EFECTO DE LA RADIOTERAPIA EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

López S., Marín R., Galán M.

RESUMEN

Introducción: El cáncer representa una creciente problemática para la salud global y la radioterapia es una de las opciones de tratamiento más utilizadas. Su objetivo principal es la eliminación de células malignas mediante el uso de radiación ionizante, sin embargo, presenta efectos colaterales. Entre estos, hay evidencia que sugiere una posible relación entre el uso de la radioterapia y el inicio o exacerbación de la enfermedad periodontal que se considera la onceava enfermedad crónica no transmisible más prevalente del mundo.

Objetivo: El objetivo de este artículo fue evaluar la mejor evidencia disponible publicada del efecto de la radioterapia en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad periodontal.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en base de datos PubMed utilizando estrategia de búsqueda (((radiotherapy) AND (periodont* OR periodontitis)) AND cancer) NOT chemotherapy y de igual manera se realizó búsqueda manual en la misma base de datos.

Resultados: A partir de la estrategia de búsqueda y la búsqueda manual se seleccionan 26 artículos en total que se refieren a una posible relación del deterioro de la condición periodontal en pacientes recibiendo radioterapia. Este deterioro se identifica por el aumento de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y perdida de inserción en pacientes recibiendo terapia con radiación ionizante.

Discusión: Los estudios sugieren una posible correlación positiva entre pacientes que reciben radioterapia y el empeoramiento de su condición periodontal, sin embargo, la evidencia disponible es aún limitada en cuanto a muestreo, estudios longitudinales y de causalidad.

Conclusiones: La evidencia disponible sugiere que la radioterapia podría favorecer el inicio o progresión de la enfermedad periodontal al alterar la homeostasis inmunoinflamatoria de los pacientes sometidos a este tipo de terapias.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término general para referirse a un grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo; esta enfermedad se caracteriza por la alta tasa de replicación de células anormales que pueden invadir partes del cuerpo y expandirse a otros órganos. Es una enfermedad prevalente, afectando a más de 22 millones de personas cada año en el mundo (1). Existen diferentes alternativas de tratamiento para el manejo de estas condiciones neoplásicas como lo son: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, trasplantes, entre otras; siendo la radioterapia es una de las más utilizadas.

La radioterapia es una rama de la medicina que utiliza radiación ionizante para el manejo y tratamiento del cáncer y en ocasiones también de algún tipo de enfermedad benigna. Lo que pretende la radioterapia es llevar dosis elevadas de radiación para eliminar células anormales o cancerígenas por medio de radiación externa o braquiterapia, alterando su ADN y función anómala produciendo su destrucción. (2) Se ha descrito que la radioterapia tiene propiedades inmunosupresoras debido a que puede disminuir la cantidad de linfocitos T que circulan en sangre, afectar los precursores de monocitos, granulocitos y Natural Killer (NK). Una vez las células son irradiadas, éstas pueden liberar componentes inmunosupresores o inmunoestimuladores y se puede limitar la respuesta inmune del hospedero. (3) Gracias a los desarrollos tecnológicos ha sido posible desarrollar un tratamiento más preciso enfocado a evitar la irradiación de tejidos sanos, sin embargo, la radiación ionizante puede generar efectos de manera sistémica activando vías de señalización molecular (4). Por lo anterior, la radioterapia podría tener un efecto indeseado en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, como, por ejemplo, la periodontitis.

Según el Global Burden of Disease, se reporta que las enfermedades periodontales ocupan el onceavo puesto de las enfermedades no trasmisibles más prevalentes en el mundo. (5) La periodontitis se define como una enfermedad asociada a una agresión microbiológica, mediada por la respuesta inmune del hospedero que tiene como consecuencia la disminución en el nivel de inserción clínica de los tejidos periodontales y la posterior pérdida dental. Algunos autores han planteado que la

radioterapia podría exacerbar la enfermedad periodontal en curso. El objetivo de esta revisión de literatura es evaluar la mejor evidencia disponible sobre el efecto de la radioterapia en la susceptibilidad y/o progresión de la enfermedad periodontal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza estrategia de búsqueda en base de datos PubMed: (((radiotherapy) AND (periodont* OR periodontitis)) AND cancer) NOT chemotherapy. La estrategia arroja 297 artículos, se excluyen 91 artículos por fecha de publicación anterior al 2005. Posteriormente, al evaluar título y resumen, se excluyen 195 artículos debido a que en su mayoría se enfocan en una complicación como la osteoradionecrosis que no será tratada a lo largo de esta revisión. Se logra con la estrategia de búsqueda la selección de 11 artículos, entre ellos cuatro revisiones de literatura, tres estudios piloto, tres estudios observacionales, un reporte de caso. Finalmente, se realiza búsqueda manual en la cual se tienen en cuenta 15 artículos más. La selección de artículos es presentada en la figura 1. (Fig. 1)

