

Enfermedad periodontal y estrés oxidativo. Revisión de tema

Periodontal disease and oxidative stress. Topic review

Doença periodontal e estresse oxidativo. Revisão do tópico

Fecha de Recepción: 15 de junio 2021

Aceptado para su publicación: 21 de febrero 2022

Autores:

Rodolfo J Gutiérrez Flores^{1,a}

Gabriela M Zambrano Rodríguez^{1,a}

María Antonieta Méndez Rodulfo^{1,b}

1. Facultad de Odontología. Universidad Central de
Venezuela, Caracas, Venezuela.

a. Residente. Programa de Especialización en
Periodoncia.

b. Especialista en Periodoncia. Comité Académico.
Programa de Especialización en Periodoncia.

Correspondencia:

Gutiérrez Flores, Rodolfo Javier
Ciudad Universitaria, Edificio Facultad de
Odontología, Los Chaguaramos, Caracas, Venezuela.

Correo electrónico:

odgutierrezrodolfo@gmail.com

Conflicto de intereses:

los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:

autofinanciado.

Resumen

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a una disbiosis en la biopelícula dental, caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario. En la literatura científica se encuentran reportes de la relación del estrés oxidativo y la enfermedad periodontal además de la asociación existente con las partículas contaminantes atmosféricas presentes en el ambiente que desencadenan respuestas antioxidantes. El efecto de las partículas contaminantes atmosféricas en el inicio y desarrollo de enfermedades inflamatorias como la patología periodontal han sido reportados, así como también la producción de especies reactivas de oxígeno en asociación con las citocinas proinflamatorias que son responsables de la destrucción del tejido conectivo y de la reabsorción ósea, signos característicos de la enfermedad periodontal destructiva crónica.

Palabras clave: enfermedades periodontales; periodontitis; estrés oxidativo; radicales libres; antioxidantes; ambiente (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Periodontal disease is an inflammatory, chronic, multifactorial pathology. It is associated with dysbiosis in the dental biofilm. It is characterized by the progressive destruction of the dental support apparatus. In the scientific literature, there are reports of the relationship between oxidative stress and periodontal disease. We could also find the existing association with atmospheric contaminating particles present in the environment that trigger antioxidant responses. It has been reported the effect of air pollutant particles on the initiation and development of inflammatory diseases, such as periodontal pathology. It has also been described that the production of reactive oxygen species is associated with proinflammatory cytokines. These proteins are respon-

sible for the destruction of connective tissue and bone resorption, which are characteristic signs of chronic destructive periodontal disease.

Key words: *periodontal disease; periodontitis; oxidative stress; free radicals; antioxidants; environment (source: MeSH NLM).*

Resumo

A doença periodontal é uma patologia inflamatória, crônica, multifatorial associada à disbiose no biofilme dental, caracterizada pela destruição progressiva do aparelho de suporte dentário. Na literatura científica há relatos da relação entre estresse oxidativo e doença periodontal, bem como a associação existente com partículas contaminantes atmosféricas presentes no ambiente que desencadeiam respostas antioxidantes. O efeito de partículas poluentes do ar na iniciação e desenvolvimento de doenças inflamatórias como a patologia periodontal tem sido relatado, assim como a produção de espécies reativas de oxigênio em associação com citocinas pró-inflamatórias que são responsáveis pela destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea, característica sinais de doença periodontal destrutiva crônica.

Palavras-chave: *doenças periodontais; periodontite; estresse oxidativo; radicais livres; antioxidantes; meio ambiente (fonte: DeCS BIREME).*

Introducción

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a una disbiosis en la biopelícula dental, caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario^{1,2}. Esta enfermedad muestra alta prevalencia y distribución a nivel mundial por lo que se considera un problema de salud pública, además de ser una de las primeras causas de pérdida de piezas dentarias¹⁻⁴.

La interacción de los periodontopatógenos con la respuesta del hospedero, y el desarrollo de la enfermedad periodontal, es compleja¹. La complejidad surge, en parte, por la amplia variedad de especies bacterianas residentes dentro de la microbiota subgingival y las variaciones individuales en el repertorio de estas especies de microorganismos, y tam-

bién por la complejidad de las respuestas inmunes e inflamatorias del hospedero dentro de los tejidos gingivales, y sí estas actúan como protectoras o destructivas^{1,5}.

