

Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. Revisión bibliográfica.

Oxidative stress, antioxidants and periodontal disease.

Rocío Jiménez-Martínez,* Hugo Mendieta Zerón,** Rogelio J Scougall-Vilchis,***
María del Carmen Colín Ferreyra,**** María del Socorro Romero Figueroa*****

RESUMEN

Existe un balance entre la oxidación y antioxidación en el organismo; la pérdida de este crea una condición en la cual las defensas antioxidantes celulares son inadecuadas para degradar completamente las sustancias reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (ERN), debido a una excesiva producción de los mismos, a la pérdida de defensas antioxidantes o ambas, lo que ocasiona daño a las proteínas, ácidos nucleicos y a los lípidos insaturados, pudiendo comprometer la viabilidad celular. Por otro lado la enfermedad periodontal se ha relacionado a la placa dentobacteriana y a malos hábitos higiénicos; actualmente esta alteración inflamatoria se ha relacionado a enfermedades sistémicas y se ha probado su relación con estrés oxidativo, el cual contribuye a la patogénesis de un gran número de desórdenes, incluyendo otras enfermedades inflamatorias; existen niveles endógenos antioxidantes que contrarrestan el exceso de radicales libres como enzimas antioxidantes, tales como superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Por ende, un mayor conocimiento de los marcadores bioquímicos del estrés oxidativo nos llevará al desarrollo de nuevos tratamientos.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, enzimas antioxidantes, estrés oxidativo y radicales libres.

ABSTRACT

There is a balance that exists in the body between oxidation and anti-oxidative activity, which, when lost, creates a condition in which cellular antioxidant defenses are insufficient to break down ROS (reactive oxygen substances) and RNS (reactive nitrogen substances) due to their excessive production and/or the loss of antioxidant defenses, which results in damage to proteins, nucleic acids, and unsaturated lipids, and may compromise the viability of the cell. Furthermore, periodontal disease has been linked to bacterial plaque and poor hygiene habits. This inflammatory alteration has now been linked to systemic diseases and its connection with oxidative stress—which contributes to the pathogenesis of a large number of disorders, including other inflammatory diseases—has been proved. There are certain levels of endogenous antioxidants that counteract the excess of free radicals as antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase. Therefore, a better understanding of the biochemical markers of oxidative stress will lead to the development of new treatments.

Key words: Periodontal disease, antioxidant enzymes, oxidative stress and free radicals.

*Estudiante de Doctorado en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED). Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX).

** Doctor en Endocrinología. Profesor, Facultad de Medicina. Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED). Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX).

*** Profesor, Departamento de Ortodoncia. Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología (CIEAO). Facultad de Odontología Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX).

**** Profesor, Facultad de Medicina. Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED). Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX).

***** Coordinadora Auxiliar de Investigación en Salud. Jefatura de Prestaciones Médicas. Delegación México-Poniente. IMSS.

Recibido: Mayo 2013. Aceptado para publicación: Octubre 2013.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la cavidad bucal son un grave problema de salud pública a nivel mundial; la etiología de estas patologías es multifactorial, viéndose involucrados factores del huésped, del ambiente y elementos de carácter infeccioso, asociados a la presencia de placa dental. Como es bien sabido, la placa dental puede ser dividida en supra y subgingival. En la placa subgingival se estima que existen cerca de 700 especies de microorganismos y aún no está claro como éstas compiten, coexisten y/o cooperan para iniciar un proceso infeccioso crónico.¹

Por otro lado, la paradoja del oxígeno sigue siendo una inquietud, ya que los seres humanos y la mayoría de los organismos eucarióticos necesitan oxígeno para mantener una producción de energía suficiente para sobrevivir. Sin embargo, el exceso de éste es potencialmente peligroso, principalmente debido a la formación de sustancias reactivas del oxígeno (ROS, por *Reactive Oxygen Species*). En la protección de las células contra la oxidación actúan diferentes niveles de defensa antioxidante en los que participan enzimas, las cuales son una clave para determinar el grado de oxidación celular. En la actualidad se ha descubierto que el estrés oxidativo contribuye a la patogénesis de un gran número de desórdenes, que incluyen enfermedades inflamatorias como la periodontitis.²