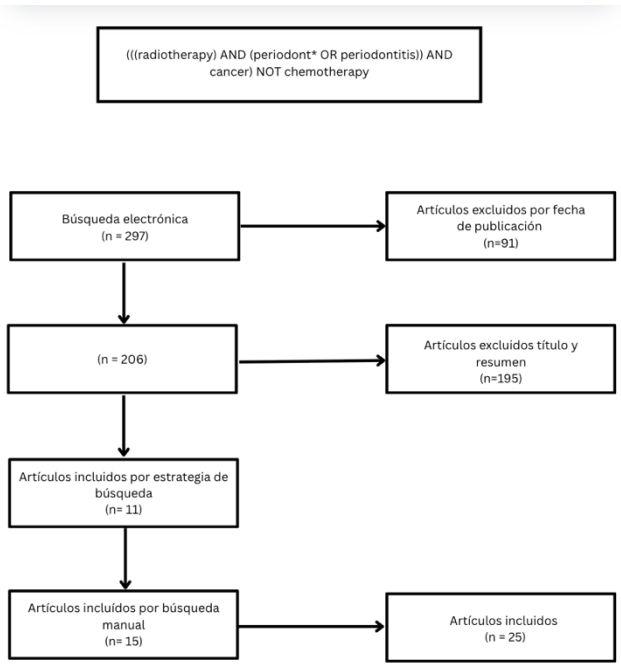

Fig. 1. Diagrama de flujo

GENERALIDADES DE LA RADIOTERAPIA.

La radioterapia, como se mencionaba anteriormente, es una rama de la medicina que utiliza radiación con fines terapéuticos. Esta modalidad de tratamiento se ha

implementado desde el siglo XIX posterior al descubrimiento de los rayos X. Los principios de la radioterapia se basan en que las células de más rápida proliferación, como lo son las células cancerígenas, son más sensibles a la radiación ionizante; la cual deposita energía directamente a estas células causando daños en su ADN y rompiendo diferentes enlaces, afectando así su tasa de multiplicación. La radioterapia no distingue entre células sanas y células cancerígenas, por lo tanto, las dosis para generar daños tanto en células normales como células anormales es similar con la diferencia que, las células sin mutaciones tienen una mayor capacidad y probabilidad de generar procesos de reparación celular frente a las dosis de radiación aplicadas. (6) Es por este motivo que un tratamiento de radioterapia exitoso incluye utilizar una dosis óptima para atacar el tumor, pero protegiendo los tejidos sanos, a este balance se le conoce como radio terapéutico. (6)

Hoy en día se tienen disponibles diferentes maneras de utilizar la radioterapia (Fig. 2.), una de ellas es la *radioterapia externa*. Es la modalidad más utilizada, representando el 90% de los tratamientos con radiación realizados. Este tipo de tratamiento utiliza radiación electromagnética o radiación particulada generada por un acelerador o por radioisótopos y dependiendo de la energía que generen los rayos pueden dividirse en dos: terapia de kilo voltaje y terapia de mega voltaje. La terapia de kilo voltaje fue las primeras que se utilizó en las cuales se logró producir energía de 200kV. Era utilizado en el tratamiento de tumores de piel superficiales. La terapia de mega voltaje se empezó a desarrollar en el año 1932; en el año 1950 se desarrollaron las unidades de Cobalto isocéntricas. El cobalto es un isótopo que al intentar ganar estabilidad emite rayos gama para el tratamiento. Posteriormente, en el año 1956 se introdujo el primer acelerador lineal, equipo en el cual se producen electrones que son inyectados a una frecuencia de onda en sincronía con radiofrecuencia de onda que se produce por un magnetrón. Estos electrones se aceleran a una alta velocidad y se genera un rayo X o un haz de electrones. Estos equipos han reemplazado el cobalto debido a que se puede manipular las dosis de radiación, un solo equipo puede realizar múltiples funciones y se puede unificar la información entre el acelerador, planeación computarizada, simulador, tomografías axiales computarizadas o resonancias magnéticas y otros equipos. (6)

La efectividad biológica de la radiación depende de la transferencia de energía, dosis total y radiosensibilidad de las células o tejidos diana. Aunque la radiación va dirigida al tumor que se pretende eliminar, es inevitable que los tejidos que no están invadidos se afecten por la radiación por la energía depositada en el sitio. (7)

Por otro lado, está la *braquiterapia*. Este término fue propuesto por primera vez por el doctor Frosell en 1931. Es un método en el cual una fuente radioactiva encapsulada se utiliza para entregar radiación gamma o beta a una distancia de centímetros de manera superficial, intracavitaria o intersticial en la zona donde se encuentra el tumor. Se utilizan radioisótopos envueltos en un material que no es tóxico como acero inoxidable o platino, estos se transportan al tumor en forma de agujas, cables o esferas. Normalmente se utilizan isotopos de Radio, Cesio, Iridio o Yodo. Este tipo de tratamiento ofrece diferentes ventajas como lo es un tiempo de radiación más corto dirigido directamente al tumor, sin embargo, solo puede ser utilizado en casos específicos y lugares accesibles. Entre los tipos de braquiterapia existen: braquiterapia intersticial que consiste en la aplicación de la fuente radioactiva al tumor por medio de una intervención quirúrgica, se puede utilizar en tumores de lengua o mucosa bucal. Braquiterapia de molde en la cual se ubica el isótopo radioactivo en un molde plástico que se ubica en la piel o membranas del paciente posteriormente el molde se desaloja, es ideal para tratar tumores superficiales como de paladar duro o cáncer de piel. Por último, existe la braquiterapia intracavitaria, en la cual los isotopos radioactivos permanecen por dentro de la cavidad o lugar a tratar, por ejemplo, en cáncer de nasofaringe, cérvix, esofágico. (6)

Por último, están los isotopos radioactivos son similares al tratamiento de braquiterapia con la principal diferencia que en este tipo de tratamientos el material radioactivo es ingerido a manera de bebida o inyectado para tratar los tumores. (6)

