

EL PROCESO VASCULÍTICO DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES ORALES PODRÍA SER INDUCIDO POR UNA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA. SEGUNDA PARTE

Vasculitis process of recurrent aphthae's ulcers could be induced by altered gut microbiota. Second part

Casariego ZJ, Pérez A, Madrazo JM

RESUMEN

Basados en evidencia clínica, epidemiológica e inmunológica, publicadas en los últimos años, consideramos que, cambios en la microbiota intestinal, pueden desempeñar un rol esencial en la incidencia de numerosos desordenes inflamatorios. Expertos reconocidos han encontrado que una microbiota comensal normal, puede, bajo ciertas circunstancias mutar a patógena y provocar reacción inmunológica activa e inducir inflamación. En este trabajo se presenta la siguiente hipótesis: "la vasculitis como proceso fisiopatogénico de las RAU estaría inducida en su persistencia, morbilidad y recurrencia por una microbiota intestinal alterada."

Palabras claves: microbioma-microbiota intestinal-mutaciones-patobiontes

ABSTRACT

We believe, based on clinical, epidemiological and immunological evidence that could be possible that changes in the intestinal microbiota may be an essential factoring in the incidence of oral inflammatory disorders. Experten have found that a normal microbiota, under certain circumstances, produce pathogenic mutations, inducing immunological reaction. This work presents the following hypothesis: "Vasculitis as the fisiopatogenic process of RAU could be induced in its persistency, morbidity and recurrence by an altered gut microbiota."

Key words: microbiome, gut microbiota, mutation, pathobionts

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(1):38-45

INTROMICROBIOMA-MICROBIOTA INTESTINAL

Considerando que el microbioma humano es una compleja convivencia de los microorganismos que habitan en el organismo humano y que la cavidad bucal pertenece también a ese "consorcio microbiano", es que nos introducimos en este capítulo con el objetivo de obtener más explicaciones acerca de la morbilidad de las úlceras aftosas recidivantes de la mucosa oral.

La colonización del intestino comienza en el nacimiento y la comunidad microbiológica, a través del tiempo, se ve afectada por numerosas influencias. Se incluyen la individualidad genética, la edad, la dieta, el estilo de vida, los

medicamentos consumidos. Varios autores han publicado que las bacterias intestinales pueden intervenir en el metabolismo de los fármacos, drogas o xenobióticos, influyendo sobre su absorción o su toxicidad, y viceversa. Las poblaciones microbiológicas pueden ser modificadas y esta situación puede llegar a cronificar, produciéndose un verdadero desbalance¹. Sarkis K Mazmanian, destacado microbiólogo del Instituto de Tecnología de California, ha enfocado sus primeros estudios a la asociación beneficiosa de las bacterias de los mamíferos y sus implicancias en la salud. Sus posteriores investigaciones tratan sobre la microbiota en las enfermedades humanas. Se pregunta si los factores de la simbiosis de bacterias que mantienen la salud activamente, al sufrir una disbiosis, podrían reducir la regulación inmune y, subsecuentemente, llevar a la inflamación.

Observa que en las sociedades occidentales existe una elevada incidencia de desórdenes inmunológicos, como la enfermedad intestinal de Bowel, asma, afecciones atópicas, artritis reumatoidea, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, y que las bacterias intestinales de esos pacientes difieren de los controles saludables. Sugiere que probablemente los causantes no sean patógenos, sino patobiontes sobreexpresados en las disbiosis.

Servicios de Odontología e Infectología del Hospital de Agudos "Juan A. Fernández". Unidad Hospitalaria de Estomatología Clínica, UCA, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: zulemacasariego@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 03/2015 | Aceptado: 12/2015

Sería posible que las genéticas de los huéspedes puedan “seleccionar” o “excluir” la colonización de organismos particulares. La selección de *pathobions* por el huésped, podría inclinar la balanza hacia la inflamación^{2,4} (*“pathobions” o patobiontes son microorganismos que normalmente no producen una inflamación, pero bajo condiciones particulares (inducidos por el entorno) adquieren el potencial de causar una disregulación inflamatoria que conduce a enfermedad.*)

Un patobionte conocido es el *Clostridium difficile*, que normalmente vive dormido en el intestino sin producir enfermedad. Los antibióticos pueden matar otras bacterias que normalmente controlan al *Clostridium*; y bajo nuevas circunstancias, el supercrecimiento de bacterias patobióticas pueden descontrolarlo, causando inflamación y daños en el colon.

