

Analysis of the role of vitamin C as an antioxidant agent in patients with periodontal disease

Análisis del rol de la vitamina C como agente antioxidante en pacientes con enfermedad periodontal

 Harold Christian Zebadua-Castellanos,^{1*}

 Eduardo Beltrán-Sarmiento,¹

 Marco Antonio Vargas-Hernández.¹

¹Secretaría de la Defensa Nacional, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México, México.

Autor de correspondencia: *Eduardo Beltrán Sarmiento. Dirección: Av. Primero de Mayo # 89 B Col. San Pedro de los Pinos C.P. 03800 Ciudad de México. Correo electrónico: edherzliche@hotmail.com

Citación: Zebadua-Castellanos, H.C, Beltrán-Sarmiento, E., Vargas-Hernández, M. A. *Análisis del rol de la vitamina C como agente antioxidante en pacientes con enfermedad periodontal. Rev. Sanid. Milit.* 2025;79(3)1-15.

Abstract:

Periodontal disease (PD) has been one of the most worrisome global public health milestones throughout history. This disease has traditionally been considered as a chronic inflammatory pathology of multifactorial origin, whose primary etiological factor is a highly organized biofilm of bacterial origin in an ecological niche. Periodontitis is a complex disease with multiple components, some based on genetics, some caused by epigenetic influences, and others that are modifiable because they are related to patient behaviors, medications, or environmental factors such as toxicological habits; even food or nutritional, since the mere presence of the microorganism is not enough to cause the disease per se. Periodontitis might be associated with reduced local antioxidant defense and suggested that systemic and local TAOC (Method of Assessment of Total Antioxidant Capacity) levels in ChP might reflect increased oxygen radical activity during periodontal inflammation and may be restored to subject control levels by successful non-surgical therapy. Vitamin C aids in the bactericidal activity of PMN's and monocytes/macrophages, providing enhanced nitric oxide synthesis. At present, there are no studies available on the intracellular storage of vitamin C in leukocytes of patients with periodontitis. Provided that vitamin C plays a protective role for the development and/or severity of periodontal disease as suggested in the literature, it can be hypothesized that its concentration in plasma, PMN and peripheral blood mononuclear cells.

Keywords: Periodontal Disease, Periodontitis, Antioxidants, Oxidative Stress, ROS, Vitamin C, Nutrition



Resumen

La enfermedad periodontal (EP) ha sido uno de los hitos de salud pública a nivel mundial más preocupantes a lo largo de la historia. Esta enfermedad, ha sido considerada tradicionalmente como una patología inflamatoria, crónica de origen multifactorial, que tiene como factor etiológico primario una biopelícula de origen bacteriano altamente organizada en un nicho ecológico. La periodontitis es una enfermedad compleja con múltiples componentes, algunas con base en la genética, algunas causadas por influencias epigenéticas y otras que son modificables porque se relacionan con los comportamientos del paciente, medicamentos o factores ambientales como hábitos toxicológicos; incluso alimentarios o nutricionales, puesto que la simple presencia del microorganismo no es suficiente para causar la enfermedad *per se*. La periodontitis podría estar asociada con una defensa antioxidante local reducida y sugirieron que los niveles sistémicos y locales de TAOC (método de la evaluación de la capacidad antioxidante total) en ChP podrían reflejar una mayor actividad de radicales de oxígeno durante la inflamación periodontal y pueden restaurarse a los niveles de control del sujeto mediante una terapia no quirúrgica exitosa. La vitamina C ayuda en la actividad bactericida de PMN y monocitos/macrófagos, proporcionando una síntesis mejorada de óxido nítrico. En la actualidad, no hay estudios disponibles sobre el almacenamiento intracelular de vitamina C en leucocitos de pacientes con periodontitis. Siempre que la vitamina C juegue un rol protector para el desarrollo y/o severidad de la enfermedad periodontal como se sugiere en la literatura, se puede plantear la hipótesis de que su concentración en plasma, PMN y células mononucleares de sangre periférica.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, Periodontitis, Antioxidantes, Estrés Oxidativo, ROS, Vitamina C, Nutrición

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales comprenden una amplia gama de condiciones inflamatorias que afectan las estructuras de soporte de los dientes (la encía, el hueso y el ligamento periodontal),⁽¹⁻³⁾ lo que podría provocar a la pérdida de dientes y contribuyen a la inflamación sistémica.^(4,5) La periodontitis crónica afecta predominantemente adultos, pero la periodontitis agresiva puede ocurrir ocasionalmente en niños.⁽⁶⁾ Inicio de la enfermedad periodontal y la propagación es a través de una disbiosis del micro-

biota oral comensal (placa dental),^(7,8) que luego interactúa con las defensas inmunitarias del huésped, lo que lleva a la inflamación y la enfermedad.⁽⁹⁻¹⁵⁾

Esta situación fisiopatológica persiste a través de episodios de actividad y reposo, hasta que el afectado se extrae el diente o la biopelícula microbiana se elimina terapéuticamente y la inflamación disminuye.^(16,17) La gravedad de la enfermedad periodontal depende de los factores de riesgo ambientales y del huésped, tanto modificables (por ejemplo, fumar) y no modificables (por ejemplo, susceptibilidad genética).⁽¹⁸⁻²⁰⁾ La prevención se logra con la higiene bucal diaria autorealizada y la remoción profesional de la biopelícula microbiana trimestral o semestralmente. Nuevas modalidades de tratamiento que están activamente exploradas incluyen terapia antimicrobiana, terapia de modulación del huésped, terapia con láser y tejido ingeniería para la reparación y regeneración de tejidos.^(21,22)

