islas saprófitas” e “islas de patogenicidad”<sup>35</sup>. (Existe en la mucosa oral una “microbiota residente”, en la cual predominan los estreptococos orales destacándose *S. mitis* y las de los grupos *oralis* y *milleri* (40%), y *Actinomyces* spp., entre los cuales los más representativos son *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* y *A. meyeri*. En la **mucosa adherida al diente** el crecimiento bacteriano está representado por *Streptococcus*, *Actinomyces* y algunos anaerobios estrictos como *Peptostreptococcus* o *Veillonella*, capaces de unirse a las superficies duras, esmalte y cemento. En caso de enfermedad periodontal pueden agregarse bacilos Gram negativos anaerobios. En la **placa adherida a superficies blandas**, se observan las *Porphyromonas* que se unen por fimbrias, y anaerobios estrictos que producen un pigmento negro, como los *Fusobacterium* o los *Actinobacillus*. Participan de la **placa flotante acuella** microorganismos que no requieren adherirse a superficies blandas o duras, que desarrollan mecanismos de agregación y co-agregación, y se nutren gracias al líquido gingival y a las excreciones de otras bacterias. Los *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Neisseria sicca* y *Candida albicans* se detectan asiduamente en la cavidad bucal, faringe y tracto digestivo y respiratorio como placa flotante.)

Los factores que influyen favoreciendo el desarrollo de la microbiota oral en su estado de equilibrio son: tempera-



tura, humedad, potencial redox, pH bajo, disponibilidad limitada de nutrientes, factores antimicrobianos salivales, pH alto y la exfoliación de células epiteliales durante la masticación y la deglución<sup>55-64</sup>.

*\*El sitio de absorción de drogas y/o moléculas inmunomoduladoras debe estar libre de la presencia de lesiones infecciosas o de la cercanía de biofilm o placa bacteriana sobre las piezas dentarias y gingiva vecinas al sitio de aplicación de formas farmacéuticas.*

### 1.7. PERMEABILIDAD

La permeabilidad de un tejido permite que muchas sustancias ingresen, como el pasaje del agua, la síntesis de los nutrientes y, en sentido contrario, se eliminen los desechos. Para ello las membranas de sus células establecen la diferencia que existe entre la densidad de moléculas insertas en el líquido intracelular y en el extracelular. Este equilibrio ha recibido el nombre de “equilibrio osmótico”. Considerando la penetración de las moléculas desde el exterior en el epitelio de la mucosa oral, esta se produce a nivel de los estratos granuloso. La permeabilidad de la membrana, en primera instancia, está en relación con su estructura. En segundo lugar, depende a la vez de las propiedades físicas y químicas y la cinética de la absorción de la o las moléculas que se deseen derivar.

Con respecto al primer punto, la mucosa bucal, de acuerdo a la demanda funcional, se presenta en tres variedades: a) la masticatoria en el paladar duro y gingiva, b) el resto que tapiza la cavidad y c), la de la lengua, mucosa especializada que presenta los dos tipos anteriores. En la década de los 90 fueron publicados cantidad de estudios sobre la cinética y la absorción de drogas a través de la mucosa bucal.

*La localización de una barrera de permeabilidad o el límite en donde comienza la penetración está constituida por los estratos queratinizados y granuloso. De modo que la ausencia de una membrana cubierta por gránulos de queratina significa una alta permeabilidad en los estratos superficiales del tejido<sup>65</sup>.*

La permeabilidad al agua por la mucosa bucal varía en las distintas regiones, lo cual está relacionado con los lípidos presentes en el epitelio

Estudios microscópicos refieren que el pasaje de muchos compuestos se realiza a través del espacio intercelular ocupado por la MEC. Se señala entonces la MEC como el mejor camino para que las moléculas penetren en el epitelio. El epitelio queratinizado que contiene acetilceramidas y ceramidas es la mayor barrera para la permeabilidad del agua, siendo un 25-50% menor que en la epidermis. El epitelio del piso de la boca y mucosa bucal no contiene, o contiene en mínima cantidad, esas sustancias, pero contiene alta cantidad de glucosilceramidas<sup>60</sup>. La segunda premisa a tener en cuenta para que se pro-

duzca el pasaje a través de un tejido se rige por principios farmacológicos.

