

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrés oxidativo en las enfermedades bucales

Oxidative stress in the oral illnesses

José Manuel Valdés Reyes, Raúl Padrón Chacón, Yamila El Ghannam Ruisánchez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". Hospital Universitario "General Freyre de Andreade". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: toda enfermedad está basada en trastornos a nivel molecular, por lo que el profesional de la salud debe interpretar las variadas manifestaciones internas de las enfermedades producidas por alteraciones de las biomoléculas que interactúan sistémicamente, en las cuales tienen un papel importante el estrés oxidativo.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre el estrés oxidativo y las enfermedades que afectan a la cavidad bucal.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en el periodo comprendido entre septiembre de 2014 a enero de 2016. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de descriptores como *oxidative stress in oral diseases* y su contraparte en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español y publicaciones de los últimos cinco años, solo seis con mayor tiempo de publicación. Se revisaron 110 artículos, y se circunscribió el estudio a 49 que enfocaron estas temáticas de manera más integral.

Análisis e integración de los resultados: tiene el estrés oxidativo gran relación con la enfermedad periodontal, la mucositis, los estados pulpares, síndrome de Sjögren, síndrome de ardor bucal, aftas bucales y lesiones premalignas como leucoplasia y liquen plano bucal.

Conclusiones: existe relación entre el estrés oxidativo y muchas enfermedades que afectan la cavidad bucal, lo que influye en la patogenia de estas.

Palabras clave: estrés oxidativo; liquen plano; periodontitis; síndrome Sjögren; síndrome de boca ardiente; aftas bucales; lesiones premalignas; mucositis.

ABSTRACT

Introduction: the basis of disease is the occurrence of disorders at the molecular level, so the health professional should be able to understand the varied internal manifestations of a disease caused by alterations in the biomolecules that systemically interact and the important role that the oxidative stress plays in this process.

Objective: to make a literature review on the oxidative stress and the diseases affecting the oral cavity.

Methods: a literature review was made in the period of September 2014 through January 2016. MEDLINE, PubMed and SciELO databases were consulted; the subject headings were oxidative stress in oral diseases in Spanish and in English. Several articles in English and Spanish and publications of the last five years, in addition to 6 articles published prior to this period, were all included. A total of 110 articles were reviewed, but for the study, 49 were selected on account of a more comprehensive approach on these topics.

Data analysis and integration: the oxidative stress is closely related to periodontal disease, mucositis, pulpal diseases, Sjögren syndrome, burning mouth syndrome, oral aphthas and premalignant lesions such as leukoplakia and oral lichen planus.

Conclusions: there is association of the oxidative stress and many other diseases affecting the oral cavity, which has an impact on the pathogenesis of many diseases.

Keywords: oxidative stress; lichen planus; periodontal disease; Sjögren syndrome; oral ulcers; burning mouth syndrome; leukoplakia; mucositis.

INTRODUCCIÓN

Toda enfermedad está basada en trastornos a nivel molecular, por lo que el profesional de la salud debe interpretar las variadas manifestaciones internas de las enfermedades producidas por alteraciones de las biomoléculas que interactúan sistémicamente. Por tanto, es de gran importancia el conocimiento de los llamados radicales libres o metabolitos reactivos del oxígeno (MRO) en la patogenia de las enfermedades bucales.

Los MRO son moléculas del metabolismo celular que en su estructura atómica presentan un electrón impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad, extraordinaria reactividad y una enorme capacidad para combinarse inespecíficamente con lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos.¹

La ruptura del equilibrio que se establece entre sustancias antioxidantes y oxidantes a beneficio de los radicales libres es el factor llamado estrés oxidativo. De manera que es necesario saber que el exceso de oxígeno resulta potencialmente peligroso debido a la formación de sustancias reactivas del oxígeno (ROS).²⁻⁵

En las células aerobias existen diferentes vías que conducen a la formación de radicales libres derivados del oxígeno, basados en sus fuentes principales asociadas al metabolismo del ácido araquidónico, ciclooxigenasa, lipoxigenasa y el citocromo P-450. La presencia de enzimas superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasas elimina productos secundarios de la vía univalente en las células aerobias, y sugiere que los aniones superóxidos y el peróxido de hidrógeno son productos metabólicos importantes del metabolismo oxidativo, que en su conjunto producen lesión de macromoléculas como el ADN, los hidratos de carbono y las proteínas.⁶

