

Estrés oxidativo en saliva generado por el humo de tabaco: impacto en la periodontitis y perspectivas hacia el uso de farmacología redox

Oxidative stress in saliva induced by tobacco smoke: impact on periodontitis and perspectives with redox pharmacology

Estresse oxidativo na saliva gerado pela fumaça do tabaco: impacto na periodontite e perspectivas para o uso da farmacologia redox

Verónica Sosa¹,  0000-0002-9718-5851
Adrián Aicardo^{1,2,3},  0000-0003-0226-204X
Valeria Valez^{1,4},  0000-0001-5937-0215



DOI: 10.22592/ode2022n39e307

Resumen

Numerosos reportes demuestran la presencia de biomarcadores de estrés oxidativo en la saliva de fumadores y hay un creciente interés en correlacionar estos procesos moleculares con la etiología de algunas enfermedades orales, como la periodontitis, una enfermedad inmunoinflamatoria crónica relacionada con un desequilibrio de la homeostasis redox celular.

Objetivo: realizar una revisión narrativa sobre la relación entre la disminución de la capacidad antioxidante salival inducida por humo de tabaco, la periodontitis y el potencial uso de farmacología redox para el tratamiento de esta patología.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PUBMED (NLM, NIH, NCBI) y SciELO.

Resultados: existe evidencia que relaciona la baja capacidad antioxidante salival con un retraso en el restablecimiento de las condiciones normales en la cavidad oral ante el desarrollo de periodontitis. A su vez, el estado inflamatorio asociado colabora sinérgicamente, provocando un mayor daño tisular con pérdida de tejidos de soporte dentario, fenómeno que podría ser modulado por la acción de farmacología redox.

Conclusiones: la intervención con farmacología redox, podría atenuar los biomarcadores de progresión de la enfermedad periodontal, constituyendo una herramienta prometedora para utilizar en conjunto con las estrategias de tratamiento tradicionales.

Palabras clave: humo de cigarrillo, estrés oxidativo, enfermedad periodontal, saliva, farmacología redox y periodontitis.

¹Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. valeriavalez@odon.edu.uy

²Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

³Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición, Universidad de la República.

⁴Cátedra de Bioquímica y Biofísica, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

Fecha de recibido: 20/07/2021 - Fecha de aprobado: 31/08/2021

Abstract

Numerous reports demonstrate the presence of oxidative stress biomarkers in the saliva of smokers and there is a growing interest in correlating these molecular processes with the etiology of some oral diseases, such as periodontitis, a chronic immunoinflammatory disease related to an imbalance of cellular redox homeostasis.

Aims: achieve a narrative review on the relationship between the decrease in salivary antioxidant capacity induced by tobacco smoke, periodontitis, and the potential use of redox pharmacology for the treatment of this pathology.

Methods: a bibliographic search was carried out in databases such as PUBMED (NLM, NIH, NCBI) and SciELO.

Results: there is evidence that relates the low salivary antioxidant capacity with a delay in the reestablishment of normal conditions in the oral cavity before the development of periodontitis. In turn, the associated inflammatory state collaborates synergistically, causing greater tissue damage with loss of dental support tissues, a phenomenon that could be modulated by the action of redox pharmacology.

Conclusions: intervention with redox pharmacology could attenuate the biomarkers of periodontal disease progression, constituting a promising tool to be used in conjunction with traditional treatment strategies.

Keywords: cigarette smoke, oxidative stress, periodontal disease, saliva, pharmacology redox and periodontitis.

Resumo

Muitos artigos demonstram a presença de biomarcadores de estresse oxidativo na saliva de fumantes e há um interesse crescente em correlacionar esses processos moleculares com a etiologia de algumas doenças bucais, como a periodontite, uma doença imunoinflamatória crônica relacionada a um desequilíbrio da redox celular homeostase.

Objetivo: realizar uma revisão narrativa sobre a relação entre a diminuição da capacidade antioxidante salivar induzida pela fumaça do tabaco, periodontite e o uso potencial da farmacologia redox para o tratamento desta patologia.

Métodos: uma pesquisa bibliográfica foi realizada usando bases de dados como PUBMED (NLM, NIH, NCBI) e SciELO.

Resultados: há evidências que relacionam a baixa capacidade antioxidante salivar com o retardo no restabelecimento das condições normais da cavidade oral antes do desenvolvimento da periodontite. Por sua vez, o estado inflamatório associado colabora sinergicamente, causando maior dano tecidual com perda de tecidos de suporte dentário, fenômeno que poderia ser modulado pela ação da farmacologia redox.

Conclusões: a intervenção com a farmacologia redox poderia atenuar os biomarcadores de progressão da doença periodontal, constituindo-se em uma ferramenta promissora para ser utilizada em conjunto com estratégias tradicionais de tratamento.

Palavras-chave: fumaça de cigarro, estresse oxidativo, doença periodontal, saliva, redox farmacologia e periodontite.

