

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Facultad de Estomatología  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

### *LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL INFLAMATORIA*

*Dra. Bárbara E. García Triana,<sup>1</sup> Dr. José C. García Piñeiro<sup>2</sup> y Dr. Alberto Saldaña Bernabeu<sup>3</sup>*

**RESUMEN:** Las especies reactivas del oxígeno están implicadas en la etiopatogenia de la inflamación. Durante la activación de los leucocitos, se liberan grandes cantidades de estas especies, cuya función es la eliminación de los agentes patógenos. Si las defensas antioxidantes de los tejidos no funcionan eficientemente, son inducidas reacciones radicálicas que afectan a las biomoléculas. El ataque a los lípidos de la membrana celular provoca su peroxidación, con la consiguiente formación de nuevas especies radicálicas y metabolitos tóxicos. La presencia de un fuerte infiltrado inflamatorio en los tejidos periodontales, durante la enfermedad periodontal inflamatoria, ha sugerido la posible participación de las especies reactivas del oxígeno en la etiopatogenia de esta enfermedad. Se supone que el ataque de estas sustancias a los tejidos periodontales con deficiente defensa antioxidante, provoca la aparición de la peroxidación lipídica, que puede conducir a la lisis celular y la activación de proteasas.

Descriptores DeCS: PERIODONTITIS/etiología; PEROXIDACION DE LIPIDO; ESPECIES DE OXIGENO REACTIVO, LEUCOCITOS.

La enfermedad periodontal inflamatoria (EPI), es un proceso morboso que afecta a los tejidos que protegen y soportan al diente: ligamento alvéolo-dentario, hueso alveolar y cemento radicular.<sup>1</sup>

Los factores etiológicos pueden ser locales y generales. Los primeros, en íntimo

contacto con los tejidos periodontales, son los responsables directos del inicio y desarrollo de la EPI. Los factores generales actúan modificando la respuesta del huésped.<sup>1,2</sup>

Puesto que la presencia de infiltrado inflamatorio es una característica constante

<sup>1</sup> Profesora Asistente. Facultad de Estomatología.

<sup>2</sup> Investigador Titular. ICBP "Victoria de Girón".

<sup>3</sup> Profesor Asistente. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

de la EPI y como se conoce que estas células liberan gran cantidad de especies reactivas del oxígeno, se ha sospechado que estos metabolitos pudieran estar involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. En vista de la utilidad terapéutica que pueden tener estos conceptos, nos propusimos revisar la literatura en busca de evidencias en esa dirección.

### ***Evidencias de la participación de los productos leucocitarios en la etiopatogenia de la EPI***

La presencia de un denso infiltrado inflamatorio en la EPI (Sotres O. Monocitos y macrófagos en la enfermedad parodontal inflamatoria. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Parodontología. Ciudad de La Habana, 1985), ha conducido a la sospecha de que la relación leucocito-tejido periodontal tiene un doble aspecto. El papel de estas células en la contención de las bacterias gingivales y sus productos, debe balancearse con la destrucción hística debida a la liberación de los productos de su acción (ERO y proteasas, fundamentalmente).<sup>3</sup> De esa forma, un mecanismo básicamente defensivo, bajo la interacción de diferentes factores, puede tornarse en lesivo para los tejidos periodontales, y por lo tanto, estar involucrado en la etiopatogenia de la EPI.

#### **ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO**

Es creciente el interés en el estudio de la participación de las especies reactivas del oxígeno (ERO), en los procesos

inflamatorios.<sup>4</sup> Entre esas especies se incluyen: radical superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), oxígeno singlete ( $\cdot O_2$ ) y ácido hipocloroso (HOCL).