El número de referencias sobre la disbiosis llega a más de 4000 publicaciones (PAD MED) en los últimos años, hecho que no se ha registrado en ningún otro contexto⁵. En la revisión, microbioma significa la totalidad de microorganismos asociados en un particular contexto. La definición cubre todas las formas de microbios, incluyendo virus, bacterias, hongos, *archeas* y eucariotas microscópicos no fungales, aunque en varias publicaciones se refieren casi exclusivamente a bacterias^{6,7}. Las referencias internacionales señalan asimismo la importancia de la microbiota respiratoria debido al aumento de la prevalencia mundial de las infecciones y enfermedades del sistema respiratorio⁸.

En estado de salud, la microbiota intestinal ejerce funciones beneficiosas, de protección y regulación, juega un importante rol en la digestión de nutrientes, energía, metabolismo, síntesis de vitaminas, desarrollo epitelial y hasta dirige respuestas inmunes. Además, las interacciones entre huésped-microbio son esenciales para la defensa del huésped contra infecciones de patógenos.

El tracto gastrointestinal es el primer sitio de interacción entre el sistema inmune y los microorganismos simbióticos y patógenos. Es decir, la interacción de las “inter especies” tendría una sustancial influencia sobre el resto de las cepas residentes en el microbioma de un sujeto dado, potenciando su acción. Se citan dos principios ecológicos que ayudan a entender la importancia del proceso biológico: la sucesión y la resistencia/resiliencia. El primero se refiere al proceso de *cambio continuo* de los miembros de una microbiota, y la resistencia/resiliencia a la *capacidad de superación* después de haber sufrido perturbaciones (por ejemplo, por la ingesta antibióticos)⁹. Los avances tecnológicos se dedican a investigar el comportamiento de las bacterias, la transcripción de genes (*transcriptomas*), la producción de proteínas (*proteómic*) y la actividad metabólica (*metabiolomic*).

BACTERIAS ALIMENTICIAS TRANSMISIBLES POR LOS ALIMENTOS

Consideradas responsables de toxicoinfecciones alimentarias (BEPEA).

En el trabajo publicado por el Profesor Pablo Hernández Cruz, del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los alimentos, de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, encontramos una tabla que registra los patógenos referidos como “emergentes”. En la misma figuran la *Salmonella entérica serovar*, de gran virulencia, el *Ampylobacter jejuni*, responsable de la mayoría de las gastroenteritis humanas, y la *Listeria monocitogenes*, como un microorganismo psicotrópico que se desarrolla a temperaturas de refrigeración.

La Escherichia coli, si bien es un comensal del tracto gastrointestinal, puede adquirir factores de virulencia, y la *Yersinia enterocolitica* sintetiza proteínas efectoras de lesión. Si bien todas estas bacterias son reconocidas por el sistema de receptores Toll, previniendo la mayoría de las veces su acción virulenta, no ocurre, según el profesor Hernández Cruz “con algunos procesos crónicos producidos por las BPEA. Es así como sucede con la producción de enfermedades reumatoideas, neuromusculares, el síndrome urémico-hemolítico, el hipertiroidismo severo, infecciones sistémicas severas, gastritis crónicas y metaplasia, aparición de superantígenos microbianos y trastornos autoinmunes, atribuibles a las bacterias emergentes alimenticias”

El autor hace referencia, además, al incremento y relación directa del estrés oxidativo que producen esas bacterias en el organismo “eliminando exceso de peroxidantes, incrementando su propia virulencia y favoreciendo la acumulación de mutaciones genómicas.”¹⁰

Indudablemente, estas bacterias a las que se refiere el trabajo mencionado circulan en algún momento por la cavidad bucal.

RESISTENCIA BACTERIANA.

Los investigadores biólogos y microbiólogos están interesados hoy en día en la genética de la resistencia microbiana. Nuevas técnicas llevaron a cartografiar el intercambio de genes entre las bacterias inocuas y las patógenas, abriendo nuevos caminos en la lucha contra las cepas resistentes a antibióticos. Se intenta averiguar qué genes transforman un patógeno vulnerable en uno superresistente. A ese conjunto de genes se lo ha denominado “resistoma”. La clave es descubrir los resistomas de las bacterias no patógenas.

Las patógenas que ofrecen resistencia a los antibióticos la adquieren de dos vías: la vertical debido a cambios genéticos que se acumulan durante el proceso natural de replicación de su genoma, y la horizontal, mediante la transmisión

de genes de resistencia entre microbios, que sería la principal para la difusión de resistencia. Los plásmidos (*segmentos lineales o circulares de ADN que la célula replica junto con el genoma principal y que acceden a nuevas células*) son transferidos por virus bacteriófagos e infectan a bacterias. Ese material genético insertado puede permanecer durante muchas generaciones y volver a ser reinsertado posteriormente en nuevas células. Otra forma de pasaje de genes de resistencia es la conjugación (Premio Nobel de Medicina, 1958, Joshua Lederberg). Su mecanismo consiste en que los plásmidos acaparan la maquinaria celular para crear unas estructuras llamadas "pili" que sobresalen de la célula donante y penetran en la membrana de la célula receptora, transfiriendo así los plásmidos y la resistencia.

