

Pérdida de tolerancia inmune en la etiología de las úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa oral

La ruptura de la tolerancia inmunológica causaría injuria persistente en la mucosa bucal provocando las úlceras aftosas recurrentes (2ª parte)

Lost of immune tolerance in recurrent aphthous ulcers (RAU) of oral mucous membrane

Break of Immune Tolerance could cause persistent injury in oral mucosa, provoking recurrent afthae´s ulcers (part 2)

Casariego ZJ*

RESUMEN

Se ha realizado una revisión de teorías de pérdida de tolerancia inmune publicadas tratando de encontrar aquellos conceptos modernos.

Las mismas se refieren a la predisposición genética, influencia de la epigenética en la modelación de un fenotipo vulnerable, las hipótesis de higiene y de microbiota, síndrome de sensibilidad química múltiple, stress crónico, cortisol, el eje hipófisis, hipotálamo y páncreas, óxido nítrico, ataque a la membrana celular, e injuria por reperfusión. Aplicando los principios básicos de las teorías consultadas se demuestra la pérdida de homeostasis, general o parcial, que podría llegar a explicar tres características fundamentales de las úlceras recurrentes orales: dolor, vulnerabilidad y recurrencia.

Palabras clave: Pérdida de tolerancia, epigenética, sensibilidad química, reperfusión, dolor, vulnerabilidad, recurrencia.

SUMMARY

It was made a review about published theories of lost of Immune Tolerance in order to find modern concepts. They referred to genetic predisposition, influence of epigenetic on modelation of vulnerable genotype, hygiene and microbiota theories, multiple chemistry sensibility syndrome, chronic stress, cortisol, hypofisis-hypotalamic-pancreas axis, atac to cellular membrane and injuriy by reperfusion. Appliying the basic principles of the consulted theories it is demonstrated the general and partial lost of homeostasis that could explain the thre most prevalent characteristics of the recurrent oral ulcers: Pain, vulnerability and recurrence.

Key words: Lost of tolerance, epigenetic, chemical sensibility, reperfusion, pain, vulnerability, recurrence.

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2015.

Aceptado para publicación: 7 de septiembre de 2015.

Casariego ZJ. Pérdida de tolerancia inmune en la etiología de las úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa oral. La ruptura de la tolerancia inmunológica causaría injuria persistente en la mucosa bucal provocando las úlceras aftosas recurrentes (2ª parte). *Av. Odontoestomatol* 2016; 32 (3): 159-167.

* Académica Nacional de número. Doctora en Odontología. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Docente de Estomatología, Servicio de Infectología y Odontología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires. Directora de la Carrera de Especialización de Estomatología Clínica, Universidad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires. Exprofesora Titular de Patología y Clínica Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de La Plata. Exprofesora Titular de Farmacología y Terapéutica Aplicada. Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata. Fellow of International Dental College.

INTRODUCCIÓN

La regulación de la interacción entre el sistema inmune y los antígenos, el estado de regulación homeostática, la autoinmunidad con la agresividad autorreactiva son y han sido tópicos a investigar por las diferentes corrientes inmunológicas. La regulación de la interacción entre el sistema inmune y los antígenos, puede llevar a un estado de tolerancia inmune pero también a condiciones patológicas.

Han sido expuestos argumentos referentes a las bacterias, virus y células genéticamente distintas que ingresan al organismo durante la vida embrionaria y pueden ser toleradas indefinidamente. Según la teoría de la selección clonal de Burnet y Talmagen el organismo reconoce como propios todos los antígenos que se encuentran presentes en el desarrollo prenatal. La tolerancia inmunológica se define como la incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno. Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan tolerógenos, diferenciándolos de los que producen la respuesta inmune. La tolerancia se desarrolla de modo natural.

Esta protección de persistencia desaparece y se cae en la pérdida de la *tolerancia inmune*.

