

Fundamentos biológicos para el uso de la mucosa oral como vía de aplicación de métodos inmunoterápicos

AUTOR

ZAVALA, Walter David

Profesor de la Cátedra Histología y Embriología, Facultad Odontología, Universidad Nacional Cuyo.

LUGAR DE TRABAJO:

Cátedra Histología y Embriología, Facultad Odontología, Universidad Nacional Cuyo.

E-mail: wzavala@fodonto.uncu.edu.ar

RESUMEN

El transporte de medicamentos a través de la mucosa oral ha sido objeto de particular atención, especialmente en las últimas dos décadas. Entre las distintas regiones de la mucosa oral, la mucosa sublingual es el sitio primario utilizado para la administración de diferentes sustancias incluidos algunos tipos de antígenos. La estructura histológica de esta área muestra la existencia de numerosas células inmunocompetentes capaces de activar el sistema inmunológico. Previo a la descripción de las diferentes rutas de absorción de fármacos y experiencias sobre permeabilidad de la región sublingual, se realiza una breve reseña de la histología y anatomía del área sublingual. En este trabajo también se tratan las ventajas y desventajas de la vía sublingual y el potencial aprovechamiento de la inmunoterapia sublingual para el tratamiento de patologías sistémicas y orales.

Palabras clave:

Mucosa sublingual - Inmunoterapia sublingual

ABSTRACT

The passage of drugs through the oral mucous membrane has received a great deal of attention over the last two decades. Among the different areas of the oral mucous membrane, the sublingual area is the first one to be used to administer several substances including some types of antigens. The histological structure of this area shows the existence of a large amount of immunocompetent cells enabled to stimulate the immune system. The histology and anatomy of the sublingual area are briefly explained before giving a description of the pathways for drug absorption and of experiments on permeability. This paper also deals with the advantages and disadvantages of the sublingual drugs intake and with the potential use of sublingual immunotherapy to treat systemic and oral pathologies.

Key words:

Sublingual mucous membrane - sublingual immunotherapy

INTRODUCCIÓN

La mucosa oral puede ser dividida en mucosa masticatoria, mucosa especializada y mucosa de revestimiento. Aproximadamente el 60% de la mucosa oral corresponde a la mucosa de revestimiento.⁽¹⁾

Varios sectores de la cavidad bucal, incluyendo la cara interna de los labios, paladar blando, mucosa de las mejillas, piso de boca y la cara ventral de lengua, poseen mucosa de revestimiento cuya característica común es la presencia de un delgado epitelio de tipo estratificado no queratinizado en su superficie.

Durante muchos años un sector en particular de la mucosa de revestimiento, el área o región sublingual, ha sido objeto de numerosos estudios como vía para la administración de fármacos y actualmente es el blanco de interés para la aplicación de sustancias con acción sobre el sistema inmunológico, méto-

Fundamentos biológicos para el uso de la mucosa oral como vía de aplicación de métodos inmunoterápicos.

Zavala, Walter David

do denominado inmunoterapia sub lingual o SLIT (de sus siglas en ingles Sublingual Immunotherapy).

DESARROLLO

Consideraciones anatómicas:

La región sublingual corresponde a la parte anterior del suelo o piso de la boca, un sector con forma triangular y de vértice anterior tapizado por la mucosa bucal y la cara ventral de la lengua. Está limitada por delante y por los lados por las arcadas dentarias y la cara interna del cuerpo mandibular; por detrás con la parte posteroinferior de la lengua, por dentro con los músculos genioglosos, genihiodeo hiogloso y por debajo el músculo milohiideo, que se inserta en la línea oblicua interna y la separa de la región suprahioidea.

Contenido del compartimiento sublingual: en su interior se encuentran la glándula sublingual, la prolongación de la glándula submaxilar y el conducto de Wharton, vasos como la arteria y vena sublinguales, vasos linfáticos, el nervio lingual y abundante tejido celular muy laxo.⁽²⁾

La vía sublingual:

En general la mucosa bucal es apta para la absorción de fármacos, sin embargo algunos sectores poseen ciertas ventajas. Una de las rutas más estudiadas es la vía sublingual. In vitro los estudios de permeación sublingual frecuentemente se refieren al piso de la boca.^(3, 4) Hay pocos estudios sobre permeación de drogas a través de la superficie ventral de la lengua.

