

Determinación de algunos marcadores de estrés oxidativo, funcionales e inmunológicos en saliva de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO)

Determination of some oxidative stress, functional and immunological markers in the saliva of patients undergoing bone marrow transplantation (BMT)

Determinação de alguns marcadores de estresse oxidativo, funcionais e imunológicos na saliva de pacientes em algum lugar a transplante de medula ósea (TMO)

Evelin Bachmeier¹, Fernando Martín Wietz², Jorge Alberto Linares³ María Elena Migueles Goitea⁴, María Sol Jarchum⁵, Gustavo Jarchum⁶, Mabel Noemí Brunotto⁷, Marcelo Adrián Mazzeo⁸.

Una modalidad comúnmente usada para tratar el cáncer que afecta a las células de la sangre, es el trasplante de médula ósea. Para ello se extraen células sanguíneas del mismo paciente o de un donante compatible. Posteriormente se realiza quimioterapia en altas concentraciones erradicando las células enfermas para reemplazarlas por células sanas. Este procedimiento puede devolver las funciones habituales de defensa perdidas, permitiendo la supervivencia del paciente afectado. Durante el trasplante, la toxicidad no selectiva provocada por tales drogas, afecta numerosos sistemas orgánicos del cuerpo humano. La cavidad bucal es uno de estos sistemas que se caracteriza por poseer importantes funciones, con recambio constante de sus tejidos celulares. En este trabajo se analizaron de qué modo, algunos indicadores de estrés oxidativo, funcionales y de la inmunidad de la boca, podrían alterarse por efecto de este tratamiento.

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema?

Hasta el momento, los principales conocimientos incorporados por la toxicidad de la quimioterapia en altas dosis, han sido descriptos por los variados efectos deletéreos observados en la actividad clínica durante el período de inmunosupresión completa.

En la cavidad bucal fueron enunciadas numerosas lesiones tales como, mucositis, disgeusia, complicaciones periodontales, alteración del microbioma bucal, hiposialia y sangrado espontáneo, entre otras manifestaciones. Asociadas a estas alteraciones fueron informados por nuestro equipo y otros autores, dificultades funcionales tales como el habla, la masticación y la deglución, con inflamación generalizada de tejidos blandos y dolor, alterando la calidad de vida del paciente hospitalizado. A partir de estos efectos, ocurre un incremento de gastos intrahospitalarios, necesidad de alimentación parenteral y un significativo retraso sobre el tratamiento de base. En la actualidad, son escasos los reportes que analizan desde una perspectiva bioquímica, las posibles alteraciones de algunos componentes salivales que permitan explicar algunas de las manifestaciones clínicas en el sistema estomatognático durante el trasplante de médula ósea.

¿Qué aporta este trabajo?

En la actualidad son numerosos los estudios científicos que utilizan a la saliva como posible fluido diagnóstico no invasivo, de fácil obtención y bajo costo operativo. En los tratamientos de trasplante de médula ósea, el desarrollo de este tipo de trabajos, permitirían identificar algunos marcadores de estrés oxidativo, funcionales e inmunológicos como consecuencia de la toxicidad provocada por los esquemas onco-farmacológicos utilizados en altas dosis. Un avance en la comprensión de las posibles alteraciones de estos marcadores podrían en parte, dar respuesta a las complicaciones clínicas observadas durante la quimioterapia de acondicionamiento, que alteran temporalmente las condiciones de salud de la cavidad bucal de los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones terapéuticas.

1- Odontol. Dra. en Odontología, Esp. en Docencia Universitaria, Prof. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología. Cátedra de Estomatología "A"; Argentina. E-mail de contacto: evelinbachmeier@unc.edu.ar

2- Odontol. Esp. en Docencia Universitaria. Pro. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología; Argentina.

3- Bioquímico, Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología; Argentina.

4- Bioquímica, Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología; Argentina.

5- Méd. Cir. Esp. en Medicina Interna. Esp. en Hematología Clínica. Sanatorio Allende Córdoba; Argentina

6- Méd. Cir. Esp. en Medicina Interna. Esp. en Hematología y Hemoterapia. Esp. en Oncología Clínica. Jefe del Servicio de Oncohematología del Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina

7- Bióloga. Dra. en Ciencias de la Salud. Magtr. en Salud Pública y en Estadística. Prof. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Biología Celular "A"; Argentina.