En la literatura científica se encuentran reportes de la relación del estrés oxidativo y la enfermedad periodontal además de la asociación existente con las partículas contaminantes atmosféricas presentes en el ambiente que desencadenan respuestas antioxidantes. Existe evidencia que indica su presencia en la patogenia de esta enfermedad, por ejemplo, los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos como parte de la primera línea de defensa de la inmunidad innata en pacientes con enfermedad periodontal, liberan mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno en respuesta a estímulos provenientes de las bacterias periodontopatógenas que conducen a la destrucción, tanto del periodonto de inserción como de protección^{6,7}. En este sentido, la presente revisión bibliográfica presenta una visión actualizada de la relación existente entre la enfermedad periodontal, medio ambiente y el estrés oxidativo, y su importancia en el inicio y desarrollo de esta patología.

Metodología

Estudio retrospectivo de corte transversal llevado a cabo mediante una exploración electrónica para la selección de información científica detallada en PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS. La selección de información actualizada y clásica se basó en revisiones de literatura, estudios in vitro en idioma inglés y español a texto completo, con base a la relación existente entre enfermedad periodontal y el estrés oxidativo. Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron "enfermedad periodontal", "periodontitis", "estrés oxidativo", "radicales libres", "antioxidantes" "ambiente" en un margen de tiempo de 7 años.

Enfermedad periodontal

El estado de salud periodontal se basa en la ausencia de enfermedad sin signos clínicos de inflamación gingival y es un componente importante en la salud general de los individuos según un enfoque holístico, por lo que cualquier alteración repercutirá

directamente en el bienestar, funcionamiento y calidad de vida del hospedero^{8,9}.

No obstante, la inflamación gingival es un hallazgo endémico presente en niños y adultos en todo el mundo. La destrucción del aparato de inserción periodontal está asociada solamente con un número selecto de sitios gingivales inflamados. Puede no ser una enfermedad sino una variante del estado de salud periodontal¹⁰. Por lo tanto, la enfermedad periodontal se puede definir de forma integral como un grupo de alteraciones complejas de carácter inflamatorio e infeccioso, de etiología multifactorial, como consecuencia de la disbiosis de la biopelícula dental que afectan al periodonto, y que en estados avanzados resulta en la destrucción de los tejidos de soporte del diente. Se han descrito en la literatura científica dos grupos principales y más prevalentes de enfermedad periodontal: gingivitis y periodontitis¹¹⁻¹³. La primera es considerada un estado inicial de inflamación en las encías, limitada a los tejidos blandos adyacentes al diente y que con un plan de tratamiento adecuado es posible revertirla, mientras que la segunda se refiere a la inflamación crónica de los tejidos de soporte del diente que resulta en la degradación de hueso alveolar, cemento radicular, destrucción de la inserción de las fibras de ligamento periodontal y finalmente, la pérdida de los órganos dentarios^{10,11}.

Existen factores que intervienen en el inicio y desarrollo de la enfermedad periodontal como tabaquismo, higiene bucal deficiente, cambios hormonales, enfermedades sistémicas como diabetes mellitus y cardiopatías, estrés y el empleo de medicamentos, además del envejecimiento y factores genéticos que incrementan la susceptibilidad a la enfermedad. Otros factores asociados que pueden interferir son las enfermedades metabólicas (obesidad), cáncer, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Así como también factores no modificables como la etnia, edad, género del hospedero^{14,15}.

Se estima que el 90% de la población mundial ha sufrido algún tipo de enfermedad periodontal. En 2019, la Asociación Latinoamericana de Salud Oral realizó un consenso de líderes de opinión, al igual que la Academia Americana de Periodoncia y la Fe-

deración Europea de Periodoncia en el 2017, con el fin de evaluar las condiciones periodontales de Latinoamérica y el Caribe, hallaron que la prevalencia de la enfermedad era mayor que en Estados Unidos o Europa en todas las edades; además de algunos datos importantes como que la gingivitis afecta a un 34,7% de los jóvenes y a un 100% de los adultos, pérdida de inserción clínica de ≥ 3 mm en 32,6% de los adolescentes, periodontitis severa 7,85% de los adultos jóvenes y 25,9% en la tercera edad. Esto debe llamar la atención puesto que la gingivitis es un factor de riesgo para la aparición de la periodontitis en la edad adulta^{16,17}.