Introducción

La cavidad oral es un sistema abierto y por lo tanto debe considerarse su consecuente intercambio de energía y materia con el ambiente. Está directamente expuesta a numerosos factores ambientales tales como: alimentos, alcohol, humo de cigarrillo, fármacos, tóxicos, microorganismos patógenos, entre otros ⁽¹⁾ La presencia de la

saliva resulta de vital importancia para el mantenimiento de la salud de piezas dentarias y tejidos blandos y es reconocida como un reflejo del estado de salud, debido a que en su composición se encuentran proteínas, hormonas, anticuerpos y otras moléculas que sirven para monitorear el estado de salud general del individuo ^{(2) (3)}. Dentro de las funciones de la saliva, una muy importante es que constituye la primera

barrera de defensa contra agentes de daño externos.

La saliva tiene una batería de proteínas y compuestos con capacidad antioxidante que contrarrestan los efectos de agentes oxidantes externos e internos que afectan la cavidad oral ⁽²⁾ ⁽⁴⁾. El tabaquismo tiene alto impacto en la composición y función de la saliva. En su composición, diferentes agentes oxidantes y compuestos radicalares, desafían a los sistemas antioxidantes endógenos de la saliva, que, a pesar de su alta eficiencia, pueden ser insuficientes para prevenir las repercusiones de la exposición al humo de tabaco. En consecuencia, la acumulación de modificaciones oxidativas lleva a un desbalance del metabolismo redox determinando la aparición de marcadores de estrés oxidativo como pueden ser proteínas nitradas u oxidadas, productos de peroxidación lipídica, entre otros, evidenciado en numerosos reportes en fumadores ⁽⁴⁾. Además, existe un creciente interés en el estudio del rol que cumplen las especies reactivas en los mecanismos etiopatogénicos de algunas enfermedades orales. En ese sentido, la periodontitis es precisamente una enfermedad íntimamente relacionada con un desequilibrio de la homeostasis redox, donde la inducción de disbiosis oral y el estado inflamatorio que se establece, colaboran en la formación de más especies oxidantes y radicales libres que dañan componentes celulares ⁽⁵⁾⁽⁶⁾. En ese tipo de patologías, una saliva con baja capacidad antioxidante no solo dificulta el restablecimiento del estado redox salival, sino que además actúa de forma sinérgica al estado proinflamatorio subyacente provocando un mayor daño a nivel tisular y dentario ⁽⁷⁾. Por lo antedicho, la incorporación de farmacología redox en los tratamientos clínicos de la periodontitis se

postula como una alternativa novedosa para contrarrestar los efectos del estrés oxidativo establecido en esta patología, atenuando la progresión de la enfermedad.

Objetivos

Realizar una revisión narrativa sobre la relación entre la producción de especies reactivas y la disminución de la capacidad antioxidante salival inducida por humo de tabaco. Revisar la evidencia acumulada sobre estrés oxidativo en la periodontitis y el potencial uso de farmacología redox para el tratamiento de esta patología.

Revisión y métodos

Se realizó una revisión narrativa a partir de las bases de datos PUBMED (NLM, NIH, NCBI) y SciELO, con artículos originales publicados entre 2012-2021 para el tema en estudio y se agregaron las referencias originales de algunos conceptos fundamentales de biología redox de relevancia académica no comprendidas en este período. Para la búsqueda de los artículos se utilizaron los términos: “periodontitis”, “oxidative stress”, “redox pharmacology”, “salivary antioxidants”, “periodontal disease”, “cigarette smoke” y “saliva”. Se encontraron 121 artículos de los cuales se incluyeron 50 luego de filtrar por título, resumen y texto completo. Se incluyeron tanto estudios con modelos animales, como estudios en humanos.

Desarrollo

Estrés oxidativo en sistemas biológicos

Hace poco más de 30 años se introdujo el concepto de estrés oxidativo, acuñado por Helmut Sies ⁽⁸⁾, abarcando un espectro de situaciones en las cuales ocurre un desequilibrio entre la formación de

oxidantes y la capacidad antioxidante celular, a favor de los oxidantes, lo que conduce a una interrupción de la señalización redox y daño molecular (Figura 1) ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾. La formación de oxidantes a nivel celular ocurre, en parte, como consecuencia del metabolismo aeróbico aunque también puede ocurrir como resultado de la exposición ambiental ante agentes oxidantes como radiación UV, humo de tabaco, smog, entre otros. Los oxidantes producidos pueden reaccionar con biomoléculas, pudiendo conducir a modificaciones que determinen cambios de estructura y función, generando daño celular. En contraposición, estos procesos se encuentran atenuados por sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾ Cuando estos sistemas antioxidantes colapsan o son sobrepasados por los oxidantes, se establece una condición de estrés oxidativo celular. En los últimos años, el estudio del rol de las especies reactivas ha llevado a la incorporación de los conceptos de eustres o distrés oxidativo como sustitutos del concepto de estrés oxidativo. De esta manera, se intenta discriminar los roles fisiológicos o patológicos del desbalance redox, respectivamente. ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾.

Figura 1: Estado redox. Un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, en favor de los oxidantes, lleva a la aparición de biomarcadores compatibles con estrés oxidativo



¿Qué son los radicales libres?