8- Odontol. Dr. en Odontología. Esp. en Docencia Universitaria. Prof. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología; Argentina

Recibido: 2021-06-01 Aceptado: 2021-11-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n4.33227>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Objetivo: altas dosis de quimioterapia utilizadas previo al trasplante de médula ósea (TMO) pueden promover severos cambios en el sistema estomatognático. El objetivo consistió en evaluar algunos marcadores funcionales, inmunológicos y de estrés oxidativo en saliva de pacientes sometidos a dicho tratamiento. **Métodos:** estudio observacional longitudinal en 22 pacientes de la Unidad de trasplante de Médula Ósea del Servicio de Oncohematología del Sanatorio Allende. Se efectuó recolección de saliva basal en etapa inicial (I) previa al aislamiento y etapa media (M) 14 días posteriores a la terapia de acondicionamiento y trasplante. Se analizó la concentración de ácido úrico (AU), superóxido dismutasa (SOD), malondialdehído (MDA), alfa amilasa salival, inmunoglobulina A secretora (Ig As), lactoferrina, ceruloplasmina y urea. **Resultados:** en (M) los niveles de SOD y MAD aumentaron significativamente respecto de (I) ($p < 0.01$). La concentración de alfa amilasa salival, Ig As, lactoferrina y ácido úrico fue significativamente menor en (M) respecto de (I) ($p < 0.0001$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$, $p < 0.02$ respectivamente). Ceruloplasmina y Urea no mostraron variaciones. **Conclusión:** se observó una disminución de la capacidad defensiva de la saliva como consecuencia de una reducción de la concentración de Ig As y lactoferrina. El incremento de SOD en (M) podría interpretarse como un mecanismo de defensa de la saliva contra el estrés oxidativo producido por la quimioterapia. La disminución de ácido úrico en la etapa (M) podría favorecer el agravamiento de mucositis. La síntesis y liberación de amilasa fue afectada por el tratamiento con citostáticos.

Palabras clave: TMO; saliva; marcadores funcionales; inmunológicos; estrés oxidativo.

Abstract:

Objective: high doses of chemotherapy used prior to bone marrow transplantation (BMT) promote severe changes in the stomatognathic system. The objective of the present work consisted in evaluating some functional, immunological and oxidative stress markers in saliva of these patients. **Methods:** a longitudinal observational study was carried out on 22 patients admitted to the Bone Marrow Transplant Unit of the Oncohematology Service of the Sanatorio Allende between March 2019 and February 2020. Basal saliva collection was carried out in the initial stage (I) prior to isolation and middle stage (M) 14 days after conditioning therapy and transplantation. The concentration of uric acid (UA), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), salivary alpha amylase, secretory immunoglobulin A (Ig As), lactoferrin, ceruloplasmin and urea were analyzed. **Results:** in (M) the levels of SOD and MAD increased significantly compared to (I) ($p < 0.01$). The concentration of salivary alpha amylase, Ig As, lactoferrin and uric acid was significantly lower in (M) compared to (I) ($p < 0.0001$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$, $p < 0.02$ respectively). Ceruloplasmin and Urea did not show variations during treatment. **Conclusion:** in the present study, a decrease in the defensive capacity of saliva was observed as a consequence of a reduction in the concentration of Ig As and lactoferrin. The increase in SOD in (M) could be interpreted as a defense mechanism of saliva against oxidative stress produced by chemotherapy. The decrease in uric acid in stage (M) could allow the worsening of mucositis. The synthesis and release of amylase was affected by treatment with cytostatic drugs.

Keywords: BMT; saliva; functional; immunological markers; oxidative stress.

Resumo:

Objetivo: Altas doses de quimioterapia utilizadas antes do transplante de medula ósea (TMO) podem promover alterações graves no sistema estomatognático. O objetivo do presente trabalho consiste em avaliar alguns marcadores funcionais, imunológicos e de estresse oxidativos na saliva de pacientes em algum tipo de tratamento. **Métodos:** se efetuou um estudo observacional longitudinal em 22 pacientes que incorporaram ao isolamento da Unidade de Transplante de Médula Ósea do Serviço de Oncohematologia do Sanatório Allende entre março de 2019 e fevereiro de 2020. Se efetuou a recuperação da saliva basal na fase inicial (I) Aislamiento anterior y etapa media (M) 14 días posteriores a la terapia de acondicionamiento y trasplante. Analise a concentração de ácido úrico (AU), superóxido dismutasa (SOD), malondialdehído (MDA), alfa amilasa salival, inmunoglobulina A secretora (Ig As), lactoferrina, ceruloplasmina e urea. **Resultados:** en (M) los niveles de SOD e MAD aumentaron completar o respecto de (I) ($p < 0,01$). La concentración de alfa amilasa salival, Ig As, lactoferrina y ácido úrico fue complete menor en (M) respecto de (I) ($p < 0,0001$, $p < 0,01$, $p < 0,0001$, $p < 0,02$ respectivamente). Ceruloplasmina y Urea no mostraron variaciones durante o tratamento. **Conclusão:** no presente trabalho se observa uma redução da capacidade defensiva da saliva como consecuencia de uma redução da concentração de Ig As e lactoferrina. O incremento de SOD en (M) pode ser interpretado como un mecanismo de defesa da saliva contra o estresse oxidativo produzido pela quimioterapia. A eliminação de ácido úrico na etapa (M) pode favorecer o agravamento da mucosite. La síntesis y liberación de amilasa fue afectada por el tratamiento con citostáticos.