Diversas teorías se han hecho cargo de emitir hipótesis y demostrarlas sobre esa pérdida inmunológica defensiva. En general, podemos observar que varias de ellas se refieren a las pérdidas cualitativas de los linfocitos CD4 cooperadores, mayor actividad de los CD8 supresores y menor actividad de los CD8 citotóxicos. Se combina con lo anterior, menor capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos, pérdida progresiva de las pruebas de hipersensibilidad retardada y aumento de anticuerpos, de inmunocomplejos circulantes, y menor capacidad de los linfocitos T para producir factores de crecimientos, entre otros.

Siendo estos los eventos más importantes en la pérdida de tolerancia inmunológica, diferentes teorías que se exponen a continuación emiten sus diversas etiologías acerca de estos cambios inmunes en el huésped. En referencia a las úlceras orales recurrentes se ha emitido numerosas etiologías, tales como una inmunodeficiencia variable o combinada, gam-

maglobulinemia ligada al sexo, deficiencia selectiva de IgA, ataxia telangiectasia, neutropenia crónica benigna, enfermedad granulomatosa crónica, y asociadas a inmunodeficiencias y enfermedades hematológicas entre otras. Se ha propuesto como evidencia inmunológica un defecto de la respuesta inmunitaria mediada por células en la fisiopatogenia de las RAI, aunque se ha reconocido como etiopatogenia al estrés el cual puede romper el estado de homeostasis. El mismo desencadenaría una cascada de eventos que se prolongan en el tiempo, modulados por las catecolaminas, las endorfinas y los corticosteroides.

OBJETIVO

El *objetivo* de esta presentación es investigar en las diferentes teorías emitidas sobre la Pérdida de Tolerancia Inmune, la posible causa del proceso patológico de las "úlceras aftosas recidivantes".

ALGUNAS TEORÍAS SOBRE LA PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Algunos autores sostienen que ciertas enfermedades inflamatorias se deben a una *predisposición genética*, causada por disparadores comunes o determinados por un estado inflamatorio secundario al tratamiento de una condición inflamatoria primaria" (1).

Las alteraciones que esta teoría considera, podrían ser unificadas en un desorden autoinflamatorio caracterizado por episodios recurrentes de inflamación sistémica, a menudo manifestada por fiebre, con inflamación de tejidos específicos como articulaciones, piel, intestino y ojos. Estos desórdenes son causados por una predisposición genética a una disfunción primaria del sistema inmune innato, sin evidencia de la desregulación inmune.

Teoría epigenética

Epigenética: *Sensu strito*: "cambios heredables en los patrones de expresión de los genes que no son causados por cambios en la secuencia de DNA, provocados por señales externas reversibles incluidas en los que llamamos fenotipo". Hace ya más de 15

años que a nivel internacional, una nueva corriente de destacado acervo científico, enfatiza la relación complicada de estresores externos, lo que lleva a la activación del eje Hipófisis-Hipotálamo-Suprarrenal (HHS) que modifica el SI.

O sea, uno de los conceptos primordiales a considerar, se refiere al ambiente o entorno, el cual ejerce una notable influencia sobre el individuo. Los autores que soportan esta teoría, relacionan los estados de depresión, con alteraciones neurobiológicas resultantes de un trauma vital temprano.

Los especialistas en esta materia hablan del “modelo Nemeroff”, del “fenotipo hiperreactivo vulnerable” y de “la carga alostática” (3,4).

El tema del “*fenotipo vulnerable*” sostiene que, debido a traumas o eventos estresantes cotidianos, se conduce a ese fenotipo, el cual cambia paulatinamente conductas, nacen sentimientos de depresión, ansiedad, o excitabilidad y responde a la vez con un factor de secreción de corticotropina alto, pérdida del ciclo circadiano del cortisol, respuesta anormal del test de la dexametasona, respuesta alterada de ACTH ante la corticotropina, hipertrofia de las glándulas suprarrenales, respuesta retardada de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y actividad elevada de citoquinas proinflamatorias (5,6).