Estrés oxidativo y sistemas antioxidantes

El estrés oxidativo es una reacción metabólica proveniente del oxígeno utilizado por las células como energía, originando radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno. De acuerdo con las teorías publicadas independientemente por Harman y Gerschman en la década del 50 del siglo XX, cuyo dogma central radicaba en analizar cómo, durante el metabolismo aerobio, producía de forma incidental e incontrolable especies radicales derivadas del oxígeno que ocasionaban daño a las macromoléculas irreversiblemente, daño que se acumulaba en el tiempo, y esto resultaba en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, conduciendo al envejecimiento de la misma y su muerte¹⁸.

El estrés oxidativo está asociado con muchas enfermedades neurodegenerativas, ya que los procesos fisiológicos implicados en el sistema nervioso central producen una gran cantidad de radicales libres, esto conduce a una pérdida de la homeostasis celular, con la mutación de proteínas como la alfa-sinucleína, tirosina hidroxilasa (TH) y la disfunción mitocondrial. Esto a su vez produce pérdida de la capacidad antioxidante que facilita la agregación y el depósito de proteínas¹⁹.

De acuerdo a la literatura científica, los sistemas antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante (proceso de oxidación) de otras moléculas⁵. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales

que comienzan reacciones en cadena, que dañan las células. Existe un equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los sistemas antioxidantes, que en condiciones fisiológicas normales se mantiene estable. Por lo tanto, el estrés oxidativo ocurre sólo cuando el sistema de defensa antioxidante no puede neutralizar o controlar la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno^{5,20,21}.

Los antioxidantes pueden clasificarse en dos categorías de acuerdo a su manera de actuar, pueden ser de tipo preventivos o depuradores. Los sistemas antioxidantes preventivos incluyen antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa y enzimas del ADN, así como algunos sequestradores de iones metálicos como la albúmina. Los antioxidantes depuradores incluyen antioxidantes que rompen la estructura química como el ácido ascórbico, carotenoides (incluido retinol-vitamina A), ácido úrico, α -tocoferol (vitamina E), glutatión reducido y polifenoles (flavonoides)^{5,22}.

Los antioxidantes presentan entonces una fuerte función de defensa contra las especies reactivas de oxígeno. Existen reportes de estudios que exponen la relación de los sistemas antioxidantes con la enfermedad periodontal. Se ha determinado que, en pacientes con periodontitis, los valores de las moléculas antioxidantes antes mencionadas se encuentran disminuidos retrasando, o eliminando su función, incluso estableciendo una relación con la pérdida ósea, por lo que los efectos del estrés oxidativo pueden ser más evidentes. Los factores de riesgo como tabaquismo y diabetes parecen influenciar de manera negativa la función de los sistemas antioxidantes^{5,23,24}.

Ambiente y estrés oxidativo

La contaminación atmosférica ocupa el sexto lugar en términos de años de vida ajustados por discapacidad atribuibles, lo que sugiere que es un factor de riesgo importante para la carga mundial de enfermedad en cualquiera de sus manifestaciones a nivel sistémico. En estudios con base epidemiológica, la materia particulada (PM) del ambiente se suele describir con relación al diámetro aerodinámico (dae)²⁵. Por lo general, se clasifica en tres tamaños que incluyen las partículas ultrafinas (PM_{0,1} con dae \leq 0,1

μm), materia particulada fina (PM_{2,5} con dae \leq 2,5 μm) y partículas gruesas (PM₁₀ con dae \leq 10 μm). Las PM_{2.5} resultan importantes puesto que podrían provocar una amplia gama de respuestas biológicas ya que pueden alcanzar y depositarse en el tracto respiratorio y entrar en la circulación sanguínea²⁶.

Investigaciones científicas han demostrado una relación entre el aumento de los niveles de partículas de materia contaminante en el medio ambiente con la morbilidad y mortalidad de la especie humana fundamentadas en el efecto del estrés oxidativo en los tejidos²⁶. La producción de elementos oxidantes, ya sea directamente por las partículas de contaminación del aire o por la respuesta del hospedero como mecanismo de defensa, parece ser fundamental en los efectos biológicos observados tras la exposición al material particulado^{26,27}.