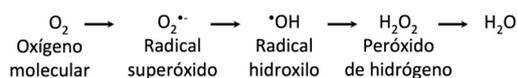
Un radical libre es una molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital más externo, son intermediarios de vida media

corta (del orden de micro a milisegundos) y muy reactivos (captan o ceden electrones) ⁽¹¹⁾ ⁽¹⁴⁾. A los radicales libres junto a otras moléculas oxidantes se los denomina “especies reactivas” y las mismas pueden ser derivados del oxígeno, nitrógeno y otros elementos ⁽¹⁵⁾. Se forman en condiciones normales y patológicas, y las células han desarrollado diferentes sistemas antioxidantes para atenuar su efecto a nivel biológico. A continuación, profundizaremos en las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno más relevantes en los sistemas biológicos.

Especies reactivas del oxígeno

Bajo el término de especies reactivas de oxígeno (ERO), se incluyen los radicales de oxígeno así como también algunos derivados no radicalares ⁽¹⁶⁾. En el Esquema 1, se muestra la secuencia de reducción por un electrón del oxígeno molecular (O_2):

Esquema1: Secuencia de reducción por un electrón del oxígeno molecular.



En condiciones normales la principal fuente celular de ERO es la respiración mitocondrial, generando radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) como subproducto del flujo de electrones a través de la cadena de transporte de electrones ⁽¹⁷⁾. La detoxificación de este radical puede ser espontánea o enzimática, por acción de las superóxido dismutasas (SODs, MnSOD o CuZnSOD), dando peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El H_2O_2 no es un radical libre porque no posee electrones desapareados, es más estable que el $O_2^{\cdot-}$ teniendo en la célula una vida media del orden de ~ 1 ms, y en

condiciones estacionarias alcanza una concentración celular $\sim 10^{-7}$ M ⁽¹⁸⁾. En consecuencia, el $O_2^{\cdot-}$ habitualmente se consume en el sitio de formación generando H_2O_2 por dismutación enzimática mediada por SODs ⁽¹⁶⁾. Una vez producido el H_2O_2 puede difundir a través de las membranas alcanzando otros compartimentos diferentes al sitio donde es generado. En organismos aerobios, el H_2O_2 se metaboliza a agua y O_2 principalmente por dos sistemas enzimáticos: catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). El radical hidroxilo ($\cdot OH$) es una molécula muy reactiva, capaz de oxidar aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos, lo que determina una vida media corta ($\sim 10^{-9}$ s) y una baja capacidad de difusión ⁽¹⁹⁾. Se genera por medio del Ciclo de Haber-Weiss en presencia de proteínas con centros metálicos con Fe o Cu y H_2O_2 . Otra fuente de este radical es a partir de la descomposición del anión peroxinitrito ($ONOO^-$), como se explicará más adelante.

Especies reactivas del nitrógeno

Las especies reactivas del nitrógeno (ERN) pueden ser radicalares y no radicalares. Las de mayor interés en biología son: óxido nítrico ($\cdot NO$), anión peroxinitrito ($ONOO^-$) y dióxido de nitrógeno ($\cdot NO_2$). El $\cdot NO$ es una molécula sin carga, de vida media corta (3-5 s) y es considerado uno de los radicales más importantes del nitrógeno, de hecho, le valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a L. Ignarro, F. Murad y R. Furchgott en 1998 ⁽²⁰⁾. No es un reductor ni oxidante fuerte y por tanto, no reacciona rápido con la mayoría de las biomoléculas a pesar de ser un radical libre ⁽²¹⁾. Se forma por la acción de enzimas óxido nítrico sintasas (NOS) a partir de la L-Arginina y la reacción involucra intermediario N- hidroxil L- arginina. En presencia de $O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 , así como de centros

con metales de transición, es capaz de formar otras especies reactivas del oxígeno como el $ONOO^-$. A nivel fisiológico, es un mensajero intracelular y es el agente citotóxico producido por macrófagos activados y neutrófilos, regula flujo sanguíneo local, es inhibidor de la agregación y adhesión plaquetaria y a bajas concentraciones funciona como antiinflamatorio, pero en altas, actúa como proinflamatorio ⁽²¹⁾. El $ONOO^-$ es un anión producido a partir de la reacción del $\cdot NO$ con el $O_2^{\cdot-}$, no es un radical libre pero tiene una vida media muy corta del orden de 10- 20 ms ⁽²²⁾, se puede formar en los sistemas biológicos siendo un agente oxidante y nitrante potencialmente tóxico ⁽²³⁾. Cuando hay un aumento en la generación de $O_2^{\cdot-}$, la reacción del $\cdot NO$ con el $O_2^{\cdot-}$ se ve cinéticamente favorecida y el $\cdot NO$ compete con la SOD por la captación del $O_2^{\cdot-}$ para producir $ONOO^-$ (condición que se ve incrementada en condiciones patológicas). El $\cdot NO_2$ es un radical libre tóxico y muy reactivo que puede nitrar lípidos y proteínas, causando daño a nivel celular, ya que la nitración de residuos aminoácidos importantes en las proteínas puede comprometer su función en la célula. Puede producirse por la descomposición de $ONOO^-$ y también a partir de su reacción con CO_2 , la cual es muy relevante en los sistemas biológicos. Por otra parte, puede formarse también a través de la oxidación de NO_2^- catalizada por algunas peroxidases (e.g. mieloperoxidasa) o por la autooxidación del $\cdot NO$ ⁽²⁴⁾.