La aplicación de la vía sublingual se ha desarrollado con éxito no sólo en fármacos analgésicos-antiinflamatorios sino también en cardiovasculares, esteroides y barbitúricos, así como en nutrientes, lo que evita la exposición del sistema gástrico e hígado obteniendo ventajas directas.

La mucosa sublingual es altamente vascularizada y por eso las drogas administradas sublingualmente son absorbidas directamente hacia el torrente sanguíneo evitando de esta manera la degradación en el tracto gastrointestinal y el primer paso por el metabolismo hepático.⁽⁵⁾ Esto significa que la adminis-

tración sublingual podría incrementar la disponibilidad de la droga comparada con la administración oral. El vaciamiento gástrico y la presencia de comida en el tracto gástrico afectan la absorción, lo que no ocurre en la administración sublingual.

Se ha demostrado que drogas administradas por la ruta sublingual tienen un inicio de acción más rápido que su equivalente oral.⁽⁴⁾ Drogas administradas sublingualmente son comúnmente usadas para tratar desordenes agudos, mientras que la ruta bucal es elegida cuando se necesita una liberación prolongada de droga en enfermedades crónicas.⁽⁶⁾

Consideraciones histofisiológicas

Además de las consideraciones específicas sobre las características del fármaco, los principales aspectos a considerar en la absorción de una droga por la mucosa sublingual son el epitelio y el papel de saliva-glándulas salivales.

El epitelio de revestimiento de la cavidad bucal esta formado por varias capas celulares que siguen un patrón de maduración desde la membrana basal hacia la superficie bucal. El transporte de una droga a través de la mucosa oral puede tomar dos caminos: a) la ruta transcelular o intracelular y b) la ruta paracelular o intercelular. La ruta transcelular requiere el pasaje a través de las membranas celulares por mecanismos de transporte activo como la endocitosis, mientras que la ruta transcelular implica la difusión pasiva de sustancias a través del espacio extracelular lipídico.⁽⁷⁾ La matriz lipídica extracelular cumple un rol muy importante en la función de barrera del espacio extracelular especialmente cuando los compuestos utilizados son hidrofílicos y tienen alto peso molecular, como los péptidos. Para alcanzar la circulación sistémica las drogas también deben superar una barrera enzimática presente en la superficie de la mucosa oral formada especialmente por aminopeptidasa, carboxipeptidasa y esterasa.⁽⁸⁾

En cuanto a las glándulas salivales, estas desempeñan un papel importante en la absorción y eficacia de fármacos sublinguales. Se ha propuesto la teoría de que la estimulación ácida de las glándulas salivales y la vasodilatación facilitan la absorción y permiten su

ingreso al sistema circulatorio. Con estimulación de secreción salival se consume oxígeno y se producen sustancias vasodilatadoras, y el flujo de la sangre se incrementa por aumento del metabolismo glandular.