El estrés oxidativo se identifica como un factor clave tanto en la disfunción metabólica como en los efectos de la exposición a la contaminación atmosférica, especialmente la procedente de los productos de combustión de los combustibles fósiles, proporcionando un mecanismo plausible para las asociaciones entre la contaminación atmosférica y enfermedades cardiovasculares, lo que hace que las complicaciones cardiovasculares desempeñen importantes efectos en la progresión de enfermedades en otros órganos como los tejidos duros y blandos de cavidad bucal, por ejemplo^{28,29}. La producción directa de oxidantes por parte de las partículas contaminantes del aire se atribuye a los componentes orgánicos y metálicos. Los compuestos orgánicos generan estrés oxidativo a través del ciclo redox de los radicales basados en la quinona, por la formación de complejos metálicos que dan lugar al transporte de electrones y por el agotamiento de los antioxidantes mediante reacciones entre quinonas y compuestos que contienen tioles. Los metales apoyan directamente el transporte de electrones para generar oxidantes y también disminuyen los niveles de sistemas antioxidantes^{27,28}.

El estrés oxidativo tras la exposición a partículas, inicia una serie de reacciones celulares en las que se involucra la activación de cascadas de quinasas y factores de transcripción y liberación de mediadores inflamatorios, que en última instancia conducen

a la lesión celular o apoptosis, lo que puede explicar la fisiopatología de enfermedades inflamatorias²⁷. El endotelio vascular actúa como una barrera crítica que modula y previene la inflamación, propia de enfermedades como periodontitis, a través de diversas vías, por ejemplo, la generación de óxido nítrico (ON). La alteración de la función vascular en gran medida tiene su génesis en la generación desregulada de un exceso de especies reactivas de oxígeno y la reacción de superóxido con el ON para formar peroxinitrito (ONOO) que es una molécula altamente reactiva. Esta molécula puede actuar como un vasoconstrictor y también como una molécula citotóxica que causa daño oxidativo. La disfunción de la barrera endotelial y la liberación anormal de ON pueden representar un importante vínculo entre los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias²⁹.

En caso de estrés oxidativo, los principales mecanismos de defensa antioxidante, incluyendo la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa, la catalasa, la subunidad catalítica de la glutamato-cisteína ligasa (GCLC), las tioredoxinas reductasas, la hemoxygenasa-1 (HO-1), NADPH quinona oxidoreductasa 1 (NQO-1) y metionina sulfóxido reductasa, y entidades no enzimáticas (como el glutatión, las vitaminas A, C y E y los flavonoides) se inducen para restaurar la homeostasis redox celular. La magnitud de la respuesta antioxidante depende de varios factores en los que se involucra la duración de la exposición, la concentración y toxicidad de las PM y la susceptibilidad del hospedero a los contaminantes atmosféricos. Por ejemplo, durante un nivel bajo de estrés oxidativo los antioxidantes pueden aumentar en la fase inicial para limitar el daño oxidativo, mientras que la exposición crónica o los contaminantes atmosféricos altamente tóxicos pueden causar agotamiento de las respuestas antioxidantes endógenas²⁹. En consecuencia, el estrés oxidativo en las células de los tejidos es un mecanismo central por el que la exposición a partículas que se encuentran en el aire conduce a lesiones, enfermedades y mortalidad^{27,30}.

Enfermedad periodontal y estrés oxidativo

Desde algún tiempo, se ha reportado evidencia científica que se relaciona con la presencia de especies reactivas de oxígeno en el inicio y desarrollo

de un ambiente de oxidación que subyace a la patogenia de una amplia gama de afecciones inflamatorias crónicas como diabetes tipo II, aterosclerosis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedad pulmonar, incluso enfermedad periodontal^{6,31}. La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica común que se inicia por una infección bacteriana proveniente de una disbiosis de la biopelícula dental y posteriormente por el progreso de la misma, debido a una respuesta alterada del hospedero. Puede resultar en la destrucción de los tejidos que sostienen los dientes e influyen en la salud sistémica. Cuando la enfermedad periodontal se establece como patología, especies reactivas de oxígeno, que son producidas en gran cantidad principalmente como consecuencia de la hiperactividad de los neutrófilos y macrófagos, no pueden ser equilibrados por el sistema de defensa antioxidante y causan daño en los tejidos periodontales^{5,7}.