Un grupo de trabajo emitió una hipótesis sobre el intercambio del resistoma: "un subgrupo clave de bacterias del suelo, las proteobacterias, podrían ser el canal de intercambio con las bacterias patógenas." PARFuNS.

Se ha conocido el fenómeno de transferencia horizontal genética (TGH), el cual constituye un proceso único de evolución bacteriana y que ha conducido a cambios significativos en la composición de los genomas microbianos, proceso que conduce a la formación de "islas ecológicas, "islas simbióticas," "islas saprofitas" e "islas de patogenicidad"³². También se ha estudiado que, junto con las bacterias Gram+ y Gram- que evaden los sistemas innato y adquirido inmune, se han desarrollado sistemas eficaces de evasión de la actividad fagocitaria de los macrófagos. Algunas poseen un sistema de virulencia dirigido al interior de las células huésped mediante sistemas de secreción (T3TSS) y (T4TSS). Estas actúan de modo semejante a agujas de inyección para perforar y penetrar en el interior de la célula y multiplicarse en su interior, con el fin de escapar a la actividad inmune, tanto innata como adquirida³³. Mediante métodos gnotobiológicos se explican las consecuencias de la colonización de los microorganismos en un microbioma humano que contiene trillones de bacterias, 10 veces más que el número de células que constituyen el cuerpo humano; la mayoría de las bacterias comensales son simbióticas, pero bajo condiciones específicas como la inmunodeficiencia, esas bacterias comensales pueden transformarse en patógenas¹¹⁻¹³. Hay que considerar que la cavidad bucal está abundantemente poblada de bacterias de todo tipo.

Las enfermedades atribuibles son consideradas como multifactoriales, en donde una base autoinflamatoria, susceptibilidad genética, factores del entorno y bacterias intestinales podrían explicar la injuria de los tejidos. Según esos autores, la característica más importante de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes es que esa injuria reside en la alteración funcional y la destrucción tisular causada por las infecciones patogénicas de las bacterias y sus metabolitos¹⁴.

MICROORGANISMOS E INMUNIDAD

Según Round y Mazmanian⁴, existe la posibilidad de que el sistema inmunológico, el cual está proyectado para controlar a los microorganismos, esté en el caso de ser él mismo controlado por ellos. Los mismos autores afirman que las enfermedades autoinmunes y las enfermedades autoinflamatorias pueden provocar a la vez la disfunción del sistema inmune innato, sin evidente desregulación del sistema inmune adaptativo.

La microbiota intestinal es apreciada por los beneficios que provee al huésped, desde la creación de nutrientes esenciales, en el metabolismo de compuestos no digeribles, en la defensa contra la colonización de patógenos oportunistas y aun en la construcción de la arquitectura intestinal.

Mazmanian dice: "Cuando la microbiota intestinal se mueve a un estado de desbalance, normalmente los microbios benignos de la microbiota intestinal pueden comenzar a inducir inflamación y provocar enfermedades a través de todo el cuerpo, aun en el sistema nervioso".

En el año 2011, Sarkis Mazmanian et al. publicaron "que cambios en la composición de la microbiota intestinal podrían generar efectos lejanos que se extenderían hasta el cerebro humano".

Los nombrados han trabajado con una técnica denominada *germ-free* (libre de genes) o *gnotobiotics*. Observaron que en ratones libres de gérmenes, las células Tregs no tenían la capacidad de suprimir la proliferación de las T reactivas o CD4-T. "*El mecanismo molecular responsable de la microbiota intestinal impacta en metabolismos y enfermedades de todo el organismo*" y han comenzado a descifrar cómo ciertos microorganismos "buenos" del tracto intestinal humano pueden, bajo ciertas circunstancias, provocar enfermedades, tener influencias biológicas fuera del intestino y jugar un rol inmunológico, metabólico hasta incluso en enfermedades neurológicas. Denominaron a esos microorganismos *pathobionts*.