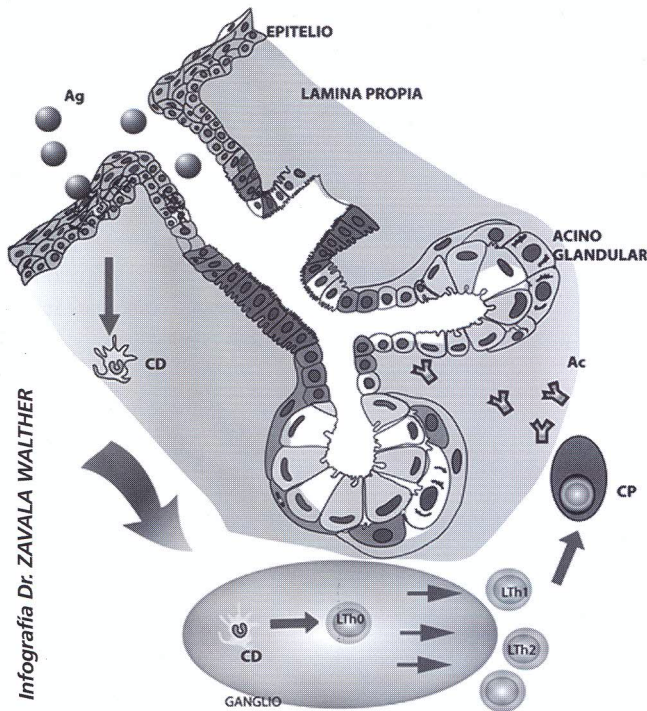
Si bien las glándulas principales poseen un mecanismo antireflujo representado principalmente por el mismo flujo salival, y un mecanismo antireflujo secundario representado por las células mioepiteliales localizadas en los ductos intercalares, en donde la acción de dichas células actúa como un esfínter, la retrodifusión de fluidos a través de la vía excretora es posible. Nuestro equipo de investigación, en concordancia con otros investigadores, ha descrito la presencia de células presentadoras de antígenos profesionales y no profesionales como las células dendríticas y los mastocitos respectivamente, en glándulas salivales.^(9, 10, 11) Células dendríticas, como las células de Langerhans, aparecen en la vía excretora principal donde no existe mecanismo antireflujo eficiente, por lo que las posibilidades de interacción entre antígeno y células presentadora de antígenos son altas. Así mismo detallamos la presencia de mastocitos en el parénquima glandular y en relación con la vía excretora, lo que explicaría algunos efectos adversos locales descritos para la terapia sublingual, pero también abre la posibilidad de interacción con otras células inmunes como linfocitos y las células dendríticas intersticiales (**figura 1**).

Las células dendríticas procesan los antígenos capturados en el epitelio y migran los ganglios linfáticos submaxilares y de la cadena yugular donde estimulan la activación de linfocitos T desencadenando la respuesta del sistema inmune de las mucosas como la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas productoras de IgA, la cual se secreta por vía transcelular transformándose en IgAs, que es concentrada en el fluido salival (**figura 2**).

Otro elemento considerado por los investigadores es el espesor y el área cubierta por la mucosa sublingual. La mucosa sublingual es delgada, aproximadamente 190 um comparada con los 580 um de la mucosa yugal⁽¹²⁾, lo cual la hace más favorable si se requiere un ini-

Fundamentos biológicos para el uso de la mucosa oral como vía de aplicación de métodos inmunoterápicos.

Zavala, Walter David



Infografía Dr. ZAVALA WALTHER

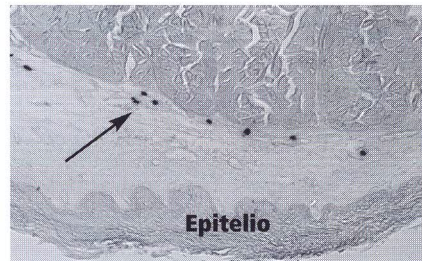


Figura 2. En la foto se observan: el epitelio estratificado no queratinizado de la cara ventral de la lengua y la presencia de mastocitos (flecha) en la mucosa sublingual.

Figura 1. Captación de antígenos (Ag) por el epitelio sublingual y de la glándula salival por las células dendríticas (CD), transporte a los ganglios regionales y activación de linfocitos T (LTh) desencadenando la respuesta inmune con producción de anticuerpos (AC) como la IgAs.

pueden inducir la regulación de células T, las cuales pueden suprimir la respuesta inmune, aumentando la producción de interleuquina (10). La SLIT ha demostrado ser bien tolerada y la convierte en un mecanismo ideal para el tratamiento de las patologías antes mencionadas en niños, ya que la mayoría de estas terapias son prolongadas. (20)

¿Es útil la SLIT para ser utilizada en patologías orales específicas? Existen algunos resultados promisorios. La *Porphyromona gingivalis* es uno de los gérmenes principales implicados en la iniciación y progresión de la periodontitis crónica, enfermedad que lleva a una destrucción del hueso alveolar y la pérdida dentaria. Incluso varios estudios sugieren la asociación entre periodontitis y enfermedades sistémicas. Zhang et al, 2008, presentaron un trabajo de investigación en el cual utilizaron proteínas de membrana plasmática de *Porphyromonas gingivalis* administradas en ratas por vía sublingual. Esta terapia sublingual demostró ser efectiva, tanto en inducir la formación de anticuerpos sistémicos de tipo Ig G e Ig A como en inducir la formación de anticuerpos en la mucosa oral de tipo IgAs. (21)