De ellos el más dañino es el  $\cdot OH$ , que es capaz de atacar a todas las macromoléculas de importancia biológica, lo que provoca modificaciones que alteran el funcionamiento celular.<sup>4</sup> El  $O_2^-$  y el  $H_2O_2$  pueden dar lugar a la formación de  $\cdot OH$  a través de su reacción con el hierro iónico.<sup>5</sup>

Dado el carácter aeróbico de las células y tejidos, estas especies se generan en condiciones fisiológicas y son contrarrestadas por la existencia de mecanismos protectores muy estrictos.<sup>4</sup>

Si el balance entre la formación y la eliminación de ERO se altera a favor de lo primero, estos metabolitos inducen reacciones en cadena, capaces de dañar a las moléculas de importancia biológica (carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos). En particular el ataque a los lípidos provoca su peroxidación. Esto a su vez conduce a la formación de nuevas especies radicálicas y metabolitos tóxicos, por lo que se desencadena una cascada de eventos que amplifican el daño. De esta forma, se encuentran implicados en numerosas afecciones y procesos, incluyendo la inflamación,<sup>4</sup> dentro de la cual se le atribuye un importante papel a la peroxidación lipídica de las membranas celulares.

Existen numerosas evidencias que apuntan hacia la participación de estos compuestos en la EPI. Se ha informado que en pacientes con periodontitis rápidamente progresiva, los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) están activados funcionalmente, producen elevados niveles de  $O_2^-$  y tienen una alta respuesta quemiluminiscente (QL) dependiente de luminol.<sup>6</sup> También se ha observado un aumento de la respuesta oxidativa de los PMN

periféricos en pacientes con periodontitis juvenil localizada y generalizada, así como en pacientes con periodontitis del adulto (PA). Este incremento se relacionó con el estatus clínico periodontal y fue revertido mediante la terapia.<sup>7</sup> Otro trabajo evidenció que bacterias periodontopáticas como el *Fusobacterium nucleato* y el *Bacteroides gingivalis*, son capaces de inducir una alta respuesta QL en los PMN peritoneales murinos.<sup>8</sup>

También se ha comparado la generación de O<sub>2</sub>·- por los PMN activados, en el fluido gingival crevicular (FGC) de controles y pacientes con PA.<sup>9,10</sup> La activación de PMN con forbol miristato acetato, provocó un aumento marcado en la liberación de O<sub>2</sub>·- en los pacientes con PA, mientras que la actividad antioxidante de la encía fue similar a la de los controles. Se concluyó que el efecto de los PMN en el FGC de estos pacientes, depende de las variaciones en la velocidad de formación de O<sub>2</sub>·-, con respecto a la capacidad antioxidante intrínseca del tejido gingival.<sup>10</sup>

Estudios en células epiteliales gingivales en cultivo han mostrado que los PMN pueden provocar la lisis de éstas a través de la acción de la mieloperoxidasa (MPO), una enzima leucocitaria, generadora de ERO.<sup>11</sup> Su actividad se ha visto aumentada en el FGC de sitios con gingivitis y periodontitis con respecto a los sitios sanos.<sup>12</sup>

## PROTEASAS

Los estudios en cultivo también revelaron que los PMN producen una disminución de la adherencia intercelular de las células epiteliales gingivales. Esto puede ser mediado por digestión de su matriz extracelular por proteasas neutrales de los gránulos leucocitarios, tales como la

elastasa y la catepsina G,<sup>11</sup> así como la colagenasa y la gelatinasa.<sup>13,14</sup>

En correspondencia con esto están los resultados de investigaciones que demuestran que en el fluido crevicular gingival de pacientes con PA, existen niveles aumentados de proteínas de bajo peso molecular. Esto se correlaciona con actividad proteolítica neutral aumentada en los sitios inflamados, que a su vez refleja el número de PMN en éstos. Después del tratamiento se corrigen dichos cambios.<sup>15</sup>

Muy recientemente ha adquirido gran relieve la función de las metaloproteinasas de la matriz producidas por las células residentes o los leucocitos y sus inhibidores, en la etiopatogenia de la EPI.<sup>16-18</sup> También reciben gran atención las enzimas proteolíticas producidas por las bacterias periodontopáticas.<sup>19,20</sup>

Las ERO también pudieran estar implicadas en la activación de estas proteasas. La enzima MPO de los leucocitos a través de la producción de HOCl, pudiera estar involucrada en este proceso.<sup>21</sup> Se han reportado niveles de MPO en el FGC superiores en los sitios inflamados, que los encontrados en sitios sanos.<sup>12,22</sup>