La enfermedad periodontal es de etiología multifactorial, en la cual la biopelícula dental juega un papel importante. De no ser removida correcta y oportunamente de la superficie dental, inicia su desplazamiento y migración al surco gingival circundante al diente lo que conduce a una repuesta del hospedero a través del reclutamiento de leucocitos, predominante del tipo neutrófilos, desde el torrente sanguíneo al lugar de la infección. Este infiltrado inflamatorio de neutrófilos polimorfonucleares (representa 50%-70% del infiltrado leucocítico total), es la primera línea de defensa contra los periodontopatógenos bacterianos contenidos en la biopelícula dental⁶. Recordemos que los neutrófilos polimorfonucleares juegan un papel importante en el mantenimiento de la salud periodontal y en el sistema inmunológico innato como primer recurso actuando a través de varios mecanismos de defensa únicos, incluyendo desgranulación, quimiotaxis, fagocitosis, y la liberación de especies reactivas de oxígeno^{6,32,33}.

Las especies reactivas de oxígeno son determinantes en la defensa antimicrobiana, señalización celular y en la regulación génica, pero una súper producción de estas especies conduce a un aumento de la carga oxidante en conjunto con los sistemas antioxidantes inalterados o con capacidad reducida, lo que resulta en estrés oxidativo dentro de los tejidos afectados, que luego conduce a cambios patológicos

y, en consecuencia, destrucción de las estructuras de soporte del diente llevando como consecuencia a la pérdida de estos^{6,34}. Las especies reactivas de oxígeno actúan como una función antimicrobiana, sin embargo, pueden ser consideradas como elementos moleculares con aportes positivos y negativos en el mantenimiento de la salud periodontal. Las especies reactivas de oxígeno participan en la acción de matar microorganismos patógenos invasores presentes en estados de salud, pero se pueden transformar en citotóxicos para las células del hospedero cuando se encuentran sobreactivados³⁴⁻³⁶.

Intracelularmente, las especies reactivas de oxígeno intervienen sobre biomoléculas y membranas celulares. Mientras ocurre el proceso fisiológico de fagocitosis como vía metabólica, los radicales libres como O₂, H₂O₂ y OH, originados principalmente en los neutrófilos, los cuales son productos resultantes de las vías respiratorias mitocondriales por el “estallido respiratorio”, actúan principalmente por medio de la peroxidación de lípidos, así como también causando daño celular a nivel de las proteínas, ADN y oxidación de enzimas importantes. Esto conduce a un desequilibrio oxidativo que desencadena mecanismos proinflamatorios sobre todo de osteoclastogénesis, que luego conduce a la pérdida ósea característica en pacientes con enfermedad periodontal^{6,37-39}.

Los productos por peroxidación lipídica como malondialdehído, hidroxinonenal, isoprostano, a causa de los radicales libres repercuten en cambios de la integridad estructural y en la función de las membranas celulares. Estudios reportan valores altos de estos productos en pacientes con enfermedad periodontal⁵. La fragmentación de polipéptidos o covalentes da como resultado cambios en la actividad funcional de las proteínas, lo que explicaría el efecto de las especies de oxígeno reactivo en el daño de dichas proteínas. Con relación a daños del ADN, el estrés oxidativo puede actuar a nivel de la purina, bases de pirimidina o en el esqueleto de desoxirribosa. Existen biomarcadores como 8-hidroxi-desoxiguanosin utilizados para evaluar el efecto de las especies de oxígeno reactivo en los tejidos periodontales, en pacientes con gingivitis y periodontitis sus valores se encuentran elevados en comparación con pacientes sanos periodontalmente^{5,40-44}.

La producción de especies reactivas de oxígeno se ha asociado con una mayor expresión de citocinas proinflamatorias que son responsables, tanto directa como indirectamente, de la destrucción del tejido conectivo y la resorción ósea. Aunque la destrucción de los tejidos mineralizados y no mineralizados ocurre simultáneamente, productos proinflamatorios específicos se asocian con daño a uno o ambos tipos de tejido, mineralizado y no mineralizado^{39,40}. Los niveles reducidos de colágeno como consecuencia de los fibroblastos afectados por las especies reactivas de oxígeno y la amplia gama de diferentes metaloproteinasas de matriz liberadas a niveles lesivos en el sitio de la infección, durante la respuesta inmune, también promueven la degradación del tejido conectivo y la matriz ósea. Las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, FNT α , a través de la inducción de RANKL (importante molécula del metabolismo óseo) durante la destrucción periodontal, estimulan actividad de los osteoclastos, además de la muerte de los osteoblastos y/o influyen en el remodelado óseo^{6,31,39,40}.

