

Producción de nitrosaminas por *Candida albicans* y su relación con lesiones de la cavidad oral. Revisión de la literatura

Nitrosamine production by *Candida albicans* and its relationship with lesions of the oral cavity. A literature review

María A. Gili ^{1a}, Silvia Mariana Segovia ^{1b}, Melisa Raquel Lezcano ^{1c}

¹ Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Odontología, Corrientes, Argentina.

^a Doctora en Odontología.

^b Odontólogo.

^c Magíster.

Correspondencia:

María Alejandra Gili: magili@hotmail.com

Miguel del Corro, Barrio San José, Corrientes, Argentina.

CP: 3400

ORCID: 0000-0003-1463-1105

Coautores:

Silvia Mariana Segovia: marianasegovia73@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0908-2810

Melisa Raquel Lezcano: melisa_lezcano@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4368-1902

Editor:

Juan Carlos Cuevas-González

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: sin financiamiento.

Recibido: 21/10/20

Aceptado: 02/12/20

Publicado: 15/02/21

Resumen

El objetivo de esta revisión es presentar el estado del conocimiento respecto a la capacidad que tiene *Candida albicans* de producir nitrosaminas y de cómo estas se relacionan con la posible malignización de lesiones de la cavidad bucal. La candidiasis oral (CO) es una infección frecuente de la mucosa bucal provocada por hongos de la familia *Candida* spp. Estos hongos son integrantes de la flora bucal habitual, pero, por diferentes factores locales y sistémicos, pueden producir micosis superficiales. Entre las distintas especies, *albicans*, es la más frecuente en la cavidad bucal. Posee gran variedad de factores de virulencia, uno de ellos la capacidad de nitrosación de nitratos y nitritos presentes en saliva que últimamente se ha considerado relacionada a la malignización de lesiones mucosas de la cavidad bucal y otras como el estómago.

Palabras clave: *Candida albicans*; Candidiasis bucal; Nitrosaminas; Displasia bucal (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

This literature review was carried out to approach the state of knowledge regarding the capacity of *Candida Albicans* to produce nitrosamines and how these are related to the possible malignancy of lesions in the oral cavity. Oral candidiasis (CO) is a frequent infection of the oral mucosa caused by fungi of the family *Candida* spp. These fungi are part of the usual oral flora but, due to different local and systemic factors, can produce superficial mycosis. Among the different species, *Albicans* is the most frequent in the oral cavity. It has a great variety of virulence factors, one of them the nitrosation capacity of nitrates and nitrites present in saliva that lately has been considered related to the malignization of mucosal lesions of the oral cavity and others such as the stomach.

Keywords: *Candida albicans*; Oral candidiasis; Nitrosamines; Buccal dysplasia (source: MeSH NLM).

Introducción

Candida albicans es un hongo de reproducción asexual, sin embargo, su morfología y fisiología es altamente variable y adaptable y corresponde a la variedad de hongos más frecuente en la cavidad bucal¹⁻². Es pleomórfico, pudiendo crecer como una levadura, o como un pseudomicelio, término que se refiere a células levaduriformes que emiten tubos alargados con constricciones que no llegan a cortarse y son consideradas hifas, produciendo en cada constricción un número par de esporas o blastosporas³. Se lo considera un comensal de la cavidad bucal⁴, formando parte de la microbiota del área mucocutánea bucal, gastrointestinal y genitourinaria en el ser humano sano, y coloniza las membranas mucosas en el 30 a 60% de las personas. Bajo ciertas condiciones y en el hospedero susceptible, es capaz de causar infecciones superficiales y sistémicas, siendo el hongo patógeno principal del ser humano⁵.

Los hongos interactúan con las células de revestimientos epiteliales. Las perturbaciones transitorias y localizadas en el entorno de la mucosa pueden facilitar el crecimiento excesivo de estos microorganismos y causar infección.

La especie más importante desde el punto de vista médico odontológico como agente etiológico de infección es la *Candida albicans*, aunque se aislaron de cavidad bucal otras especies como *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. tropicalis*, *C. seudotropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*⁶⁻⁷.

Entre los factores más frecuentes que facilitan la infección candidiásica se encuentran: a) la cantidad y el tipo de saliva (p. ej., sequedad bucal o gran humedad en las comisuras labiales); b) la presencia de prótesis dentales, ya que el acrílico de las prótesis removibles es un material fácilmente colonizable; c) cuadros de inmunodepresión primaria o adquirida (a infección por VIH y SIDA)⁸,

En tejidos bucales y peribucales la candidiasis se puede manifestar en las siguientes formas clínicas⁹:

Candidiasis pseudomembranosa caracterizada por la presencia de placas color amarillento-blanquecino en el paladar, la mucosa bucal y labial y el dorso de la lengua que se pueden remover frotándolas con una gasa estéril.