También se ha comprobado que la utilización de un sistema generador de O<sub>2</sub>·- (xantina oxidasa/hipoxantina), en presencia de hierro, es capaz de activar a la colagenasa de neutrófilo humano latente y se identifica al .OH como el agente activador final.<sup>23</sup>

Otra evidencia lo constituye el hecho de que se ha reportado que preparaciones eficaces en el tratamiento de la EPI, como doxiciclina y tetraciclina, tienen poder inhibidor de la colagenasa de neutrófilo y osteoblasto,<sup>24,25</sup> además de sus propiedades antioxidantes<sup>26</sup> y antimicrobianas.

Como puede deducirse, existe una estrecha relación entre la producción de ERO por los leucocitos y la activación de las proteasas. En conjunto, estas acciones po-

drían tener efectos profundos sobre la función e integridad del epitelio gingival.

### ***La peroxidación lipídica como posible mecanismo etiopatogénico en la EPI***

Las evidencias anteriormente expuestas conducen a considerar que en la EPI, los factores etiológicos generales que provocan la ruptura de sistemas fisiológicos de inhibición de la peroxidación lipídica, crean un bajo nivel de protección antioxidante de los tejidos periodontales. En estas condiciones, los factores locales conducen a la migración de neutrófilos hacia la gíngiva y el fluido gingival. La activación de estos leucocitos en fagocitosis, provoca la liberación de ERO, que conlleva al desencadenamiento de la peroxidación

lipídica de los tejidos blandos del periodonto y a la activación de proteasas. Esta peroxidación lipídica constituye el mecanismo que desencadena el desarrollo de cambios morfofuncionales en el periodonto y sus vasos, lo cual resulta en destrucción del colágeno y reabsorción ósea.<sup>27</sup>

Debido a numerosas evidencias que sugieren una participación de las ERO en la etiopatogenia de la EPI, se ha planteado que los factores que promueven una ruptura del sistema fisiológico antioxidante, contribuyen al desarrollo de mecanismos peroxidativos que inician la periodontitis. La principal causa de peroxidación lipídica en la EPI, parece radicar en la liberación de ERO por parte de los leucocitos en fagocitosis. Estos conceptos enfatizan la utilidad de los antioxidantes en la profilaxis y tratamiento de la EPI<sup>27</sup> y por lo tanto, justifican la búsqueda de nuevas preparaciones antioxidantes con este objetivo.

**SUMMARY:** The reactive oxygen species are involved in the pathogenesis of inflammation. Leukocyte activation released a great amount of these species the function of which is to eliminate pathogen agents. If antioxidant tissue defenses do not act properly, then radical reactions affecting biomolecules are induced. The attack on cell membrane lipids caused their peroxidation followed by the formation of new radical species and toxic metabolites. The existence of a strong inflammatory infiltrate in periodontal tissues in the course of the periodontal disease suggest the possible involvement of reactive oxygen species in the pathogenesis of this disease. It is supposed that the attack of these substances on the poorly antioxidant defended periodontal tissues makes the lipid peroxidation take place, which may lead to cellular lysis and proteases activation.

Subject headings: PERIODONTITIS/etiology; LIPID PEROXIDATION; REACTIVE OXYGEN SPECIES; LEUKOCYTES.

### ***Referencias bibliográficas***

1. Seguí O. Epidemiología de las parodontopatías. Rev Cubana Estomatol 1978;15:148-59.
2. Borges C. Estudio epidemiológico de la enfermedad parodontal. Rev Cubana Estomatol 1984;21:273-9.
3. Guarnieri C, Zuchelli G, Bernard F, Scheda M, Frezza R. Polymorphonuclear neutrophilic granulocytes and the defense and damage of periodontal tissues. Minerva Stomatol 1989;38:783-94.
4. Weiss SW. Oxygen, ischemia and inflammation. Acta Physiol Scand 1986;548:9-37.