Conclusiones

La hiperactividad de los neutrófilos y macrófagos como parte de la respuesta de la inmunidad innata ante la agresión bacteriana, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, que no pueden ser equilibradas por el sistema de defensa antioxidante causando daño a los tejidos periodontales. El efecto de las partículas contaminantes atmosféricas en el inicio y desarrollo de enfermedades inflamatorias como la patología periodontal han sido reportados, así como también la producción de especies reactivas de oxígeno en asociación con las citocinas proinflamatorias son responsables de la destrucción del tejido conectivo y de la reabsorción ósea, signo característico de la enfermedad periodontal destructiva crónica.

Referencias bibliográficas

1. Curtis M, Díaz P, Van T. The rol of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2020;83:14-25. doi: 10.1111/prd.12296
2. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:2146160. doi: 10.1155/2020/2146160
3. Janakiram C, Dye B. A public health approach for pre-

- vention of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2020;84:202-14. doi: 10.1111/prd.12337
4. Lang N, Bartold P. Periodontal Health. *J of Periodontology*. 2018;89(Suppl 1):9-16. doi: 10.1111/jcpe.12936
5. Wang Y, Andrukhov O, Rausch X. Oxidative stress and antioxidant system in Periodontitis. *Frontiers in Physiology*. 2017;8. doi: 10.3389/fphys.2017.00910
6. Carneiro F, Lima M, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory diseases of oxidative stress: We should treat in that way. *Periodontology* 2000. 2020;84:45-69. doi: 10.1111/prd.12342
7. Ling M, Chapple I, Matthews J. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol*. 2016;43:652-8. doi: 10.1111/jcpe.12575
8. Dávila L, Yibrin C, Lugo G, Rojas T, Romero I, Giménez X, et al. Salud Periodontal y Salud Gingival. *Revista Odontológica de los Andes*, 2019; 14(2): 26-46. Disponible en: http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/46487/num_completo.pdf?sequence=3&isAllowed=y
9. Giacaman R, Sandoval D, Bustos I, Rojas M, Mariño R. Epidemiología del estado de salud periodontal en la VII Región del Maule, Chile. *Rev Clin Period Rehab Oral*. 2016;9(2):184-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.002>
10. Dávila L, Romero I, Lugo G, Giménez X, Rojas T, Yibrin C, et al. Gingivitis inducida por biopelícula dental y enfermedades gingivales no inducidas por biopelícula dental. *Revista Odontológica de los Andes*, 2019;14(2):46-68. Disponible en: http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/46472/3_articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
11. Mukarami S, Mealey B, Mariotti A, Chapple I, Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45:(Supple20):17-27. doi: 10.1111/jcpe.12937
12. Solís D, Pérez I, García A. Mecanismo inflamatorio en la destrucción periodontal. *Revista Odontológica Mexicana*. 2019;22(3):159-172. doi: 34.1518/kghd.05623
13. Gaurilcikaite E, Renton T, Grant A. The paradox of painless periodontal disease. *Oral Dis*. 2017;23(4):451-63. doi:10.1111/odi.12537
14. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64(1):57-80. doi:10.1111/prd.12002
15. Sánchez R, Sánchez R, Sigcho C, Exposito A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal. *Correo Científico Médico*. 2021;25(1):1-18. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3585/1892>
16. Romito G. Periodontal disease and its impact in Latin America. *Brazilian Oral Research*. 2020;34(1). doi:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0023
17. Pardo F, Hernández L. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev Salud Pública*. 2018; 20 (2): 258 -64. doi: 10.15446/rsap.V20n2.64654
18. León Regal M, Cedeño Morales R, Rivero Morey R, Rivero Morey J, García Pérez D, Bordón González L. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur*. 2018;16(5):1-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000500012&lng=es
19. Fernández J, Granados I. Enfermedad de Parkinson: neurodegeneración asociada con el Estrés Oxidativo. *Panorama. Cuba y Salud*. 2020;15(2):45-52. Disponible en: http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1222/pdf_398
20. Pendyala G, Thomas B, Joshi S. Periodontitis, diabetes mellitus, and the lopsided redox balance: a unifying axis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013a;17(3):338-44. doi: 10.4103/0972-124X.115661
21. Pendyala G, Thomas B, Joshi S. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva in type 2 diabetic patients with and without periodontal disease: a case-control study. *N Am J Med Sci*. 2013b;5(1):51-57. doi:10.4103/1947-2714.106208
22. Muniz F, Nogueira S, Mendes F, Rosing C, Moreira M, de Andrade G, et al. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: a systematic review. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(9):1203-14. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2015.05.007
23. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Muller-Kern M, Liu S, Liu Z, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 5: 97. doi: 10.3389/fcimb.2015.00097
24. Bakhtiari S, Azimi S, Mehdipour M, Amini S, Elmi Z, Namazi Z. Effect of cigarette smoke on salivary total antioxidant capacity. *J Dent Res Dent Clin. Dent. Prospects*. 2015; 9(4):281-4. doi: 10.15171/joddd.2015.049
25. Zichuan L, Qisijing L, Zhouyang X, Xinbiao G, Shaowei W. Association between short-term exposure to ambient particulate air pollution and biomarkers of oxidative stress: A meta-analysis. *Environmental Research*. 2020; 191. doi: 10.1016/j.envres.2020.110105
26. Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. Maternal