Estas especies del oxígeno citotóxico que se producen constantemente en el organismo por medio de reacciones bioquímicas de oxidación-reducción con oxígeno (REDOX), pueden clasificarse en dos tipos: a) los radicales libres, como el superóxido y el radical hidroxilo (OH), y b) las especies del oxígeno no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el oxígeno simplete (O₁), que resulta una especie muy tóxica, el peroxinitrito (ONOO) y el ácido hipocloroso (HOLS).⁶

Se han descrito más de 100 síndromes, enfermedades y procesos degenerativos sistémicos relacionados con el estrés oxidativo a nivel de todos los sistemas.^{1,7-12}

A nivel bucal se ha descrito relación con el liquen plano, manifestaciones del síndrome de Sjögren, aftas bucales, leucoplasia y mucositis.^{13,14}

Estudios recientes han propuesto que la producción de ROS, e incluso la propia presencia de estrés oxidativo es inducido por el ejercicio físico a través del metabolismo celular con la producción de energía a nivel muscular, lo cual ejerce un papel relevante en la contracción muscular y en el dolor muscular después de una actividad física intensa. En este sentido, diferentes estudios coinciden en que la liberación de ROS ocurre principalmente cuando es alcanzado un potencial máximo (estado IV) de la membrana mitocondrial mediante la actividad física intensa.^{14,15}

*Diab*¹⁶ en un estudio en pacientes con periodontitis, concluyó que la presencia de factores oxidantes estaba presente en la saliva de más de la mitad de los estudiados.

*Rivarola*¹⁴ en su estudio de revisión de resultados de diferentes artículos publicados, plantea que el estrés oxidativo tiene una amplia relación con las enfermedades inflamatorias bucales.

Así pues, resulta imprescindible el conocimiento por parte del estomatólogo de todos los factores oxidantes que están en relación con las enfermedades bucales, para así poder actuar en su prevención y tratamiento. Por ello se realizó una recopilación actualizada sobre los criterios y conocimientos científicos acerca de la influencia del estrés oxidativo en las enfermedades de la cavidad bucal, a partir de la interrogante ¿qué relación existe entre el estrés oxidativo y las enfermedades que afectan la cavidad bucal? Por tanto, decidimos revisar la literatura con el propósito de realizar una revisión bibliográfica sobre el estrés oxidativo y las enfermedades que afectan a la cavidad bucal.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en el periodo comprendido entre septiembre de 2014 a enero de 2016. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de descriptores: *oxidative stress in oral diseases* y su contraparte en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español y publicaciones de los últimos cinco años, solo seis con mayor tiempo de publicación. Se revisaron 110 artículos que enfocaron estas temáticas de manera más integral sobre el estrés oxidativo y las enfermedades bucales. Se revisaron las revistas: Journals of Indian Society of Periodontology, Nutrition and Metabolism, Bones, American Heart Association, National Academic Science of USA, Nutrition, Clinical Oral Investigations, Oral Pathology and Medicine, British Dental Journal, Clinic Periodontology, Periodontology, Dental Research, Alzheimer's diseases, American Perinatology, Archives of Oral Biology, Toxicology *in Vitro* e International Endodontic, y las Revistas Médica Electrónica de Matanzas, Andaluza de Medicina del Deporte, Cubana de Cardiología, Cubana de Medicina General Integral, y Acta Odontológica Venezolanas. Además, se revisó un libro.

Los artículos fueron seleccionados con el propósito de conservar solo los que describieran mejor los elementos de la revisión. De esta manera el estudio se circunscribió a 49 artículos.

Para el procesamiento de la información se elaboró un cuaderno de recolección de datos, a través de Microsoft Office Excel 2013, donde se confeccionó un documento que recogió todas las revistas analizadas y la cantidad de artículos de esta temática encontrados en ellas.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Las enfermedades de la cavidad bucal son un grave problema de salud pública a nivel mundial. Las etiologías de estas enfermedades cursan con un conjunto de síntomas y signos producidos por factores propios del huésped, medio ambiente y otros elementos que expresan un proceso de tipo infeccioso.