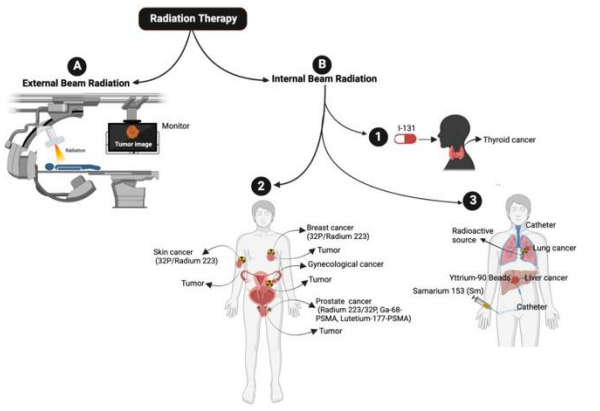

Figure 1. Overview of Different Types of Radiation Therapy: (**A**) The diagram depicts external beam radiation therapy. (**B 1–3**) The cartoon presents different models of internal beam radiation therapy: (**B 1**) Schematics show a thyroid patient being treated with radioactive iodine-131 medication. (**B 2**) Indicated radioactive capsules are embedded near or inside the tumor in breast, skin, gynecological and prostate cancer. (**B 3**) Cartoon shows the delivery of indicated radioactive beads/seeds in liver and lung cancers via a catheter.

Fig. 2: Recuento de los diferentes tipos de radioterapia: **(A)** El diagrama muestra radioterapia externa **(B1-3)** Muestra los diferentes tipos de radioterapia interna: **(B 1)** Esquema de un paciente con cáncer de tiroides trato con medicación de yodo radioactivo. **(B 2)** Cápsulas radioactivas son insertadas cerca o dentro de tumores en seno, piel, ginecológicos y próstata. **(B 3)** La imagen muestra la entrega de semillas radioactivas en cáncer de hígado y pulmón vía catéter. (8)

EFECTO DE LA RADIOTERAPIA A NIVEL INMUNOLÓGICO

El efecto que la radiación tiene sobre los tejidos biológicos se da por la absorción de la energía producida por los rayos X y gamma o por la estimulación o ionización de partículas dentro de los átomos que inician una cadena que conllevan a un efecto biológico final. El ADN es la principal diana de la radiación y el efecto letal que esta puede producir en una célula es mediante el daño directo a esta estructura vital; sin embargo, también se puede generar un efecto a través de la interacción de otras moléculas y átomos produciendo radicales libres que pueden generar reacciones químicas que conlleven a la muerte celular. (4)

Cuando los pacientes son tratados con radioterapia, es posible que el hospedero desarrolle un tipo de inmunidad específica para el tumor que presenta, para que se ataque tanto el tumor primario como posibles metástasis que puedan presentar los pacientes. Este modelo fue propuesto por Galluzi y cols. y describen que esta inmunidad

especifica se puede generar cuando un tumor primario es irradiado, se liberan antígenos que son detectados por las células dendríticas que activan los linfocitos T que inhiben la formación de metástasis. (9) Esto demuestra que la radioterapia puede generar efectos indirectos, por fuera del campo de tratamiento lo cual puede presentar una posible alternativa de tratamiento. La radioterapia, aunque es un tratamiento localizado inevitablemente puede exponer los demás tejidos a que sean irradiados, sufriendo estrés y efectos sistémicos frente a la presencia de la radiación mediante señalizaciones celulares y microambientales. (9)

Posterior a la exposición a radiación ionizante hay tres modalidades de muerte celular que se pueden lograr: la primera es la *apoptosis* que también se conoce como muerte celular programada mediante alteraciones celulares como el encogimiento, condensación de cromatina, fragmentación nuclear, formación de vesículas en la membrana y la formación de cuerpos apoptóticos. Esta es la forma de muerte celular más importante generada a partir de la radiación y en la cual se activan cascadas de caspasas. (4)

Asimismo, existe la *muerte celular autofágica*, que debe de ser diferenciado claramente de un proceso de autofagia. Este último es un proceso de regulación celular en el cual la célula busca proteger su genoma a través de lisosomas, los cuales extraen componentes dañados de la célula y permite mantener la homeostasis. La muerte celular autofágica ocurre cuando un proceso de autofagia no se controla y se vuelve excesivo generando así la muerte celular. (4)

Por último, está la *necrosis o necroptosis*. La primera es una forma de muerte celular en la cual las organelas se hinchan, hay ruptura de la membrana que finalmente termina en la lisis celular con pérdida de las estructuras intracelulares. La necroptosis es un proceso de necrosis que no es accidental, sino que es regulado. (4)

Se ha indicado que la dosis de radiación se asocia con diferentes efectos, dosis bajas de menos de 0.5Gy (es la unidad de medida para la dosis absorbida de radiación ionizante) se consideran de bajo efecto para la inducción de muerte celular, por lo cual las células irradiadas liberan radicales libres de oxígeno y de nitrógeno los cuales pueden tener un papel en la activación del sistema inmune innato e iniciar la cascada de

liberación de células de defensa como lo son los macrófagos y diferentes citoquinas. (9) Sin embargo, reportan que estas dosis inducen muerte celular por medio de apoptosis. (4) Cuando se liberan estas moléculas, las condiciones genéticas y ambientales, es decir, la susceptibilidad del paciente juega un papel importante porque dependiendo de ellas se puede generar un proceso de inflamación crónica que puede tener como resultado alteraciones genéticas que pueden conllevar a la destrucción celular. Cuando las dosis de radiación son mayores o lo suficientemente fuertes pueden inducir muerte celular por medio del mecanismo de necrosis (4,9), y se pueden inducir señales de alerta que son detectadas por el sistema inmune innato que conllevan a la activación del sistema inmune adaptativo. (9)