La hipótesis de “*higiene*” sostiene que el aumento de la prevalencia de desórdenes como el de alergia y otras enfermedades autoinmunes, podría deberse a la falta de exposición a patógenos, dando origen a que el sistema inmune cambiase el balance entre Th1 y Th2,

Existen evidencias acumuladas que sugieren que el aumento de enfermedades autoinmunes y/o autoinflammatorias, coincide con la declinación de enfermedades infecciosas. Afirman los autores que la disrupción del cross-talk entre humanos y los numerosos microorganismos habitantes, produciría la pérdida de tolerancia inmune, y podría ser uno de los factores que llevan al desarrollo de un estado de enfermedad (7-10).

MICROBIOTA

El estado asociado a una microbiota alterada ha recibido el nombre de “*inflamiasoma*”.

La temprana colonización bacteriana del tubo digestivo es crítica para el desarrollo estructural y funcional del sistema inmune de mucosas.

La mucosa intestinal es la interfase de contacto entre el medio externo y el interno. Con el fin de encontrar a los disparadores más comunes causantes de desórdenes autoinmunes y/o desórdenes autoinflammatorios, algunos autores pensaron en la importancia del rol que desempeña la *microbiota indígena del intestino*.

El estómago y el duodeno albergan un bajo número de microorganismos adheridos a su superficie mucosa o en el tránsito que contienen. La mayor parte se eliminan por las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas y los movimientos peristálticos. Hay un progresivo aumento en el número de bacterias a lo largo del yeyuno o íleon, con predominio de aerobios gram negativos y algunos aerobios obligados. En el intestino delgado existe una importante interacción con clones de LT de la mucosas y de las estructuras linfáticas del tejido linfático asociado al intestino (GALT). Por el contrario, el intestino grueso está altamente ocupado por anaerobios en una concentración de diez a la duodécima potencia unidades formadoras de colonias por gramo de contenido luminal (100.000 veces mayor concentración que en el íleon).

Los LT pueden ser del tipo Th1, Th2 o Tregs. Los mecanismos que determinan cuál de ellos va a actuar en determinada circunstancia, depende del perfil de las citoquinas del micro ambiente luminal-mucoso y de la flora bacteriana.

Los defectos observados en la inmunidad celular estarían originadas por la ausencia de inducción microbiana de la IL-12 de las células presentadoras de antígeno (11-14).

Síndrome de sensibilidad química múltiple o “*enfermedad ecológica*”

Teoría según la cual este síndrome tiene carácter multisistémico, o sea, afecta varios órganos y sistemas y los síntomas aparecen a niveles químicos mientras que, en otras personas, esta reacción no se produce.

La sensibilidad neuronal consiste en una amplificación de la respuesta a la exposición intermitente y repetida de estímulos químicos. Afecta al sistema nervioso central, que controla todo el organismo, y que se relaciona con el sistema inmune y el endocrínico.

La pérdida de tolerancia inducida por agentes tóxicos es la teoría más reciente en este contexto.

Se trata de un proceso en dos fases, la inicial, de pérdida de tolerancia causada por la exposición química a ciertas sustancias y la subsiguiente, de respuestas desproporcionadamente elevadas a otras sustancias. Los conceptos iniciales fueron desarrollados en el año 1950 por el alergista Theron G. Randolph, quien con otros colegas establecieron una teoría sobre *“la existencia de un conjunto de reacciones alérgicas enmascaradas, de mala adaptación, implicadas a individuos con múltiples síntomas, atribuidos a factores del ambiente”* (15-21).

Proteínas proteolípídicas: estrés crónico y plasticidad neuronal

“La exposición crónica al estrés puede afectar severamente el funcionamiento del sistema nervioso confirmando, además, susceptibilidad a enfermedades psiquiátricas, tales como la depresión”. Según estos autores “la expresión de la glicoproteína de membrana, (M6a) en el hipocampo, se encuentra modulada por la exposición al estrés crónico y el tratamiento con antidepresivos”, “M6a pertenece a la familia de las proteínas proteolípídicas (PLPs) la cual juega un rol clave en la extensión de las neuritas y en la formación de filopodios /espinas, pudiendo estar involucrada en el establecimiento de la sinapsis”.