Palavras-chave: TMO; saliva; marcadores funcionais; inmunológicos; estresse oxidativo.

INTRODUCCIÓN

El uso de agentes antineoplásicos provoca modificaciones en numerosos sistemas orgánicos afectando en modo particular aquellos con alta capacidad funcional y mitosis⁽¹⁻³⁾.

Numerosos autores reportaron alteraciones en la cavidad bucal, en modo particular sobre los tejidos blandos, glándulas salivales y sus funciones dados por modificaciones significativas en la cantidad y calidad de la secreción salival y por ende, sobre la homeostasis del sistema estomatognático⁽⁴⁻⁶⁾.

A partir de ello, nuestro interés se centró en el perfil funcional, antioxidante e inmunológico de la saliva secretada por dichos pacientes durante el tratamiento por quimioterapia. Dado que en la composición de la saliva participan numerosos componentes orgánicos e inorgánicos a partir del ultrafiltrado plasmático, su análisis podría representar una herramienta diagnóstica de posibles alteraciones sistémicas. Numerosos autores focalizaron su atención en el valor de la saliva puesto que podría reflejar desde el punto de vista bioquímico algunos estados fisiopatológicos del cuerpo con capacidad potencial para reemplazar a la sangre como fluido diagnóstico⁽⁷⁻⁸⁾.

Son numerosos los reportes en los que se destaca que la saliva juega un rol importante en el sistema de protección del equilibrio bucal. A su vez este fluido, para mantenerse en equilibrio constante, depende del normal funcionamiento de las glándulas salivales. A partir de estos antecedentes fueron analizados algunos marcadores de estrés oxidativo, funcionales e inmunológicos de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional-longitudinal en 22 pacientes que ingresaron al aislamiento de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Servicio de Oncohematología del Sanatorio Allende (Córdoba-Argentina) entre marzo de 2019 y febrero de 2020. El presente protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y disciplina del Sanatorio Allende en el marco del proyecto SeCyT-UNC titulado: "Algunos factores que afectan la fisiopatología de las glándulas salivales. Su impacto en la cavidad bucal".

Fueron incluidos en el presente estudio pacientes de ambos sexos comprendidos entre 18 y 75 años de edad con indicación de trasplante de médula ósea. Fueron excluidos pacientes con lesiones estomatológicas previas, con otras patologías sistémicas crónicas, con diagnóstico de alteraciones mentales y/o que hubieran recibido radioterapia en zona de cabeza y cuello. Tampoco fueron incluidas las pacientes embarazadas y aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

Durante el estudio se garantizó un adecuado manejo de procedimientos libres de riesgo y de cualquier incomodidad infligida hacia los pacientes, aplicándose políticas de anonimato y confidencialidad. Se confeccionó historia clínica y consentimiento informado. Se efectuó examen de la cavidad bucal y parámetros de salud oral. Además, se realizó el examen estomatológico de los tejidos blandos y estructuras anexas de la cavidad bucal. Finalmente se tomaron muestras de saliva basal en la etapa inicial (I) previa al aislamiento y en la etapa media (M) entre 10 y 14 días posteriores a la terapia del trasplante de médula ósea. Todos los pacientes

incluidos fueron considerados como grupo control previo al trasplante de médula ósea durante la etapa inicial⁽⁹⁾.

La recolección las muestras de saliva fueron efectuadas sobre pacientes de ambos sexos, respetando el ritmo circadiano de secreción durante la mañana, una o dos horas posteriores al desayuno. Cada paciente fue ubicado en posición ortostática, sin hablar, previo enjuague con agua destilada. La saliva secretada fue recolectada en un tubo descartable de plástico previamente pesado. El material obtenido fue transportado en un recipiente herméticamente sellado y conservado a una temperatura de -4 grados centígrados. Seguidamente fueron centrifugadas y refrigeradas -20° C para la posterior determinación de análisis bioquímicos de algunos marcadores funcionales, inmunológicos y de estrés oxidativo⁽¹⁰⁾.