La periodontitis crónica se clasifica como generalizada cuando afecta >10 de los 32 dientes en la dentición humana y localizada cuando menos dientes están involucrados.⁽²³⁻²⁶⁾ Aunque la gingivitis y la periodontitis crónica son iniciadas y mantenidas por el microbiota encontrado en la biopelícula de la placa dental, ciertas condiciones genéticas, alimenticias y ambientales, además de los factores locales del huésped influyen en la tasa de la enfermedad. Actualmente se considera que las enfermedades comparten una etiopatogenia similar.⁽²⁷⁾ La periodontitis es prevalente en adultos, pero también puede ocurrir en niños y adolescentes; la cantidad de destrucción de tejido es generalmente proporcional a los niveles de placa dental, las defensas del huésped y los factores de riesgo relacionados. Una característica clave de la periodontitis crónica y agresiva es el sitio especificidad: las bolsas periodontales características y la pérdida de inserción y la pérdida ósea que la acompañan no ocurren uniformemente a lo largo de la dentición.⁽²⁸⁾

La intensidad de la respuesta inflamatoria podría representar un rasgo individual, y la susceptibilidad a la enfermedad periodontal podría también dependen de factores genéticos del huésped.^(12,29) No se ha identificado ningún factor específico como principal causa de susceptibilidad a la enfermedad periodontal. La observación de que los niveles de mediadores inflamatorios, como como IL-1, factor de necrosis tumoral y prostaglandina E2, se correlacionan con la extensión del daño periodontal y puede agravar la respuesta inflamatoria; por lo que se sugirió que individuos que producen altos niveles de estos mediadores en respuesta a la disbiosis, experimentarán una pérdida de tejido más severa.^(30,31)

En consecuencia, la definición de un caso de periodontitis depende en gran medida de qué umbrales específicos, determinan la extensión de la enfermedad (el número de dientes afectados) y enfermedad gravedad (la magnitud de la profundidad de la bolsa, la pérdida de inserción clínica y la pérdida de hueso alveolar en los dientes afectados) son usados. Debido a que no se han utilizado conjuntos de umbrales de manera consistente en estudios epidemiológicos, las estimaciones de la prevalencia de la periodontitis entre las poblaciones varían sustancialmente.⁽³²⁾

La placa dental alberga una serie de bacterias patógenas que estimulan a las células huésped a libera varias interleucinas y TNF- α . Estas citocinas proinflamatorias atraen polimorfonucleares (PMN) al sitio de infección y se encuentran con estas bacterias mediante la producción de enzimas proteolíticas y O₂ por explosión oxidativa.⁽³³⁾ El cuerpo humano ha desarrollado un sistema de defensa antioxidante que comprende antioxidantes endógenos tales como Vitamina A, C, E y betacaroteno; enzimas oxidantes como el superóxido dismutasa, catalasa, y mieloperoxidasa. Este sistema antioxidante posee funciones para desintoxicar las ROS y modificarlas para formar especies menos reactivas.⁽³⁴⁾

Es bien sabido que los radicales libres y las ROS son esenciales para muchos procesos biológicos. Los radicales libres han sido definidos como cualquier especie que contienen uno o más electrones no apareados. Son por naturaleza, altamente reactivos,⁽³⁵⁻³⁹⁾ y diversas especies son capaces de extraer electrones y provocar un afecto oxidativo en una variedad de biomoléculas vitales para las funciones de células y tejidos, que no solo incluyen radicales libres de oxígeno, sino también especies de nitrógeno y cloro.⁽⁴⁰⁾

Las especies reactivas del oxígeno se producen natural y continuamente dentro de la célula, por lo que, para prevenir su acumulación y, por lo tanto, sus efectos tóxicos, también diseñó mecanismos que inactivaran a los ROS, el sistema antioxidante.^(41,42) El sistema antioxidante de la célula comprende la participación de algunas enzimas como la catalasa, el superóxido dismutasa (SOD) y el glutatión peroxidasa (sistema antioxidante enzimático) así como de las vitaminas E, C y el ácido lipoico (sistema antioxidante no enzimático) entre otros.⁽⁴³⁾ Cuando el incremento en la producción basal de ROS es transitorio y moderado, no son tóxicos para la célula, ya que, en pocas horas puede ser detoxificado el medio, gracias a la participación de los sistemas antioxidantes.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ Sin embargo, cuando la producción basal de ROS sobrepasa la capacidad antioxidante de la célula, se desencadena la condición metabólica conocida como estrés oxidativo.^(48,49) Varios agentes o condiciones pueden causar una ola oxidativa, como la sobre exposición a radiaciones, un incremento en el suministro de oxígeno, una estimulación masiva o crónica del sistema inmune, presencia de xenobióticos o moléculas que contienen cationes metálicos.^(48,50) Esta sobre producción de ROS, causará necrosis celular, debido a la degradación irreversible de macromoléculas celulares o si el daño es en procesos vitales, esto se traduce en apoptosis.⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾

Las células del cuerpo están expuestas a oxidantes que se originan en una gran variedad de fuentes endógenas y exógenas.⁽⁵⁶⁾ Las fuentes exógenas incluyen calor, trauma, ultrasonido, luz ultravioleta, ozono, tabaquismo, gases de escape, radiación, infección, ejercicio excesivo y fármacos terapéuticos.⁽⁵⁷⁾ Las fuentes endógenas son principalmente: Subproductos de rutas metabólicas, fuga de electrones del transporte de electrones mitocondrial sistemas que forman superóxido; generación funcional por células de defensa del huésped (fagocitos) y células del tejido conectivo. Estos oxidantes ya sean radicales libres o ROS juegan un papel importante en la destrucción del tejido periodontal.⁽⁵⁸⁾