Fuentes de radicales libres y daño a nivel celular

Los oxidantes y los radicales libres se forman continuamente de forma fisiológica en las células y pueden participar en la señalización redox. En los sistemas biológicos se puede establecer una condición de estrés oxidativo

a partir de oxidantes y radicales provenientes tanto de fuentes endógenas, como exógenas (Figura 2). Cuando nos encontramos en condiciones patológicas, la formación de estas especies puede aumentar significativamente y mediar el daño oxidativo de diferentes biomoléculas (lípidos, glúcidos, ADN y proteínas). Las especies reactivas generadas

pueden provocar daño en ADN, modificación y/o inactivación de proteínas y carbohidratos y también oxidación de lípidos. Para prevenir este daño causado por los radicales libres, los organismos, principalmente aerobios, desarrollaron a lo largo de la evolución, sistemas de defensa o sistemas antioxidantes (1) (25).

Figura 2: Principales fuentes de radicales libres. Se pueden clasificar como endógenas y exógenas. La generación de los ERO y ERN, determinan el desbalance redox en favor de los prooxidantes, y repercuten dañando biomoléculas.

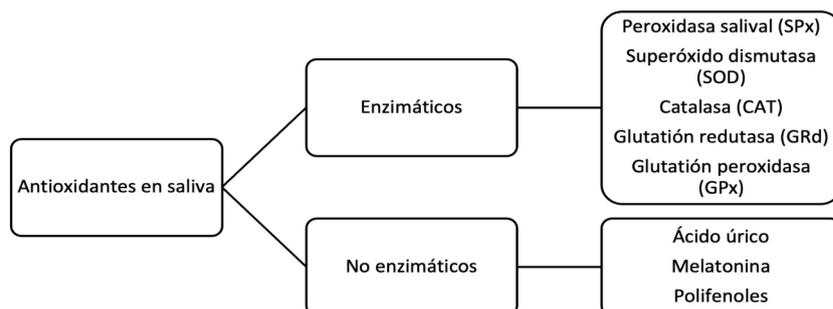


En el caso de la cavidad bucal, muchos reportes en saliva describen a la capacidad antioxidante globalmente como estatus oxidante total (TOS, del inglés *total oxidant status*) (26), sin embargo, no se discrimina cual o cuales sistemas son los afectados, por lo tanto, a continuación, profundizaremos en los sistemas antioxidantes más importantes de la saliva.

Antioxidantes en la saliva

Desde un punto de vista biomédico, se puede definir un antioxidante como un compuesto o proteína que, aún presente en bajas concentraciones en comparación con los de un sustrato oxidable, previene o retrasa significativamente la oxidación del sustrato iniciada por un prooxidante (15)(16). Los antioxidantes de la saliva se pueden agrupar en sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (Figura 3):

Figura 3: Principales antioxidantes presentes en la saliva. Se los clasifica como enzimáticos y no enzimáticos y representan la barrera principal contra el daño por oxidantes y radicales ya que ejercen su efecto protector sobre las piezas dentales y los tejidos de la cavidad oral.



Las peroxidasas, son una familia de enzimas que utilizan diferentes sustratos como fuente de electrones para reducir peróxidos. Algunas de ellas tienen un sustrato específico, como el glutatión reducido (GSH) para la GPx, pero la mayoría actúan sobre varios sustratos⁽²⁷⁾. En la saliva, la peroxidasa salival (SPx) cataliza la formación de hipotiocianato (OSCN^-) y ácido hipotiocianoso (HOSCN^-), a partir del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y tiocianato (SCN^-). El H_2O_2 puede ser generado, como dijimos anteriormente, por las bacterias que colonizan la cavidad oral, o también por medio del uso de enjuagues, colutorios, se cree que la principal función de la SPx es eliminar al H_2O_2 generado localmente por las bacterias. Las SOD son una familia de metaloenzimas que se encuentran en todos los organismos aeróbicos y son las primeras enzimas implicadas en la defensa antioxidante. Como se mencionó antes, las SODs protegen a la célula de las ERO, catalizando la dismutación del $\text{O}_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 ⁽²⁷⁾. Representan la vía más importante de detoxificación del $\text{O}_2^{\cdot-}$ en los sistemas biológicos. La catalasa pertenece a una familia de enzimas presentes en numerosos tejidos (e.g. grandes concentraciones en células hepáticas). Como ya mencionamos, cataliza la formación de agua y oxígeno a partir de H_2O_2 y cumple un rol vital en el metabolismo, evitando las modificaciones inducidas por esta especie sobre proteínas y ácidos nucleicos⁽²⁷⁾. Las glutatión peroxidasas constituyen una familia de selenoenzimas que se expresan en la mayoría de las células, cuya actividad biológica principal es proteger al organismo mediante la detoxificación de peróxidos⁽²⁷⁾. La GPx reduce al H_2O_2 y a otros hidroperóxidos a H_2O utilizando como co-sustrato al glutatión reducido (GSH) convirtiéndolo a oxidado (GSSG)⁽²⁸⁾. La