Análisis de las muestras:

La saliva de los distintos pacientes en ambas etapas fue procesada en la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba. Fueron analizados los siguientes componentes: Superóxido dismutasa (SOD), ácido úrico (AU), malondialdehído (MDA), alfa amilasa salival, inmunoglobulina A secretora (Ig As), lactoferrina, ceruloplasmina y urea.

Para la determinación de SOD se utilizó un kit enzimático de RANDOX (RANSOD Superóxido dismutasa manual) por método enzimático. Para AU, se utilizó el método enzimático UOD/PAP espectrofotométrico, Trinder Color. Wiener Lab. La determinación de MDA se efectuó por método colorimétrico ELISA utilizando un Kit del laboratorio Abcam. Se determinó la concentración de alfa amilasa salival por técnica de Amilokit del laboratorio Wiener Lab. La determinación de Ig As, lactoferrina y ceruloplasmina se efectuó por método de inmunodifusión radial difusión de laboratorio Biocientífica y la determinación de Urea por método colorimétrico 2 R del laboratorio Wiener Lab.

Análisis estadístico:

Los resultados se analizaron mediante la prueba "T" de Student para datos apareados con el propósito de comparar las dos etapas del tratamiento, estableciendo un valor de $p < 0.05$ para significación estadística. Los datos fueron analizados con el programa Infostat versión profesional 2020.

RESULTADOS

Distribución de la muestra por edad, sexo, diagnóstico y tratamiento:

La muestra estuvo conformada por un total de 22 pacientes que participaron en la etapa inicial y media del tratamiento correspondiendo a un 59.09 % (13/22) a pacientes de sexo femenino y un 40.90% (09/22) a pacientes de sexo masculino. Respecto de la edad, diez pacientes tenían menos de 50 años (45,45%), en tanto que 12 tenían 50 o más años de edad 54,54%. Los diagnósticos para trasplante se correspondieron en orden decreciente: 07 Leucemias mieloides aguda, 06 linfomas variedad Hodgkin, 05 mielomas múltiple, 02 leucemias linfáticas aguda, 01 leucemia promielocítica y 01 linfoma de células T. El 100% de los trasplantes fue autólogo. (Tabla 1)

Tabla N°1: Descripción de la población analizada con indicación de Trasplante de Médula Ósea (TMO) y su correlación con edad, sexo, diagnóstico, tratamiento oncológico y grado de mucositis desarrollado.

Paciente	Edad	Sexo	Patología	Tipo de Trasplante	Esquema terapéutico	Mucositis Grado
1	52	M	Linfoma Hodgkin	Autólogo	Busulfan- Melfalan- Etopósido	I
2	42	F	Leucemia Promielocítica	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
3	21	M	Linfoma T	Autólogo	Busulfan- Fludarabina- Ciclofosfamida	II
4	54	M	Linfoma Hogdkin	Autólogo	Busulfan- Melfalan- Etopósido	I
5	56	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Fludarabina- Ciclofosfamida	I
6	51	M	Linfoma. Hodgkin	Autólogo	Busulfan- Melfalan- Etopósido	II
7	50	F	Mieloma Múltiple	Autólogo	Melfalan	II
8	31	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
9	63	F	Mieloma Múltiple	Autólogo	Melfalan	II
10	44	M	Mieloma Múltiple	Autólogo	Melfalan	II
11	62	F	Leucemia Linfatica Aguda	Autólogo	Busulfan- Fludarabina- Ciclofosfamida	I
12	19	F	Linfoma Hodgkin	Autólogo	Busulfan- Melfalan- Etopósido	I
13	30	M	Mieloma Múltiple	Autólogo	Melfalan	II
14	58	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
15	45	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
16	49	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
17	47	M	Linfoma Hodgkin	Autólogo	Busulfan- Melfalan- Etopósido	I
18	67	F	Leucemia Linfatica Aguda	Autólogo	Busulfan- Fludarabina- Ciclofosfamida	II
19	35	F	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfán- Ciclofosfamida	II
20	61	M	Leucemia Mieloide Aguda	Autólogo	Busulfan- Ciclofosfamida	II
21	59	M	Linfoma Hodgkin	Autólogo	Busulfán-Melfalán- Etopósido	II
22	60	F	Mieloma Múltiple	Autólogo	Melfalan	II

Determinaciones bioquímicas:

Durante la etapa intermedia del tratamiento con drogas oncológicas, los antioxidantes AU y SOD tuvieron comportamientos diferentes. La concentración de AU en I fue de 3.33 mg/dl±0.84 respecto de AU en etapa M que fue significativamente menor (p<0.02) con un valor de 1.11 mg/dl±0.41. Respecto de SOD, la concentración en I fue

significativamente menor 0.81 U/ml± 0.45 en relación a M que mostró una concentración de 1.67 U/ml± 0.53 (p<0.0001). MDA mostró una concentración inicial de 1120 U/ml±175 respecto de la etapa intermedia cuya concentración fue significativamente mayor (p<0.01) 1667U/ml± 273. **(Figura 1)**