Los resultados descritos por la autora en la presentación de su tesis de doctorado, sugiere que la disminución en la expresión de M6a y M6b podría ser, en parte, responsable de las alteraciones estructurales encontradas en el hipocampo en animales sometidos a estrés crónico. Las proteínas proteolípídicas deberían ser consideradas en enfermedades relacionadas con el estrés, como la depresión”. Estos estudios han sido dirigidos y se continúan en nuestro país (21).

Cortisol. Factor neurotrópico derivado del cerebro

Los niveles de ciertas proteínas podrían servir para diagnosticar la depresión. En 2006, Sabine Bahn halló diferencias bioquímicas semejantes en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre de pacientes con depresión y esquizofrenia, interesando los niveles de las 51 proteínas sanguíneas y en especial el biomarcador *cortisol* (la hormona del estrés) y el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) (estimulador del crecimiento de nuevas neuronas y las conexiones entre las ya existentes).

La secreción del cortisol está determinada por el índice de secreción de ACTH, hormona de la adenohipófisis bajo la estimulación de la liberación de corticotropina (CRF), procedente del hipotálamo. El descenso del cortisol plasmático, libre no unido a proteínas, produce un aumento de la secreción de ACTH y un ascenso del cortisol, inhibe dicha secreción.

Sin embargo, pueden producirse variaciones diarias de los niveles de ACTH en ausencia de toda variación de los niveles plasmáticos de cortisol (enfermedad de Addison). Los compuestos de Cortisol 21 comprenden los corticoides y los mineralocorticoides. El cortisol pertenece a los primeros. El cortisol es el glucocorticoide primario y regula el metabolismo de la glucosa y la respuesta del cuerpo a la tensión. Durante épocas de tensión los niveles de cortisol aumentan y aceleran la interrupción de proteínas.

Existe una conexión entre el sistema nervioso, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. En condiciones normales, la secreción de ACTH se produce de forma rítmica, sincronizada con el ritmo sueño-vigilia. De modo que es máxima por la mañana y mínima a medianoche. A esta variación se la conoce con el nombre de ritmo circadiano y nos permite mantener un grado de actividad alto durante el día en contraste con el período nocturno. De tal forma que se puede controlar los niveles de cortisol midiéndolo tanto en saliva, en los tres momentos del día, en la sangre y en la orina como cortisol libre.

Algunos artículos han revisado extensamente los efectos antiinflamatorios y antisupresivos de las hormonas corticoides. Bajo condiciones específicas se ha registrado que los glucocorticoides suprimen: in-

munoglobulinas, prostaglandinas, leucotrienos, histamina y citoquinas proinflamatorias, la producción de superóxidos por neutrófilos, la función de los macrófagos, mitógenos y linfocitos productores de antígenos, la proliferación y diferenciación de las células Natutal Killers y la migración y activación de leucocitos.

Los glucocorticoides, en ciertas circunstancias pueden también inducir secreción y potenciación de las acciones de las citoquinas, aumento de TNF-alfa, IL-1 beta, e IFN-gamma (22-30).

Interrelación entre los sistemas de regulación:

El estrés

Se han escrito una gran cantidad de definiciones de estrés y resulta difícil elegir cuál es la más precisa. Dentro de la que figuran en la literatura consultada se ha seleccionado aquella que dice que es una constelación de eventos que consisten en estímulos (*estresores*) que precipitan una reacción en el cerebro. Según este autor existe una interrelación entre el estrés y los procesos inmunológicos que tienen lugar en el individuo; la respuesta al estrés fisiológico es el determinante crítico de sus efectos en la función inmune y en la salud (11). El *estresor* en sí es agudo o crónico, mientras que la percepción y el procesamiento por el cerebro determinarían la duración y la magnitud de la respuesta. La extensión y la eficiencia con que el organismo retorna al estado de mantenimiento de salud estable, después de haber sido afectado por el estrés, depende de la *resiliencia*. Ésta se define como “la capacidad de la interacción de los sistemas psicológico y fisiológico de recuperar sus condiciones requeridas”.