Las superficies epiteliales más involucradas en las enfermedades periodontales son los epitelios de unión y crevicular, que están bañados en un fluido derivado del plasma, llamado fluido crevicular gingival (GCF).⁽⁵⁹⁾ Aunque el epitelio crevicular es escamoso estratificado, el de unión tiene una estructura diferenciada única; que, aunque separa la biopelícula de la placa microbiana en la superficie del diente de los tejidos conectivos gingivales subyacentes, esta es relativamente permeable.^(60,61)

La respuesta inmunoinflamatoria disbiótica y la remodelación ósea son características de la periodontitis.^(62,63) La proteína O1 (FOXO1) del factor de transcripción es un regulador clave de una serie de procesos celulares, incluida la supervivencia y diferenciación celular, el estado inmunológico, la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la apoptosis.^(44,64) Aunque la evidencia acumulada indica que la actividad de FOXO1 puede ser inducida por patógenos periodontales, los roles de FOXO1 en la homeostasis periodontal y la enfermedad no han sido bien documentados.^(44,65)

Las deficiencias dietéticas existen en grados de severidad. En estados subclínicos, actualmente no es posible evaluar con precisión el deterioro de la salud resultante. Esta falta de especificidad en los criterios para el diagnóstico de los estados carenciales, especialmente de los crónicos más que de los agudos, es

la base de gran parte de la opinión confusa sobre la necesidad de la suplementación vitamínica.⁽⁶⁶⁾ Las evidencias más leves son probablemente tan comunes, tan predominantes que; por lo tanto, a menudo se las considera normales. Además, incluso la inclusión de alimentos en cantidades adecuadas de cada grupo recomendado no garantiza que en todas las dietas se obtendrán los elementos esenciales en cantidades suficientes.

El ácido ascórbico, también llamado Vitamina C, o ácido deshidroascórbico, es una vitamina hidrosoluble con acción antioxidante, que se degrada fácilmente por acción del aire (se oxida), el calor y la luz, cuya fórmula química es $C_6H_8O_6$.⁽⁶⁷⁾

Es necesaria para el crecimiento y reparación de tejidos en todas las partes del cuerpo. Es necesaria para producir colágeno, estando involucrada en la generación de piel, tendones, ligamentos y vasos sanguíneos.^(19,21) Promueve la curación de heridas y forma tejido cicatricial. Repara y mantiene el cartílago, los huesos y los dientes.^(68,69)

La vitamina C como antioxidante bloquea parte del daño causado por los radicales libres. Los radicales libres se producen por diferentes metabolismos naturales del cuerpo, y son responsables del proceso de envejecimiento. También juegan un papel importante en algunas situaciones patológicas como cáncer, enfermedades del corazón y trastornos como la artritis.

La absorción de vitamina C por vía enteral es limitada a través de un transportador activo dosis dependiente. Mientras que con un consumo moderado la absorción es de hasta un 90 %, cuando el consumo por vía oral aumenta a 1 g/día su absorción cae por debajo del 50 %. El pico plasmático alcanzable por vía oral está estrechamente regulado. Un consumo dietario estándar mantiene una concentración plasmática de alrededor de 70 micromol/L, pero la suplementación por vía oral con dosis tan altas como 3 g/día apenas logran llevarlo a un máximo de 220 micromol/L. Sin embargo, muchos de los efectos terapéuticos observados se alcanzan con niveles plasmáticos en el rango de 20–49 mmol/L (100 veces superior al máximo alcanzado por vía oral) sólo obtenibles mediante infusión intravenosa.⁽⁷⁰⁾

Los siguientes son los signos más comunes de una deficiencia: anemia, encía sangrante, disminución de la capacidad para combatir infecciones, disminución de la velocidad de cicatrización de las heridas, cabello seco con puntas partidas, Tendencia a la formación de hematomas, gingivitis, sangrado nasal, posible aumento de peso debido al metabolismo lento, piel áspera, reseca y descamativa, dolor e inflamación de las articulaciones, debilitamiento del esmalte de los dientes.

Es difícil evaluar el papel de la nutrición en la etiología y progresión de la enfermedad periodontal porque muchos otros factores además del efecto local de la placa afectan el metabolismo del tejido periodontal. Está claro que la nutrición puede afectar la respuesta del huésped a la placa bacteriana y también es evidente que puede ser necesario ingerir mayores cantidades de ciertos nutrientes (como ácido ascórbico, hierro, etc.).

La ingesta inadecuada o deficiencia de nutrientes es importante debido a la cantidad de interacciones que ocurren durante la asimilación de los alimentos y los efectos del estrés y la medicación. La salud periodontal no se puede lograr a menos que se corrija la deficiencia de nutrientes junto con las otras fases del tratamiento.^(8,71)

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población de estudio y obtención de muestras.

Se incluyeron 20 pacientes masculinos y femeninos en un rango de edad de 25-65 años que fueron diagnosticados con enfermedad periodontal de acuerdo con los criterios clínicos y radiográficos establecidos (presencia de bolsas periodontales >4mm, pérdida del nivel de inserción, sangrado, porcentaje de placa bacteriana superior a 30 % y 10 pacientes sanos, que acuden a la Clínica de Periodoncia de la Unidad de Especialidades Odontológicas. En la primera cita de valoración, se elaboró la historia clínica y se habló con los pacientes respecto al estudio que se pretendía realizar. Los pacientes que aceptaron participar en la investigación, se les dio a firmar un consentimiento válidamente informado, en el que venían plasmados el objetivo y finalidad del estudio. Posteriormente, se les toma una muestra de líquido crevicular con ayuda de una punta de papel F3 del sistema ProTaper Gold® durante 30 segundos; la que fue almacenada inmediatamente en un tubo Eppendorf® estéril que en su interior contenía 1.5ml de PBS-Tritón como solución amortiguadora y criogenizados a <80° C.