La permeabilidad en relación con la estructura física y química de las moléculas para atravesar la membrana celular está en relación con la propiedad de absorción.

*Absorción. Se define como el pasaje de las sustancias y/o moléculas farmacológicas a la entrada, transporte o difusión que se realiza de una forma suficientemente rápida. Este es un paso previo a los procesos de biotransformación y eliminación.*

*\*La absorción depende de: a) la solubilidad de la droga más la solución acuosa, b) de la velocidad de disolución de las formas sólidas, c) de la concentración de la droga, es decir que se absorben más rápidamente las más concentradas, d) de la circulación en el sitio de absorción, es decir del mayor flujo sanguíneo, e) del área de superficie absorbente, muy rápida en las superficies grandes, f) de la vía de administración.*

Los fármacos o drogas en este movimiento de absorción, alcanzan en los tejidos una concentración determinada, la cual se denomina “**gradiente de concentración**”.

*El pasaje de sustancias a través de las membranas celulares depende del tamaño de las moléculas, a saber: 1. Los iones y moléculas relativamente pequeñas* pasan fácilmente o son transportadas a través de las membranas por diferentes mecanismos, y no producen en ellas cambios evidentes. Los gases pueden atravesar las membranas biológicas a favor, o en contra de su gradiente de concentración químico o electroquímico. Por ejemplo, los gases, el benceno, el metanol, el etanol, el glicerol, el agua y moléculas liposolubles. Se trata ésta de una difusión simple, sin gasto de energía. Esos pasajes muestran variantes. 2. **Las moléculas hidrófilas**, como los monosacáridos, no atraviesan las bicapas por sí solas; el pasaje se realiza a favor del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana. 3. **Las moléculas mayores o macromoléculas pesadas**, incorporadas desde el exterior a la célula o en sentido contrario en el proceso de difusión, producen cambios bien visibles en las membranas. Necesitan de un vehículo que las transporte de un lugar a otro, por lo cual utilizan las **proteínas transportadoras** facilitadoras de la difusión. Para que esto sea posible, las moléculas del fármaco juntamente con la molécula del transportador forman un **complejo** que sí puede atravesarla, porque es más liposoluble que sus partes o sustrato original. Al llegar al otro lado de la membrana, ese complejo se desdoblará, liberando el medicamento. Esta descomposición o desdoblaje del complejo se hace posible gracias a la intervención de **una enzima o de un sistema enzimático**<sup>66</sup>. **Otras variantes.** Existen drogas que actúan: 1) Por virtud de sus *propiedades osmóticas, (según la concentración de sus*



moléculas: son permeables al agua y atraen a la o las moléculas que se encuentran del otro lado de la membrana hasta que se alcanza el equilibrio entre el exterior y el interior de la célula, como la medicación para glaucoma), 2) Otras drogas accionan debido a su reacción ácida o básica. (Por ejemplo: los antiácidos son utilizados para pacientes portadores de úlcera de estómago o simplemente acidez estomacal). 3) Las oxidantes o reductores, como el azul de metileno (para aquellos pacientes que tienen un aumento crítico de la metabemoglobina en sangre y que tiene una acción óxido-reductora en los eritrocitos y por lo tanto disminuye los niveles de metabemoglobina en sangre). 4) Existen drogas que precipitan las proteínas: (por ejemplo, los desinfectantes desnaturalizan las proteínas de los microorganismos). 5) Las que crean barreras físicas (por ej. gomas y mucilagos o materiales oleosos, cuya acción es cubrir mucosas inflamadas). 6) Las que ligan a las proteínas, o absorben (para obtener la cicatrización de heridas en piel). 7) Las surfactantes (limpian las heridas).

\* **Las macromoléculas y partículas de tamaño mayores nunca difunden a través de la membrana plasmática.** Existen mecanismos que facilitan su pasaje. Son introducidas por un mecanismo totalmente diferente. *Las membranas se deforman y se fusionan.* Estos fenómenos constituyen otras formas de transporte activo de moléculas<sup>66</sup>.

