

# Estrés oxidativo y su relación con caries dental.

Oxidative stress and its relationship with dental caries.

Mario Alberto Rudecino García, Nelly Alejandra Rodríguez Guajardo, Gerardo de María Martínez López,  
María de Rocío Rodríguez Aguirre, Fátima Erendida del Muro Casas

Correo electrónico: fatima\_d88@hotmail.com



## Resumen

Caries dental (CD) continúa siendo un problema de salud pública importante y es considerada una pandemia mundial. El diagnóstico de caries dental basado en la microbiota involucrada en la enfermedad, ha demostrado variabilidad de la composición de la placa dental, por tal motivo, CD es de difícil erradicación. En tal sentido es importante involucrar y relacionar los mecanismos que pudieran conducir a la susceptibilidad a CD, tal es el caso de la participación de los sistemas oxidante, como sistema de agresión, así como también la repercusión en el pH salival, para diseñar un mejor abordaje de prevención y de los tratamientos. Es de vital importancia correlacionar los diferentes mecanismos que conducen al proceso carioso, una vez identificados y relacionados tales factores, se tendrá un mayor control y manejo de la misma, derivándonos la pauta para una mejorada estrategia de prevención.

**Palabras clave:** Caries dental, pandemia, sistemas oxidantes y antioxidantes.

## Summary

Dental caries (CD) continues to be a major public health problem and is considered a global pandemic. The diagnosis of dental caries based on the microbiota involved in the disease, has shown variability in the composition of dental plaque, for this reason, CD is difficult to eradicate. In this sense it is important to involve and relate the mechanisms that could lead to CD susceptibility, such as the participation of oxidant systems, as a system of aggression, as well as the impact on salivary pH, to design a better prevention approach and treatments. It is vitally important to correlate the different mechanisms that lead to the carious process, once these factors are identified and related, we will have greater control and management of it, deriving the guidelines for an improved prevention strategy.

**Key words:** Dental caries, pandemic, oxidant systems and antioxidants.



## 1. Planteamiento del problema

Caries Dental (CD) continúa siendo una de las patologías más comunes en cavidad oral. Es progresiva, hasta que el órgano dentario es destruido. A pesar de los avances en materiales de restauración y la implementación de varios protocolos preventivos, más del 90% de los adultos ha experimentado caries dental antes de los 30 años. En México, la prevalencia de CD fue de 94.9%, en este mismo periodo. Así mismo, se estudió la prevalencia de caries en relación con la edad; encontrándose que en todos los grupos de edad estudiados, ésta fue elevada, superior al 87%. Sin embargo, en la población mayor de cuarenta años, la prevalencia fue superior al 97% (Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) 2013).

Dicha enfermedad es multifactorial, pues involucra tanto a elementos de riesgo como a protectores. La manifestación clínica de la CD es la lesión cariogénica; sin embargo, la severidad de la enfermedad y de la lesión individual en sí, es resultado de procesos complejos: personales, biológicos, conductuales y ambientales. Algunos de estos factores son protectores ante la agresión, tal como la presencia de fluoruro en la biopelícula; sin embargo otros, conducen a la destrucción del tejido dental, como el pH bajo (Young et al., 2015).

Como es ya bien sabido, la CD es una enfermedad de tipo infecciosa y diseminante, pues existen varios factores que propician su inicio y progreso. Ejemplo de ellos son: el *Streptococcus Mutans*, que ha sido relacionado directamente como el agente o el microorganismo principal en el proceso cariogénico. Además de *S. Mutans*, otro microorganismo implicado en la CD es el *Streptococco sobrinis*.

Particularmente el *S. Mutans*, presente en la flora de cavidad oral, ha sido demostrado ser el causante específico de esta enfermedad, por su capacidad de metabolizar los carbohidratos y de fermentarlos hacia ácidos orgánicos. Estos ácidos, pueden causar un decremento del pH, lo que puede conducir al aumento en la susceptibilidad de la solubilidad del esmalte, traduciéndose en CD.

Cabe resaltar que el *S. mutans* es más prevalente que el *S. sobrinus*, pero la interacción de ambos con diversos factores y demás microorganismos está presente (Belstrom et al., 2015; Hamzah Abdulrahman Salman y Senthikumar, 2015); lo que los hace más agresivos para el paciente.