De la lectura realizada hasta el momento más las noticias y la investigación que nos ofrecen Mazmanian et al. en sus publicaciones, se deduce que les ha surgido la idea que tiene que existir una verdadera conversación, una comunidad de intercambio, un consorcio, un verdadero mutualismo entre varias microbiotas. Explican que el 70% de las células inmunes del organismo se pueden encontrar en el intestino en cualquier momento. Ellas circulan por todo el cuerpo y el ambiente de la microbiota intestinal ayuda al comportamiento que tendrán esas células. Proteínas, carbohidratos y otras moléculas provenientes de los microbios también abandonan el intestino y pueden jugar un rol en las enfermedades. Agregan que "los microorganismos que colonizan el intestino, no lo abandonan, pero las cé-

lulas inmunes contactan metabolitos y los transportan por todo el cuerpo, por todos los tejidos, una vez que están libres de las comunidades microbianas¹⁵.

Actualmente se piensa que las disbiosis que influyen en la enfermedad intestinal ha ganado mucha más atención que la composición de la microbiota sola (y no la epigenética)¹⁶⁻¹⁷.

Investigadores han sugerido una relación entre intestino, eje cerebral, trastornos neuropsiquiátricos como autismo y depresión, y desórdenes alimentarios. Opinan que el intestino contiene microorganismos que muestran similitud estructural con los neuropéptidos involucrados en la regulación del comportamiento, modales y emoción. Este fenómeno fue denominado “mímica molecular”¹⁸.

Danska et al. recientemente demostraron una interacción entre hormonas sexuales y microbiota. Ellos encontraron también que la microbiota intestinal es similar entre jóvenes masculinos y femeninos, pero comienza a diverger entre los sexos después de la pubertad.

La microbiota intestinal normal contiene también microorganismos que han demostrado producir procesos inflamatorios en condiciones particulares. Estos resultados devienen de la interacción, llamada en la literatura inglesa *cross talked* (conversación), entre la microbiota y el sistema inmune¹⁹.

La interacción del entorno-microbiota-genética, puede explicar en parte por qué existen enfermedades que se desarrollan en una pequeña porción de individuos, que son susceptibles porque contienen alelos comunes de riesgo para serlo.

El impacto de la microbiota en la salud del hombre está de la mejor manera ejemplificado en la enfermedad de Bowel y en la colitis ulcerativa.

Este tipo de enfermedades y sus lesiones se caracterizan por el aumento de citosinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral (TNF alfa) y el interferón (INF gamma). Una población de células inflamatorias, las células T ayudadoras 17 (Th 17), ha sido implicada también en la colitis crónica ulcerativa. Estas células expresan otra citosina proinflamatoria la IL-17 la cual requiere la IL-23 para mantener su función. El correcto balance de la inmunidad se mantiene debido a otras células especializadas, las células T reguladoras (Tregs) y su factor de transcripción, FOXP3. La ausencia de este factor resulta en una masiva enfermedad multi-órgano-proliferativa. Expresan citoquinas antiinflamatorias o inhibitorias como la IL-10, IL-35 y el factor TGF-beta.

Se las conoce por la expresión o sigla CD4+ CD25+ FOXP3.

La disrupción del metabolismo celular puede ocurrir cuando el receptor de la IL-2 (llamado CD25) se activa, produciéndose citólisis, activación y maduración de las células dendríticas (CDs) y la alteración de especies bacte-

rianas. O sea que el balance está basado sobre la relación Tregs/Th^{43,44}. Últimamente los estudios en inmunología hablan de un factor de transcripción T, denominado T-bet (tbx21), el cual controla el tipo de respuesta en las células inmunológicas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. En experimentos en ratas con pérdida de T-bet, estas desarrollaron inflamación espontánea, la cual recordó a la colitis crónica ulcerativa²⁰.

La contribución de la microbiota intestinal para desarrollar células Tregs y que promueven este balance en el intestino permanece aún desconocido. La microbiota intestinal constituye el ecosistema microbiano más completo que convive con el hombre. Se ha calculado que existen en ella más de 1000 diferentes especies de bacterias. El estómago y el duodeno albergan un bajo número de microorganismos adheridos a la superficie mucosa o en tránsito, de los cuales la mayor parte se elimina por las secreciones ácidas biliares y pancreáticas y por peristaltismos.

MICROBIOTA INTESTINAL ESTABLE

Está representada por bacilos Gram negativos, géneros *Bacteroides* y *Fusobacterium*, cocos, especies de *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus* y *Sarcina phylum*, *Veillonella* y *Acidaminococcus*. Los bacilos Gram positivos están representados por *Bifidobacterium* y *Actinomyces*, *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Clostridium* (*Firmicutes*). Entre los anaerobios facultativos se destacan las enterobacterias como el *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Citrobacter*²¹.

MUCOSA ORAL Y SISTEMA INMUNE

La mucosa intestinal es la interfase de contacto entre el medio externo y el medio interno^{22,23}.