Por consiguiente, los efectos inmunomoduladores de la radiación se ven influenciados por la dosis, las señales generadas por células irradiadas y no irradiadas y por la activación de diferentes moléculas de la inmunidad innata. (9)

A través de experimentos in-vivo se ha logrado identificar que las células del sistema inmune se pueden activar por la presencia de radiación produciendo mediadores proinflamatorios frente a la desestabilización genómica que sufren las células. La radiación induce señales que activan procesos de inflamación y la reacción que pueda presentar el hospedero depende de su competencia inmune y la respuesta del cuerpo ante este proceso inflamatorio puede ser favorable o desfavorable dependiendo de la situación del paciente (9) similar a lo que ocurre en un paciente con periodontitis.

Como se ha descrito, el efecto de la radioterapia se puede observar no solo en el tumor que se irradia sino también en su microambiente. Se reporta que los linfocitos son las células más radiosensibles, seguido de los monocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos. Como la radiación induce la muerte celular por diferentes mecanismos y como consecuencia hay liberación de citoquinas proinflamatorias, antígenos del tumor y otras señales de peligro, por lo tanto, se explica que la radiación tiene el potencial de iniciar respuestas inmunes innatas y adaptativas por fuera del campo irradiado, a este efecto se le conoce como efecto abscopal. (4)

Esta respuesta se logra principalmente a través de linfocitos T; una vez generada la muerte celular se liberan patrones moleculares asociados a daño (DAMPS) los cuales

incluyen especies reactivas de oxígeno, especies de nitrógeno, TNFα, TGFβ, proteínas de shock térmico entre otros, los cuales activan receptores tipo Toll en las células dendríticas y favorecen la presentación de antígenos. Sin embargo, la radiación tiene también efectos inmunosupresores como la inactivación de los linfocitos Natural Killer (NK) y el cambio de fenotipo de los macrófagos (4) generando un proceso conocido como una inflamación estéril. (8)

INMUNOPATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Desde el año 1997, Page y Kornman describieron que la enfermedad periodontal se da por una interacción entre microorganismos, el biofilm y la respuesta del hospedero; sin embargo, hoy en día se reconoce que, aunque el desafío microbiano es necesario, no es suficiente para causar la enfermedad. (10) Inicialmente la enfermedad se manifiesta como gingivitis, que se presenta clínicamente con los siguientes signos: inflamación de las encías, sangrado y en ocasiones dolor; si esta fase inicial de la enfermedad no es tratada a tiempo, ésta puede continuar su curso y desarrollar una periodontitis; que comparte manifestaciones clínicas con la gingivitis, con la diferencia que, en un estadio más avanzado, hay pérdida irreversible de inserción clínica y altura del hueso alveolar pudiendo ocasionar así pérdida dental. (11) En Latinoamérica no se ha reportado ampliamente la prevalencia de la enfermedad periodontal, sin embargo, se ha reportado que en Colombia la gingivitis es prevalente en el 99.6% de la población y la periodontitis en el 61.8% de la población adulta. (12) La enfermedad periodontal puede presentar periodos de exacerbación y aunque en su naturaleza es una enfermedad localizada y limitada a la cavidad oral, ésta puede generar una inflamación sistémica. (13) La agresión microbiana junto con una respuesta inadecuada de parte del hospedero son finalmente los responsables de la progresión de la enfermedad periodontal. (14)

El periodonto está constantemente expuesto diferentes estímulos físicos y químicos que se generan a partir de la masticación y la respiración, por lo tanto, existe una delgada línea de balance entre la respuesta inmune del paciente y su microbioma en condiciones de salud. (15)

Cuando un patógeno ingresa al organismo, la respuesta inmune innata es el primer mecanismo de defensa del hospedero, limitando la invasión de este. Si el sistema inmune innato no presenta la capacidad suficiente o falla a la hora de enfrentarse al microorganismo invasor, se estimula la respuesta inmune adaptativa. Una vez activada la respuesta inmune adquirida, se genera memoria ante el microorganismo invasor para que cuando se presente una nueva infección por parte de éste, la respuesta inmune sea capaz de reconocer y defender nuevamente al hospedero. Sin embargo, si esta respuesta inmune tampoco es capaz de eliminar los patógenos, el paciente desarrolla un proceso de infección crónica. En el caso de la periodontitis, cuando el paciente presenta un acúmulo de biopelícula con alta presencia de microrganismos periodontopatógenos, se inicia una cascada de respuesta inmune en la cual se caracteriza por la secreción de moléculas proinflamatorias. Éstas no solamente defienden al hospedero frente a la agresión microbiana, sino que también favorecen a la destrucción de los tejidos periodontales. (16)

Cuando el paciente presenta una disbiosis, se genera un estado de inflamación alterado que puede variar entre pacientes. Existen diferentes circunstancias que pueden participar en la susceptibilidad del hospedero como lo son factores demográficos, ambientales, enfermedades sistémicas o polimorfismos. (14)