enzima glutatión reductasa pertenece a una familia de enzimas que catalizan la reducción del GSSG a GSH, a expensas de NADPH que principalmente proviene de la ruta de las pentosas fosfato⁽²⁷⁾. Entre los antioxidantes no enzimáticos, se destaca el ácido úrico (producto de desecho del catabolismo de las purinas), muy eficaz eliminando especies energéticamente excitadas como el oxígeno singlete y radicalares como peroxilo e hidroxilo^{(16) (29)}. El ácido úrico es la principal molécula antioxidante en saliva, representando el 85% de la capacidad antioxidante total⁽³⁰⁾. Por otra parte, la melatonina, que normalmente es secretada por las glándulas salivales (aunque también puede ser adicionada como un tratamiento externo) y cuya secreción máxima es entre las 12:00 y 2:00 am (sigue ritmo circadiano corporal), es capaz de neutralizar las ERO principalmente eliminando H_2O_2 ^{(31) (32) (33)}. Por esto se propone una función complementaria a la CAT y GPx⁽³¹⁾. Los polifenoles por su parte son importantes antioxidantes exógenos provenientes de la dieta, presentes en diversos alimentos y bebidas que han demostrado actividad moduladora del metabolismo de las especies reactivas^{(34) (35)}.

Estrés oxidativo generado por el humo de tabaco

Está reportado que el humo del tabaco contiene una gran variedad de sustancias potencialmente tóxicas, siendo considerada la nicotina una de las más peligrosas y adictivas, pero además incluyen muchas sustancias prooxidativas y cancerígenas. En el humo, producto de la combustión del tabaco, se vehiculizan una gran variedad de radicales libres que lo convierten en uno de los inductores de estrés oxidativo más poderosos de la cavidad bucal^{(4) (36)}. El humo de tabaco aumenta los niveles de ERO, que son tóxicos para el cuerpo humano debido a

que alteran la homeostasis redox ⁽⁵⁾. El cadmio contenido en el humo del cigarrillo, puede reemplazar el hierro y el cobre en las proteínas citoplasmáticas unidas a la membrana, aumentando así la cantidad de cobre y hierro libres o quelados que pueden aumentar aún más el estrés oxidativo a través de reacciones de Fenton ⁽³⁷⁾. Dentro de las especies reactivas reportadas como componentes del humo de tabaco puede encontrarse: H₂O₂, O₂^{•-}, •OH, ONOO⁻, •NO₂, ROO[•], •NO, acroleína, crotonaldehído, nitrosaminas, entre otras. La acroleína y el crotonaldehído, han sido reportados como los principales responsables de la oxidación de grupos tioles de proteínas de la cavidad bucal, provocando cambios estructurales y funcionales en las mismas ⁽³¹⁾. El tabaquismo puede interferir con los sistemas antioxidantes de los tejidos periodontales, inhibiendo las defensas contra la placa bacteriana, provocando vasoconstricción y enlentecimiento de la cicatrización de heridas, así como el enmascaramiento de signos propios de la periodontitis, como lo es el sangrado gingival ⁽⁵⁾.

Impacto del estrés oxidativo en la saliva e implicancia en la periodontitis

La periodontitis, se define como una enfermedad inmunoinflamatoria crónica y multifactorial, asociada a una disbiosis de la película bacteriana (microbioma). Está influenciada por la respuesta inflamatoria del huésped, contenidos en el líquido crevicular gingival y la saliva. Además, puede ser afectada por factores ambientales y de comportamiento y su desarrollo puede ser modificado por factores locales (por ejemplo, el tabaquismo), condiciones adquiridas (enfermedades sistémicas) y factores genéticos ⁽⁶⁾ ⁽³⁸⁾. Al conjunto de microorganismos presentes en la cavidad

oral, se le denomina microbioma oral o biofilm oral. Para el desarrollo de la periodontitis, es necesaria una disbiosis en el microbioma (cambios en la composición de la microflora de una condición saludable a una no saludable), estos cambios pueden verse influenciados por factores como la falta de higiene, nutrición, exposición a agentes físicos-químicos (variaciones de pH, temperatura, tabaco entre otros) ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾. La persistencia de un biofilm disbiótico en las bolsas periodontales, provoca la migración de leucocitos (los neutrófilos polimorfonucleares -PMN- representan entre el 50% -70% del infiltrado leucocítico total), desde el torrente sanguíneo al sitio de la infección y juegan un papel esencial en la salud periodontal y en el sistema inmunológico innato como células de primera respuesta, actuando a través de varios mecanismos de defensa únicos, que incluyen degranulación, quimiotaxis, fagocitosis, NETosis (del inglés *neutrophil extracellular traps*) y la liberación de ERO ⁽⁴¹⁾. Varios estudios demuestran que el fenotipo de PMN “hiperactivado” caracterizado por la sobreproducción de ERO, está directamente relacionado con la periodontitis, haciendo que el subconjunto de pacientes con niveles más altos de este fenotipo particular de neutrófilos, sea más susceptible al desarrollo de la enfermedad ⁽⁴²⁾. Las ERO juegan un papel importante en la señalización celular, la regulación génica y la defensa antimicrobiana, pero una sobreproducción de ERO conduce a una mayor carga oxidante junto con una capacidad antioxidante alterada o reducida, lo que resulta en un estado de estrés oxidativo dentro de los tejidos afectados, que luego conduce a cambios patológicos y en consecuencia, a la destrucción de los tejidos del huésped y por lo tanto, a la