#### FACTORES QUE MODIFICAN LA DIFUSIÓN DE LOS MEDICAMENTOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA BUCAL

- a. **Edad.** La mucosa bucal cambia su estructura con la edad. Según Larbi y colaboradores, “La inmunosenescencia es un fenómeno multifacético que comprende todos los cambios complejos que ocurren en el SI durante el *aging*. Con el incremento de la población de gerontes en la población mundial, resulta evidente el aumento de tratamientos prostodónticos para la rehabilitación de masticación y digestión, entre otras. Durante masticación, la mucosa bucal debajo de la prótesis recibe y distribuye las fuerzas de la oclusión, las trasmite a lo largo del plexo periostal del arco óseo. Esta presión que se ha llamado hidrostática es considerada como causante de la mayor parte de las complicaciones de la mucosa oral<sup>53</sup>. Las inmunoterapias tienden a realizarse sobre niños e individuos jóvenes.
- b. **Alcohol.** Se han comprobado consecuencias negativas en aquellos pacientes que ingieren alcohol diariamente en relación con la calidad del tejido epitelial de la mucosa oral y sus propiedades de adsorción y absorción. Distintos estudios se han centrado en identificar los efectos del *acetaldehído* encontrando en cultivos celulares del epitelio oral- Se ha establecido que, a corto plazo, causa mutaciones y otros daños a nivel del ADN; interfiere en la síntesis y reparación del ADN, y

consecutivamente en el desarrollo de tumores; produce mutaciones puntuales en genes; inhibe la O6-metilguaniltransferasa, enzima encargada de reparar los daños causados por agentes alquilantes. (*El metabolismo del etanol en la cavidad oral se caracteriza por una primera oxidación que lo transforma en acetaldehído a través de la ADH presente, tanto en la microflora oral como en las células de la mucosa oral.*) Por ello están contraindicados colutorios o buches que contengan alcohol en su composición química.

Hoffman demostró que sujetos proclives a infección por *Streptococcus salivarius*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *Corynebacterium sp.* *Stomatococcus sp.* y hongos presentan una mayor producción de acetaldehído salival. De este modo, parece incrementarse la producción bacteriana con el acetaldehído dosis dependiente, a partir de cantidades superiores a 40 gramos de etanol al día. En esta misma línea de investigación el autor ha encontrado una asociación entre los bajos niveles de higiene oral presentes en los sujetos alcohólicos y un sobrecrecimiento bacteriano, lo que repercutiría en una mayor concentración de acetaldehído salival por esta vía. El consumo crónico de etanol se encuentra asociado con niveles disminuidos de retinoides a nivel de las mucosas<sup>67</sup>.

- c. **Vehículos.** Observamos la importancia de la elección del vehículo ya que, de gran manera, se depende de sus cualidades biológicas para permitir o modificar la absorción de la droga por la mucosa oral. Los vehículos transportan los fármacos proporcionándoles llegar a los sitios de biodisponibilidad. Le dan consistencia al preparado, siendo responsables de su forma. Estas sustancias pueden tener acción medicamentosa propia o no. En general, los vehículos utilizados en las formas tópicas poseen actividad farmacológica por sí mismos, debiendo tener cuidado de los efectos adversos que pueden provocar.

Se los puede clasificar en simples y compuestos.

**Simple.** Entre estos se encuentra en primer lugar el *agua*. Es el vehículo más utilizado. Además del agua potable para preparar las suspensiones, debemos mencionar el agua destilada, y el agua para inyección. Se caracteriza por estar biotridestilada, esterilizada y pirógena.

Los *alcoholes* son sumamente útiles por ser solubles en agua y en algunos solventes orgánicos. En general se los utiliza en las formas medicamentosas de aplicación local. Dentro de ellos hay variedades. Se encuentran los *monoalcoholes* (etílico, isopropilo y cetílico) y los *polialcoholes* (glicerina y propilenglicol).

Los *ésteres de glicol* varían desde el estado líquido al sólido, dependiendo de su peso molecular. También se los encuentra en pomadas, cremas, etc.

Los *aceites* son usados tanto para formas locales como inyectables; a estos aceites vegetales pertenecen el estearato de glicerol, el estearato de sodio, las vaselinas y las siliconas.

*Grasas.* Son sólidos a temperatura ambiente, y solubles solamente en solventes orgánicos. Ejemplos: lanolina, manteca de cacao. Son utilizados como vehículo en preparados de uso local para piel y en supositorios.