La presencia de microorganismos del complejo rojo descrito por Socransky incluye bacterias como *Porphyromona gingivalis, Tannarella forsythia y Treponema denticola.* Estas bacterias exhiben la presencia de lipopolisacárido que se describe como un importante factor de virulencia que tiene la capacidad de estimular los macrófagos y otras células inflamatorias que conllevan a la producción y estimulación de secreción de moléculas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1β) y prostaglandina E2 (PGE2). (17)

Como se mencionó anteriormente, para que se genere una progresión de la enfermedad periodontal es necesario contar con la presencia de diferentes células y moléculas del sistema inmune y mediadores de la inflamación. (10) El primer desafío se da entre el microbioma desbalanceado y las células epiteliales, fibroblastos gingivales y

otras células del sistema inmune y este encuentro da paso a la primera liberación de citoquinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y TNF. (15)

La IL-1 es una familia de citoquinas que fue descrita por primera vez hace aproximadamente 40 años y de ella hacen parte 11 moléculas y 10 receptores asociados, entre los cuales se encuentran las citoquinas IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36, IL-37 e IL-38. Esta familia de citoquinas tiene participación tanto en la inmunidad innata como la inmunidad adquirida y se han relacionado con reacciones inflamatorias, autoinmunes y enfermedades sistémicas como afecciones cardiovasculares y cáncer. (15)

La presencia de estas moléculas activan principalmente los polimorfos nucleares neutrófilos, los cuales a su vez tienen en su superficie diferentes receptores que reconocen las moléculas quimiotácticas que posteriormente tiene como resultado el inicio de una cascada señalizadora que conllevan a diferentes eventos, reacciones (10) y diferenciaciones celulares. (15) Se ha descrito en la literatura que los pacientes con periodontitis presentan un tránsito lento de neutrófilos, su acción no resulta eficiente a la hora de atacar los macroorganismos invasores aumentando así la posibilidad de generar daños colaterales. Los neutrófilos no solo secretan moléculas que favorecen la fagocitosis y la eliminación de los microorganismos, sino que también pueden liberar enzimas que tienen como efecto la destrucción de los tejidos del hospedero como lo son las elastasas, proteinasas como la colagenasa la cual destruye el colágeno de las fibras del ligamento periodontal favoreciendo la progresión de la enfermedad. (10)

Sin embargo, los neutrófilos no son las únicas células involucradas en el proceso de destrucción periodontal; se ha descrito en la literatura que en los últimos años se ha encontrado evidencia de que las células NK, células T y B también juegan un papel importante en la destrucción tisular. (10,18,19) Los linfocitos son las principales células involucradas en la respuesta inmune adaptativa; la función principal de las células B es la producción de anticuerpos, por otro lado, las células T se dividen en varios grupos: células T ayudadoras, células T supresoras, células T reguladoras y células T citotóxicas. (20) Los primeros dos grupos tienen la capacidad de regular la respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas reguladoras; las citotóxicas tiene la capacidad de atacar y matar células mediante interacciones directas. (20) La IL-1 y la IL-33 tienen

estructuras similares y se ha demostrado en la literatura que un polimorfismo genético en los receptores se relaciona con una mayor susceptibilidad a desarrollar periodontitis; la IL-1β induce la activación y expansión de las células Th1 y Th2 y la IL-1α activa las células Th17. (15)

Otro de los biomarcadores más extensamente investigados en su relación con la enfermedad periodontal es la interleucina 6 (IL-6). Es una citoquina proinflamatoria que puede ser secretada por diferentes tipos celulares entre ellos células inmunes, fibroblastos, queratinocitos y células adiposas. Esta molécula desarrolla un papel en la inflamación y respuesta del hospedero frente a diferentes infecciones y se relaciona con la patogénesis de la enfermedad periodontal por su enlace con otros mediadores moleculares de destrucción de tejidos y puede regular la homeostasis ósea mediante efectos anti-osteogénicos y pro-osteoclásticos lo que termina por afectar la formación ósea. (21) La familia de la IL-6 está conformada por 10 moléculas identificadas y sus receptores y se relaciona con procesos de inflamación crónica, desarrollo de células plasmáticas y producción de inmunoglobulinas, además de inducir la diferenciación de Th17; por lo tanto, se relaciona esta familia de citoquinas con la amplificación de la respuesta inmune. (15)

El TNF fue descubierto en 1975 y aislado en 1980. Tienen la capacidad de inducir muerte celular y tiene un papel fundamental en la respuesta pro-inflamatoria y en la comunicación celular. También se ha descrito que tiene participación en el metabolismo óseo al inducir la expresión de RANK, receptor del factor nuclear kappa beta, en los pre-osteoclastos y RANKL en los osteoblastos. (15) La presencia de este ligando activa el RANK en los osteoclastos, produciendo así su maduración para que entren en función e inicie el proceso de destrucción del hueso alveolar. (17)

La enfermedad periodontal entonces surge como un resultado de la interacción compleja entre la disbiosis del microbioma y la respuesta inmune del hospedero que esta desbalanceada, que, si bien busca controlar la infección, termina por generar destrucción tisular.