Por otro lado, la saliva contribuye en los elementos de defensa durante el proceso carioso, siendo ésta de gran importancia para su desarrollo o inhibición. Destacando que la capacidad *buffer* del pH, a través del sistema bicarbonato-fosfato y de proteínas, ha sido aceptada como uno de los principales mecanismos de defensa (Muchandi et al., 2015).

Es importante mencionar que la saliva circulante total en la cavidad oral, es una mezcla de secreciones de las glándulas salivales y del fluido crevicular gingival; pero la escasez o carencia de secreción contribuye al proceso cariogénico. Sin embargo, el constante "baño" de dientes y mucosa, funciona como solución de limpieza y lubricante. Pero el *buffer*, como reservorio de iones calcio y fosfato -que son esenciales para el proceso de remineralización, constituyendo la principal defensa inicial ante las lesiones cariosas.

Además, la saliva es un reflejo del estado de salud del organismo ya que contiene proteínas, hormonas, anticuerpos y otras moléculas que son frecuentemente medi-

das como indicadores similares a las pruebas sanguíneas para monitorear salud y enfermedad; siendo éste importante fluido corporal de fácil colección (comparado con la colecta de sangre), precisa que los individuos sanos producen alrededor de un litro y un cuarto de saliva al día a un ritmo de 0.4 mL/min en reposo y 2 mL/min en estímulo. Existen factores que influyen en la secreción salival como el ritmo circadiano, produciendo menos secreción salival durante la noche; la dieta (los alimentos blandos producen menos estimulación de la secreción salival), las hormonas, el sexo (el hombre segrega más cantidad de saliva que la mujer) y los estímulos nerviosos mediados por el sistema nervioso autónomo (Dodwad et al., 2011).

De tal manera que a menor cantidad de saliva, la calidad de vida del individuo se afecta de manera considerable al aumentar el riesgo de aparición de un mayor número de problemas orales. (Sánchez-Pérez et al., 2015).

Aún más, la capacidad antioxidante de la saliva puede constituir en un primer momento, una defensa contra enfermedades crónicas degenerativas, incluyendo a la caries dental; el desequilibrio de los radicales libres, de las especies reactivas de oxígeno (ROS en inglés) y de los componentes antioxidantes presentes en saliva, juegan un papel importante en CD, ya sea aumentando la susceptibilidad o disminuyéndola (Muchandi et al., 2015).

Así, mismo, se ha reportado que el estrés oxidativo pudiera jugar un papel importante en el inicio y desarrollo de diversas patologías orales de tipo inflamatorio, en donde también la CD está incluida. La saliva pudiera constituir la defensa de primera línea contra las agresiones de los radicales libres mediados y producidos por el estrés oxidativo (Hedge et al., 2009).

Un radical libre (RL) es una molécula que contiene uno o más electrones no apareados. En las células existen diversas vías aeróbicas que conducen a la producción de RL, las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno que pueden lesionar macromoléculas como el ADN, los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Las fuentes principales de oxidación son las enzimas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico, como la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa y la familia del Citocromo P-450.

La presencia y ubicuidad de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa) que eliminan productos secundarios de la vía univalente en las células sugieren que los aniones superóxidos y el peróxido de hidrógeno son productos secundarios importantes del metabolismo oxidativo. Los RL se forman en las células en numerosos procesos tales como el transporte de electrones a lo largo de la cadena respiratoria, la activación de los leucocitos, reacciones enzimáticas (como la catalizada por la xantina oxidasa) y en el metabolismo de xenobióticos (Dostalek et al., 2007).

Un compuesto se puede transformar en un RL de diferentes formas: ganando un electrón, perdiendo un electrón o por fusión homolítica simétrica de una unión covalente. Los RL, independientemente de las fuentes endógenas, pueden proceder también de fuentes externas. Con la dieta se ingieren muchos compuestos de naturaleza prooxidante, el humo de tabaco da lugar a RL, la contaminación ambiental, el ozono, etc. (Rahman y MacNee, 2012).

Las especies de oxígeno citotóxico pueden clasificarse en 2 tipos:

a) Los RL, como el radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ).

b) Las especies de oxígeno no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el oxígeno singulete (O<sup>\*</sup>), que resulta una especie muy tóxica, el peroxinitrito (ONOO) y el ácido hipocloroso (HCIO) (Boveris, 2005).