2. Visualización de proteínas:

Los tubos con la muestra obtenida de líquido crevicular fueron homogenizadas y se realizó una primera lectura para determinar la presencia de proteínas mediante un lector Thermo®. Se obtuvieron tres lecturas y un promedio final.

3. Kit de SOD de Sigma-Aldrich®:

La superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del anión superóxido (O₂⁻) en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, es una de las enzimas antioxidantes más importantes. Para determinar la actividad de SOD, se han desarrollado varios métodos directos e indirectos. Entre estos métodos, se usa comúnmente un método indirecto que usa nitroazul de tetrazolio (NBT) debido a su conveniencia y facilidad de uso. Sin embargo, existen varias desventajas en el método NBT, como la baja solubilidad en agua del colorante de formazán y la interacción con la forma reducida de xantina oxidasa.

El kit de determinación de SOD permite un ensayo de SOD muy conveniente utilizando la sal de tetrazolio altamente soluble en agua, WST-1 [2-(4-yodofenil)- 3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2Htetrazolio, monosódicosal] que produce un colorante de formazán soluble en agua tras la reducción con un anión superóxido. La tasa de reducción con O₂ está linealmente relacionada con la actividad de la xantina oxidasa (XO) y es inhibida por la SOD. Por lo tanto, la IC₅₀ (actividad de inhibición del 50 % de SOD o materiales similares a SOD) puede determinarse mediante un método colorimétrico.

Dado que la absorbancia a 440 nm es proporcional a la cantidad de anión superóxido, la actividad de SOD como actividad de inhibición se puede cuantificar midiendo la disminución en el desarrollo del color a 440 nm.

4. Preparación y obtención de las muestras:

La preparación de las mezclas de trabajo se realizó de acuerdo con las especificaciones indicadas en el instructivo del KIT de SOD de Sigma-Aldrich® y se mantuvieron en red fría a una temperatura de 2 a 8° C. Una vez preparadas las mezclas de trabajo, se obtuvieron las muestras de los pacientes para ser homogenizadas y colocadas en los pocillos de placas de Elisa en el orden que fueron recolectadas de los pacientes, antes y después del tratamiento periodontal (Imagen 1).

Imagen 1. Imagen del Kit de SOD de Sigma Aldrich® utilizado en este estudio



Posteriormente a ser colocadas las muestras, junto con la mezcla de trabajo en los pocillos de las placas de Elisa, se mantuvieron incubadas a 37°C durante un periodo de 20 minutos en un horno marca Binder ®.

Transcurrido el periodo de incubación, las placas de Elisa fueron colocadas en el lector de placas HIDEX® para obtener un resultado, el cual fue procesado por 35 min., en ciclos de 450 nm.

RESULTADOS

El análisis de los resultados de los datos de importancia clínica para determinar los niveles de SOD en las muestras recolectadas, permitió identificar las variantes en los pacientes con periodontitis crónica y pacientes sanos, los datos se integraron en las tablas 1 y 2 (Gráficos 1 y 2).

Tabla 1. Niveles de SOD iniciales y finales en el grupo de pacientes sanos

Grupo control.						
Paciente	% PDB	PS	Sangrado al Sondaje	Niveles SOD Iniciales.	Niveles SOD Finales.	Dx.
1	12 %	3mm	0 %	0.07	0.25	Salud Periodontal
2	8 %	2mm	0 %	0.05	0.09	Salud Periodontal
3	14 %	2mm	0 %	0.055	0.132	Salud Periodontal
4	11 %	1mm	0 %	0.056	0.091	Salud Periodontal

Continúa...

5	6 %	3mm	0 %	0.058	0.061	Salud Periodontal
6	15 %	3mm	0 %	0.293	0.293	Salud Periodontal
7	14 %	2mm	0 %	0.091	0.091	Salud Periodontal
8	9 %	1mm	2 %	0.106	0.106	Salud Periodontal
9	15 %	1mm	1 %	0.063	0.063	Salud Periodontal
10	17 %	1mm	0 %	0.103	0.342	Salud Periodontal