EFECTO DE LA RADIOTERAPIA A NIVEL DE LOS TEJIDOS PERIODONTALES

La radioterapia además de su papel antitumoral puede tener efectos directos sobre la respuesta inmune del hospedero a nivel sistémico, pudiendo así afectar mecanismos de defensa y generar compromisos periodontales. Se ha descrito que la proporción entre neutrófilos y linfocitos son una medida subclínica de importancia para detectar inflamación, además de resaltar la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP-8) generada a partir de los neutrófilos que actúa como una colagenasa. Se indica que esta molécula juega un papel fundamental en la destrucción de los tejidos periodontales a partir de una invasión bacteriana promoviendo así un estado inflamatorio, mecanismos destructivos, especies reactivas de oxígeno y enzimas que puedan conllevar a la destrucción periodontal, y se describe que entre los efectos sistémicos que se pueden generar a partir del tratamiento con radioterapia es la afectación directa de los linfocitos y neutrófilos. (22) La MMP-8 se secreta como una proenzima inactiva y su activación se puede dar por otras MMP, proteasas microbianas o tripsinas asociadas a tumores. (21)

En el año 2023 Brandt y col. desarrollaron un estudio piloto con el fin de analizar los efectos inmediatos de un tratamiento de radioterapia en cabeza y cuello en los niveles sanguíneos de neutrófilos, proporción entre neutrófilos/linfocitos y los niveles salivares de MMP-8 en pacientes con signos de daño periodontal. Pudieron determinar que tres semanas posteriores a la iniciación del tratamiento de radioterapia no hubo cambios estadísticamente significativos en el recuento de neutrófilos, sin embargo, si describieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción entre neutrófilos/linfocitos, la proporción antes de iniciar la radioterapia se reportó que era de 2.92 (SD= 1.16) y tres semanas después del inicio de la radioterapia se registró que esta proporción aumentó a 5.46 (SD = 2.49) lo que indican inflamación sistémica. También se observó un cambio estadísticamente significativo en los niveles orales de MMP-8; al iniciar el estudio los niveles en el grupo eran de 20.1 ng/ml y tres semanas después del inicio del tratamiento se registraron unos niveles de 59,4 ng/ml, hallazgos que pueden indicar un daño local en la cavidad oral en pacientes en tratamiento activo con radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. Los autores sugieren que el aumento en los niveles de MMP-8 se puede explicar por la posible capacidad que tiene la radioterapia para causar una desgranulación en los neutrófilos conllevando así a la secreción de esta enzima que genera destrucción en los

tejidos. (22) Cabe resaltar que los efectos indeseados de la radioterapia como la xerostomía, cambios físicos y emocionales es posible que no se manifiesten en el período de realización del estudio que fueron tres semanas, sin embargo, no se debe descartar la posibilidad que estos efectos adversos de la terapia también puedan generar daños a nivel periodontal. (22)

Este mismo grupo de investigadores realizaron un estudio de cohorte en el cual querían evaluar los niveles moleculares de MMP-8, MMP-9, inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPs) y IL-6. Evaluaron 21 pacientes con un diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello y que dentro de su plan de tratamiento se incluyera radioterapia; se excluyeron pacientes con historial de algún desorden inmune. (23) Los niveles de las moléculas a estudiar se midieron con una prueba ELISA y también se les realizó un examen periodontal completo para analizar los diferentes parámetros clínicos; se encontró que el nivel de inserción clínica fue el que más cambios demostró y se reportó que en promedio los pacientes perdieron 1,4mm de inserción clínica en el periodo de observación del estudio lo cual indica una rápida progresión de la enfermedad. Se reportó que el biomarcador que más cambios mostró en el estudio fue la MMP-8 con niveles similares a lo demostrado en el estudio del 2023; también se describió que la MMP-9 mostró un aumento en los niveles en la duración del tratamiento sin embargo estos niveles no fueron estadísticamente significativos. (23)

Keskin y col. presentaron un estudio piloto en el año 2021 para determinar la posibilidad de utilizar MMP-8 y la IL-6 como biomarcadores del deterioro periodontal como consecuencia del tratamiento con radioterapia en cáncer de cabeza y cuello. En este estudio no solamente se analizaron las muestras salivares de MMP-8 y IL-6 sino que también se tuvieron en cuenta parámetros periodontales como cambios en el nivel de inserción clínica, profundidades clínicas al sondaje, movilidad, compromisos de furca, nuevamente siendo el nivel clínico de inserción el parámetro que más cambios mostró se registró que los pacientes perdieron entre el inicio del tratamiento y el final un promedio de 1.7mm de inserción clínica. Se pudo demostrar que hubo aumento en la concentración de IL-6 y MMP-8 durante las primeras seis semanas de radioterapia y no regresaron a los niveles registrados previos a la intervención, lo que quiere indicar que

el paciente sigue siendo susceptible por un periodo de tiempo posterior al tratamiento y presenta un proceso de inflamación activa. Se registró que los niveles de MMP-8 previo al tratamiento era 17.99 ng/ml; a las seis semanas de la radioterapia 75.12 ng/ml y un mes posterior a la finalización del tratamiento 38.00 ng/ml; en cuanto a los niveles de IL-6 se reportaron niveles de 19.94pg/ml, 133.73 pg/ml y 32.27 pg/ml en los mismos tiempos. Se describe que los cambios en los niveles de IL-6 no fueron estadísticamente significativos como si lo fueron los de MMP-8. Estos hallazgos implican una correlación positiva entre la destrucción del tejido periodontal asociado a la radioterapia. (21)

Keskin y cols. nuevamente en el año 2021 presentaron un estudio observacional en el cual se quería determinar si los niveles del calprotectina y lactoferrina en saliva podían ser indicadores de progreso de periodontitis en pacientes irradiados. La lactoferrina es una glicoproteína que se une al hierro que se encuentra en diferentes fluidos del cuerpo como la leche materna, lágrimas y saliva, y se describe que presenta propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y anticancerígenas. Por su lado la calprotectina es una proteína de unión al calcio que se encuentra en el citoplasma de los neutrófilos, queratinocitos y macrófagos, esta proteína se activa por la desgranulación de los neutrófilos o por la adhesión de los monocitos al endotelio vascular. (24)