*Sólidos.* Dan volumen a las drogas en polvo, cápsulas y comprimidos. Los más comunes son: almidón, lactosa, talco, caolín y estearato de zinc. *Los tres primeros están contraindicados en celíacos por lo cual se debe advertir al paciente o familiar que consulten los listados que ellos poseen, con las marcas permitidas o prospectos de los preparados medicamentosos.*

**Compuestos.** Son la combinación de un vehículo simple con otras sustancias que le proporcionan sabor, aroma, diferente consistencia, etc. Son comunes las *aguas aromáticas*, que son soluciones de aceites esenciales o aromatizantes, *jarabes*, *mucilagos*, etc.<sup>68</sup>

*En la terapia farmacológica sublingual y en la Inmunoterapia sublingual es fundamental elegir el vehículo correcto, de acuerdo con los conceptos recordados anteriormente.*

**Estrés.** Es un estado de desarmonía provocado por una constelación de eventos o estímulos a los que se los denomina *estresores*, que aceleran una reacción en el cerebro. Según expertos en el tema, existe una interrelación entre el estrés y los procesos inmunológicos. El *estresor* en sí puede ser agudo (una vez) o crónico (duración en el tiempo), mientras que la percepción y el procesamiento por el cerebro son los que determinan duración y magnitud de la respuesta. La extensión y la eficacia con que el organismo regresa al estado de salud estable, después de haber sido afectado por el estrés, depende de la *resiliencia*.

El adecuado nivel de los linfocitos T1 y T2 ofrece una *inmunoprotección*. De lo contrario, se entra en un estado de *desregulación* o *distrés*. La desregulación de los neurotransmisores, de las hormonas, de los niveles moleculares humorales y celulares a nivel orgánico sistémico dependen de la duración de los *estresores*. Como la respuesta al estrés es una continua activación del eje hipófisis-hipotálamo-páncreas (HHP), resulta que la acción de los glucocorticoides modula la cantidad de leucocitos que dejan la circulación y toman posición como linfocitos t activos, en tejidos con acción protectora de órganos como piel, pulmones, tracto gastrointestinal, urinario, genital, en las superficies mucosas y en los nódulos linfáticos<sup>69</sup>.

**Mediadores del estrés.** La *norepinefrina* y la *epinefrina*, liberados por el sistema nervioso simpático, aumentan in-

mediatamente después del estrés agudo de corta duración, aunque pasado el estímulo y el momento se retrotraen a sus valores primeros.

Los receptores sensores del oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (ON), los antioxidantes endógenos, la melatonina, el ácido úrico, las vitaminas y minerales, la adrenalina, noradrenalina, histamina, bradiginina y especialmente los corticoides en el estrés crónico constituyen los detractores de la homeostasis. *Debido a que cada célula del organismo posee en su membrana receptores para la hormona corticotropina, o ACTH, y el cortisol, al producirse la unión, sus moléculas producirán cambios en las funciones de los tejidos mencionados*<sup>70-73</sup>.

*\*. Desde hace mucho tiempo que se sospecha que el estrés juega un rol en la etiología de muchas enfermedades y numerosos estudios han demostrado que puede ser inmunosupresivo, inmunorreactivo o inmunomodulador. ¿Está nuestro paciente bajo distrés?*

#### INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS RECABADOS.

Del análisis de la bibliografía consultada, se considera que: Resulta conveniente observar las características clínicas de la mucosa bucal antes de instaurar un medicamento, ya que tanto por sus características histológicas, topografía relacionada y quizá un estado inflamatorio, más otros factores externos, podría estar modificada la permeabilidad y absorción.

El control de la saliva, fluido, cantidad y consistencia (mucinas) es conveniente para que no interfiera con el vehículo utilizado: la sequedad de las mucosas, la hipersalia y la abundancia de mucina pueden alterar la estabilidad, la concentración y/o la difusión del componente.