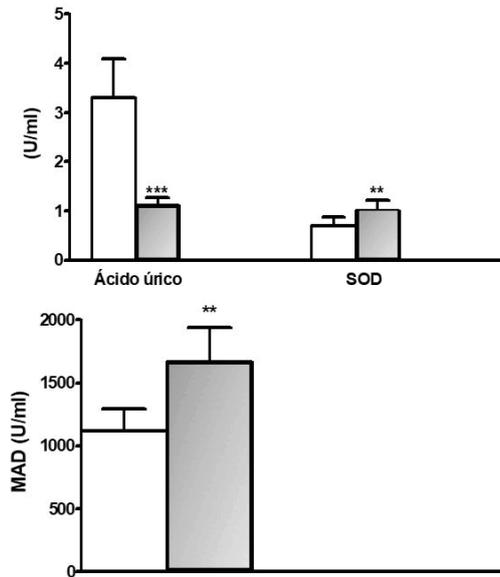


Figura N°1. AU etapa I: 3.33 mg/dl±0.84 vs. Etapa M: 1.11 mg/dl±0.41 p valor <0.02. SOD etapa I: 0.81 U/ml± 0.45 vs. Etapa M: 1.67 U/ml± 0.53 p valor <0.0001. MDA etapa I: 1120 U/ml±175 vs. Etapa M: 1667U/ml± 273 p valor <0.01.

En relación a la determinación de algunos componentes funcionales del metabolismo y defensivos de la saliva se evaluó la concentración de amilasa, urea, inmunoglobulina A secretora, lactoferrina y ceruloplasmina. Amilasa mostró una concentración inicial significativamente mayor de 691,31 U/ml ± 198 p<0.0001, respecto de su concentración en etapa media con un valor de 316.42 U/ml ± 143. Por su parte inmunoglobulina A secretora y lactoferrina mostraron también una disminución significativa de su concentración

en la etapa intermedia respecto de la etapa inicial: 12,36 mg/dl ± 6.6 vs. 3.21 mg/dl ± 0.80 p<0.01 y 27.06 mg/dl ± 5.66 vs. 13.33 mg/dl ± 1.78 p<0.0001 respectivamente. Ceruloplasmina y urea no mostraron variaciones significativas durante el tratamiento cuyos valores fueron 5,29 mg/dl ± 1.08 vs. 5.13 mg/dl ± 1.01 y 19.29 mg/dl ± 2.14 vs. 15.86 mg/dl ± 4.49 respectivamente. (Figuras 2 y3)

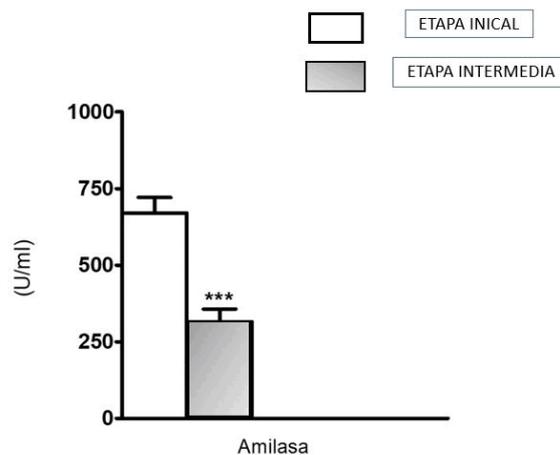


Figura N° 2. Amilasa etapa I: 691,31 U/ml ± 198 vs. amilasa etapa M :316.42 U/ml ± 143 p valor <0.0001.

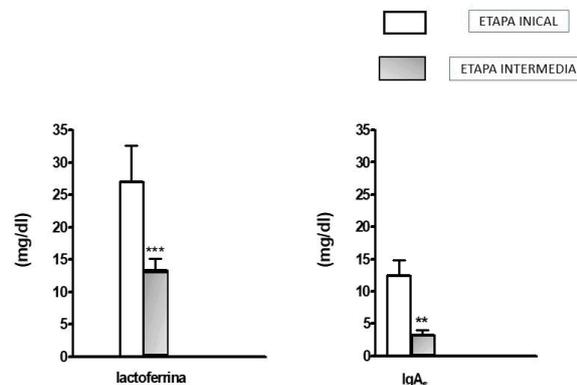


Figura N° 3. Inmunoglobulina A secretora etapa I: 12,36 mg/dl± 6.6 vs. Inmunoglobulina A secretora etapa M: 3.21 mg/dl ± 0.80 p valor <0.01. Lactoferrina etapa I: 27.06 mg/dl ± 5.66 vs. Lactoferrina etapa M: 13.33 mg/dl ± 1.78 p valor <0.0001.