¿Se puede mejorar la eficacia de la SLIT? Hoy se encuentran en desarrollo alérgenos modificados por tecnología recombinante que permite reducir su potencial alérgico sin modificar su capacidad inmunogénica. (22)

CONCLUSIONES

La utilización de la vía sublingual como ruta para la administración de fármacos con actividad inmunológica persigue básicamente dos fines: estimular el sistema inmune de las mucosas o periférico y al mismo tiempo activar el sistema inmune sistémico.

cio de acción rápido de alguna sustancia.

El área abarcada por la cara ventral de la lengua y el piso de boca (26,5 cm²) es considerablemente menor que el área de la membrana mucosa intestinal (350.000 cm²) (1), lo cual significa que una pequeña cantidad (pocos mg.) o una droga muy potente puede ser administrada usando la vía sublingual. (4)

Dentro de este contexto, la permeabilidad en las diferentes regiones de los tejidos orales no es un dato menor. Se ha reportado, estudiando mucosa de cerdo, una permeabilidad diferente en los distintos tejidos orales. (13, 14)

La diferencia de permeabilidad entre el piso de boca y la superficie ventral de la lengua es atribuida probablemente a la diferencia en la composición lipídica del epitelio. La ausencia de algunas sustancias como la glicoseramida, la cual está presente sólo en epitelios queratinizados y no está presente en epitelios no queratinizados, puede contribuir a la permeabilidad de piso de boca y superficie ventral de lengua. (14)

Estudios de alérgenos con marcadores radioactivos han mostrado que las proteínas tardan más tiempo en romperse cuando son

administrados sublingualmente en comparación con aquellos deglutidos. La radioactividad es retenida en la mucosa bucal y puede ser detectada su migración a los nódulos linfáticos regionales. Esto sugiere que los alérgenos son capturados por las células dendríticas de la mucosa bucal y presentados al sistema inmune central. (15)

Avances en la inmunoterapia sublingual o SLIT

En los desórdenes alérgicos que afectan la vía respiratoria en niños, la SLIT se ha desarrollado como una alternativa a la inmunoterapia subcutánea. Existen pruebas suficientes de la eficacia de la inmunoterapia sublingual en pacientes con rinitis, conjuntivitis y asma como lo demuestra el metanálisis de Wilson et al., y otras revisiones. (16, 17, 18)

De Bot et al. 2008, en un ensayo clínico randomizado y controlado, con una muestra de 226 niños alérgicos al polvo ambiental, encontraron un respuesta muy alta a la inmunoterapia sublingual. (19)

El mecanismo de acción exacto de la SLIT permanece aún poco claro. Las células presentadoras de antígenos de la mucosa oral

Fundamentos biológicos para el uso de la mucosa oral como vía de aplicación de métodos inmunoterápicos.

Zavala, Walter David

Aunque la inmunoterapia subcutánea ha sido empleada con éxito desde principios del siglo pasado, el uso de las mucosas, especialmente la sublingual, ofrece algunas ventajas. Uno de los aspectos a considerar de la SLIT con respecto a la inmunoterapia subcutánea es su seguridad, ya que no se han reportado reacciones fatales por su utilización, lo que permite su aplicación en el hogar del paciente.⁽²³⁾ Aunque no se han reportado reacciones

fatales sí existen casos de efectos adversos, como hinchazón y picor local con mayor frecuencia.

Especialmente en pediatría, la vía sublingual ofrece otras ventajas ya que es un método no invasivo y mucho menos intimidante que otras rutas, facilitando el cumplimiento de tratamientos prolongados por el paciente.