Higiene: observar previamente, la existencia de placa bacteriana o biofilm y/o cálculos dentales, infección de encías o periodonto, secreción de fluido crevicular a la presión de la mucosa gingival, todo lo cual afecta el mecanismo de acción de la inmunoterapia especialmente

En pacientes de edad avanzada y en niños, recordar la morfología de la mucosa (tejidos muy finos, con un plexo nervioso abundante, lo cual aumenta la sensibilidad y dificulta las prácticas).

Considerar la importancia del o los vehículos elegidos en el compuesto molecular seleccionado, conveniencia de seguir los principios farmacológicos. Tener presente los principios referentes a la difusión y absorción, solubilidad de los compuestos a derivar en solución acuosa o lipóide, velocidad de disolución, concentración del soluto, etc.

El interrogatorio será de gran importancia para recordar los temas de oxidación, inmunología, estrés, microbiota oral e intestinal y otros contenidos en esta revisión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zhang H, Zhang J and Streisa.NDJB, 2002;Oral Mucosal drug delivery.clinical phamacokinetics and therapeutic application. Clin Pharmacology 41:661-80.
- Behra A, Giri TK, Tripahi DK, Alexander A, Alexander Amt. An exhaustive Review on recent advancement in pharmaceutical bio-adhesive used systemic drug delivery through oral mucosa for achieving maximum pharmacological response and effect. International Journal of Pharmacology 2012;8:283-305.
- Shojaei AH, Chang RK, Guo X. Systemic drug delivery via the buccal mucosal route. J. Pharm. Technol, 2001;25(6): 70-81.
- Zavala Walter David. Fundamentos biológicos en el uso de la mucosa oral como via de aplicación de métodos inmunoterápicos.Facultad de Odontología de Cuyo,2019,V4,Nº1:23-25
- Till SJ, Francis JN,Nouri-Aria K, Durham SR.Mechanisms of immunotherapy.J Allergy Clin Immunol 2004, 113:1025-34.
- Moingeón P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J,Van Overtwilt L.Immune Mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy, 2006;61:151-65.
- Akdis CA, Barlan IB, Akdis M. immunological mechanism of sublingual Immunotherapy.J Allergy Clin Immunol,2006;61:11-2.
- Málaga Rodríguez German, Sanchez Mejía Aura Medicina basada en la evidencia:Aportes a la práctica médica actual y dificultades para su implementación. Rev Med Hered, 2009, 20(2),103-
- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger MM, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Integración de células en tejidos. 6.4. (2)-Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Biología Celular y Molecular. 5ª ed. Panamericana, Buenos Aires, 2009. p. 973
- Walter DM. Oral mucosa Immunology. An overview. Ann Acad Med Singapore 2004;33(Suppl):278-30511-31-
- Trevani A, Giordano M, Salamone G, Vermeulen M, Gamberréale R,Geffener JR. Modulación de la actividad del neutrófilo en el foco inflamatorio. Mecanismos moleculares involucrados. En: (Rabinovich Gabriel Adrián. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras en la medicina. Buenos Aires Médica Panamericana, 2004;240-43
- Field EA, Fear S, Higham SM, et al.Age and medication are significant risk factors for xerostomía in n English population, attending general dental practice.Gerodontology,2001; 18:21-24.
- Scully Charls. Salivary Glands and Saliva.Drug effecte on salivary glands: dry mouth. Oral Disease 2003, 382:819-31.
- Screebny L, Baum B, Edgar W,Epstein J, Fox P, Larmas S, Saliva: Its role in health and diseases. Inst Dent J, 1992;42:291-304
- Wynn RL, Meiller TF.Drugs and dry mouth.Gen Dent,2001;49:10-4
- Walsh Laurence J.Aspectos clínicos de biología salival para el Clínico Dental.J Minim Interv Dent, 2008; 1(1):5-17
- Sardella Andrea. An up-to-date view on burning mouth syndrome. Minerva Stomatol,2007:56-327-40
- Turner RJ, Sugiya H Understanding salivary fluid and protein secretion.Oral Dis,2002;8:3-11
- For marker BK, Frank ME, Taste function in patients with oral burning.Chem. Senses 2000; 25:575-81.
- Lauritano D, Calzavara D, Papagna R, Baldoni M, Bascones A. Evidencia del síndrome neuro- pático en un estudio neurofisiológico e inmuno- histoquímico de las fibras nerviosas en pacientes con síndrome de boca ardiente. Advances en Odontostomatología, 2003;19:2:82-94