La normalidad es establecer un espectro de estrés que termine en una actitud protectora, con aumento de elementos inmunológicos tales como la movilización de los leucocitos, aumento de la respuesta innata, aumento de la respuesta adaptativa, aumento de la respuesta de T1 y T2 y una *inmunoprotección*. Cuando esto no se logra, se entra en un estado de *desregulación*.

Desde hace mucho tiempo que se sospecha que el stress juega un rol en la etiología de muchas enfer-

medades y numerosos estudios han demostrado que puede ser inmunosupresivo, inmunorreactivo o inmunomodulador. El estrés agudo o eustrés, se caracteriza por su corta duración, rápida respuesta la presencia del estresor, y termina en cuanto cesa su acción. Mientras que el estrés crónico es más importante, ya que la respuesta persiste a pesar que el estresor ha cesado en su acción o se activa repetidamente. Por lo cual la duración, la intensidad, la concentración y el tiempo de exposición al o a los estresores induce la activación fisiológica y el aumento, disminución o desregulación de los neurotransmisores, de las hormonas, de los niveles moleculares humorales y celulares a nivel orgánico sistémico. La respuesta corta de Fight-or-flight es una de las maneras naturales del *mecanismo de defensa*, el cual permite sobrevivir al sistema cardiovascular y al músculo-esquelético (32-35).

Como la respuesta al estrés es una continua activación del eje Hipófisis-Hipotálamo-Páncreas (HHP), resulta que la inducción de glucocorticoides influye sobre la cantidad de leucocitos que dejan la circulación y toman posición en tejidos como potenciales defensores en la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el urinario, genital, en las superficies mucosas y en los nódulos linfáticos.

Mediadores del estrés

Los mayores mediadores neurológicos de estrés son la *norepinefrina* y la *epinefrina*, liberados por el sistema nervioso simpático y aumentados inmediatamente después del stress agudo de corta duración. Los receptores sensores del oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (ON), los antioxidantes endógenos, la melatonina, el ácido úrico, las vitaminas y minerales, la adrenalina, noradrenalina, histamina, bradicinina y especialmente los corticoides constituyen otros mediadores a tener en cuenta. El estrés puede romper el estado de homeostasis (36).

La hormona corticotropina, la adenocorticotropina o ACTH y el cortisol, debido a que cada célula del cuerpo expresa uno o más receptores para estos factores, pueden inducir cambios en casi todas las células y tejidos y, a la vez, les informan de la presencia del estresor. De modo que como las hormonas inducen

cambios significativos en el número absoluto y en las proporciones relativas de leucocitos, ambos parámetros pueden ser usados como medida del stress (37).

Diversos estudios clínicos y preclínicos establecen que no todos los estresores producen los mismos cambios en el SNC y en el sistema endocrino, ya que es importante el aspecto psicológico del paciente, por lo cual, los efectos del stress no siempre son iguales.

Sintetizando los eventos más importantes que acumula la Psiconeuroinmunoendocrinología, recordamos que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) regula las concentraciones sistémicas de cortisol y adrenalina producidos por la glándula suprarrenal a través de la regulación del factor liberador de corticotropina (CRF) y de la hormona adenocorticotropina (ACTH). A su vez la vía neuronal regida por estímulos provenientes del hipotálamo y del sistema nervioso autónomo influye sobre las funciones inmunes a través de neurotransmisores y neuropéptidos que interactúan con los linfocitos B, células dendríticas y macrófagos. Las citoquinas proinflamatorias TNF-alfa, IL-1 beta e IL-6 modulan funciones nerviosas a través de los nervios aferentes localizados en órganos linfáticos secundarios (bazo, ganglios linfáticos y placas de Peyer) y en los tejidos inflamados (38,39). El eje CRH-ACTH-cortisol representa el rol central en la respuesta al stress. El ciclo menstrual normal es el resultado de la adecuada interacción del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. *“La comprobación de efectos rápidos de los estrógenos sobre el sistema nervioso central se explicaría por la existencia de otro receptor estrogénico en otra isoforma del receptor estrogénico ubicado en la membrana celular. Resumiendo los esteroides sexuales y las hormonas tiroideas actúan sobre receptores intracelulares. El resto de las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento actúan sobre receptores de la membrana celular”* Caprarulo H. (41).