Los radicales inestables afectan componentes celulares causando daño sobre los lípidos, proteínas y ADN, los cuales pueden iniciar una cadena de eventos que dan como resultado lesión celular. Estos procesos reductivos son acelerados por la presencia de metales de transición como Fe<sup>++</sup> y Cu<sup>+</sup>, y además, enzimas específicas, como las monoxigenasas y ciertas oxidasas. Los RL se producen continuamente en el organismo por medio de reacciones bioquímicas de oxidación-reducción (REDOX), que tienen lugar en el metabolismo normal de las células, en la reacción inflamatoria y, en ocasiones, como respuesta a la exposición de radiaciones ionizantes, rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo de cigarrillos, hiperoxia y exceso de ejercicio e isquemia. Los RL de oxígeno causan daño oxidativo y éste se ha visto implicado en la etiología de más de cien enfermedades (Boveris, 2005; Romagnoli, 2007; Sen et al., 2010; Lobo et al., 2010; Domann, 2013; Jaganjac et al., 2013).

Es entonces que el estrés oxidativo se definido como el desbalance entre la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS), también conocidos como RL y las defensas antioxidantes. En situaciones de estrés, el equilibrio entre los factores antioxidantes y los oxidantes se altera; los últimos son los que prevalecen. Este fenómeno, planteado en 1985 por Sies como “estrés oxidativo”, genera diferentes grados de citotoxicidad que lesiona al ADN, a las proteínas, a los lípidos y a los carbohidratos (Figura 1). Si la severidad del estrés oxidativo es muy grande, todas las estructuras celulares importantes (par-

ticularmente las mitocondrias y proteínas del citoesqueleto), las macromoléculas (ADN, lípidos, enzimas) y las vías metabólicas se oxidan, se lesionan y posteriormente son bloqueadas o inhibidas, dando lugar a la muerte celular por necrosis (Betteridge, 2000; Maritim et al., 2003; Hegde et al., 2013; Mahjoub et al., 2014).

Figura 1. Representación esquemática del equilibrio/desequilibrio de sustancias pro-oxidantes y antioxidantes.

En condiciones fisiológicas, el organismo se encuentra en un estado de equilibrio oxidativo, donde existe un balance entre moléculas pro-oxidantes y los sistemas antioxidantes de defensa. Cuando este equilibrio se pierde, ya sea por incremento de los pro-oxidantes, disminución de los antioxidantes o a la combinación de ambos eventos, se produce el estrés oxidativo (Tomado de Villa-Caballero et al., 2000).



Los antioxidantes (AOx) se pueden clasificar en enzimáticos y no enzimáticos. Los no enzimáticos constituyen un grupo heterogéneo de moléculas lipofílicas e hidrofílicas que capturan RL y originan especies químicas menos nocivas para la integridad celular. El mecanismo de acción involucrado es la donación de un electrón a un RL con el fin de estabilizarlo (Zamora, 2007).

El grupo de AOx enzimáticos cataliza la transferencia de electrones desde un sustrato hacia los RL. Los sustratos o agentes reductores empleados en estas reacciones se regeneran para ser nuevamente activos y lo hacen a expensas del NADPH producido en las diferentes vías metabólicas. Frente a una situación de exposición pro-

longada de ERO, puede ocurrir una disminución en las concentraciones de NADPH necesario en otros procesos fisiológicos, a pesar de que algunos AOX enzimáticos no consumen cofactores. Dentro de estos AOX se encuentran las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa (Zamora, 2007; Poljsak et al., 2013).

La producción aumentada o acelerada de RL y de ROS conocida como estrés oxidativo en diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, se encuentra en relación con el desarrollo de diversas enfermedades (Sen et al., 2010; Lobo et al., 2010; Domann, 2013; Jaganjac et al., 2013).

Por lo expuesto anteriormente, los niveles de Aox, pudieran ser modificados en respuesta a la infección, inflamación y enfermedad. El sistema antioxidante de saliva está formado por varias enzimas y por pequeñas moléculas como ácido úrico, vitaminas E y C principalmente. La enzima peroxidasa, controla la microbiota oral, lo que conduce a la susceptibilidad de CD y enfermedad periodontal (Ahmadi-Motamayel et al., 2013).