DISCUSIÓN

Varios autores han demostrado que el incremento en el organismo de agentes oxidantes producido por un desequilibrio en su concentración frente a la batería natural antioxidante pueden generar cambios biológicos progresivos, con la consecuente manifestación de numerosas enfermedades. Esta situación está dada por una alteración en la producción de especies reactivas del oxígeno y la defensa antioxidante provocando estrés oxidativo sumado a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos con deterioro y muerte celular⁽¹¹⁻¹²⁾.

Desde que se tuvo conocimiento acerca de los efectos del estrés oxidativo, esta temática ha tomado amplia relevancia en la actividad clínica y son cada vez más los profesionales de la salud que prestan atención a estos nuevos paradigmas médicos.

Desde el punto de vista bioquímico, la saliva contiene numerosas moléculas orgánicas e inorgánicas. Este fluido puede reflejar la condición fisiológica del cuerpo y por ello a menudo ha sido denominada como "el espejo de la salud del organismo"⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Se trata de un fluido dinámico que cambia su composición en forma constante, lo cual constituye una ventaja para el monitoreo a largo plazo de enfermedades bucales y sistémicas⁽¹⁵⁾.

En la saliva, de manera similar al plasma y los tejidos, los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno / nitrógeno (ROS / RNS), desempeñan un rol importante. La producción excesiva de radicales libres puede conducir a estrés oxidativo y el balance Redox comienza a inclinarse en favor de los oxidantes ROS / RNS pudiendo inducir daño oxidativo a los componentes celulares con graves consecuencias fisiopatológicas en la señalización redox-dependientes necesarios para las funciones fisiológicas⁽¹⁶⁾.

A su vez, existen varios mecanismos antioxidantes moleculares en saliva como glutatión, ácido ascórbico, melatonina y ácido úrico. Además, encontramos enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa con función protectora contra los efectos negativos de los ROS/NOS.

En este sentido, la saliva está destinada a ser la primera línea de defensa contra los radicales libres. El desbalance entre la producción de radicales libres y el estado antioxidante en favor de oxidantes está implicado en la etiología y patogénesis de las enfermedades orales y patologías sistémicas con repercusión en la cavidad bucal⁽¹⁷⁾.

Reportes previos de nuestro laboratorio en estudios observacionales-longitudinales clínicos, mostraron un significativo incremento de antioxidantes y de algunos marcadores de estrés oxidativo por acción de drogas oncológicas. En concordancia con otros autores, los citostáticos no poseen acción selectiva, afectando además de las células tumorales, otros órganos con alta tasa de actividad funcional y mitosis como la cavidad bucal y sus glándulas salivales, alterando la calidad de vida de los pacientes sometidos a este tipo de tratamientos⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

A partir de estos antecedentes resulta importante identificar no solo marcadores de estrés oxidativo, sino también aquellos agentes antioxidantes que podrían disminuir o revertir las complicaciones bucales por tratamiento con agentes quimioterapéuticos. En el presente trabajo observamos en saliva un incremento significativo de la lipoperoxidación sumado a un aumento de la actividad de SOD. Esta situación mostraría que dicho mecanismo enzimático antioxidante a pesar de estar aumentado, resultaría insuficiente, provocando estrés oxidativo sobre las glándulas salivales en la población analizada. En este sentido, podría interpretarse que el mecanismo de defensa salival contra el estrés oxidativo estaría afectado por acción de la quimioterapia independientemente de la patología de base.

La inhibición de la producción de ácido úrico a nivel salival (principal antioxidante no enzimático) podría asociarse a la administración de Alopurinol a los pacientes objeto del presente estudio. Alopurinol es un compuesto químico que se administra en pacientes con exceso de ácido úrico (uricemia). Es un **isómero** de la **hipoxantina** (una **purina** que se encuentra de forma natural en el cuerpo) y un **inhibidor enzimático** de la **xantina oxidasa**. Es común la administración de Alopurinol en pacientes sometidos a trasplante de

médula ósea dado que el tratamiento con altas dosis de quimioterapia produce un incremento de los niveles de ácido úrico sérico y urinario. Desde esta perspectiva podría hipotetizarse que la administración de Alopurinol disminuiría la producción de ácido úrico en saliva, situación que provocaría un estado de desprotección antioxidante a nivel de la cavidad bucal en la muestra de pacientes observada.