El sistema inmunológico está representado en la mucosa bucal por linfocitos T y B y células plasmáticas activadas ubicados en el tejido conjuntivo e intraepitelial, componentes antimicrobianos presentes en la saliva como mucinas, lactoferrina, peroxidada, lisozima, inmunoglobulinas como la IgM y el componente secretor y la IgG, el complejo de receptores Toll y las células Tregs, expresión de IL-10 y del factor de crecimiento transformante beta. Los microorganismos orales, además, sintetizan citoquinas inflamatorias. La combinación de péptidos y citoquinas activa las células dendríticas (CDs) células de Langerhans, presentes en el epitelio de la mucosa. Las CDs expresan un receptor específico, el CCR7, y conducen a los péptidos antigénicos, asociados con moléculas de superficie del CHM II, a los linfocitos T vírgenes (*naive*), y los activan. Las CDs censan constantemente el medio ambiente atentas a la llegada de microorganismos patógenos, de-

teciendo los patrones moleculares asociados a microbios patógenos (PAMP), a través de sus receptores de reconocimiento (PRR). Estas células son presentadoras de antígenos (CPA) y contribuyen a la formación de las citoquinas proinflamatorias más conocidas: IL-1, IL-5, TNF alfa, IL-12 e IL-15 segregadas por los linfocitos T activados. Estas se presentan en exceso junto con las metaloproteasas (MPS).

En la mucosa bucal sana la responsabilidad de la homeostasis pertenece a los mecanismos que regulan la tolerancia inmune. La ruptura de ese estado en la mucosa oral se ha acreditado al inducido por el continuo tráfico de neutrófilos provenientes de los capilares del surco gingival, atraídos por los péptidos del biofilm de la placa dental y por la IL-8, estable en el epitelio gingival en la mayoría de los individuos⁴⁹. Las mucosas normalmente están dotadas de un sistema de protección local, en donde tiene lugar la respuesta inmune asociada a las mucosas a partir del tejido linfoide (MALT), el cual puede a disfuncionar. Además, colaboran en la protección la IgA (IgA1/IgA2=40%).

Según Mazmanian, una de las primeras deficiencias que observó en sus experimentos sobre ratas libres de gérmenes, fue una profunda reducción de los niveles de inmunoglobulina A (IgAs) en el intestino. Numerosos estudios sostienen que la IgA cubre bacterias comensales y patógenas. Evidencias experimentales han demostrado que la IgA está involucrada en la protección de algunas bacterias entéricas y a la vez de infecciones virósicas²⁴. El descubrimiento de que las bacterias simbióticas dirigen el funcionamiento de una población mucosa que induce a veces una IgA cambiante indica que la microbiota dirige las respuestas inmunes, activa el sistema inmune y estimula la secreción de IgAs por los linfocitos B bien diferenciados en células plasmáticas, especialmente en zonas vecinas a las glándulas salivales. Se ha denominado a este mecanismo de “exclusión inmune”, ya que impide la adherencia de todo tipo de microorganismo al epitelio. Su mecanismo de acción reside en que esta inmunoglobulina actuaría en forma complementaria con la lisozima, enzima de la saliva que facilita la destrucción de las bacterias escindiendo el componente polisacárido de las paredes celulares. Se le adjudica también la propiedad del hierro de competir con las bacterias²⁵.

El tejido linfático asociado a la nasofaringe (NALT) podría ser tan importante como el GALT para generar una respuesta de células B secretoras de IgA específica. Los linfocitos B migrarían a otras partes del cuerpo, por ejemplo a las glándulas salivales, por su propiedad de *homing*^{26,27}.

FACTORES ECOLÓGICOS DE LA MICROBIOTA ORAL

Sobre los microorganismos de un ecosistema o microbiota actúan temperatura, humedad, potencial redox, pH bajo,

disponibilidad limitada de nutrientes, factores antimicrobianos salivales, pH alto, la exfoliación de células epiteliales durante la masticación, la deglución, las enzimas lactoperoxidasa, lactoferrina, lisozima, las inmunoglobulinas IgA e IgG, y la acción del complemento por las vías clásica y alterna.

Algunas bacterias son productoras de urea y amoníaco. Las Gram+ y las Gram- fabrican unas proteínas llamadas *bacteriocinas*, cuyo efecto es similar al de los antibióticos y que poseen, por el contrario, efectos beneficiosos.