Se ha descrito que estas dos proteínas tienen un papel importante en la modulación de los tejidos. La calprotectina por su lado favorece a la quimiotaxis y función de neutrófilos, además que tiene la capacidad de proteger el tejido periodontal de la invasión de la *Porphyromona gingivalis* y la lactoferrina también tiene un papel en la respuesta inflamatoria y su ausencia se relaciona con hiposalivación. Se describe que niveles elevados de estas dos proteínas en el fluido crevicular se asocia con un empeoramiento del estado periodontal y aumento en los biomarcadores inflamatorios de la periodontitis. Se tuvieron en cuenta 20 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que estuvieran programados para recibir radioterapia; analizaron parámetros periodontales y se tomaron muestras antes de la radioterapia, a la tercera y sexta semana del tratamiento y cuatro semanas después de su finalización. Los niveles de lactoferrina al inicio del tratamiento eran de ≈ 8.00 ng/ml, a la semana 3 del tratamiento subió a ≈13.00ng/ml, a la semana 6 ≈ 15.00 ng/ml y al mes después de la finalización regresó aproximadamente

a sus valores iniciales, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valor a la sexta semana de tratamiento y al mes de la finalización, mostró una tendencia al alza sin embargo no alcanzo significancia a lo largo de la radioterapia. En cuanto a la calprotectina sus valores fueron de ≈1.5 ng/ml, ≈2.2 ng/ml, 2.5ng/ml y una vez finalizado el tratamiento 1.2ng/ml y todos los valores fueron estadísticamente significativos. Los hallazgos de este estudio indican que la radioterapia induce un ambiente proinflamatorio transitorio en la cavidad oral que tiene la posibilidad de incrementar el inicio o la progresión de la enfermedad periodontal. (24)

En el año 2004 los autores Marques y cols. quisieron analizar los efectos de la radioterapia en los parámetros periodontales en pacientes oncológicos con cáncer de cabeza o cuello antes del tratamiento, a los seis y ocho meses después del tratamiento. Todos los pacientes recibieron radioterapia externa en la zona de la cabeza o cuello donde presentaran el tumor. Se registró profundidad clínica al sondaje, nivel de inserción clínica, recesión gingival. Encontraron que el 70.3% de los pacientes presentaron pérdida de inserción en el periodo de observación, 85.2% presentaron recesiones gingivales con exposición radicular. Se pudo relacionar que la radioterapia puede contribuir a una pérdida progresiva de inserción, pero se relaciona directamente con la estructura anatómica que reciba la radiación. (25)

Ese mismo año, los autores reportaron que la periodontitis es una complicación tardía de la radioterapia, debido a que hay cambios a nivel del microbioma oral, hipoxia e hipovascularización en los tejidos periodontales posterior a la terapia; sugiriendo así que un paciente que presente periodontitis a la hora de iniciar el tratamiento puede empeorarse durante su curso. Un periodonto irradiado presenta una disminución en su capacidad de reparación, es más propenso a desarrollar infecciones. (26)

DISCUSIÓN

Como se ha evidenciado a lo largo de esta revisión, la radioterapia es una herramienta terapéutica necesaria para el manejo de procesos neoplásicos y de cáncer y aunque es uno de los abordajes terapéuticos más utilizados para el tratamiento de

estas enfermedades, tiene la capacidad de inducir efectos colaterales a nivel local y sistémico como ha sido expuesto en el caso del periodonto.

Estos efectos derivados a partir del tratamiento con radioterapia parecen estar mediados por mecanismos inmunoinflamatorios que generan una disbiosis en el periodonto favoreciendo la aparición o progresión de procesos destructivos en pacientes sometidos a terapia con radiación ionizante.

Diferentes estudios presentados en esta publicación coinciden que la radioterapia genera un efecto directo sobre los actores principales del sistema inmune, como lo son los neutrófilos, linfocitos, interleucinas. Este desequilibro conlleva a una respuesta inmune exacerbada que se ve reflejado en el aumento de la proporción de entre neutrófilos y linfocitos, la sobre expresión de enzimas como la MMP-8 y MMP-9, el aumento en la secreción de IL-6, lactoferrina y calprotectina.

Las enzimas como la MMP-8 y MMP-9 se identifican como biomarcadores relacionados con daño periodontal activo, se sugiere que la radiación tiene la capacidad de generar una desgranulación de los neutrófilos y mediante este mecanismo se liberan estas enzimas colagenolíticas que aportan a la degradación de los tejidos de soporte del diente. Brandt y colaboradores demostraron en los años 2023 y 2024 una elevación en las concentraciones salivares de estos dos biomarcadores en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, sugiriendo una posible correlación entre el tratamiento y el aumento en la aparición de estas enzimas.

Además, se ha reportado en otras publicaciones incrementos en la concentración salivar de otras moléculas como la IL-6, calprotectina y lactoferrina durante la radioterapia, lo que puede ayudar a consolidar la hipótesis que la radioterapia genera un ambiente de inflamación transitorio a nivel de la cavidad oral.