pérdida de tejidos de soporte dentario ⁽⁴³⁾. La periodontitis, como otras enfermedades inflamatorias crónicas, está ligada al desarrollo de un desequilibrio de la homeostasis redox ⁽⁴⁴⁾, que ha sido relacionado con la etiología y patogenia de la enfermedad ⁽¹¹⁾. Además de haber una sobreproducción de ERO, en la periodontitis, la acción de estas ERO se ve exacerbada debido al debilitamiento del sistema de defensa antioxidante ⁽³⁰⁾. Esta ruptura de la barrera antioxidante, es directamente responsable de las modificaciones oxidativas y nitro-oxidativas evidenciadas en las biomoléculas de la cavidad oral, como resultado de un descenso en la capacidad de neutralización de estas especies ⁽⁴⁵⁾. Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo es directamente responsable de la degradación de los componentes de la matriz extracelular del tejido periodontal, incluyendo colágeno, elastina, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (por ejemplo, ácido hialurónico), que determinan la pérdida de integridad del periodonto ⁽⁴⁴⁾. Pero también puede ejercer efectos deletéreos de manera indirecta al generar ácidos grasos oxidados, que activan la adipogénesis, inhibiendo la osteoblastogénesis por un impacto directo sobre los osteoclastos ⁽⁴⁾. Los parámetros redox más utilizados comúnmente para evaluar el daño oxidativo asociado a enfermedades periodontales son los marcadores de lipoperoxidación (i.e. malondialdehído, 4-hydroxynonenal, 8-oxoguanina), debido a que los ácidos grasos polinsaturados son altamente susceptibles al ataque de las ERO ⁽⁴⁶⁾. Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo juega un papel importante en la patogenia de la periodontitis, se ha sugerido, que la suplementación con antioxidantes podría reducir o retardar el daño periodontal ⁽⁴⁷⁾

Farmacología redox aplicada a la enfermedad periodontal

En base a las evidencias del rol principal del estrés oxidativo en la periodontitis, se ha comenzado a intervenir específicamente con farmacología redox, es decir, compuestos que puedan ser administrados a pacientes para atenuar los efectos deletéreos del estrés oxidativo a nivel local ⁽⁴⁸⁾. En la tabla 1, se muestran los más relevantes de la literatura en el área.

Actualmente se están ensayando fármacos como el resveratrol, un estilbenoide natural presente en diferentes alimentos, que a través de formulaciones nutraceuticas administradas por vía sistémica, ha demostrado ser eficaz en disminuir la velocidad de pérdida ósea en modelos animales de periodontitis expuestos al humo de tabaco ⁽⁴³⁾. Por otro lado, existe evidencia de que el febuxostat, un inhibidor de la xantina oxidasa, también podría ser otro potencial agente para el tratamiento de la periodontitis. Como fue mencionado previamente el ácido úrico, producto enzimático de la xantina oxidasa, es uno de los principales antioxidantes de bajo peso molecular de la saliva. Paradójicamente, a pesar de la inhibición de esta enzima y en consecuencia de la disminución en la producción de ácido úrico, el febuxostat ha demostrado ser capaz de enlentecer la pérdida ósea y disminuir los niveles de citoquinas proinflamatorias y de biomarcadores de daño oxidativo (i.e. HNE) ⁽⁴⁴⁾. Por el contrario, la mayoría de los antioxidantes convencionales presentan inconvenientes como la baja solubilidad en agua, estabilidad y corta duración de acción cuando son de aplicación tópica ⁽⁴⁸⁾.

Por otra parte, la farmacología redox también está siendo probada en la elaboración de

nanomateriales (nanopartículas cargadas con fármacos) y presenta la ventaja de que el componente es liberado específicamente en el sitio terapéutico (aplicación tópica), con alta biocompatibilidad y baja toxicidad ⁽⁴⁹⁾.

Si bien el uso de nanopartículas cargadas con antioxidantes se encuentra en etapas iniciales de desarrollo, los pocos ejemplos reportados, entre ellos cargados con coenzima Q¹⁰, mostraron un gran potencial para el tratamiento de la periodontitis ⁽⁴⁸⁾.

Tabla 1: Farmacología redox aplicada en diferentes modelos de periodontitis.

Principio activo	Modelo utilizado	Dosis y vía de administración	Resultado	Referencias
N-acetilcisteína	Animal (ratas Wistar)	70mg/ kg/ día vía sistémica	Reducción de la pérdida de hueso alveolar	Toker, H. y col. 2012 ⁽⁵⁰⁾
Resveratrol	Animal (ratas Wistar)	10 mg/ Kg/ día vía sistémica	Reducción de la pérdida de hueso alveolar y de citoquinas proinflamatorias	Grazieli, M. y col. 2019 ⁽⁴³⁾
Febuxostat	Animal (ratas Wistar)	5 mg/ Kg/ día vía sistémica	Reducción de la pérdida de hueso alveolar y los niveles de citoquinas proinflamatorias	Nessa, N. y col. 2021 ⁽⁴⁴⁾
Coenzima Q ¹⁰	Testeado en humanos	5 g de NMQ10 en gel de uso tópico (dentro de la bolsa)	Reducción del índice de placa, inflamación gingival, profundidad de bolsa y pérdida de inserción.	Shaheen, M. y col. 2020 ⁽⁴⁸⁾