LIQUEN PLANO BUCAL

El liquen plano bucal se trata de una enfermedad crónica que afecta la mucosa bucal, la piel y otras mucosas. Su etiología es desconocida y es de patogenia autoinmune. El liquen plano bucal presenta formas clínicas denominadas típicas y tiene otras de presentación atípicas que abarcan una atrófica y otra erosiva. Son sobre todo estas dos últimas las que se han relacionado con la evolución hacia carcinoma espinocelular. Se ha demostrado a través de un estudio con inmunofluorescencia, la presencia de 8-nitro guanina y 8-oxo-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxodG) acumuladas en el epitelio bucal que presenta inflamación, y se ha observado que la 8-nitro guanina se forma en los sitios de inflamación relacionados con carcinogénesis independientemente de la etiología, lo que puede ser producto de las lesiones del ADN.¹³⁻¹⁷

En un estudio realizado por *Ergun* y otros¹⁷ de la Universidad de Estambul en Turquía, se comparó la presencia de estrés oxidativo en la saliva de pacientes enfermos de liquen plano bucal contra pacientes saludables, y se descubrió que los pacientes con liquen plano bucal tenían una alta presencia de MRO en la saliva y secreciones del oído a diferencia de los pacientes sanos. Concluyeron que existe la presencia de ROS en las secreciones o fluidos corporales en pacientes enfermos de liquen plano bucal y que los ROS tienen una gran relación con la transformación del liquen plano bucal en cáncer.¹⁷

Otro estudio similar realizado por *Agha*¹⁸ en conjunto con investigadores de Irán en pacientes con liquen plano bucal y el carcinoma de células escamosas, concluyó con similares resultados.

Se hace notar la gran influencia y relación que tienen las especies reactivas del oxígeno en la patogenia del liquen plano bucal, pues estas sustancias son capaces de dañar el ADN celular y provocar daño irreversible en la mucosa bucal. Por lo que podemos ampliar estos conceptos a las lesiones premalignas, en general, en la inducción de la carcinogénesis; siempre teniendo en cuenta que todas estas lesiones son multifactoriales, pero lo que si no se puede negar es la presencia de los ROS en las lesiones ya instauradas.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se ha descrito en muchos artículos la relación del estrés oxidativo con la enfermedad periodontal, influenciada también por muchas enfermedades crónicas no transmisibles demostrada tanto en hombres como en animales.¹⁹⁻²⁵

El compromiso de las especies reactivas de oxígeno en la enfermedad periodontal no está claro, pero estaría modulado *in vivo* por el sistema de defensa antioxidante: el local incluye a la saliva y al fluido cervical gingival, y el sistema antioxidante periférico que se encuentra en plasma y suero. La capacidad antioxidante del fluido cervical gingival es significativamente menor en individuos con gingivitis, comparados con controles normales. Estos hallazgos sugieren que la capacidad antioxidante del fluido cervical gingival es cuantitativa como cualitativamente diferente de la saliva, plasma y suero.¹⁴

Öngöz y otros²⁶ en un estudio analizaron los pacientes enfermos antes del tratamiento periodontal, contra sanos a los diez días, al mes y a los tres meses. Encontraron la presencia de 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) en la saliva y fluido gingival de veinticuatro pacientes con periodontitis crónica. Concluyeron que el estrés oxidativo y las lesiones del ADN celular se incrementa en la presencia de bolsas periodontales en pacientes con enfermedad periodontal y que los niveles de 8-OHdG en fluido gingival disminuyen después del tratamiento periodontal. Esto indica la posibilidad de que el estrés oxidativo se desencadene producto de la inflamación y agresión de otros factores, lo cual no está claro actualmente.

Esen y otros²⁷ también evaluaron la relación entre periodontitis crónica y la artritis reumatoide con el estado oxidativo en el fluido gingival de ochenta pacientes, y llegaron a la conclusión que no presenta incidencia la artritis reumatoide con la presencia de estrés oxidativo en la periodontitis crónica, pero sí el estrés oxidativo con la enfermedad periodontal.

Es conveniente mencionar que pudiera existir una relación de complicaciones como la preclampsia en el embarazo con la presencia del estrés oxidativo, el cual debería ser estudiado en el futuro. Sustentado en la investigación realizada por *Hickman*²⁸ y otros profesores de la Universidad de Carolina del Norte en Estados Unidos, en la que concluyen que la enfermedad periodontal materna tiene asociación con el estrés oxidativo en el embarazo.