Las interrelaciones nutricionales ejercidas entre la microbiota oral y el huésped, a través de la saliva y restos alimentarios, les proporcionan sustratos que son aprovechados por otras bacterias. Las lipoproteínas y los ácidos lipoteitoicos, llamados antígenos de superficie (como la proteína M de los *Streptococcus*), la producción de adhesinas, de cápsulas (factor antifagocitario), de fimbrias, flagelos y la capacidad para fabricar enzimas líticas llamadas factores de invasividad (colagenasa, hialuronidasa, lecitinasas, etc.), favorecen la retención, y la adherencia. Se caracterizan además por ser consumidoras de oxígeno y productoras de potenciales de óxido reducción, lo cual les permite a las aerobias ubicarse en el cérvix o cuello de los dientes, y a las anaerobias en su fondo^{28,29}.

MICROORGANISMOS EN LA CAVIDAD BUCAL

Los microorganismos de la mucosa bucal a veces difieren de acuerdo con su localización; predominan los *Streptococcus mitior*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus salivarius*. Habitan el paladar *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Haemophilus*.

Recientemente se han aislado también especies de *Klebsiella* y un microorganismo llamado *Stomatococcus mucilaginosus*.

En la lengua se localizan los *Streptococcus salivarius*, *S. mitior* y un bajo número de *S. milleri* y *S. sanguis*, especies de *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*. En los surcos gingivales en estado de salud, se detectan Gram positivos aerobios y anaerobios facultativos: *S. sanguis*, *S. mitior*, *Enterococcus* y bacilos filamentosos³⁰.

La higiene oral deficiente favorece el desarrollo de un hongo levaduriforme llamado *Candida albicans*, el cual posee propiedades individuales de adherencia, penetración y persistencia.

Los microorganismos que se introducen en la boca y que por algún motivo, espontáneo o provocado, entran en el torrente circulatorio, son usualmente eliminados en minutos por el sistema de elementos inmunológicos. Esto se denomina metástasis transitoria. No dejan ninguna señal, salvo, a veces, alguna elevación de la temperatura. Sin em-

bargo, si estos microorganismos diseminados encuentran ciertas condiciones favorables, se asientan en algún lugar y comienzan a multiplicarse.

Algunas bacterias Gram+ y Gram- tienen la habilidad de producir proteínas difundibles o exotoxinas, las cuales incluyen a las endotoxinas citolíticas y enzimas diméricas, con sus subunidades A y B, las cuales tienen propiedades farmacológicas y son consideradas los venenos más letales. Las endotoxinas compuestas por lipopolisacáridos, cuando son introducidas en el organismo, provocan una extensa lista de manifestaciones patológicas.

Ciertos antígenos solubles pueden entrar en la circulación, reaccionar con anticuerpos específicos circulantes y formar complejos moleculares o inmunocomplejos. Estos pueden determinar una variedad de reacciones inflamatorias agudas y crónicas y provocar depósitos indeseables que llevan a enfermedades autoinmunes, perdiendo la tolerancia inmune^{31,32}.

Han sido detectados patógenos periodontales en 42% de ateromas estudiados de pacientes con enfermedad periodontal severa³³.

Algunas bacterias poseen propiedades importantes para provocar las metástasis arriba mencionadas. En este sentido, se menciona a las Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Völlinella recta (antes Camphilobacter, Eikenella corrodens, Bacteroides forsythus y el Actinobacillus actinomycetemcomitans, entre otros.

El A. actinomycetemcomitans es el miembro más importante de su género; se conocen 5 serotipos siendo el más patógeno el (b). Bacilo corto, gramnegativo, sacarolítico, anaeróbico facultativo, capnófilo, que requiere CO₂ para su desarrollo. Es encontrado además en periodontitis refractaria. Produce proteasas y complementasas, leucotoxinas y epiteliotoxinas. Activa a los linfocitos TCD8 supresores y a los linfocitos B para que formen policlones, y segrega factores inhibidores de fibroblastos, de células epiteliales y endoteliales. Se caracteriza, además, por transmitirse de persona a persona a través de objetos, como utensillos de cocina, por lo cual es resistente a los agentes antimicrobianos externos³⁴⁻³⁸.

Mucho se ha publicado sobre el denominado biofilm o placa subgingival. Constituye un estrato espeso y a la vez cambiante, de especies particularmente anaerobias. En el biofilm se renueva continuamente el reservorio de LPS y otras bacterias Gram-, las cuales se integran a los tejidos periodontales y penetran en la circulación³⁹.

INJURIAS DE LOS TEJIDOS BUCALES Y CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

Los mecanismos de virulencia a través de las toxinas, enterotoxinas y citotoxinas, de las que se reconocen hasta seis, sintetizadas por el gen CDRy, invaden ocasionalmente el sistema de mucosas.

La existencia de una flora bacteriana mixta, comensal y/o patógena abundante y cambiante es típica de la cavidad bucal.