Óxido nítrico (ON) y el ataque a la membrana celular (MAC)

La Escuela de *Biociencias Moleculares* de la Universidad de Washington en USA, en el año 1907, publi-

có un trabajo sobre el óxido nítrico (ON) como responsable de enfermedades crónicas (41). Enumera 13 estresores cuyos eventos producirían la elevación de los niveles ON. Se preguntan los autores cómo, en tan poco tiempo, el óxido nítrico puede conducir a tales enfermedades crónicas. Una de las respuestas manifiesta que, presumiblemente, se inicia un ciclo vicioso bioquímico llamado “ciclo NO/ONDO”, el cual está basado en las estructuras del ON y su producto oxidante, el peróxido de nitrito. Éste tiene la propiedad de estimular al factor nuclear NF-kappa beta, el cual a su vez incrementa la producción de la óxido nítrico sintetasa (iNOS). Este ciclo además hiperacciona el estrés oxidativo, a cinco citoquinas inflamatorias (IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa e IFN-gamma.) más las tres formas diferentes de las óxido nitro sintetasas (iNOS, nNOS y eNOS). Debido a que la síntesis de los mediadores de NOS está concentrada en las células y en el compartimento intercelular, es presumible que también conduzca a la producción de ONDO tisular. Los autores sostienen que este mecanismo explicaría enfermedades como “síndrome de fatiga” y “fibromialgia”, y también la función incorrecta de las paredes endoteliales a nivel vascular; por ejemplo, en aterosclerosis (42); las interacciones de célula-célula, entre leucocitos y células endoteliales son críticos en la respuesta inflamatoria que mide la hiperregulación de MAC (43).

Injuria por reperfusión

Es un daño de los tejidos que sucede después de la reperfusión del un injerto renal, hepático cardíaco, con sangre del receptor después de la preservación. Es debido al edema celular por el paso de sodio al espacio intercelular, la activación del metabolismo anaeróbico y la producción de radicales libres de oxígeno procedentes de la degradación de la hipoxantina por la xantina oxidasa o por los neutrófilos activados. Este problema ha tenido sus primeros ensayos y estudios en el tejido del miocardio. Ha sido registrado como un perjuicio causado por la restauración del flujo sanguíneo y se le dio el nombre de “reperfusion injury” (injuria por reperfusión). Las células injuriadas en forma irreversible previamente por la falta de oxígeno vuelven a sufrir un estadio agravado de irreversibilidad. Es el resultado de la reintro-

ducción del flujo sanguíneo a un área de isquemia. Su mecanismo se explica acusando a los radicales libres, los cuales influyen en la inestabilidad y en la ruptura de las membranas lisosomales de las células. Como consecuencia, se produce la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana celular y de las otras organelas. Dependiendo del grado de la lesión, la cual puede ser severa, se determina la causa ha sido o es transitoria o permanente. Si se produce una isquemia en los tejidos de suficiente duración, se produce una injuria irreversible y subsecuentemente, la muerte celular. El tiempo de conversión de una célula en estado de vida al de ausencia de vida o está significativamente aumentado cuando la isquemia tisular previa ha sido "reperfusada".

Se trata de una situación paradójica pues la reoxigenación, la cual es esencial para la supervivencia de los tejidos, puede provocarles más daño. Este efecto se entiende porque junto con la restauración del flujo sanguíneo se produce la activación de una respuesta inflamatoria directa, extendiendo el grado de injuria en la zona reperfusada. Se ha publicado que se produce la activación de la cascada del complemento, aumento de las moléculas de adhesión, y gran infiltración de células, especialmente neutrófilos, en las áreas previamente hipóxicas o isquémicas. Cualquier tejido u órgano privado de flujo sanguíneo está sujeto a los eventos relatados como "injuria por reperfusión" (44,45).