Gráfico 1. Niveles de SOD de grupo control

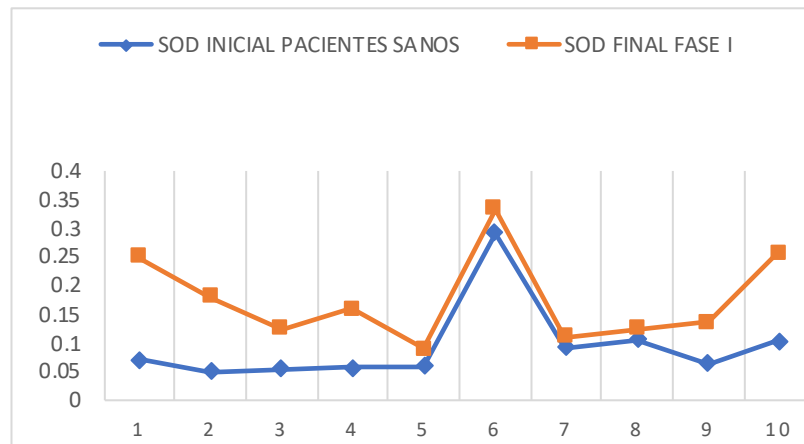


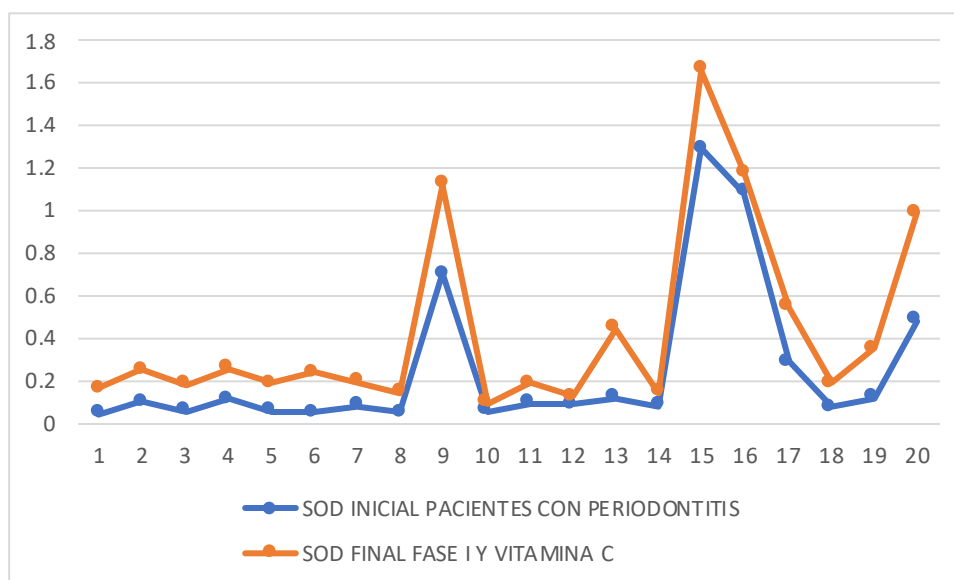
Tabla 2. Niveles de SOD iniciales y finales en el grupo de pacientes con periodontitis

Grupo de periodontitis.						
Paciente	%PDB	PS	Sangrado al Sondaje	Niveles SOD Iniciales.	Niveles SOD Finales.	Dx
11	66 %	5mm	38 %	0.048	0.182	Periodontitis
12	80 %	8mm	49 %	0.102	0.354	Periodontitis
13	49 %	6mm	27 %	0.056	0.145	Periodontitis
14	56 %	4mm	65 %	0.113	0.485	Periodontitis
15	85 %	4mm	71 %	0.057	0.125	Periodontitis
16	83 %	7mm	46 %	0.05	0.093	Periodontitis

Continúa...

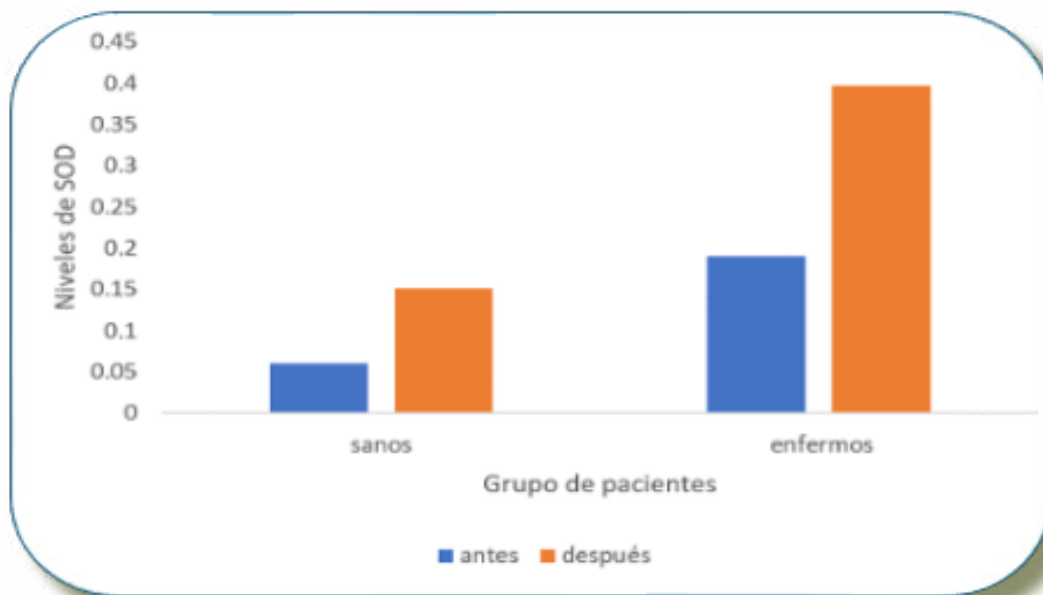
17	58 %	11mm	52 %	0.081	0.082	Periodontitis
18	49 %	7mm	68 %	0.054	1.086	Periodontitis
19	44 %	6mm	65 %	0.05	0.11	Periodontitis
20	86 %	6mm	58 %	0.701	1.172	Periodontitis
21	38 %	4mm	44 %	0.059	0.121	Periodontitis
22	40 %	5mm	50 %	0.07	0.081	Periodontitis
23	58 %	7mm	52 %	1.293	1.358	Periodontitis
24	62 %	5mm	38 %	0.048	0.288	Periodontitis
25	39 %	8mm	41 %	0.08	0.118	Periodontitis
26	75 %	9mm	35 %	0.546	0.865	Periodontitis
27	42 %	5mm	47 %	0.03	0.466	Periodontitis
28	67 %	4mm	69 %	0.159	0.284	Periodontitis
29	52 %	4mm	53 %	0.045	0.052	Periodontitis
30	65 %	6mm	41 %	0.189	0.367	Periodontitis