Como vemos, no existe un mecanismo único que explique la acción de la SLIT. Varios

autores coinciden en que el mecanismo inmune inducido por la SLIT es comparable con los descritos para la inmunoterapia por inyección subcutánea.^(24,25)

Los recientes avances permiten, por un lado, arrojar un poco de luz a los mecanismos de acción de la SLIT y, por otro lado, lograr avances en sus posibilidades de aplicación clínica tanto a nivel sistémico como para su uso en patologías orales específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. COLLINS LM, DAWES C (1987) The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res.* Aug;66(8):1300-2.
2. DONADO M (2005): *Cirugía bucal*. 3ª Edición: Editorial Masson, pag 523.
3. CHEN L-LH, CHETTY DJ, AND CHIEN YW, (1999). A mechanistic analysis to characterize oramucosal permeation properties. *Int. J. Pharm.* 184, pp. 63-72.
4. ZHANG H, ZHANG J AND STREISAND JB, (2002). Oral mucosal, drug delivery clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin. Pharmacokin.* 41, pp. 661-680
5. PATHER SI, RATHBONE MJ, SENEL S (2008). Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* May;5(5):531-42. Review.
6. ROSSI S, SANDRIG, CARAMELLA CM (2005). Buccal drug delivery: a challenge already won?. *Drug Discov. Today: Technol.* 2,59-65.
7. RATHBONE MJ, AND TUCKER IG (1993). Mechanisms, barriers and pathways of oral mucosal drug permeation. *Adv. Drug Del. Rev.* 13 pp. 1-22
8. WALKER G.F. ET AL., (2002). Peptidase activity on the surface of the porcine buccal mucosa. *Int. J. Pharm.* 233 pp. 141-147
9. ZAVALA W, FOSCOLO M, CAVICHIA JC (2009). Distribución de células presentadoras de antígenos en glándulas salivales. *Revista Facultad Odontología, UNCuyo.* Vol 3 N° 1 pag 30-34.
10. ZAVALA W, FOSCOLO M, DAVILA J, CAVICHIA JC, (2009). Mast cell i rat mayor salivary glands. *Biocell* 33(1) A95.
11. ALLAM JP ET AL., (2008). Distribution of Langerhans cells and mast cell within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy*: 63: 720-727.
12. SQUIER CA. AND WERTZ PW, (1996). Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery. In: M.J. Rathbone, Editor, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York.
13. LESCH CA, SQUIER CA, CRUCHLEY A, WILLIAMS DM AND SPEIGHT P, (1989). The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J. Dent. Res.* 68 pp. 1345-1349.
14. SQUIER CA, ET AL., (1991). Regional variation in content, composition and organization of porcine epithelial barrier lipids revealed by thin-layer chromatography and transmission electron microscopy. *Arch Oral Biol.* Dec;40(12):1085-91.
15. BAGNASCO M, ET AL., (1997). Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol*;100:122-9.
16. WILSON DR, TORRES-LIMA M, DURHAM SR (2005). Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*;60: 4-12.
17. PENAGOS M, COMPALATIE, ET AL., (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*;97:141-8.
18. CALAMITA Z, SACONATO H, PELA AB, ATALLAH NA (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in asthmatics: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*;61: 1162-72.
19. DE BOT ET AL., (2008). Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract.* Oct 20;9:59.
20. KUO CH, ET AL., (2009). Sublingual immunotherapy in children: an updated review. *Pediatr Neonatol.* Apr;50(2):44-9.
21. ZHANG T, HASHIZUME T, KURITA-OCHIAI T, YAMAMOTO M (2009). Sublingual vaccination with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* and Flt3 ligand elicits protective immunity in the oral cavity. *Biochem Biophys Res Commun.* Dec 18;390(3):937-41. Epub 2009 Oct 21.
22. FREW ANTHONY J (2007). How does sublingual immunotherapy work. *J Allergy Clin Immunol* ;120:533-6.
23. COX LS, ET AL., (2006) Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*;117:1021-35.
24. BOHLE ET AL., (2007). Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *Boble B, Kinacian T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jabn-Schmid B, Ebner C. J Allergy Clin Immunol.* Sep;120(3):707-13.
25. SCADDING G, DURHAM S (2009). Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma.* May;46(4):322-34. Review.