### Discusión y conclusión

Se pretende brindar un marco referencial más amplio relacionado con la etiopatogenia de la CD, para un abordaje desde los mecanismos moleculares implicados hasta las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la cual proporcionará expandir el conocimiento e inclusive el manejo en lo que respecta a la investigación en odontología. Ya que puede ser factor impulsor de innovación para la Unidad Académica, así como para los diferentes grupos de investigación que se desarrollan en esta área específica del conocimiento, tanto a nivel local como nacional.

Es de vital importancia, correlacionar los

diferentes mecanismos que conducen al proceso carioso. Una vez identificados y relacionados tales factores involucrados en la etiopatogenia multifactorial de la enfermedad, se tendrá la posibilidad de un mejor manejo de la misma, derivándonos la pauta para una mejorada estrategia de prevención, disminuyendo el impacto mundial que representa esta enfermedad, categorizada como pandemia; reduciendo quizás los costos de operación de los tratamientos; proporcionando –al mismo tiempo– nuevas propuestas para el abordaje del tratamiento; incluyendo nuevas tendencias farmacológicas y sobretodo su efectividad. Eso por un lado, y por otro mucho más importante, se contribuye positivamente en el tratamiento y mejora de la salud del individuo.

El diagnóstico de caries dental basado en la microbiota involucrada en la enfermedad y de igual importancia la identificación de tales especies de microorganismos, han demostrado la dificultad anticipada de la variabilidad de la microbiota de la placa dental; por tal motivo, la CD es de difícil erradicación (Peterson et al., 2014).

Esta enfermedad es de las más comunes en niños; pero las personas son susceptibles a ella durante toda su vida. Es la primera causa de dolor bucal y de la pérdida dental. Sin embargo, puede ser reversible en sus etapas iniciales, pero regularmente no es tratada adecuadamente, por lo que puede progresar hasta que el órgano dentario es destruido. Es así que diversos científicos y personal de salud deben de estar familiarizados con la etiología y el proceso que conduce a CD (Selwitz et al., 2007)

En tal sentido, es importante involucrar y relacionar los diferentes mecanismos que pudieran conducir a la susceptibilidad a CD, tal es el caso de la participación de los sistemas oxidantes y antioxidantes, así como ya se ha mencionado, para un mejor

manejo de los tratamientos; pero antes que éstos, está la prevención como prioridad sanitaria; lo que conduce a un mayor control, advirtiendo además, casos de reincidencias (recidivas), ya que, con frecuencia, el tratamiento es realizado y aun así vuelve a presentarse la patología.

### Referencias bibliográficas

- Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Hendi SS, Kasraei S, Moghim-beigi A. Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jul 1;18 (4):e553-6.
- Armstrong, D. and Browne, R. (1994). Free Radicals in Diagnostic Medicine. 366: 43-58
- Belstrom D, Fiehn N-E, Nielsen CH, Klepac-Ceraj V, Paster BJ, Twetman S y Holmstrup P. 2015. Differentiation of salivary bacterial profiles of subjects with periodontitis and dental caries. *Journal of Oral Microbiology*, 7:27429.
- Betteridge J. 2000. What Is Oxidative Stress? *Metabolism*, Vol. 49, No. 2, Suppl 1: 3-8.
- Boveris A. 2005. La evolución del concepto de radicales libres en biología y medicina. *Ars Pharm*; 46 (1): 85-95.
- De Stefano A, Guilarte C. 2012. Pruebas de susceptibilidad a la caries dental y su relación con la clínica del niño. *Acta Odontológica Venezolana*. Vol. 50, No. 1.
- Dodwad R, Betigeri AV, Preeti BP. 2011. Total anti-oxidant capacity levels in saliva. *Contemporary Clinical Dentistry*, Vol. 2, Issue 1:17-20.
- Domann FE. 2013. Aberrant Free Radical Biology Is a Unifying Theme in the Etiology and Pathogenesis of Major Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 14, 8491-8495.
- Dostalek M, Brooks J, Hardy K, Milne G, Moore M, Sharma S, Morrow J, Guengerich P. 2007. In Vivo Oxidative Damage in Rats Is Associated with Barbiturate Response but Not Other Cytochrome P450 Inducers. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. *Mol. Pharmacol*. 72: 1419-1424.
- García-Jau RA, Loyola-Rodríguez JP, Belío-Reyes IA, Padilla-Suzuki BE, Patiño-Marin N, Osuna-Ramírez I, Ramírez-Álvarez M. 2014. Evaluación del impacto del tratamiento odontológico en una población escolar del noroeste de México. *Revista de Investigación Clínica*, Vol 66, Núm. 4:339-344.
- Hamzah Abdulrahman Salman y Senthikumar R. 2015. Identification and Antibiogram Profile of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* from Dental Caries Subjects. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol.5 (06), pp. 054-057.
- Hedge AM, Raj K, Padmanabhan V. 2009. Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries. *J Clin Pediatr Dent Spring*, 33(3):231-4.
- Hegde MN, Hegde ND, Ashok A, Shetty S. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva and serum in caries-free and caries-active adults: An in-vivo study. *Indian J Dent Res* 2013;24:164-7.
- Jaganjac M, Tirosh O, Cohen G, Sasson S, Zarkovic N. 2013 Reactive aldehydes- second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radical Research*, 47 (Suppl. 1): 39-48.
- Katz S, Mac Donald JL, Stookey GK. *Odontología preventiva en acción*. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1989.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on Human health. *Pharmacogn. Rev.* 4(8): 118-126.
- Mahjoub S, Ghasempour M, Gharage A, Bijani A, Masrouroudsari J. 2014. Comparison of Total Antioxidant Capacity in Saliva of Children with Severe Early Childhood Caries and Caries-Free Children. *Caries Res* 2014;48:271-275.
- Marino RV, Bomze K, Scholl TO et al. Nursing bottle caries, characteristics of children at risk. *Clin Pediatr* 1989; 28: 129-131.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. 2003. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *J Biochem Molecular Toxicology* Vol. 17, Num. 1.
- Mejía-González AM, González-Flores M y Lomeli-Buyoli G. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) 2013; Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. México, D.F., Primer