Gráfico 2. Niveles de SOD de grupo con periodontitis



Los datos obtenidos de la prueba llevada a cabo con los pacientes se analizaron mediante una prueba de T para muestras apareadas de una cola, donde se determinó que sí hay una diferencia altamente significativa en el incremento de los valores de SOD (valor $P < 0.01$) tanto en pacientes sanos (niveles iniciales promedio de SOD de 0.0605 ± 0.0159 a niveles finales promedio de SOD 0.1519 ± 0.1030) como en enfermos (niveles iniciales promedio de SOD de 0.1915 ± 0.3124 a niveles finales promedio de SOD 0.3917 ± 0.4031). En el gráfico 3 se podrá observar la comparación de los niveles promedio de SOD antes y después del tratamiento con vitamina C de los pacientes sanos y enfermos con periodontitis.

Gráfico 3. Comparación de los niveles promedio de SOD antes y después del tratamiento con vitamina C en pacientes sanos y con periodontitis



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el estudio de los 30 pacientes, de los cuales fueron 20 diagnosticados con periodontitis crónica y 10 fueron clasificados como pacientes sanos; se encontraron diferencias estadísticamente significativas tomando como relación el tratamiento periodontal adicionando la vitamina C como complemento y no difieren mucho de estudios similares realizados por otros autores.^(68,72)

Los tejidos periodontales representan un área perfecta para estudiar los mecanismos de lesión mediada por ROS y las defensas de los antioxidantes que se producen como respuesta a las infecciones microbianas.^(73,74) El estrés oxidativo se ha considerado una característica importante de la periodontitis,⁽³⁸⁾

Por lo tanto, existe la necesidad de explorar la posibilidad de utilizar nuevas estrategias terapéuticas. Los ensayos de TAOC tienen la ventaja de analizar la eficacia combinada de las especies antioxidantes contribuyentes, que puede ser mayor que la suma de los efectos del antioxidante de manera individual. Estos ensayos también explican la influencia de los antioxidantes que aún no se han descubierto o son difíciles de evaluar.

CONCLUSIONES

Los resultados mostraron aumento en los niveles de SOD en los pacientes tratados con este protocolo adicionando vitamina C vía oral, como complemento a la terapia causal de Fase I, tanto en pacientes sanos como en pacientes que fueron diagnosticados con periodontitis crónica.

AGRADECIMIENTOS

En especial se agradece la colaboración y apoyo del Myr. M. C. Iván Ignacio Mejía jefe de Laboratorio de Medicina Traslacional de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad quién facilitó los medios necesarios para la realizar este estudio; tanto en Instalaciones como material.

REFERENCIAS

1. **Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, Dagdag A, Merchant AT, Postolache TT.** Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines*. 2018;29(1): 124–163. <https://doi.org/10.1515/pteridines-2018-0013>.
2. **Socransky SS, Haffajee AD.** Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000. 2005;38: 135–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>.
3. **Belibasakis GN, Belstrøm D, Eick S, Gursoy UK, Johansson A, Könönen E.** Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontology* 2000. 2023; <https://doi.org/10.1111/prd.12473>.
4. **Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL, Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL.** Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Revista odontológica mexicana*. 2019;23(3): 159–172. <https://doi.org/10.22201/fo.1870199xp.2019.23.3.75626>.
5. **Matos MG, Israel A, Billet E, Garrido MDR.** Citocinas pro-inflamatorias en la enfermedad periodontal experimental: Efecto del valsartán. *Revista de la Facultad de Farmacia*. 2016;79(1 y 2): 17–27.
6. **Ndjidda Bakari W, Thiam D, Mbow NL, Samb A, Guirassy ML, Diallo AM, et al.** New classification of periodontal diseases (NCPD): an application in a sub-Saharan country. *BDJ open*. 2021;7(1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00071-8>.
7. **Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al.** Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
8. **Al Kawas S, Al-Marzooq F, Rahman B, Shearston JA, Saad H, Benzina D, et al.** The impact of smoking different tobacco types on the subgingival microbiome and periodontal health: a pilot study. *Scientific Reports*. 2021;11(1): 1113. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80937-3>.
9. **Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL.** Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11: 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>.
10. **Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y.** The Role of Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10: 585917. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585917>.
11. **Zhao BL, Yu FY, Zhao ZN, Zhao R, Wang QQ, Yang JQ, et al.** Periodontal disease increases the severity of chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1): 220. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03025-6>.