Discusión

Producto del progreso tecnológico en métodos analíticos y de la acumulación de conocimientos sobre el rol biológico de los diferentes componentes de la saliva, hemos profundizado nuestro entendimiento sobre el vínculo entre la composición salival y el mantenimiento de la salud bucal. Los componentes antioxidantes de la saliva aportan una primera barrera de defensa (por la presencia de compuestos de bajo peso molecular y proteínas) frente a las ERO y ERN que llegan o se forman en la mucosa oral. Estos oxidantes provocan un

desequilibrio en la homeostasis redox celular que puede determinar un escenario patológico. Específicamente, como resultado de la combustión del tabaco en el acto de fumar, se vehiculizan una gran variedad de radicales libres que inducen estrés oxidativo en la cavidad bucal. De hecho, el tabaquismo es un importante factor de riesgo para la periodontitis, enfermedad agravada por la respuesta inflamatoria del huésped y cambios en las poblaciones microbianas, conjuntamente con diversos factores ya mencionados. Las ERO juegan un rol muy importante en la enfermedad periodontal y conducen a un escenario en el que las defensas antioxidantes endógenas claudican ante la sobreproducción de oxidantes.

Esto lleva a mayor daño de los tejidos cercanos y a la progresión de la enfermedad, por eso no solo se profundiza cada vez más en los mecanismos moleculares involucrados, sino que además se evalúa el uso de farmacología redox para su tratamiento. A pesar de ser necesario una mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados que examinen el impacto de agentes farmacológicos con actividad redox, resultados recientes sugieren que esta estrategia sería capaz de impedir la progresión de la enfermedad periodontal.

Conclusiones

El conocimiento de los sistemas antioxidantes salivales es de mayor importancia para la comprensión del desarrollo de muchas enfermedades locales y sistémicas asociadas a la salud bucal.

Figura 4: Uso de farmacología redox como atenuadores del desbalance oxidativo en patologías orales



La periodontitis, que viene siendo ampliamente estudiada en términos redox, podría ser atenuada mediante el uso de antioxidantes exógenos. En ese sentido, la evidencia aquí analizada abre el camino para la aplicación de farmacología redox (Figura 4) como terapia adyuvante a las

técnicas tradicionales en el tratamiento de la periodontitis y dan cuenta de lo valioso que es estudiar los mecanismos moleculares subyacentes para poder tomar decisiones más eficaces y certeras en la práctica odontológica.

Referencias

1. Maciejczyk M, Zalewska A, Ładny JR. Salivary Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Proteins and Lipids in Healthy Children, Adults, and the Elderly. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019;2019(Salivary Redox Homeostasis and Oxidative Stress):12. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4393460>
2. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. *Saliva and Oral Health* [Internet]. 4ta ed. Stephen Hancocks Limited; 2012. Available from: https://wrigleyoralhealth.com/content/docs/SHL_S_OH_A5_2015_FINAL.pdf
3. Knaś M, Maciejczyk D, Zalewska A. Oxidative stress and salivary antioxidants. *Dent Med Probl*. 2013;50(4):5.
4. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2018;92:8–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.018>
5. Huang Chang C, Lun Han M, Teng NC, Yu Lee C, Ting Huang W, Tong Lin C, Kai Huang Y. Cigarette Smoking Aggravates the Activity of Periodontal Disease by Disrupting Redox Homeostasis- An Observational Study. *Sci Rep*. 2018;8(11055).
6. Toczewska J; Konopka T, Zalewska A, Maciejczyk M. Nitrosative Stress Biomarkers in the Non Stimulated and Stimulated Saliva, as well as Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis: Review. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2020;9(3):14.
7. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(4):411–6.
8. Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks, in *Oxidative Stress*. 1era ed. Sies H, editor. Academic Press; 1985. 1–8 p.

9. Sies H, Berndt C, Jones D. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;715–48.
10. Radi R. Evolución del concepto de “Estrés Oxidativo”: medio siglo de aportes de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. *Anales de Facultad de Medicina* [Internet]. 2014: 9–22. Available from: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/225/216>
11. Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. Role of free radicals and antioxidant defences in oral cavity-related pathologies. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(9):649–61.
12. Sies H. Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. *Redox Biol.* 2021;41(101867):8.
13. Sies H, Jones D. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363–83.
14. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(23):5839–48.
15. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. *Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life.* *Am Soc Plant Biol.* 2006;141:312–22.
16. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2002 Mar;29(3):189–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-051X.2002.290301x.x>
17. Valez V. Producción de radicales libres en sistemas biológicos y su detección mediante quimioluminiscencia [Tesis de grado]. [Montevideo]: Universidad de la República; 2006.
18. D’Auréaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol cell Biol.* 2008;8:813–824.
19. Augusto O, Miyamoto S. Radicals and related species. In: Pantopoulos, K; Schipper H, editor. *Principles of free radical biomedicine.* New York: Nova biomedical; 2012.
20. Poderoso JJ. El Premio Nobel 1998: la resurrección de un gas inorgánico como una molécula de alta significación biológica. *Dep Med y Lab Metab Oxígeno Hosp Clínicas José San Martín Fac Med UBA* [Internet]. 199AD;205–7. Available from: http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol59-99/2/v59_n2_205_207.pdf
21. Ignarro LJ. Biosynthesis and Metabolism of Endothelium-Derived Nitric Oxide. *Annu Rev.* 1990;50:535–60.
22. Denicola A, Souza J, Radi R. Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3566–357.
23. Radi R, Peluffo G, Alvarez MN, Naviliat M, Cayota A. Unraveling peroxynitrite formation in biological systems. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(5):463–88.
24. Trujillo M, Ferrer-Sueta G, Radi R. Peroxynitrite detoxification and its biologic implications. *Antioxid Redox Signal.* 2008;9:1607–20.
25. Waszkiewicz N, Bejda G, Zalewska A, Maciejczyk . Diagnostic Value of Salivary Markers in Neuropsychiatric Disorders. *Dis Markers* [Internet]. 2019;6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4360612>
26. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:558–65.
27. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 4ta ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2010. 79–178 p.
28. Fridovich I. Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem.* 1989;264(14):7761–4.