La cicatrización de una herida no es un fenómeno aislado, solitario, sino una serie muy compleja de acontecimientos biológicos. En el proceso de reparación fisiológico deben considerarse protagonistas inmunológicos celulares, leucocitos, macrófagos, células dendríticas, citoquinas, factores de crecimiento, fibroblastos, miofibroblastos, enzimas, y profusa neovascularización embebida en los componentes residuales de colágeno, fibronectina, glicoproteínas y proteoglicanos. Varias metaloproteasas inducen *clivage* y degradación para formar un sustrato de reparación. La rápida proliferación de los capilares constituye un rasgo prominente en toda cicatrización temprana de una herida, en la que interviene un activador poderoso, el plasminógeno, del cual deriva la mayor enzima fibrinolítica, la plasmina. La infección bacteriana local por sí misma retrasa o impide la cicatrización^{40,41}.

DISCUSIÓN

En base a lo expuesto, muchos autores han intentado explicar la etiología de las RAU mediante la exposición de numerosos factores incidentes. Hasta hace muy pocos años los diferentes tratamientos sugeridos basados en esos conceptos no han tenido el éxito esperado en la práctica clínica.

En esta presentación se ha enfatizado en la presencia de bacterias emergentes transmisibles por los alimentos (BPEA), la adquisición de los genes codificadores de virulencia, la resistencia a antibióticos y antimicrobianos, todo lo cual estaría alterando los beneficios que la microbiota intestinal normalmente brinda al organismo. Se menciona en la bibliografía internacional la interrelación de la microbiota intestinal con el sistema inmune, quebrándose la tolerancia inmune local en numerosos órganos. La injuria persistente de los problemas digestivos traducidos en reflujo esofágico y dispepsias alteran la reacción ácido-base, producen radicales libres, redox, activan los linfocitos citotóxicos, elimina toxinas, etc.

La microbiota intestinal se relaciona con diversas enfermedades autoinmunes y se defiende la teoría de la asociación entre una disbiosis intestinal y la alteración de tejidos del organismo humano. El ejemplo típico es la enfermedad de Bowel con sus dos patologías más importantes, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.

Se señala la existencia de una microbiotas oral, localizada en la mucosa y en piezas dentarias, en criptas gingivales, surcos, superficies anfructuosas, placa bacteriana supra- e infragingival y órgano periodontal. Coincidimos con los conceptos referidos a la existencia en la cavidad bucal de microorganismos provenientes

de una simple gingivitis o de una enfermedad periodontal, de la acumulación de un biofilm, de caries, de restos alimenticios por falta de higiene y de aquellos que invaden desde el exterior. Existe la posibilidad de que todos ellos puedan potenciarse, acoplarse o unirse simbióticamente, bajo circunstancias especiales, con péptidos inmunes proveniente de una microbiota intestinal alterada y que, como en otros órganos, podría originarse enfermedad o por lo menos agravamiento de las ya existentes, quebrando la tolerancia inmune.

Reconocida la fisiopatogenia de las RAU como un proceso vasculítico leucocitoclástico, es muy probable que la persistencia, morbilidad y recurrencia estén aumentadas ante la presencia de una microbiota patobiótica adquirida por inducción intestinal.