12. **Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, et al.** Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of applied oral science: revista FOB*. 2015;23(3): 329–355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>.
13. **Tada A, Miura H.** The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(14): 2472. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142472>.
14. **Puletic M, Popovic B, Jankovic S, Brajovic G.** Detection rates of periodontal bacteria and herpesviruses in different forms of periodontal disease. *Microbiology and Immunology*. 2020;64(12): 815–824. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12857>.
15. **Avula H, Chakravarthy Y.** Models of periodontal disease pathogenesis: A journey through time. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2022;26(3): 204–212. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_294_21.
16. **Kanmaz M, Kanmaz B, Buduneli N.** Periodontal treatment outcomes in smokers: A narrative review. *Tobacco Induced Diseases*. 2021;19: 77. <https://doi.org/10.18332/tid/142106>.
17. **Gheisary Z, Mahmood R, Harri shivanantham A, Liu J, Lieffers JRL, Papagerakis P, et al.** The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(5): 1036. <https://doi.org/10.3390/nu14051036>.
18. **Graves D.** Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8 Suppl): 1585–1591. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080183>.
19. **Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM.** Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Australian Dental Journal*. 2014;59 Suppl 1: 117–130. <https://doi.org/10.1111/adj.12100>.
20. **Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ.** Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontology 2000*. 2020;83(1): 213–233. <https://doi.org/10.1111/prd.12329>.
21. **Woo HN, Cho YJ, Tarafder S, Lee CH.** The recent advances in scaffolds for integrated periodontal regeneration. *Bioactive Materials*. 2021;6(10): 3328–3342. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.012>.
22. **Kinane D.** Causas y patogenia de la enfermedad periodontal. *Periodontol*. 2000;2009(1): 25.
23. **Spiropoulou A, Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulos K, Tsalikis L.** Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace*. 2019;89(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1018>.
24. **Lei Y, Li S, He M, Ao Z, Wang J, Wu Q, et al.** Oral Pathogenic Bacteria and the Oral–Gut–Liver Axis: A New Understanding of Chronic Liver Diseases. *Diagnostics*. 2023;13(21): 3324. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213324>.
25. **Arce Paniagua M, Ulloa Carmona M, Pozo Hernández P, Bravo Bown J.** Detección de *Porphyromonas gingivalis* en Pacientes Adultos con Periodontitis Crónica. *International journal of odontostomatology*. 2017;11(1): 13–18. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2017000100002>.
26. **Koregol AC, Kalburgi NB, Pattanashetty P, Warad S, Shirigeri NS, Hunasikatti VC.** Effect of smokeless tobacco use on salivary glutathione levels among chronic periodontitis patients before and after non-surgical periodontal therapy. *Tobacco Prevention & Cessation*. 2020;6: 15. <https://doi.org/10.18332/tpc/115062>.
27. **Jiang L, Rong J, Wang Y, Hu F, Bao C, Li X, et al.** The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2): 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.04.011>.
28. **Zhang J, Li W, Lu H, Lu R, Zhan Y, Meng H.** Interactions of periodontal pathogens with platelets in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2022;49(9): 922–931. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13683>.
29. **Herbert BA, Novince CM, Kirkwood KL.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Molecular Oral Microbiology*. 2016;31(3): 207–227. <https://doi.org/10.1111/omi.12119>.

30. **Graves DT, Cochran D.** The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*. 2003;74(3): 391–401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>.
31. **Waldron C, Nunn J, Phadraig CMG, Comiskey C, Guerin S, van Harten MT, et al.** Oral hygiene interventions for people with intellectual disabilities. *Cochrane database of systematic reviews*. 2019;(5). <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012628.pub2/abstract>
32. **American Dental Association.** What is gum disease? *The Journal of the American Dental Association*. 2011;142(1): 111. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0036>.
33. **Silveira DSC, Veronez LC, Lopes-Júnior LC, Anatriello E, Brunaldi MO, Pereira-da-Silva G.** *Lactobacillus bulgaricus* inhibits colitis-associated cancer via a negative regulation of intestinal inflammation in azoxymethane/dextran sodium sulfate model. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(43): 6782–6794. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i43.6782>.
34. **Britos MR, Sin CS, Ortega SM, Vasek OM.** Diseño y estandarización de la técnica de PCR para *porphyromona gingivalis*. 2017; <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/64542>
35. **Halliwell B.** Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*. 2012;70(5): 257–265. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>.
36. **Tejada S, Sureda A, Roca C, Gamundí A, Esteban S.** Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine. *Brain Research Bulletin*. 2007;71(4): 372–375. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.10.005>.
37. **Peker E, Oktar S, Ari M, Kozan R, Doğan M, Çağan E, et al.** Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Research*. 2009;1297: 194–197. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.048>.
38. **Vo TTT, Chu PM, Tuan VP, Te JSL, Lee IT.** The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(12): 1211. <https://doi.org/10.3390/antiox9121211>.
39. **Menon B, Ramalingam K, Kumar RV.** Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17(4): 398–404. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144008>.
40. **Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al.** Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22): 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>.
41. **Ahmed N, Aljuhani N, Al-Hujaili HS, Al-Hujaili MA, Elkablawy MA, Noah MM, et al.** Agmatine protects against sodium valproate-induced hepatic injury in mice via modulation of nuclear factor-κB/inducible nitric oxide synthetase pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2018;32(12): e22227. <https://doi.org/10.1002/jbt.22227>.
42. **Krueger E, Brown AC.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: From mechanism to targeted anti-toxin therapeutics. *Molecular Oral Microbiology*. 2020;35(3): 85–105. <https://doi.org/10.1111/omi.12284>.
43. **Enzo Biochem Inc.** SOD activity kit. Enzo. <https://www.enzo.com/product/sod-activity-kit/> [Accessed 1st July 2025].
44. **Yang X, Wang J, Hong H, Feng X, Zhang X, Song J.** The association between diets and periodontitis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1398101>.
45. **Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S.** Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Research*. 2000;40(1): 33–39. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(00\)00096-6](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00096-6).
46. **Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F.** Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of