DISCUSIÓN

Al repasar los contenidos vertidos, se observa que, y en base de la evidencia científica, (y más de mil pacientes con RAU registrados por la autora, pacientes HIV+ y HIV), la presencia de estrés en varias formas, angustia, depresión, duelo, superexigencia en el trabajo o en el estudio, el dolor psíquico en aquellos pacientes infectados por el VIH, todo ello coincidente entonces con el tipo vulnerable de "Nemeroff" y la predisposición genética del individuo blanco o "target". No siendo este trabajo epidemiológico, no presentamos incidencia, y prevalencia de aquellos pacientes a los cuales hemos realizado dosaje de cortisol en saliva, en sangre y libre en orina ni sus valores, cuyos resultados han sido "elevados" en gran proporción.

CONCLUSIONES

Se han seleccionado diferentes teorías con el objetivo de encontrar razones o explicaciones para la etiología de la pérdida de tolerancia en la mucosa bucal, y en referencia a las úlceras aftosas recidivantes (RAU).

Si se aplican los principios básicos de las teorías consultadas se demuestra la pérdida de homeostasis, general o parcial, temporal o crónica.

De las tres características fundamentales mencionadas: dolor, vulnerabilidad y recurrencia, solamente dos pudieron ser explicadas. En cuanto a la tercera, se señala la necesidad de realizar estudios de genética para establecer la localización de los genes que den razón de la "predisposición genética". Por otra parte, sería posible que la única teoría que demostrara la *recidiva* sería la de "injuria por perfusión". Se necesitarían estudios de diagnóstico específicos para investigar el estado de la vascularización capilar en las zonas de localización de RAU, con signos de hipoxia, antes de la aparición del proceso patológico, durante los tiempos de pausa. Y posteriores.

Ambos estudios podrían brindar un valor pronóstico de significación importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rioux JD, Abbas AQK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune diseases. *Mature* 2005; 135:584-9.
2. Thorsky E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases genes involved and possible mechanism. *Transplant Immunol* 2005;14: 175-82.
3. Luco FR, Allo M, Schor IE, Komblitt AR, Mistell T. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell* 2011 January 7;144:1916-26.
4. Noha-Sadek MD, Nemeroff Ch. Actualización de neurobiología de la depresión. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 2000 Diciembre;64:463-85.
5. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. A population-based between study of major depression in women: the impact of varying definitions of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:257-66.

6. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:443-63.
7. Strachman DP. Hay fever hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
8. Rook GA. Review series of helminths, immunomodulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology* 2009;126:3-11.
9. Ponsonby AL, Kemp A. Investigation of the hygiene hypothesis: current issues and future directions. *Allergy* 2008;63:506-8.
10. Rook GA. 99th Dahlen Conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the hygiene or "old friends" hypothesis- *Clin Exp Immunol* 2010;160:70-7.
11. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 Nov;101(44):157-8.
12. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 May;9(5):313-23.
13. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811-8.
14. Macpherson AJ & Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Rev Immunol* 2004 Jun;4(6):478-85.
15. Graveling RA, Pilkington A, George JPK, et al. A review of multiple chemical sensitivity. *Occup Environ Med* 1999;56:73-85.
16. Sparks PJ. Idiopathic environmental intolerances: Overview. *Occup Med*, 2000 July-Sept:497-510.
17. Das-Munshi, G. J. Rubin, S. Wessely. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118:1257-64.
18. Bornschein S, Hausteiner C, Römmelt H, Nowak D, Förstl H, Zilker T. Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(5):443-9.
19. van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Juran SA, Blaszkewicz M, Kleinbeck S. Odor annoyance of environmental chemicals: sensory and cognitive influences. *J. Toxicol Environ Health Part A* 2008;71:11-2.
20. Joffres MR, Sampalli T, Fox RA. Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with and without chemical sensitivities: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect* 2005;113:1178-83. *PMC* 1280398.
21. Alfonso J, Fernández ME, Cooper B, Flugge G, Frash. The stress-regulated protein M6a is a key modulator for neurite outgrowth and filopodium/sipine formation. *Ac. Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Nov;102 (47): 17196-201.
22. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress* 1996;1:1-19.
23. Cavagnini F, Croci M, Putignano P, et al. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Intern J of Obs* 2000; 24:S77-S79.
24. Piemonti L, Monti P, Allavena P, Sironi M, et al. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J Immunol* 1999;162:6473-81.
25. Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos G. Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. *Neuroimmunomodulation* 2000;10:247-60.
26. Ito K, Chung KF, Acock IM: Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:522-43.
27. Tliba O, Cidlowsky JA, Amrani Y. CD38 expression is insensitive to steroid action in cells treated with tumor necrosis factor alpha and interferon gamma by a mechanism involving the up regulation of the glucocorticoid receptor Beta isoform. *Mol Pharmacol* 2006; 69:588-96.
28. Wieggers GJ, Reul JM. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: function and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:317-9.
29. Esparza EM, Arch RH: Glucocorticoid-induced TNF receptor functions as a co-stimulatory receptor that promotes survival in early phases of T-cell activation. *J Immunol* 2005;174:7869-74.
30. Kemeny ME. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007;21 (8):1009-18.
31. Giordano R, Pellegrino M, Pin A. Neuroimmunoregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (PA) axis in humans: effects of GABA mineral corticoid and GH-secretagogue-receptor modulation. *The Scientific World Journal* 2006;6:1-11.