29. Narendra S, Das UK, Tripathy SK, Sahani NC. Superoxide Dismutase, Uric Acid, Total Antioxidant Status, and Lipid Peroxidation Assay in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients. *J Contemp Dent Pr.* 2018;19(7):874–80.
30. Sardaro N, Della Vella F, Incalza MG, Di Stasio D, Lucchese A, Contaldo M, Laudadio C, Petruzzi M. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo (Brooklyn).* 2019;33(2):289–96.
31. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(865):13.
32. Meenakshi S, Malaiappan S. Role of melatonin in periodontal disease - A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2020;31(4):593–600.
33. Ghallab N, Hamdy E, Shaker O. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in GCF of aggressive and chronic periodontitis patients. *Aust Dent J.* 2016;61(1):53–61.
34. Neslihan Avan A, Demirci Çekiç S, Uzunboy C, Apak R. Spectrophotometric Determination of Phenolic Antioxidants in the Presence of Thiols and Proteins. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1325):16.
35. do Valle I, Roweth H, Malloy M, Moco S, Barron D, Battinelli E, Loscalzo J, Barabási A-L. Network Medicine Framework Shows Proximity of Polyphenol Targets and Disease Proteins is Predictive of the Therapeutic Effects of Polyphenols. *BioRxiv.* 2021;35.
36. Javed F, Rahman I, Romanos G. Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. *Periodontol 2000.* 2019;81(1):48–56.
37. Gutierrez Maydata A. Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. *Rev Cuba med [Internet].* 2003;42(5). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000500009&lng=es
38. van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodonto.* 2006;33(8):540–8.
39. Ali Mosaddad S, Tahmasebi E, Yazdanian A, Bagher Rezvani M, Seifalian A, Yazdanian M, Tebyanian H. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2005–19.
40. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74–85.
41. Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *Periodontol Res.* 2015;50(3):330–6.
42. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodonto.* 2017;34(2):103–10.
43. Grazieli Correa M, Absy S, Tenenbaum H, Vieira Ribeiro F, Ribeiro Cirano F, Casati MZ, Perez Pimentel S. Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation. 2019;54(3):225–232.
44. Nessa N, Kobara M, Toba H, Adachi T, Yamamoto T, Kanamura N; Pezzotti G, Nakata T. Febuxostat Attenuates the Progression of Periodontitis in Rats. 2021; 106 (5-6): 294-304.
45. Tóthová, L, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5(73).

46. Poprack P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes C, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress- related human diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(7):592–607.
47. Ambati M, Rekha Ran K, Veerendranath Reddy P, Suryaprasanna J, Dasari R, Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(1):99–103.
48. Shaheen M, Elmeadawy S, Bazeed F, Anees M, Saleh N. Innovative coenzyme Q 10-loaded nanoformulation as an adjunct approach for the management of moderate periodontitis: preparation, evaluation, and clinical study. 2020;8:548-564.
49. Sui L, Wang J, Xiao Z, Yang Y, Yang Z, Ai K. ROS-Scavenging Nanomaterials to Treat Periodontitis. *Front Chem.* 2020;8(595530):6.
50. Toker H, Ozdemir H, Balçı H, Ozer H. N-acetylcysteine decreases alveolar bone loss on experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Periodontal Res.* 2012;47(6):793–9.

Agradecimientos: al Dr. Rafael Radi por sus aportes durante el establecimiento de esta línea de investigación en nuestra Facultad.

Declaración de Conflictos de interés:

Los autores no presentan conflicto de interés en la publicación del artículo.

Fuente de financiación: VS recibió financiamiento del Espacio Interdisciplinario y VV por el Programa de Fortalecimiento de la Investigación de Facultad de Odontología.

Nota contribución de autoría:

1. Concepción y diseño del estudio
2. Adquisición de datos
3. Análisis de datos
4. Discusión de los resultados
5. Redacción del manuscrito
6. Aprobación de la versión final del manuscrito.

VS ha contribuido en 2, 3, 4 y 5.

AA ha contribuido en 1, 4 y 6.

VV ha contribuido en 1, 2, 3, 4 y 6.

Nota de aceptación:

Este artículo fue aprobado por la editora de la revista Mag. Dra. Vanesa Pereira-Prado.