ra Edición, 2014.

Muchandi S, Walimbe H, Bijle MN, Nankar M, Chaturvedi S y Karekar P. 2015. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary pH in caries-free and severe early childhood caries children. *J Contemp Dental Prac.* 1;6(3):234-7.

O. G. Gold, H. V. Jordan, J. Van Houte: A selective medium for *Streptococcus mutans*; *Archs. Oral Biol.* 18, 1973, 1357-1364

Peterson SN, Meissner T, Su AI, Snesrud E, Ong AC, Shork NJ, Bretz WA. Functional expression of dental plaque microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* Vol. 4, Article 108, Pp. 1-13.

Poljsak B, Suput D, Milisav I. 2013. Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Vol. 2013, 1-11.

Rahman I, MacNee W. 2012. Antioxidant Pharmacological Therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 12(3): 256-265.

Re, R.; Pellegrini, N.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biol. Med.* 1999, 26, 1231-1237.

Romagnoli M. 2008. Mecanismo de producción de radicales libres en la diabetes: importancia de la xantina oxidasa e implicación del factor nuclear-KB. Tesis de doctorado. Universidad de Valencia, España.

Sánchez-Pérez L, Sáenz-Martínez L, Luengas-Aguirre I, Irigoyen Camacho E, Álvarez Castro AR, Acosta-Gio E. 2015. Análisis del flujo salival estimulado y su relación con la caries dental. Seguimiento a seis años. *Revista ADM;* 72 (1): 33-37.

Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. 2007. Dental caries. *Lancet*, Vol 369:51-59.

Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. 2010. Free Radicals, Antioxidants, Diseases and Phytomedicines: Current Status and Future Prospect. *Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* Vol. 3, Issue 1.

Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. 2010. Free Radicals, Antioxidants, Diseases and Phytomedicines: Current Status and Future Prospect. *Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* Vol. 3, Issue 1.

Snyder, 1941, *J. Dent. Res.*, 20:189. 3. Snyder, 1941, *J. Am. Dent. Assoc.*, 28:44.

Tenouvo JO. Human saliva: clinical chemistry and microbiology. Boca Raton: CRC Press; 1989.

Villa-Caballero L, Nava-Ocampo AA, Frati-Munari AC, Ponce-Monter H. 2000. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético? *Gac Méd Méx.* 136(3)

Young DA, Nový B, Zeller GG, Hale R, Hart TC, Truelove EL. 2015. The American Dental Association Caries Classification System for Clinical Practice. A report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA*, 146(2):79-86.

Zamora S. 2007. "Antioxidantes: micronutrientes en la lucha por la salud". *Rev Chil Nutr;* 34.