ANTECEDENTES

Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es un trastorno inflamatorio crónico que afecta a un 15% de los adultos; es la mayor causa de pérdida de dientes y genera daño a todas las estructuras de sostén de los dientes, a la encía, al ligamento periodontal, al cemento radicular, al hueso alveolar y a los tejidos gingivales. Su clasificación se basa clínicamente en la presencia o ausencia de signos de inflamación, la profundidad de la bolsa periodontal, pérdida de la unión gingival y disminución de hueso.^{3,4} Se caracteriza por la presencia de bacterias subgingivales de alta virulencia que disparan la activación de mediadores inflamatorios que se sobreexpresan en el huésped; estos eventos culminan con la presencia de los signos y síntomas clínicos de la enfermedad periodontal.^{5,6}

En la enfermedad periodontal primeramente hay un incremento de neutrófilos en el sitio, los que junto con los macrófagos emiten citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), así como prostaglandinas. El proceso inflamatorio incluye la estimulación de fibroblastos por IL-1 y la secreción de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP, por *Matrix Metal Proteinase*), siendo la colagenasa la más destacada producida por los neutrófilos polimorfonucleares.³

En consecuencia, las MMP son las responsables de la ruptura del colágeno y el TNF- α de un incremento de la actividad de los osteoclastos, lo que da como resultado la resorción ósea. Así mismo, los linfocitos T, por su parte, secretan el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) que, del mismo modo, está involu-

crado en la actividad de los osteoclastos, lo que culmina con el detrimento óseo.⁷

La interleucina IL-6 es una importante citocina proinflamatoria involucrada en la regulación de la respuesta del huésped al daño e infección; es segregada por monocitos, fibroblastos, osteoblastos y células endoteliales en procesos inflamatorios; también induce la producción de proteína C-reactiva, la que aumenta considerablemente sus niveles durante la periodontitis.^{7,8}

En individuos con periodontitis agresiva existe un desequilibrio entre citocinas pro- y antiinflamatorias. La IL-10 está asociada con la salud periodontal; también parece ser un regulador de inflamación y de pérdida ósea en la enfermedad periodontal; se sugiere que podría estar involucrada en el control del proceso inflamatorio en sitios del periodonto saludable.⁷

Estrés oxidativo y enfermedad periodontal

Se ha comprobado que existe un daño oxidativo mayor en las fases más avanzadas de la enfermedad periodontal, ya que se encuentra aumentado el número de sustancias reactivas del oxígeno.⁹ Es decir, como se mencionó previamente, existe un incremento del número y actividad de leucocitos polimorfonucleares en pacientes con enfermedad periodontal; esta proliferación resulta en un aumento de radicales libres y, consecutivamente, genera un daño oxidativo al tejido gingival, al ligamento periodontal y al hueso alveolar. El deterioro provocado por los radicales libres es regulado por un sistema de defensa antioxidante, así que cuando sobreviene un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los niveles de antioxidantes, se presenta una condición denominada «estrés oxidativo». ¹⁰ Éste es definido como la pérdida de balance en la producción de ROS y la derrota del sistema antioxidante de defensa celular.^{11,12} El estrés oxidativo puede ser inducido por fuentes endógenas y exógenas. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno y sus reactivos son fuentes exógenas de ROS, mientras que la energía mitocondrial que se despidió del metabolismo es considerada la mayor fuente de ROS dentro de la célula.^{13,14}

Las ROS pueden actuar con otras macromoléculas como ADN, lípidos y proteínas; las lesiones oxidativas del ADN, si no se reparan, pueden producir errores o mutaciones en el genoma nuclear y mitocondrial, y consecutivamente pueden causar anomalías cromosómicas. Así mismo, las células son también muy sensibles a la peroxidación lipídica, y la mayoría de los residuos de los aminoácidos en las proteínas pueden oxidarse con ROS; estas modificaciones deterioran la función proteica.¹⁵