- sodium valproate and carbamazepine therapy. *Epilepsy Research*. 2002;48(1-2): 71-75. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(01\)00322-9](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00322-9).
47. **Landis G, Shen J, Tower J.** Gene expression changes in response to aging compared to heat stress, oxidative stress and ionizing radiation in *Drosophila melanogaster*. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(11): 768-789. <https://doi.org/10.18632/aging.100499>.
48. **Alzoubi KH, Hasan ZA, Khabour OF, Mayyas FA, Al Yacoub ON, Banihani SA, et al.** The effect of high-fat diet on seizure threshold in rats: Role of oxidative stress. *Physiology & Behavior*. 2018;196: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.08.011>.
49. **Wesbuer S, Lanvers-Kaminsky C, Duran-Seuberth I, Bölling T, Schäfer KL, Braun Y, et al.** Association of telomerase activity with radio- and chemosensitivity of neuroblastomas. *Radiation Oncology (London, England)*. 2010;5: 66. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-66>.
50. **Hussein AM, Eldosoky M, El-Shafey M, El-Mesery M, Ali AN, Abbas KM, et al.** Effects of metformin on apoptosis and α -synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;97(1): 37-46. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0266>.
51. **Ali AE, Mahdy HM, Elsherbiny DM, Azab SS.** Rifampicin ameliorates lithium-pilocarpine-induced seizures, consequent hippocampal damage and memory deficit in rats: Impact on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Biochemical Pharmacology*. 2018;156: 431-443. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.09.004>.
52. **Nader MA, Ateyya H, El-Shafey M, El-Sherbeeney NA.** Sitagliptin enhances the neuroprotective effect of pregabalin against pentylenetetrazole-induced acute epileptogenesis in mice: Implication of oxidative, inflammatory, apoptotic and autophagy pathways. *Neurochemistry International*. 2018;115: 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.006>.
53. **Dutra MRH, Feliciano R dos S, Jacinto KR, Gouveia TLF, Brigidio E, Serra AJ, et al.** Protective Role of UCP2 in Oxidative Stress and Apoptosis during the Silent Phase of an Experimental Model of Epilepsy Induced by Pilocarpine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018: 6736721. <https://doi.org/10.1155/2018/6736721>.
54. **Naziroğlu M, Taner AN, Balbay E, Çiğ B.** Inhibitions of anandamide transport and FAAH synthesis decrease apoptosis and oxidative stress through inhibition of TRPV1 channel in an in vitro seizure model. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019;453(1-2): 143-155. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3439-0>.
55. **Tartaglione AM, Cipriani C, Chiarotti F, Perrone B, Balestrieri E, Matteucci C, et al.** Early Behavioral Alterations and Increased Expression of Endogenous Retroviruses Are Inherited Across Generations in Mice Prenatally Exposed to Valproic Acid. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(5): 3736-3750. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1328-x>.
56. **Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI, Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI.** Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica (Internet)*. 2018;59(3): 163-172. <https://doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>.
57. **Chapple ILC, Matthews JB.** The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*. 2007;43: 160-232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>.
58. **Taylor JJ, Preshaw PM.** Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology 2000*. 2016;70(1): 7-10. <https://doi.org/10.1111/prd.12118>.
59. **Van Holm W, Verspecht T, Carvalho R, Bernaerts K, Boon N, Zayed N, et al.** Glycerol strengthens probiotic effect of *Limosilactobacillus reuteri* in oral biofilms: A synergistic synbiotic approach. *Molecular Oral Microbiology*. 2022;37(6): 266-275. <https://doi.org/10.1111/omi.12386>.
60. **Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T.** Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*. 2016;70(1): 53-64. <https://doi.org/10.1111/prd.12107>.
61. **Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al.** Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42 Suppl 16: S71-76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>.

62. **Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al.** Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(3): 268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>.
63. **Toraman A, Arabaci T, Aytekin Z, Albayrak M, Bayir Y.** Effects of vitamin C local application on ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *Journal of Applied Oral Science*. 28: e20200444. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0444>.
64. **Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S.** Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia*. 2015;56(7): e95-98. <https://doi.org/10.1111/epi.13038>.
65. **Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE.** Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *The Journal of Nutrition*. 2015;145(11): 2512–2519. <https://doi.org/10.3945/jn.115.211524>.
66. **Fageeh HN, Fageeh HI, Prabhu A, Bhandi S, Khan S, Patil S.** Efficacy of vitamin C supplementation as an adjunct in the non-surgical management of periodontitis: a systematic review. *Systematic Reviews*. 2021;10(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01554-9>.
67. **Rahimdel A, Dehghan A, Moghadam MA, Ardekani AM.** Relationship between Bone Density and Biochemical Markers of Bone among Two Groups Taking Carbamazepine and Sodium Valproate for Epilepsy in Comparison with Healthy Individuals in Yazd. *Electronic Physician*. 2016;8(11): 3257–3265. <https://doi.org/10.19082/3257>.
68. **El-Haggar SM, Mostafa TM, Allah HMS, Akef GH.** Levetiracetam and lamotrigine effects as mono- and polytherapy on bone mineral density in epileptic patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2018;76(7): 452–458. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180068>.
69. **Buzatu R, Luca MM, Bumbu BA.** Does Vitamin C Supplementation Provide a Protective Effect in Periodontal Health? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(16): 8598. <https://doi.org/10.3390/ijms25168598>.
70. **Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al.** Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89 Suppl 1: S74–S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>.
71. **Das A, Sarwar MdS, Hossain MdS, Karmakar P, Islam MS, Hussain ME, et al.** Elevated Serum Lipid Peroxidation and Reduced Vitamin C and Trace Element Concentrations Are Correlated With Epilepsy. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2019;50(1): 63–72. <https://doi.org/10.1177/1550059418772755>.
72. **Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, et al.** The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature*. 2023;614(7946): 125–135. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1>.
73. **Martínez M, Postolache TT, García-Bueno B, Leza JC, Figuero E, Lowry CA, et al.** The Role of the Oral Microbiota Related to Periodontal Diseases in Anxiety, Mood and Trauma- and Stress-Related Disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12: 814177. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.814177>.
74. **Jones DP.** Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(9–10): 1865–1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>.