No hemos encontrado dentro de la bibliografía internacional una hipótesis similar, la cual creemos que es original. Creemos necesario la realización de un protocolo de confirmación sobre pacientes con RAU y alteraciones digestivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khanna Sahil, Pritish K, Tosh. El microbioma humano, su papel en la salud y la enfermedad. *Mayo Clinic Proc* January 2014;89(1):107-14
2. Mazmanian SK, Frank DN, Pace MR, Gonooc SI. Metagenomics approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe*, 2008;3:417-27
3. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat rev Immunol*, 2009;9(5):313-3
4. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role on the evolution of the adaptive immune system. *Science*, 2010;330(612):1768-73.
5. Lihaman Dan R, Pamer Eric G. Role of Commensal Microbiota in Normal and Pathogenic Host Immune Responses. *Cell host & Microbe*, October 2011; VIO issue 4:311-23
6. Wakren-Herlenius M, Dömer T. Mecanismos inmunogénicos de las enfermedades autoinmunes sistémicas *Lancet*, 2013; 382:819-31
7. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, Carroll MP, Seriser DJ, Bruce KD. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax Online First*, July 17 2014; 3:14-7
8. Jenkinson HE, Lamont Rj. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*, 2005;13:589-95
9. Hernández Cruz. Pablo E. Bacterias Patógena Emergentes Transmisibles por los Alimentos. En: Monografía de la Real Academia de Farmacia. Monografía XXXI, Aspectos higiénicos de los alimentos microbiológicamente seguros. Farmacia 1128994-Madrid-Spain.
10. Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol*, 2011;4(5):556-63
11. Rogers GB, Hoffman LR, Carrioll MP, et al. Interpreting infective microbiota: the importance of an ecological perspective. *Trends Microbiol*, 2013;21:271-6
12. Li K, Bihan M, Yooshep S et al. Analyses of the microbial diversity across the human microbiome. *PLoS ONE*, 2012;7:e32118
13. Doré J, Leclerc M, Juste C, Lepage P, Blottière H, Corthier G. The human intestinal microbiota: from phylogenetics to functional metagenomics. In: Heidt PJ, Snel J, Midtvedt T, Rusch V, (ed) *Intestinal microbiomics: Novel Indicators of health and Disease*. HERBORN: Old Herborn University Foundation, 2010;15-22
14. Morris JG & Potter M. Emergence of new pathogens as a function of changes in host susceptibility. *Emerging Infectious Diseases*, 1997;3:435-41
15. Tlaskalová-Hogenová H, Stepanková R, Kozaková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tucková 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;8:11-6.
16. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Han YU W, Lakshmanan A, Wade WG. The Human oral Microbiome. *J Bacteriol*, October 2010; vol 192 n°19 5002-17
17. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity* 2009;31:401-11
18. Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB. Manipulation of host cell pathways by bacterial pathogen. *Nature*, 2007;449:827-34
19. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent Guest DNA. *Cell Biol*, Aug 2009;28(8):405-411 Kleezezem M. Metagenomic approaches to unravel the composition and function of the intestinal microbiota. In: Heidt PJ, Snel J, Midtvedt T, Rusch V. (eds). *Microbiomics: Novel Indicators of Health and Disease*. Herborn University Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*, 2008;4:35-46.
20. Danska. The environment Within. Exploring the Role of the Gut Microbiome in Health and Disease. *New Focus environmental HEALTH PERSPECTIVE*, SEPTEMBER 2013; V121, N° 9. 276-281 Danska. The environment Within. Exploring the Role of the Gut Microbiome in Health and Disease. *New Focus environmental HEALTH PERSPECTIVE*, SEPTEMBER 2013; V121, N° 9. 276-81
21. Lozupone CA, Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol Rev*, 2008;32:557-78
22. Proctor GB, Carpenter GH, Ebersole LE. Salivary secretion of salivary glands in response to autonomic infusions in anesthetized rats. *J Neuroimmunol*, 2003;136:17-24
23. Brandzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev*, 2005;206:32-63
24. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *32-Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. J Clin Invest*, 2009;119:2441-50
25. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity*, 2009;31:401-11
26. Abt D.T, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009;25:496-502
27. Freeman AF, Holland SM. Persistent bacterial infections and primary immune disorders. *Current Opinions in Microbiology*, 2007; 10:70-5
28. Boysen L, Rosenquist H. Reduction of thermotolerant *Campylobacter* species on broiler carcasses following physical decontamination at slaughter. *Journal of food Protection*, 2009; 72:497-502
29. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*, 2010;28:623-67
30. Faria AM, Weiner HL. Oral Tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*, 2006;13:143-57

31. Russell MW, Ogar PL. Mucosal decisions: tolerance and responsiveness at mucosal surfaces. *Immunol Invest* ,2010;22:455-60
32. Serena Schippa and Valerio Iebo. Guta Microbiota.Lost in Immune Tolerance.Dr Clío Mavaragani ed. ISEM ,2004;InTech,Doi 105572 /21592
33. Aas AJ, Paster JB, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*,2005;43:5721-32
34. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease *Gastroenterology*,2009;136:2003-14.
35. 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; 31:373-80
36. Rudney JD, Chen R, Segewick GJ. Actinobacillus Actinocytemitans Prophyromonas gingivalis and Tannerella forsythensis are component of a polimicrobial intracellular flora within human buccal cells. *J Dent Res*, 2005;84:59-63
37. Haraszthy VI, ZambonJJ, Trevisan M, Shah R, Zeid m, Genco RJ. *J dent Res Spec*, 1998; Iss77.p 666.abstr.273.
38. Colombo AV, da Silva CM, Haffajee A, Colombo AP. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjets with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *J periodontal Res*,2007;42:236-43.
39. 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
40. Teles RP, Brogen A, Patel M,Wennstrom JL, Sokransky SS, Haffajee AD. A three year propective study of adult subjets with gingivitis II: microbiological parameters. *J Clin Periodontol*, 2007;34:7-17
41. Digenis AG, Tobin GR. Physiology and Ealing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American journal of Surgery* ,1998;176(2):26S-38S PMID 9777970