Radicales libres y enfermedad periodontal

La teoría de los radicales libres fue propuesta en 1950 por Harman, y se extendió en 1970, implicando las ROS producidas en la mitocondria. De acuerdo a la teoría del envejecimiento, el estrés oxidativo juega un papel importante en diversas enfermedades relacionadas con la edad. Esta teoría también menciona que los organismos envejecen porque sus células acumulan radicales libres con el tiempo.¹⁴

Los radicales libres son moléculas orgánicas e inorgánicas extremadamente inestables y muy reactivas debido a que poseen un electrón desapareado con capacidad de tomar electrones de otros átomos y moléculas. Los ataques de los radicales libres pueden causar daño al ADN, ARN, proteínas, lípidos, membranas celulares, núcleo y mitocondrias.¹⁰

Un ejemplo del daño causado por radicales libres como el peróxido de hidrógeno es que tiene la capacidad de estimular la fosforilación del complejo NF-κB-IκB, facilitando una translocación nuclear y un flujo de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-2, IL-6, IL-8, β-interferón y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), los cuales son muy importantes en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Por otra parte, el radical hidroxilo es capaz de iniciar una peroxidación lipídica que genera una vasodilatación y, consecutivamente, una resorción ósea.¹¹

Defensa antioxidante

El cuerpo humano cuenta con una gran variedad de antioxidantes que tienen la finalidad de contrarrestar el efecto de los oxidantes; ellos se dividen en enzimáticos y no enzimáticos¹⁶ (*Cuadros I y II*).

Cuadro I. Antioxidantes enzimáticos: se encuentran presentes en el organismo de los seres vivos y protegen frente a las sustancias reactivas del oxígeno producido durante el metabolismo.

Tipo de Antioxidante	Nombre del antioxidante	Abreviatura
Enzimáticos	Superóxido dismutasa	SOD
	Catalasa	CAT
	Glutación peroxidasa	GPX
	Tiorredoxina	TRX
	Peroxirredoxina	Prxs
	Glutación transferasa	GST

- Capacidad antioxidante de la saliva

En la cavidad bucal, la saliva constituye una defensa contra microorganismos, toxinas y oxidantes; así mismo, se ha convertido en un método de diagnóstico en los últimos años, ya que su estudio es un método menos invasivo que la toma de muestra de sangre; este medio de diagnóstico permitirá en un futuro detectar y predecir la progresión de la enfermedad.^{17,18} En la saliva se han identificado enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y glutación peroxidasa.¹⁹

Antioxidantes y enfermedad periodontal

Glutación (GSH), glutación peroxidasa (GPX) y enfermedad periodontal

Se ha comprobado que la enzima glutación es un componente local del fluido crevicular, y es capaz de ayudar a la respuesta antioxidante. Chapple y colaboradores concluyeron que los pacientes con periodontitis crónica contienen una cantidad de glutación disminuida, y descubrieron también altas concentraciones de esta enzima en pacientes sanos, por lo que se podría inferir que esta enzima antioxidante tiene una participación estratégica en la defensa de las superficies epiteliales expuestas.¹⁷

El epitelio de unión de la encía es similar al epitelio alveolar de los pulmones, y ambos tejidos —tanto pulmón como periodonto— están expuestos a inflamación por neutrófilos, ya que en su respuesta a ataques microbianos se produce la activación de citocinas, fibroblastos y células inflamatorias. Las altas concentraciones de glutación en la gingiva influyen en las enzimas proinflamatorias, que continúan con un proceso que daña el tejido. En la patología de las enfermedades inflamatorias hay un incremento en la cisteína sistólica (por lo tanto, de glutación)

Cuadro II. Antioxidantes no enzimáticos: se encuentran presentes en la dieta ingerida por los seres vivos.