32. Caprarulo H. Interrelación entre los sistemas de regulación. 53-7. En: Caprarulo Horacio. El estrés pandemima del siglo XXI. Ed. Arkadua, Buenos Aires 2006;126 p.
 33. Chrousos GP, Gold P, The concepts of stress system disorders. JAMA 1992;267:1244-52.
 34. Selye Hans: Forty years of stress research. Can Med. Acooc 1976;115:35-56.
 35. Fries E, Hellhamer DH, Hellhamer J. Attenuation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsibity to the Trier Social Stress Test by the benzodiazepine alprazolam. Psiconeuroendocrinol 2006;31:1278-88.
 36. Alexander LD, Evans K, Sander LD. A possible involvement of VIP in feeding-induced secretion of ACTH and corticosterone in the rat. Physiol Behv 1995;58:409-13.
 37. Young EA, Carlson LE, Brown MB. 24 Hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. Neuropsychopharmacology 2001;25:267-76.
 38. Jodilesic A, y cols. Psiconeuroimmunology. Ed. Mediterraneo. Chile 2000;13-25.
 39. Bauer ME, de la Fuente M. An introduction to Neuroimmunomodulation and Age. Neuroimmunomodulation 2008;15:211-312.
 40. Volmer M. Neurotransmisores y vías nerviosas. Base de Psichoneroimmunology. Ed. Salerno, Buenos Aires 2000;27:53.
 41. Caprarulo Horacio. El Sistema Endocrino, 2006. En: Caprarulo Horacio. El Estrés, Pandemia del Siglo XXI. PNIE. Ed. Akadia, Buenos Aires 2006. pp 41-52.
 42. Martín L Pall. Nitric oxide syntetasa partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONDOO-cycle. Medical Hypotesis 2007.
 43. Kawashima S. Malfunccion of vascular control in lifestyle-related diseases: endothelial nitric oxide (NO) syntetasa /NO system in atherosclerosis. J Pharmacol Sci 2004;96:411-9.
 44. Kilgore KS, TodIII RF, Lucchesi BER. Reperfusion Injury 1047-60. In: John I Gallin, Ralph Snyderman. Inflammation. 3ª ed. Lippincott, Philadelphia 1999; p.
 45. Yourker KJA, Hawkins HK, Kubiella GL et al. Molecular evidence for a border zone vulnerable to inflammatory reperfusion injury. Trans Assoc Am Physicians 1993; 106:145-54.
 46. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. American Journal of Surgery 2007;187(5A): 65S-67S.
- (Se agradece a los pacientes que me han consultado y han permitido el registro de fotos y de largas conversaciones, todo lo cual se ha utilizado para enfocar los mejores tratamientos posibles a nuestro alcance)*

CORRESPONDENCIA

Dra. Z. J. Casariego
 Bartolomé Mitre 1371, 4º M.
 Buenos Aires
 Argentina
 Correo electrónico: zulemacasariago@gmail.com