SÍNDROME DE SJÖGREN

La queratoconjuntivitis seca y xerostomía son características del síndrome de Sjögren, pero la afectación puede incluir a todas las glándulas exocrinas y acompañarse de otras afectaciones sistémicas.²⁹

En esta enfermedad se han determinado los parámetros de peroxidación lipídica a partir de los niveles de dialdehído malónico, la actividad antioxidante de la sangre y la actividad antioxidante total de la saliva. Se han examinado biopsias de glándulas salivales menores con microscopio electrónico y se ha detectado que los niveles de dialdehído malónico están aumentados en sangre y en saliva, mientras que la actividad antioxidante total esta disminuida en estos pacientes. También se ha detectado cambios destructivos en las membranas basales de las células acinares. Por esto se sugiere que las reacciones de peroxidación lipídica, como consecuencia de la insuficiencia de los sistemas enzimáticos antioxidantes, son responsables de estos cambios.¹⁴

SÍNDROME DE ARDOR BUCAL

Se trata de una afectación con presencia de dolor bucal, en ausencia de lesiones mucosas; en la varios factores locales, sistémicos y fisiológicos se han encontrado asociados, aunque su etiología no ha sido totalmente aclarada. Afecta mayormente a mujeres de edad media y se acompaña frecuentemente de alteraciones del gusto. Con respecto a esta enfermedad no se ha demostrado la patogenia exacta del estrés oxidativo, pero recientemente se han realizado experiencias terapéuticas con un captador de radicales libres, el ácido alfa lipoico. Esta droga es un potente antioxidante que actúa como coenzima mitocondrial. Se ha demostrado en estudios clínicos que es neuroprotector y que tiene efectos en la sintomatología del síndrome de ardor bucal, con beneficios remarcables y mínimos efectos adversos.^{14,30}

LEUCOPLASIA BUCAL

Se considera actualmente una lesión premaligna, asociada al desarrollo de cáncer bucal. Cambios histológicos, como displasia epitelial e infiltración por células inflamatorias se observan en las biopsias de estas lesiones. Se ha demostrado a través de un doble estudio de inmunofluorescencia la acumulación de 8-nitro guanina mutagénica, un indicador de daño nitrativo del ADN, y 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina, indicador de daño oxidativo de ADN en pacientes con leucoplasia bucal; mientras que en la mucosa normal se observó poca o ninguna reactividad. La expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) también se observó en estos pacientes. Además, se observó la proliferación del Ag nuclear p53 expresado en las células epiteliales basales.^{14,31}

Barbora Vlková y otros,³² en la Universidad de Sasinkova, Eslovaquia, realizaron un estudio en el cual encontraron alta presencia de sustancias nocivas reactivas del oxígeno en lesiones premalignas, en comparación con pacientes sanos. Concluyeron que el estrés oxidativo tiene influencia en la transformación y aparición de lesiones premalignas e incluso en la aparición del cáncer; pero se necesitan más argumentos para reafirmar lo que se desea demostrar.

MUCOSITIS

Se denomina mucositis a los efectos tóxicos inflamatorios relacionados con el tratamiento intensivo del cáncer que inciden de modo inevitable en las células normales, principalmente en la mucosa bucal, pero también localizada en toda la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal. La cavidad bucal es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica. Este riesgo se debe a muchos factores, entre ellos las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa, y el trauma a los tejidos bucales durante la función bucal normal.^{14,33}

En la patogenia de esta afección se encuentra involucrada la vía del estrés oxidativo, que puede inducir apoptosis. Se han realizado estudios a doble ciego que demuestran la eficacia de la vitamina E tópica para el tratamiento de las mucositis en pacientes que recibían quimioterapia por tumores sólidos y por leucemia; de manera que se han comprobado las diferencias significativas en los resultados terapéuticos a los cinco días de instaurada la terapia.^{13,34}

ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

La estomatitis aftosa recurrente se caracteriza por lesiones bucales de causa multifactorial no esclarecida. Aunque la causa exacta de las aftas se desconoce, el trauma local, los microorganismos, las deficiencias nutricionales, los cambios hormonales y genéticos y los factores inmunológicos han sido sugeridos en su patogenia. En estos pacientes se ha realizado determinación en suero y en saliva para determinar el nivel de peroxidación lipídica y el estado de las vitaminas antioxidantes. El grado de peroxidación lipídica, medido a través de los niveles de malondialdehído está aumentado en los sujetos con aftas y enfermedad periodontal.^{14,35,36}

INFLAMACIÓN PULPAR

La cámara pulpar es una sola cavidad que varía de acuerdo con la conformación externa de la corona; en esta se aloja la pulpa coronaria que consta de diferentes partes.³⁷

Los procesos inflamatorios están modulados por una serie de mecanismos bioquímicos moduladores de la inflamación; no quedan exentos de estudios el papel del estrés oxidativo. *Montoro* y otros³⁷ en una investigación realizada sobre el diodo luminoso infrarrojo como alternativa de tratamiento ante el estrés oxidativo inducido por los lipopolisacáridos en la inflamación de la pulpa dentaria, concluyó que es eficaz el diodo luminoso infrarrojo en la disminución de ROS en las células pulpares dentales humanas.