- exposure to fine particulate matter (PM2.5) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res.* 2015;22:3383-96. doi:10.1007/s11356-014-3458-7
27. Ghio A, Carraway M, Madden M. Composition of Air Pollution Particles and Oxidative Stress in Cells, Tissues, and Living Systems. *J of Toxicol and Environ Health.* 2012;15(1):1-21. doi:10.1080/10937404.2012.632359
28. Lim C, Thurston G. Air Pollution, Oxidative Stress, and Diabetes: A Life Course Epidemiologic Perspective. *Current Diabetes Reports.* 2019;19(8):58. doi: 10.1007/s11892-019-1181-y
29. Miller M. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Radical Biology and Medicine.* 2020;151:69-87. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.004
30. Gangwar R, Bevan G, Palanivel R, Das L, Rajagopalan S. Oxidative Stress Pathways of Air Pollution Mediated Toxicity: 1 Recent Insights. *Redox Biology.* 2020;34:2213-317. doi:10.1016/j.redox.2020.101545
31. Nazir M. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017;11(2):72-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/>
32. Correa M, Pires P, Ribeiro F. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2017;52(2):201-9. doi:10.1111/jre.12382
33. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol.* 2018;89(5):586-95. doi:10.1002/JPER.17-0352
34. Wang G. Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression. *Genome Med.* 2015;7(1):40. doi:10.1186/s13073-015-0165-z
35. Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasí F. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. *Dis Markers.* 2015;2015:653537. doi: 10.1155/2015/
36. Baňasová L, Kamodyová N, Janšáková K, Tóthová L, Stanko P, Turňa J, Celec P. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2015;19(2):201-7. doi:10.1007/s00784-014-1236-z
37. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalın FA. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol.* 2014;85(10):1432-41. doi: 10.1902/jop.2014
38. Chiu A, Saigh M, McCulloch C, Glogauer M. The role of NrF2 in the regulation of periodontal health and disease. *J Dent Res.* 2017;96(9):975-83. doi: 10.1177/0022034517715007
39. Hienz S, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486. doi:10.1155/2015/615486
40. Ling M, Chapple I, Matthews J. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-activity in chronic periodontitis. *Innate Immun.* 2015;21(7):714-25. doi: 10.1177/1753425915589387
41. Pradeep AR, Agarwal E, Bajaj P, Rao NS. 4-Hydroxy-2-nonenal, an oxidative stress marker in crevicular fluid and serum in type 2 diabetes with chronic periodontitis. *Contemp Clin Dent.* 2013a;4(3):281-5. doi:10.4103/0976-237X.118342
42. Pradeep AR, Ramchandraprasad MV, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E. Protein carbonyl: An oxidative stress marker in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. *Contemp Clin Dent.* 2013b;4(1):27-31. doi: 10.4103/0976-237X.111589
43. Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P, Agarwal E. 8-Isoprostane: a lipid peroxidation product in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis and chronic periodontitis subjects. *Arch Oral Biol.* 2013c;58(5):500-4. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.01.011
44. Zamora-Perez AL, Ortiz-García YM, Lazalde-Ramos BP, Guerrero-Velázquez C, Gómez-Meda BC, Ramírez-Aguilar MÁ, Zúñiga-González GM. Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic and aggressive periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2015;50(1):28-36. doi:10.1111/jre.12175