Candidiasis eritematosa que se manifiesta por superficies rojas en el paladar y en el dorso de la lengua.

Candidiasis hiperplásica o leucoplásica, cuya manifestación clínica en la mucosa bucal, alveolar y lengua son placas blanquecinas que no se remueven raspando la superficie.

También puede manifestarse como lesiones asociadas a estomatitis sub-prótesis, glositis rómbica y queilitis angular que presenta áreas de fisura ó úlceras en las comisuras de los labios.

Candida albicans tiene varios atributos de virulencia para colonizar el huésped y ocasiona daño de forma directa, al activar, resistir o desviar los mecanismos de defensa del mismo. Entre ellos se destacan la morfología celular, la actividad enzimática extracelular, el cambio

fenotípico y los factores de adhesión que favorecen la formación de biopelículas¹⁰.

Comúnmente se ha afirmado que las formas filamentosas o miceliales son más virulentas que las formas de levadura de este hongo. El tubo germinal, el cual constituye el comienzo de la formación de las hifas es mucho más pegajoso o viscoso, por lo que su capacidad de adherencia es mayor que el de las células con forma de levadura¹¹.

La patogenicidad del hongo es un fenómeno complejo. Aunque se relaciona con el equilibrio homeostático de la cavidad, guarda mucha relación con la naturaleza del patógeno¹².

Dependiendo de los mecanismos de defensa del huésped o del microambiente oral local, la candida puede transformarse de comensal inofensivo a un organismo patógeno¹³ que causa infección en la mucosa oral. Entre las condiciones que favorecen la transformación de candida se consideran la edad (lactancia y vejez), tabaquismo, diabetes¹⁴, presencia de tumores malignos, exposición a la radiación y estados inmunocomprometidos como en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida¹⁵⁻¹⁶.

Candida posee una pared celular, esencial para casi todos los aspectos de la biología y patogenicidad del hongo hasta el punto de considerar fundamental la presencia de proteínas que actúan como adhesinas reconocidas por el huésped a través de ligandos o receptores¹⁷.

Pendrak y Klotz¹⁸ hacen referencia a adhesinas de naturaleza proteica denominadas iC3b, que permiten la adherencia del hongo al fragmento del complemento iC3b que cubre los eritrocitos. Otra forma de adhesión es a través de la fibronectina, glicoproteína que se encuentra en el plasma sanguíneo y en el tejido intersticial al cual también se adhieren gran cantidad de otros microorganismos. También a través de otras proteínas de la saliva ricas en prolina que promueven la unión a las mucinas salivales provenientes de las glándulas submandibulares y sublinguales¹⁹.

Además de sus componentes estructurales citados anteriormente, candida secreta enzimas degradativas que junto a sus cambios de morfología juegan un papel en cada etapa de la infección. La infección puede dividirse en cuatro etapas: la colonización, en la que participan la adhesión epitelial²⁰ y adquisición de nutrientes; la infección superficial, en la que es importante la penetración epitelial a través de enzimas hidrolíticas que degradan proteínas del hospedero y favorecen la formación de hifas y la etapa de infección profunda en la que se produce la penetración tisular, invasión vascular y evasión de la respuesta seguida por la etapa de infección diseminada en la que ingresa al sistema repitiendo el proceso²¹.

Metodología

La búsqueda se realizó en las bases de datos de referencia internacional (SciELO, Scopus, EBSCOhost) utilizando como descriptores: *candida albicans*, candidiasis bucal, nitrosaminas, displasia bucal. Se revisaron un total

de 48 artículos de los cuales se seleccionaron solo 32 que contenían información científica relevante y de interés.

Revisión de la literatura actual

Algunas cepas de *Candida albicans* tienen la propiedad de nitrosación, es decir catalizan la formación de nitrosaminas a partir de precursores de la saliva. La saliva contiene nitratos y nitritos; el primero, proveniente de la sangre, es excretado vía glándulas salivales a un promedio diario de aproximadamente 30 mg²². Asimismo, la ingesta y metabolismo de nitrato y nitrito ha adquirido interés debido a la sospecha que la formación de nitrito en saliva estaría involucrada en la carcinogénesis de nitrosaminas en el ambiente ácido del estómago²³.

Las cepas con alto potencial de nitrosación generalmente se aislaron de lesiones con cambios precancerosos más avanzados. Por lo tanto, se proporciona evidencia adicional que respalda la hipótesis de que las levaduras juegan un papel causal en el cáncer oral²⁴ por medio de la producción endógena de nitrosaminas²⁵⁻²⁶.