En base a los resultados analizados podríamos inferir que la profundización y el mayor conocimiento del uso de marcadores de estrés oxidativo salivales, constituirían un punto interesante y atractivo, con el objetivo de evaluar la posible correlación con el incremento de patologías bucales asociadas al uso de drogas citostáticas. La coadyuvancia terapéutica realizada por medio del tratamiento con antioxidantes administrados por vía exógena, sumada a la batería de antioxidantes producidos por el paciente podrían minimizar los efectos adversos de dichos fármacos sobre algunas funciones tales como la secreción salival⁽²⁰⁾.

Por su parte, la síntesis y liberación de amilasa fue afectada por el tratamiento con citostáticos. Las bajas concentraciones de α -amilasa salival podrían indicar una reducción de la capacidad funcional de síntesis de esta enzima por parte de las células acinares de las glándulas salivales, en forma particular de la parótida, que constituye la principal glándula salival mayor encargada de sintetizar esta enzima⁽²¹⁾.

En el presente trabajo observamos una disminución de la capacidad defensiva de la saliva como consecuencia de una reducción de la concentración de Ig A secretoria y lactoferrina. Ig A secretoria disminuyó durante la etapa intermedia del tratamiento, situación que promovería un estado de desprotección del huésped contra patógenos de la cavidad bucal⁽²²⁾.

Lactoferrina corresponde a un grupo de proteínas presente en la saliva con alta capacidad para unirse a iones hierro, elemento indispensable para el crecimiento microbiano. La disminución observada de lactoferrina sintetizada por neutrófilos y células acinares, produciría una reducción de su capacidad antimicrobiana en pacientes inmunosuprimidos, afectándose la inmunidad innata y por ende el sistema inmunitario de la mucosa bucal⁽²³⁾.

Ceruloplasmina, también conocida como ferroxidasa, cuya función principal es el transporte del 90% del cobre en la sangre, es un fuerte reactante de fase aguda y está probado que su concentración está elevada en inflamaciones agudas y crónicas. Varios autores determinaron que la concentración de dicha glucoproteína estaría aumentada en varias enfermedades malignas tales como en cáncer de colon, próstata, nasofaringe, cuello uterino, laringe, mama y en cavidad oral⁽²⁴⁻²⁵⁾.

En nuestro trabajo, la concentración de ceruloplasmina no mostró cambios significativos en ambas etapas del tratamiento. Esta situación sugeriría que la ceruloplasmina salival carecería de valor predictivo como marcador de riesgo inflamatorio, a pesar que la totalidad de los pacientes desarrollaron diversos grados de mucositis (I y II) en la etapa post trasplante⁽²⁶⁾.

El último componente analizado fue urea que no mostró diferencias significativas en las dos etapas del tratamiento. Considerada como principal marcador de catabolismo proteico suele estar incrementada en saliva de pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada o no tratada. La población analizada no mostró alteraciones de la concentración de urea como consecuencia del tratamiento con altas dosis de quimioterapia pre trasplante⁽²⁷⁾.

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia en la población analizada provocó estrés oxidativo y alteración de algunos indicadores relacionados con la actividad funcional e inmunológico de la saliva. Los cambios en la calidad y cantidad de los componentes analizados se producirían como consecuencia del tratamiento con drogas citostáticas que por su carácter no selectivo pudieron afectar a las glándulas salivales, situación que predispondría a un desequilibrio en el mantenimiento de la homeostasis del sistema estomatognático.

Se sugieren a futuro nuevos estudios multicéntricos que permitan avanzar en el conocimiento de la toxicidad sobre glándulas salivales por efecto de drogas antineoplásicas en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Agradecimientos:

Esta publicación fue posible gracias al financiamiento de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba (SeCyT-UNC), en el marco del Proyecto Consolidar de la Convocatoria 2018. Agradecemos al Servicio de Oncohematología del Sanatorio Allende de la ciudad de Córdoba-Argentina la posibilidad de desarrollar nuestra línea de investigación clínica. Todos los autores declaran no poseer potenciales conflictos de intereses respecto de la autoría y/o publicación del presente artículo.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación fue realizada con el apoyo financiero del Secretaría de Ciencia y Tecnología.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar las traducciones necesarias.

Contribucion de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Razzaghdoust A, Mofid B, Moghadam M. Development of a simplified multivariable model to predict neutropenic complications in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2018 Nov;26(11):3691-3699. doi: 10.1007/s00520-018-4224-z.

2. Svilaas T, Lefrandt JD, Gietema JA, Kamphuisen PW. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb Res*. 2016 Apr;140 Suppl 1:S109-18. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30109-8.

3. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, Garattini SK, Pelizzari G, Lisanti C, Bortot L, Da Ros L, Bartoletti M, Borghi M, Gerratana L, Lombardi D, Puglisi F. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 20;11(6):857. doi: 10.3390/cancers11060857.

4. Mazzeo MA, Linares JA, Campos ML, Busamia BE, Dubersarsky C, Lavarda M, Jarchum G, Finkelberg AB. Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Mar 1;14(3):E108-13.

5. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003 Apr;11(4):207-25. doi: 10.1007/s00520-002-0407-7.

6. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2003 Apr;11(4):226-31. doi: 10.1007/s00520-002-0409-5.

7. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):781-91. doi: 10.1128/CMR.00021-13.

8. Tóthová L, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Oct 20;5:73. doi: 10.3389/fcimb.2015.00073.

9. Salum FG, Medella Junior FAC, Figueiredo MAZ, Cherubini K. Salivary hypofunction: an update on therapeutic strategies. *Gerodontology*. 2018 Dec;35(4):305-316. doi: 10.1111/ger.12353.

10. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol*. 2004 Jul;49(7):515-22. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.01.012.

11. González-Mangado N, Morera Prat J. Oxidación celular y fármacos mucoactivos antioxidantes [Cell oxidative processes and antioxidant mucoactive drugs]. *Arch Bronconeumol*. 2001 Nov;37(10):407-10. Spanish. doi: 10.1016/s0300-2896(01)75109-5.

12. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

13. Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. Role of free radicals and antioxidant defences in oral cavity-related pathologies. *J Oral Pathol Med*. 2012 Oct;41(9):649-61. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01143.x.

14. Schafer CA, Schafer JJ, Yakob M, Lima P, Camargo P, Wong DT. Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:88-98. doi: 10.1159/000358791

15. Farnaud SJ, Kostic O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *ScientificWorldJournal*. 2010 Mar 16;10:434-56. doi: 10.1100/tsw.2010.38.

16. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol*. 2015 Feb;66(1):3-9.

17. Battino M, Ferreira MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*. 2002 Mar;29(3):189-94. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290301x.x.

18. Martinez JM, Pereira D, Chacim S, Mesquita E, Sousa I, Martins Â, Azevedo T, Mariz JM. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014 Sep;22(9):2563-9. doi: 10.1007/s00520-014-2199-y.

19. Mazzeo MA, Linares JA, López MM, Bachmeier E, Wietz FM, Galván V, Valentinuzzi MC, Riveros JA, Finkelberg A. Analysis of saliva samples from oncological patients treated with 5-fluorouracil and leucovorin calcium by scanning electron microscopy with energy dispersive system. *J Oral Pathol Med*. 2013 Nov;42(10):788-92. doi: 10.1111/jop.12078.

20. Bachmeier E, Mazzeo MA, López MM, Linares JA, Jarchum G, Wietz FM, Finkelberg AB. Mucositis and salivary antioxidants in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Sep 1;19(5):e444-50. doi: 10.4317/medoral.19062.

21. Vedam VKV, Boaz K, Natarajan S, Ganapathy S. Salivary Amylase as a Marker of Salivary Gland Function in Patients Undergoing Radiotherapy for Oral Cancer. *J Clin Lab Anal*. 2017 May;31(3):e22048. doi: 10.1002/jcla.22048.

22. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)*. 2019 Dec 5;8(4):57. doi: 10.3390/antib8040057.

23. Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, de la Garza M. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 1;18(3):501. doi: 10.3390/ijms18030501.

24. Shah PH, Venkatesh R, More CB. Determination of role of ceruloplasmin in oral potentially malignant disorders and oral malignancy-A cross-sectional study. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1066-1071. doi: 10.1111/odi.12690.

25. Akinmoladun VI, Arinola OG, Elumelu-Kupoluyi T, Eriba LO. Evaluation of humoral immunity in oral cancer patients from a nigerian referral centre. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013 Dec;12(4):410-3. doi: 10.1007/s12663-012-0440-0.
26. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Perona JS, Alvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, Katarzyna P, Ocete Hita E. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada [Ceruloplasmin and its clinical relevance as an inductor of cardiovascular risk factor in a school population of Granada]. *Nutr Hosp.* 2011 May-Jun;26(3):655-8. Spanish. doi: 10.1590/S0212-16112011000300033.
27. Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F, Palladino G, Cirillo M. Salivary levels of phosphorus and urea as indices of their plasma levels in nephropathic patients. *J Clin Lab Anal.* 2018 Sep;32(7):e22449. doi: 10.1002/jcla.22449.