Resulta oportuno mencionar que estos compuestos (lipopolisacáridos) están presentes en la inflamación periodontal, con un papel importante en la producción de ateromas y, por consiguiente, enfermedades isquémicas.²⁹

Se puede valorar una alternativa de tratamiento definitiva de las enfermedades periodontales teniendo en cuenta la presencia de ROS en estas.

También se hace necesario definir la relación exacta del estrés oxidativo con otras enfermedades que afectan el sistema estomatognático, como son las alteraciones en el campo de la implantología, oseointegración, la periimplatitis y los trastornos temporomandibulares, pues en la articulación temporomandibular (ATM) se dispara la respuesta antioxidante cuando ocurre un daño.³⁸

Así pues, *Perchyonok*³⁹ plantea que se generan tensiones mecánicas durante los movimientos funcionales o parafuncional de la mandíbula como mecanismo de adaptación de la ATM y puede ser superado por la acumulación de radicales libres.

Aunque *Güven*⁴⁰ en un estudio realizado en veintiseis pacientes con degeneración interna de la ATM identificó con cifras marcadas, por medio indirecto, la presencia de óxido nítrico y glutatión peroxidasa que es el principal antioxidante de las células. Concluyó que el estrés oxidativo puede tener un papel en la patogénesis de la degeneración interna de la ATM y que en el líquido sinovial las actividades de glutatión peroxidasa y óxido nítrico se incrementan. Además, no resultó suficiente el aumento de las actividades de glutatión peroxidasa para prevenir la progresión de la degeneración interna de la ATM.

Con estos trastornos no solo se afecta la articulación sino también los músculos del sistema estomatognático,⁴¹⁻⁴⁷ aunque existen estudios con resultados muy favorables en la reducción del estrés oxidativo que se genera en la inflamación muscular mediante la aplicación de tratamientos con laser⁴⁸ y melatonin.⁴⁹

En la presente revisión se describieron todas las enfermedades bucales estudiadas en relación con el estrés oxidativo hasta la fecha. Por lo que se hace necesario profundizar en esta problemática por la complejidad del sistema estomatognático y la interacción sistémica existente. Se pudo determinar una opción de tratamiento o prevención segura y eficaz para combatir las enfermedades que están en íntima relación con las sustancias que engloban el proceso de estrés oxidativo.

CONCLUSIONES

La revisión de la literatura realizada en este estudio reflejó que existe relación entre el estrés oxidativo y muchas enfermedades que afectan la cavidad bucal, lo que influye en la patogenia de estas. Se encontró la presencia de moléculas oxidantes en la mayoría de las enfermedades estudiadas en comparación con las personas sanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Abreu J, Peña Ruiz T, Llanes Ilanes E, María Ilzarbe L. Papel de los metabolitos reactivos del oxígeno en los periodontopatías. Rev Med Electrón [Seriada en línea]. 2007 [citado 30 Dic 2014];29(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol5%202007/tema15.htm>
2. Kesarwala AH, Krishna MC, Mitchell JB. Oxidative stress in oral diseases. Oral Dis. 2016;22(1):9-18.
3. Wang J, Schipperb HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. Free Radic Biol Med. 2015;85:95-104.
4. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto RI. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. J Nutr Metab [on line]. 2012 [cited 2014 Dec 30];(9):88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499456/>
5. Tóthová L', Kamodyová N, Cervenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. Front Cell Infect Microbiol [on line]. 2015 [citado 2016 Dic 25];5(73). Available from: https://www.researchgate.net/publication/283708571_Salivary_markers_of_oxidative_stress_in_oral_diseases
6. González Gil A, González Madariaga Y, Heredia Ruiz D. Enzimas antioxidantes en la hiperglicemia e hiperlipidemia inducida por sacarosa en ratas Wistar. Rev Med Electrón [en línea]. 2013 [citado 30 Dic 2014];35(2.) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242013000200001&lng=es&nrm=iso
7. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis . Acta Odontol Scand. 2014;72(1):42-7.
8. Nibali L, Rizzo M, Li Volti G, D'Aiuto F, Giglio RV, Barbagallo I, et al. Lipid subclasses profiles and oxidative stress in aggressive periodontitis before and after treatment. J Periodont Res. 2015;50:890-6.
9. Avezova K, Abraham ZR, Aizenbuda D. Oxidative stress in the oral cavity: Sources and pathological outcomes. Respir Physiol Neurobiol. 2015;209:91-4.
10. Nam Bae O, Jie-Mei W, Seung Hoon B, Qingde W. Oxidative Stress-Mediated Thrombospondin-2 Upregulation Impairs Bone Marrow-Derived Angiogenic Cell Function in Diabetes Mellitus. J American Heart Assoc [on line]. 2013 [cited 2014 Dec 31];33(8). Available from: <http://content/33/8/1920.full>
11. Valdés Ramos E, Camps Arjona MC. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. Rev Cubana Med Gen Integr [en línea.] 2013 [citado 30 Dic 2014];29(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mqi/vol29_2_13/mqi03213.htm#f2

12. Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Kaimoto S. Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β -cell function in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* [on line]. 2013 [cited 2014 Dec 31];111(8):3116-21. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-24516131>
13. Jen Lee B, Shuo Lin J, Chin Lin Y, Ting Lin P. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Nutrition* [on line]. 2014 [cited 21 Jan 2015];(13):79. Available from: www.nutritionj.com/content/13/1/79
14. Rivarola de Gutierrez EM. Stress oxidativo en las patologías inflamatorias orales. Actualización. *Revista Médica Universitaria* [en línea]. 2008 [citado 30 Dic 2014];(4)1. Disponible en: http://revista.medicina.edu.ar/vol04_01/03/vol04_01_Art03.pdf
15. Fernández JM, Da Silva Grigoletto ME, Túñez Fiñana I. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Rev Andal Med Deporte* [en línea]. 2009 [citado 30 Dic 2014];2(1):19-34. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3233/323327657004/>
16. Diab Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig*. 2003;7(2):103-7.
17. Ergun S, Can Troşala S, Warnakulasuriya S. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2011;40:286-93.
18. Agha Hosseini F, Mirzaii Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2012;41:736-40.
19. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J* [on line]. 2014 [cited 1 Jun 2015];217(8):433-437. Available from: <http://www.nature.com/bdj/journal/v217/n8/full/sj.bdj.2014.907.html>
20. Nishikawa T, Naruse K, Kobayashi Y. Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats. *J Clin Periodontol*. 2012;39(4):342-9.
21. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on C-reactive protein, Oxidative Stress, and Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 Levels in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study. *J Periodontol*. 2012;83(1):3-10.
22. Mason MR, Preshaw FM, Nagaraja H. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *The ISME Journal* [on line] 2015 [cited 31 Dec 2014];9(1):268-272. Available from: <http://www.nature.com/ismej/journal/v9/n1/index.html#sc>
23. Iwasaki M, Manz MC, Yoshihara A. Relations of Serum Ascorbic Acid and α -tocopherol to Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2011;91(2):167-172.