- Silvestre FJ, Silvestre Rangil J,López Journet P. Síndrome de boca ardiente: revisión y puesta al día. Rev Neurol. 2015; 60(10): 457-493.
- Ros Lluch N, Chimenos Küstner E, López López J, Rodríguez de Rivera Campillo ME. Síndrome de ardor bucal: Actualización diagnóstica y terapéutica. Av. Odontostomatol. 2008; 24: 313-21
- Páez Falotipo G, Fariás FR, El surco gingival,aspectos clínicos y anatómofisiológicos.Odous Científica, Julio-Diciembre 2006;Vol VII,Nº2:16-26.
- Colombo AV, da Silva CM, Haflajee A, Colombo AP. Identificación of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. J Periodontal Res,2007;42:236-243
- Masada M, Person R, Kenney J, Lee SW, Page RC.Measurement of Interleuquin -1<sup>a</sup> in gingival crevicular liquid. J. of Periodontal,1990;Res 25:156-63.
- Bascones A,Caballero A. Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivalis como principales patógenos periodontales.Avances, 2000; 12,2:69-75.
- Rudney JD, Chen R, Segewick GJ. *Actinobacillus Actinocytemcomitans* *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* are component of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. J Dent Res, 2005;84:59-63
- Jenkinson HE.Lamont Rj. Oral microbial communities in sickness and in health.Trends Microbiol, 200513:589-595
- Grayson R, Douglas C, Heath J, Raelinson A. Activation of human matrix metaloproteasa 2 by gingival crevicular fluid and *Porphyromonas gingivales*. J.Clinic Periodontol,2003;30:542-50.
- Culuyan HE, Jancic CC, Lutzky VP, Zittermann SI, Maffia P, Scimone ML, Burzyn D, Carnevale R. Células dendríticas: las células presentadoras de antígenos más eficientes. Implicancias en Inmunoterapia. En: Rabinovich Gabriel Adrián. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. 1a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004;640.
- Coben N (eds):Psychoneuroimmunology.San Diego, Academic Press 2001, pp 241-286
- Squier CA, Hall, BK. The permeability of hyperplastic oral epithelium.J Oral Pathol,1985;14:357-
- En:GartnerLeslie P, HiattJames L. Atlas Color de Histología, 2aed. Ed.Pabamericana, 1995. p.399
- Marc Maillat.. Epitelios de Revestimiento. Histología e Histiofisiología Humana.Ed. AC,Madrid,1980,p74.
- Kaiser CA, Krieger MM, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J.Biología Celular y Molecular. 5a ed. Panamericana, Buenos Aires, 2009. p. 973
- Boya Vegue Jesús.. Atlas de Histología y Organografía Microscópica. Ed.Panamericana, 1996.Tejido conjuntivo 20-36.
- Gartner Leslie P and Hiatt James L. Epitelios simples y espitelios pseudoestratificados.292-4
- Marta Coronado H. Salvador Vega y León Rey Gutiérrez T. Marcela Vázquez F. Claudia Radilla V. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana Rev. chil. nutr. vol.42 no.2
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.Int J Biochem Cell Bio, 2007;39:44-84
- Sauer H, Watenberg M, Desmarcheller C.Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell groth and differentiation. Cellular Physiology and Biochemistry, and Pharmacology, 2011;11:173-86
- Sparks PJ, Idiopathic enviroment intolerances: Overview. Occup med,2000 July-Sept; 497-510
- Faria AM, Weiner HL.Oral Tolerance: therapeutic implicactions for autoimmune diseases. Clin Dev Immunol, 206;13:143-157
- Mónica de la Fuente. Role of Aging and Neuroimmunomodulation, Aging. Neuroimmunomodulation 2008;15:213-28.
- Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G: Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. Physiology 2008;23:64-74
- Bellinger DL, Madden KS, Lorton D, Thyaragarajan S, Felten DL: Age-related alterations in neural-immune interactions and neural strategies in immunosenescence; in Ader R, Felten DL, 22-
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Han YU W, Lakshmanan A, Wade WG. The Human oral Microbiome. J Bacteriol, Oktober 2010;vol192 nº19 5002-5017
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J, Freeman WH.transporte activo para IgA.centro regional de Alergia e Inmunología Clínica,2007