Aparte de los cambios moleculares que se presentan en la saliva durante el tratamiento con radiación, Marques y cols. reportaron que más del 70% de los pacientes sometidos a radioterapia presentaban pérdida de inserción clínica y más del 85% recesiones gingivales, demostrando así un empeoramiento de la condición clínica oral de los pacientes oncológicos sometidos a estos tratamientos.

A pesar de la evidencia publicada, cabe resaltar que no es suficiente para demostrar que la radioterapia es un factor de riesgo para el inicio o progresión de la enfermedad periodontal, se requieren más estudios longitudinales y de cohorte con mayor muestreo para poder demostrar una causalidad directa entre el uso de tratamientos con radiación y el deterioro de la condición clínica periodontal de los pacientes sometidos a la radioterapia.

CONCLUSIONES

En resumen, la evidencia disponible tenida en cuenta para la redacción de este artículo soporta la hipótesis de que la radioterapia podría favorecer al inicio o la progresión de la enfermedad periodontal; aunque es un tratamiento fundamental por su acción antitumoral, altera la homeostasis inmunoinflamatoria del organismo que puede tener como resultado diferentes condiciones que se exacerban a partir de este desbalance como la enfermedad periodontal. Es fundamental explorar estrategias preventivas y de manejo multidisciplinario para minimizar el impacto de la radioterapia sobre los tejidos periodontales y así evitar el debilitamiento de la condición periodontal de los pacientes oncológicos.

Referencias bibliográficas

1. WHO. Cáncer.

2. Washington CM, Leaver DT, editores. Principles and practice of radiation therapy. Saint Louis, Missouri: Mosby, an imprint of Elsevier Incorporated; 2016.

3. Deloch L, Derer A, Hartmann J, Frey B, Fietkau R, Gaipl US. Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. Front Oncol [Internet]. 20 de junio de 2016 [citado 9 de julio de 2024];6. Disponible en: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00141/abstract

4. De Andrade Carvalho H, Villar RC. Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. Clinics. 2018;73:e557s.

5. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. septiembre de 2017;390(10100):1211-59.

6. Kasat V, Sahuji S, Joshi M. Radiotherapy: An Update. Kailasam S, editor. JIAOMR. 15 de septiembre de 2010;22:S26-30.

7. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9.

8. Boopathi E, Den RB, Thangavel C. Innate Immune System in the Context of Radiation Therapy for Cancer. Cancers. 4 de agosto de 2023;15(15):3972.

9. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. Lancet Oncol. julio de 2009;10(7):718-26.

10. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000. octubre de 2015;69(1):7-17.

11. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. The Scientific World Journal. 28 de mayo de 2020;2020:1-8.

12. Becerra-Ruiz JS, Guerrero-Velázquez C, Martínez-Esquivias F, Martínez-Pérez LA, Guzmán-Flores JM. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. Oral Diseases. septiembre de 2022;28(6):1441-7.

13. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis – proposal for an inter-relationship. Oral Diseases [Internet]. abril de 2014 [citado 8 de julio de 2024];20(3). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12199

14. López-Valverde N, Quispe-López N, Blanco Rueda JA. Inflammation and immune response in the development of periodontal disease: a narrative review. Front Cell Infect Microbiol. 29 de noviembre de 2024;14:1493818.

15. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. septiembre de 2019;11(3):30.

16. Roles of Immune Cells and Mechanisms of Immune Responses in Periodontitis. Chinese Journal of Dental Research. 14 de enero de 2022;24(4):219-30.

17. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. International Dental Journal. diciembre de 2021;71(6):462-76.

19. Wilensky A, Chaushu S, Shapira L. The role of natural killer cells in periodontitis. Periodontology 2000. octubre de 2015;69(1):128-41.

20. Houri-Haddad Y, Wilensky A, Shapira L. T-cell phenotype as a risk factor for periodontal disease. Periodontology 2000. octubre de 2007;45(1):67-75.

21. Keskin M, Lähteenmäki H, Rathnayake N, Räisänen IT, Tervahartiala T, Pärnänen P, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and interleukin-6 detect periodontal degeneration caused by radiotherapy of head and neck cancer: a pilot study. Expert Review of Proteomics. 2 de octubre de 2020;17(10):777-84.

22. Brandt E, Keskin M, Tervahartiala T, Yılmaz M, Harmankaya İ, Karaçetin D, et al. Radiotherapy Increases aMMP-8-Levels and Neutrophil/Lymphocyte Ratio Rapidly in Head and Neck Cancer Patients: A Pilot Study. Cancer Control. enero de 2023;30:10732748231163653.

23. Brandt E, Keskin M, Räisänen IT, Tervahartiala T, Mäkitie A, Harmankaya İ, et al. Induction of Collagenolytic MMP-8 and -9 Tissue Destruction Cascade in Mouth by Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Cohort Study. Biomedicines. 21 de diciembre de 2023;12(1):27.

24. Keskin M, Kompuinen J, Harmankaya İ, Karaçetin D, Nissilä V, Gürsoy M, et al. Oral Cavity Calprotectin and Lactoferrin Levels in Relation to Radiotherapy. CIMB. 26 de septiembre de 2022;44(10):4439-46.

25. Marques MAC, Dib LL. Periodontal Changes in Patients Undergoing Radiotherapy. Journal of Periodontology. septiembre de 2004;75(9):1178-87.

26. Brandt E, Keskin M, Räisänen IT, Mäkitie A, Pätilä T, Sorsa T, et al. Periodontal Disease - A Late Complication of Head and Neck Cancer Radiotherapy. Cancer Control. 2024;31:10732748241255845.