5. Klein CB, Frenkel K, Costa M. The role of oxidative processes in metal carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 1991;4:592-604.
6. Shapira L, Borinski R, Sela MN, Soskolne A. Superoxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1991;18:44-8.
7. Yonemura T. Phagocytosis, intracellular killing and interleukin 1 production of polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* 1989;31:403-23.
8. Kato C, Suzuki M, Saito K. Chemiluminescence response and phagocytic activity of murine polymorphonuclear leukocytes to various species of oral bacteria. *Shigaku* 1989;77:76-87.
9. Guarnieri C, Zuchelli G, Bernardi F, Scheda M, Valentini AF, Calandriello M. Enhancer peroxide production with no change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radic Res Commun* 1991;15:11-6.
10. Gustafsson A, Asman B. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fc delta-receptor stimulation. *J Clin Periodontol* 1996;23:38-44.
11. Altman LC, Baker C, Fleckman P, Luchtel D, Oda D. Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res* 1992;27:70-9.
12. Cao CF, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase and periodontitis disease. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih* 1989;24:204-7,254.
13. Suomalainen K, Sorsa Y, Saxem L, Vauhkonen M, Uitto VJ. Collagenase activity in gingival crevicular fluid of patients with juvenile periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1991;6:24-9.
14. Overall CM, Sodek J, McCulloch CA, Birek P. Evidence for polymorphonuclear leukocyte collagenase and 92-KD gelatinase in gingival crevicular fluid. *Infect Immunol* 1991;59:4687-92.
15. Makela M, Soderling E, Paunio K, Talonpoika J, Hyyppa T. Protein composition of crevicular fluid before and after treatment. *Scand J Dent Res* 1991;99:413-23.
16. Kubota T, Nomura T, Takahashi T, Hara K. Expression of mRNA for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periodontitis-affected human gingival tissue. *Arch Oral Biol* 1996;41:253-62.
17. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996;3:85-96.
18. Scheller M, Zimmermann B, Bernimoulin JP, Scholz-P. Induction of metalloproteinase activity, cartilage matrix degradation and inhibition of endochondral mineralization in vitro by E. Coli lipopolysaccharide is mediated by interleukin 1 alpha. *Cytokine* 1995;7:331-7.
19. Kesavalu L, Holt SC, Ebersole JL. Trypsin-like protease activity of porphyromonas gingivalis as a potential virulence factor in a murine lesion model. *Microbiol Pathol* 1996;20:1-10.
20. Curtis MA, Aduse-Opoku J, Slaney JM, Rangarajan M, Booth V, Cridland J, Shepherd P. Characterization of an adherence and antigenic determinant of the Arg1 protease of Porphyromonas gingivalis which is present on multiple gene products. *Infect Immunol* 1996;64:2532-9.
21. Ward PA. Oxygen radicals inflammations and the tissue injury. *Free Rad Biol Med* 1988;5:403-8.
22. Over C, Yamalik N, Yavuzyilmaz E, Ersoy F, Eratalay K. Myeloperoxidase activity in peripheral blood, neutrophil crevicular fluid and whole saliva of patients with periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent* 1993;35:235-40.
23. Sorsa T, Saari H, Kontinen YT, Suomalainen K, Lindy S, Uitto VJ. Non-proteolytic activation of latent human neutrophil collagenase and its role in matrix destruction in periodontal diseases. *Int J Tissue React* 1989;11:153-9.
24. Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee HM, Leung HM, Payonk GS. Treating periodontal diseases by blocking tissue destructive enzymes. *J Am Dent Assoc* 1994;125:163-9.
25. Atilla G, Balcan M, Bicakci N, Kazandi A. The effect of non-surgical periodontal and adjunctive minocycline-HCL treatments on the activity of salivary proteases. *J Periodontol* 1996;67:1-6.
26. Firatli E, Unal T, Onan U, Sandai P. Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1994;21:680-3.
27. Voskresenskii ON, Tkachenko EK. The role of lipid peroxidation in the pathogenesis of periodontitis. *Stomatologii Mosk* 1991;4:5-10.

Recibido: 26 de enero de 1995. Aprobado: 15 de febrero de 1998.

Dra. *Bárbara E. García Triana*. Facultad de Estomatología. Salvador Allende esq. Ayestarán, CP 10300, Ciudad de La Habana, Cuba.