48. Tlaskalová-Hogenová H, Stepanková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannuci L, et al. The role of gut microbiota (commensal) bacteria and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 2011; 8: 110-20
49. Casariego Zulema. Inmunología de la mucosa oral: Revisión. *Av Odontostomatol*, 2012; vol.28, n.5: 239-248..
50. Faria AM, Weiner HL. Oral Tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*, 2006;13:143-157
51. Russell MW, Ogar PL. Mucosal decisions: tolerance and responsiveness at mucosal surfaces. *Immunol Invest*, 2010;22:455-460
52. Serena Schippa and Valerio Iebo. Guta Microbiota. Lost in Immune Tolerance. Dr Clío Mavaragani ed. ISEM, 2004; InTech, Doi 105572 /2159
53. Aas AJ, Paster JB, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*, 2005;43:5721-5732
54. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Han YU W, Lakshmanan A, Wade WG, The Human oral Microbiome. *J Bacteriol*, oktober 2010; vol192 n°19 5002-5017
55. Clavel T, Haller D. Molecular interactions between bacteria, the epithelium, and the mucosal immune system in the intestinal tract: implication for chronic inflammation. *Curr Issues Intest Microbiol* 2007;8:25-43-
56. Rudney JD, Chen R, Segewick GJ. *Actinobacillus Actinocytemitans Propyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* are component of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. *J Dent Res*, 2005;84:59-63
57. Colombo AV, da Silva CM, Haffajee A, Colombo AP. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *J Periodontal Res*, 2007;42:236-243.
58. Muller HP, Zoller L, Eger T, Hoffman S, Lobinky D. Natur distribution oral *Actinobacillus atinomycetencomitans* in young men with minimal periodontal disease. *J Periodontal Res* 1996; 31:373-
59. Teles RP, Brogen A, Patel M, Wennstrom JL, Sokransky SS, Haffajee AD. At three year prospective study of adult subjects with gingivitis II: microbiological parameters. *J Clin Periodontol*
60. Lihaman Dan R, Pamer Eric G. Role of Commensal Microbiota in Normal and Pathogenic Host Immune Responses. *Cell host & Microbe*, October 2011; VIO issue: 311-323-
61. Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q. Biomechanism of oral mucosa. DO 1,10.1098/RStf,2015.0325
62. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity*, 2009; 31:401-411
63. Rogers GB, Hoffman LR, Carrioll MP, et al. Interpreting infective microbiota: the importance of an ecological perspective. *Trends Microbiol*, 2013;21:271-6
64. Sanez Yolanda. Desequilibrio del ecosistema intestinal. *Investigación y Ciencia*, Oct 2009;48
65. Squire CA. The permeability of Oral Mucosa. *Cervical Clinical Review. Oral Biology and Medicine*; 1991, 2(1):13-32
66. Ian LO Buxton-Farmacocinética y Farmacodinamia: Dinámica de la absorción, distribución, acción y eliminación de los fármacos. En: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C Kollmann. *Bases farmacológicas de la terapéutica*, 12a ed. Ed. Mc Graw Hill, 2012. p.
67. Figuero Ruiz E, Carretero Peláez MA, Cerero Lapedra R, Esparza Gómez G, Moreno López LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral*. 2004;9:14-23
68. Zulema Casariego, Claudia Jotjo. Formas farmacéutica. En: Casariego Z, Jotko C. *Farmacología Razonada para Odonólogos*. ed AKADIA, Buenos Aires, 2013. p. 101-108
69. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:15-32.
70. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, et al. *Energética celular*. 301-331. En: Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, et al. *Biología celular y Molecular*, 5ª ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 2008; 8: p. 1088.
71. Capararulo Horacio. *El Estrés. Pandemia del Siglo XXI. Psiconeuroinmuno Endocrinología*. Edit. AKADIA. Buenos Aires, 2006. p 120
72. Chrousos G, Goldt P. The Concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*, 1992; 267:1244-52
73. Vomer M. neurotransmisores y Vías nerviosas. bases de Psiconeuroinmunoendocrinología. Ed. Salerno. Bs Aires. Argentina, 2000; 217-53