Las nitrosaminas se forman endógenamente a partir de nitrato y nitrito. Aunque los niveles se han reducido durante los últimos 20 años, los nitritos de sodio todavía se utilizan ampliamente como conservantes de alimentos en productos cárnicos curados. El nitrito también se forma en el cuerpo humano a partir de la reducción oral del nitrato salival²⁷. El organismo puede exponerse a las mismas por vía exógena al ingerir ciertos alimentos, el consumo de tabaco y/o la exposición laboral; por vía endógena a través de la síntesis a partir de precursores provenientes de la dieta. La preparación de ciertos alimentos como la carne procesada por distintos métodos (ahumado, curación, deshidratado) aporta precursores de nitrosaminas que pueden ser metabolizadas por hongos y bacterias de la cavidad bucal.

En la cavidad bucal, el nitrato es parcialmente convertido a nitrito por bacterias de la microbiota normal y hongos como *Candida albicans* que mediante sus procesos enzimáticos y el pH favorable del medio nitrosan las aminos. Por lo anteriormente expuesto, resulta evidente que en la saliva a pH neutro no hay una significativa formación de nitrosaminas, pero éstas pueden aumentar en gran medida si el pH desciende o cuando la saliva pasa al estómago²².

La propiedad de las nitrosaminas es su capacidad de activar protooncogenes específicos. Sin embargo, la transformación maligna también se asocia con otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, por lo que se produce un efecto sinérgico entre la candidiasis y estilos de vida en la carcinogénesis oral²⁸.

Algunos autores han comunicado evidencias que *Candida albicans* se encuentra frecuentemente asociada a lesiones cancerosas y lesiones precancerosas de la cavidad bucal (colonizadora de leucoplasias bucales) como causa de cambios displásicos de la mucosa bucal²⁹ por la producción de nitrosaminas endógenas, a partir del nitrito sódico de la saliva y ciertas aminos presentes en alimentos. Se ha comprobado la acción de *Candida albicans*

como promotor de la carcinogénesis bucal en modelos experimentales en animales y se ha informado también la expresión aberrante de la p53 en leucoplasia candidiásica de la mucosa bucal.

El carácter multifactorial del cáncer bucal en el que están implicados múltiples factores de riesgo y la variación en la susceptibilidad individual al cáncer, dificulta precisar las relaciones de causa-efecto, por lo que esta enfermedad y sus factores de riesgo se están investigando intensamente a nivel mundial, con muchos aspectos polémicos y controversiales que requerirán aclaración en investigaciones futuras. La carcinogenicidad de una sustancia en los seres humanos solo puede sustentarse por datos epidemiológicos³⁰.

Conclusión

La producción de compuestos de nitrosamina a partir de *Candida albicans* en mucosa oral puede considerarse un factor predisponente a la carcinogénesis. La interacción de esta especie con otros factores como el hábito de fumar, el alcoholismo y estados de inmunosupresión, pueden activar protooncogenes específicos iniciando neoplasia.

El papel del odontólogo es fundamental en la prevención del cáncer bucal a través de un exhaustivo examen clínico y estudios complementarios que aseguren el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Pineda SE, Mosquera J. Adherencia de *Candida albicans* a resinas acrílicas y poliamidas. Estudio in vitro. Revista Biosalud. 2017;16(1):43-50. DOI: 10.17151/biosa.2017.16.1.6.
2. Gallón Nausa J. Cambios morfológicos e inhibición del crecimiento de *Candida albicans* en presencia de una solución de sulfato de zinc. Nova [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Oct 11]; 13(23):7-15. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702015000100001&lng=en
3. da Silva Dantas A, Lee K, Raziunaite I, Schaefer K, Wagener J, Yadav B et al. Cell biology of *Candida albicans*-host interactions. Curr Opin Microbiology. 2016;34:111-118.
4. Saigal S, Bhargava A, Mehra SK, Dakwala F. Identification of *Candida albicans* by using different culture medias and its association in potentially malignant and malignant lesions. Contemp Clin Dent. 2011;2(3):188-193.
5. CS-Y L, Seow RR, Chong PP. Candida and invasive candidiasis: back to basics. Eur J Clin Microbiol Infect. 2012;31(1):21-31.
6. Rodríguez Ortega J, Miranda Tarragó J, Morejón Lugones H, Santana Garay JC. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. Rev. Cubana Estomatol [Internet]. 2002 Ago [citado 2018 Oct 11]; 39(2):187-233. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200007&lng=es.
7. Suárez Álvarez P, Llanos González I, Montoya Ojeda R, Puello Hoyos M, Young Castro G, Reyes Ramos N.