24. Javed F, Thafeed AlGhamdi AS, Mikami T. Effect of Glycemic Control on Self-Perceived Oral Health, Periodontal Parameters, and Alveolar Bone Loss Among Patients With Prediabetes. *J Periodontol*. 2014;85(2):234-41.
25. Singhrao SK, Harding A, Simmons T. Oral Inflammation, Tooth Loss, Risk Factors, and Association with Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):723-37.
26. Öngöz Dede F, Otan Özden F, Avcı B. 8-Hydroxy-Deoxyguanosine Levels in Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Chronic Periodontitis after Initial Periodontal Treatment. *J Periodontol*. 2013;84(6):821-8.
27. Esen C, Arzu Alkan B, Kirnap M. The Effects of Chronic Periodontitis and Rheumatoid Arthritis on Serum and Gingival Crevicular Fluid Total Antioxidant/Oxidant Status and Oxidative Stress Index. *J Periodontol*. 2012;83(6):773-9.
28. Hickman MA, Boggess KA, Moss KL. Maternal Periodontal Disease is Associated with Oxidative Stress during Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011;28(3):247-52.
29. Padrón Chacón R, Almares Sierra C, Pérez Cárdenas JC, Castellanos Hernández O. *Temas de Medicina en Periodoncia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 261-338.
30. Luciano-Muscio R, Gésime Oviedo JM. Síndrome de Boca ardiente y saliva. *Acta Odontológica Venezolana* [seriada en Internet]. 2013 [citado 31 Dic 2014];51(2). Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/2/>
31. Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av Odontoestomatol* [seriada en Internet]. 2009 Abr [citado 25 Ene 2015];25(2):83-97. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200004&lng=es
32. Vlková B, Stanko P, Minárik G. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(12):1651-6.
33. Ivoriño-Martín C, Sarrión-Pérez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent* [on line]. 2014 [cited 2014 Dec 31];6(1):74-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935910/>
34. Wannhoff A, Böck B, Kübler AC, Bloch W, Reuther T. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in oral mucosa cells after *ex vivo* exposure to lead and benzo[a]pyrene. *J Toxicology in Vitro*. 2013;(2):915-21.
35. Vallejo Aguilar M, Sisto M, Rodríguez JC. Mercurius solubilis en el tratamiento de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *MEDISAN* [seriada en internet] 2015 [citado 26 Ene 2015];19(1). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/32>
36. Saitaa M, Kanekob J, Satoc T, Takahashid SS, Wada-Takahashid S, Kawamatae R. Novel antioxidative nanotherapeutics in a rat periodontitis model: Reactive oxygen

species scavenging by redox injectable gel suppresses alveolar bone resorption. *Biomaterials*. 2016;76:292-301.

37. Montoro LA, Turrioni APS, Basso FG, de Souza Costa CA, Hebling J. Infrared LED irradiation photobiomodulation of oxidative stress in human dental pulp cells. *Int Endod J*. 2014 [cited 2015 Jun 5];47(8):747-755. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.12211/pdf>

38. Etöz OA, Akçay H, Neşelioğlu S, Erel Ö, Alkan A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. *Clin Oral Investig*. 2012;16(6):1557-61.

39. Perchyonok VT. Temporomandibular Joint Dysfunctions and Bio-Materials: Design, Free Radical Defense and Mechanism *In Vitro*. *EC Dental Science*. 2015;(2)3:307-16.

40. Güven O, Tozoğlu S, Tekin U, Salmanoğlu B, Güneş O. Relationship Between Activity of Glutathione Peroxidase and Nitric Oxide in Synovial Fluid and the Progression of Temporomandibular Joint Internal Derangement. *J Craniofac Surg*. 2015;26(3):210-3.

41. Lightfoot AP, Nagaraju K, McArdle Anne, Cooper RG. Understanding the origin of non-immune cell-mediated weakness in the idiopathic inflammatory myopathies-potential role of ER stress pathways. *Current Opinion in Rheumatol*. 2015;27(6):580-5.

42. Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, Narang P, Colin JC, Russell KE. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):769-80.

43. Powers SK, Smuder AJ, Judge AR. Oxidative stress and disuse muscle atrophy: cause or consequence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 May;15(3):240-5.

44. Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloretac J, Ausina P, Pascual-Guardia S, Broquetasa J. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:91-108.

45. Paolini C, Quarta M, Wei-LaPierre L, Michelucci A, Nori A, Reggiani C, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage, and cores in muscle from calsequestrin-1 knockout mice. *Skeletal Muscle*. 2015;5(10):1-17.

46. Breitkreuz M, Hamdan N. A change of heart: oxidative stress in governing muscle function? *Biophys Rev*. 2015;7(3):321-41.

47. Mizusaki Iyomasa M, Silva Fernandes F, Mizusaki Iyomasa D, Lara Pereira YD, Restrepo Fernández RA, Alexandre Calzani R. Metabolic Changes in Masseter Muscle of Rats Submitted to Acute Stress Associated with Exodontia. *PLoS One* [on line]. 2015 [cited 22 Jan 2015];10(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459827/>

48. Assis L, Moretti AIS, Abrahão TB, Cury V, Souza HP, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy (808 nm) reduces inflammatory response and oxidative stress in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. *Lasers Surg Med.* 2012;44:726-35.

49. Borges LDS, Dermargos A, Junior EPDS, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E, et al. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *J Pineal Res.* 2015;58(2):166-72.

Recibido: 25 de enero de 2016.

Aprobado: 18 de agosto de 2016.