Tipo de antioxidante	Nombre del antioxidante
No enzimáticos	Todo-trans-retinol 2 (vitamina A) Ácido ascórbico (vitamina C) α-tocoferol (vitamina E) β-caroteno Glutación

dentro de monocitos y macrófagos que usan su forma sintética que es N-acetilcisteína, lo que bloquea las ROS mediante la transcripción del factor nuclear κ B, y en la subsecuente regulación de la producción de citocinas proinflamatorias.¹⁷

El glutatión peroxidasa es una enzima antioxidante que proviene del glutatión; entre sus principales funciones está eliminar los hiperóxidos, protegiendo al cuerpo del estrés oxidativo.¹⁰

Superóxido dismutasa y enfermedad periodontal

Wei y su grupo han propuesto que los niveles de superóxido dismutasa (SOD) varían de acuerdo con la progresión de la enfermedad periodontal e inflamación, al compararse los resultados con los de una encía saludable.²⁰

CONCLUSIONES

El estudio de la enfermedad periodontal inflamatoria, así como los factores involucrados en ésta, permitirá desarrollar terapias para disminuir la inflamación crónica y la progresión de la enfermedad resultante. De la misma manera, un mayor conocimiento de la producción de los biomarcadores de estrés oxidativo podría darnos una pista para el desarrollo de nuevos tratamientos en el futuro, por lo que se requieren más estudios para aclarar la asociación entre la enfermedad periodontal y estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee H, Kim J, Cho J, Lee J, Hong S. Quantification of subgingival bacterial pathogens at different stages of periodontal diseases. *Curr Microbiol.* 2012; 65 (1): 22-27.
2. Matsunami T, Sato Y, Sato T, Ariga S, Shimomura T, Yukawa M. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the streptozotocin-induced diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009; 3 (2): 177-188.
3. Khader S. Restraining IL-17: Del-1 deals the blow. *Nat Immunol.* 2012; 13 (5): 433-435.
4. Berezow A, Darveau R. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000; 55 (1): 36-47.
5. Davanian H, Stranneheim H, Båge T, Lagervall M, Jansson L, Lundberg J et al. Gene expression profiles in paired gingival biopsies from periodontitis-affected and healthy tissues revealed by massively parallel sequencing. *PLoS One.* 2012; 7 (9): 10.
6. Marsh P. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health.* 2006; 6 (Suppl 1): S14.

7. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9 (1): 88.
8. Ramamoorthy R, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl 2):S422-6.
9. Scully D, Langley-Evans S. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105 (2): 167-172.
10. Pendyala G, Thomas B, Kumari S. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2008; 12 (3): 79-83.
11. Borges I Jr, Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm.* 2007; Article ID 45794, 5 pages, 2007. doi:10.1155/2007/45794.
12. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006; 52 (4): 601-623.
13. Gonfloni S, Maiani E, Di Bartolomeo C, Diederich M, Cesareni G. Oxidative stress, DNA damage, and c-Abl signaling: at the crossroad in neurodegenerative diseases? *Int J Cell Biol.* 2012; Article ID 683097, 7 pages, 2012. doi:10.1155/2012/683097.
14. Poljsak B, Milisav I. The Neglected Significance of "Antioxidative Stress". *Oxid Med Cell Longev.* 2012; Article ID 480895, 12 pages, 2012. doi:10.1155/2012/480895.
15. de Oliveira HC, Miranda-Vilela AL, Rocha DM, Hatagima A, de Nazaré Klautau-Guimarães M. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups. *Genet Mol Biol.* 2011; 34 (1): 11-18.
16. Birben E, Sahiner U, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (1): 9-19.
17. Pfäffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem.* 2011; 57 (5): 675-687.
18. Kinney J, Morelli T, Braun T, Ramseier C, Herr A, Sugai J et al. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res.* 2011; 90 (6): 752-758.
19. Abdolsamadi H, Goodarzi M, Mortazavi H, Robati M, Ahmadi-Motemay F. Comparison of salivary antioxidants in healthy smoking and non-smoking men. *Chang Gung Med J.* 2011; 34 (6): 607-611.
20. Wei D, Zhang X, Wang Y, Yang C, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010; 55 (1): 70-78.

Correspondencia:

CD, M en CO Rocío Jiménez-Martínez

Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza

Col. Universidad, 50000,

Toluca, Estado de México.

E-mail: rocio.jimenez.martinez@hotmail.com