- Colonización por *Candida* spp. en sujetos diabéticos y no diabéticos. Rev. Cubana Endocrinol [Internet]. 2016 Abr [citado 2020 Sep 25]; 27(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100006&lng=es.
8. Pardi G, Hartung de Capriles C. Microbiología Médica Capítulo 26: Candidiasis. Imprenta Cromotip. 2010; 585-97.
 9. Pardi CGH, Mata Essayag S, Colella MaT, Roselló A, Pineda V. Micosis de la cavidad bucal - Parte I. Acta Odontol Venez. 2013;51(2):53-54.
 10. Castrillon Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarennes C. Factores de virulencia en *Candida* sp. Dermatología Rev Mex. 2005;49:12-27.
 11. Pardi, G, Cardozo EI, Perrone M, Salazar E. Detección de especies de *Cándida* en pacientes con estomatitis sub-protésica. Acta Odontol Venez. 2001;39(3):32-44.
 12. Nasution Abdillah I. Virulence factor and pathogenicity of *Candida albicans* in oral candidiasis. World Journal of Dentistry. 2013;4(4):267-271.
 13. Beiro Fuentes R, Vidal García I, Vidal García MC, J. Orgeira Padín. Factores predisponentes locales de la candidiasis oral. Med General. 2002(40):24-27.
 14. Llanos González I, Montoya Ojeda R, Puello Hoyos M, Young Castro G, Correa Jiménez O, Suárez Álvarez P. Carrying of *Candida* spp. in the oral cavity in diabetic and non-diabetic patients. Rev. Cubana Endocrinol [Internet]. 2017 Dic [citado 2020 Sep 25];28(3):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000300007&lng=es.
 15. Leena Sankari S, Gayathri K, Balachander N, Malathi L. *Candida* in potentially malignant oral disorders. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7:162–S164.
 16. Nobile C, Johnson AD. Biofilms de *Candida albicans* y enfermedades humanas. Rev anual de microbiol 2015;69:71–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>
 17. Velazco G, Ortiz R, Arellano L, Bustillos L, González A. Evidencia microscópica de la presencia de *Candida albicans* en bases protésicas retiradas de la cavidad bucal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2009 Jun [citado 2018 Oct 11]; 46(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000200007&lng=es.
 18. Pendrak ML, Klotz SA. Adherence of *Candida albicans* to host cells. FEMS Microbiol Lett. 1995;129:103-114.
 19. Panizo MM, Reviákina V. *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. Rev. Soc. Ven. Microbiol. [Internet]. 2001 [citado 2018 Oct 11]; 21(2):38-45. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000200011&lng=es.
 20. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. Avances de la investigación de *Candida albicans* sobre la transformación maligna de enfermedades de la mucosa oral. 2020;38(4):431–437.
 21. De La Calle Rodríguez N, Santa Vélez C, Cardona Castro N. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. CES Med. [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Nov 18]; 26(1):43-55. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000100005&lng=en.
 22. Schmidt PT, Sedaghat NS, Rosel PP, Fierro TJ. Medición de nitratos y nitritos en agua y saliva de población rural precordillerana de la VIII región. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2012 Ago [citado 2020 Sep 25]; 72(2):119-124. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162012000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162012000200003>.
 23. Morelato R. Estudio De Compuestos Nitrogenados. Su Relación Con El Cáncer Bucal. Tesis doctoral. 2013.
 24. Mirvish SS, Reimers KJ, Kutler B. Nitrate and nitrite concentrations in human saliva for men and women at different ages and times of the day and their consistency over time. Eur J Cancer Prev. 2000;9(5):335-342. DOI:10.1097/00008469-200010000-00008
 25. Ramirez-García A, Rementería A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, Abad-Díaz-de-Cerio A, Hernando FL. *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? Crit Rev Microbiol. 2016;42(2):181-93. DOI:10.3109/1040841X.2014.913004. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24963692.
 26. Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. Acta Odontol Scand. 1990;48(1):85-88, DOI: 10.3109/00016359009012738
 27. Lemos De Andrade S. Produção De Nitrosamina Por Leveduras Isoladas Em Neoplasia Maligna Bucal E Atividade Antifúngica Do Fluconazol E Extrato De Indigofera suffruticosa. Universidade Federal de Pernambuco Centro de Biociências Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Recife. 2014. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/25640>
 28. Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. World J Gastroenterol. 2006;12(27):4296-303.
 29. Cruz M, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2016 Sep [citado 2018 Oct 11]; 53(3): 128-145. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006&lng=es.
 30. Poirier C, Cliimenos E, Ferrer M, López J, Caballero R. Importancia de los factores predisponentes en la candidiasis bucal. Medicina Oral 1997;2:21-9.
 31. Escovich L. Influence of *Candida* in bucal carcinogenesis. Gaceta Médica de Bilbao. 2001;94(4):115–116.
 32. Araya C. Early diagnosis and prevention in oral cavity cancer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018;29(4):411–418.