



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza



“Efecto del resveratrol sobre los marcadores de inflamación en adultos con enfermedades crónico no transmisibles. Una revisión sistemática y metaanálisis”

TESIS

Que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta

Gerardo Tonatiuh Esquivel Ramírez

Directora:

Dra. Mirna Ruiz Ramos

Asesora

Dra. Raquel Retana Ugalde

Asesora

M en C. Beatriz Isabel García Martínez

Ciudad de México, Noviembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Por el apoyo recibido para la realización de este trabajo a:

**La Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), UNAM,
Proyecto PAPIME PE203421, por la beca recibida para la realización de la
tesis de licenciatura.**

**La Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES
Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.**

La Unidad de Investigación en Gerontología.

Dra. Mirna Ruiz Ramos, por la dirección de este trabajo.

Las asesoras del trabajo:

Dra. Raquel Retana Ugalde

M. en C. Beatriz Isabel García Martínez

Los sinodales:

QFB. Ixel Venecia González Herrera

Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

DEDICATORIA

Para mis padres, por todo el esfuerzo que han dado para ayudarme a concluir con una carrera universitaria, por inculcar en mi la ciencia y la curiosidad que me han motivado a seguir este camino.

INDICE

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

ABREVIATURAS

I. RESUMEN.....	1
II. ABSTRACT	2
III. INTRODUCCIÓN	3
IV. MARCO TEÓRICO.....	5
IV.1 REVISIONES SISTEMATICAS Y METAANALISIS	5
IV.1.1 Pregunta de investigación	6
IV.1.2 Búsqueda sistematizada.....	7
IV.1.3 Elección de estudios	8
IV.1.4 Extracción de datos	9
IV.1.5 Evaluación de sesgos	10
IV.1.6 Metaanálisis	13
IV.1.7 Sesgo de publicación.....	14
IV.2 ENVEJECIMIENTO Y VEJEZ.....	16
IV.2.1 Envejecimiento	16
IV.2.2 Vejez	16
IV.2.3 Esperanza de vida y transición demográfica.....	17
IV.2.4 Problemáticas relacionadas	21
IV.3 ENFERMEDADES CRÓNICO NO TRANSMICIBLES	21
IV.3.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	22
IV.3.2 Síndrome metabólico	23
IV.3.3 Obesidad.....	24
IV.4 INFLAMACION	25
IV.4.1 Inflamación crónica.....	28
IV.4.2 PCR.....	29
IV.4.3 Citocinas	29
IV.4.4 IL 6.....	30
IV.4.5 IL1	30
IV.4.6 TNF α	30
IV.5 RESVERATROL.....	31

IV.5.1 Absorción y metabolismo	32
IV.5.2 Usos del resveratrol	33
IV.6 MECANISMOS	34
IV.6.1 Vía del NF- κ B	34
IV.6.2 Vía de la Wnt/ β -catenina	34
IV.6.3 Vía de MAPK	35
IV.7 REVISIONES SISTEMATICAS SOBRE EL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL RESVERATROL	36
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
VI. OBJETIVO	41
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
VII.1 Diseño de estudio	42
VII.2 Estrategia de Búsqueda	42
VII.3 Selección de Estudios	42
VII.3.1 Criterios de inclusión	42
VII.3.2 Criterios de exclusión	43
VII.4 Datos recuperados de los estudios seleccionados.....	43
VII.5 Evaluación del Riesgo de Sesgo y Calidad de los Estudios.....	43
VII.6 Análisis de los estudios	44
VIII. RESULTADOS.....	44
VIII.1 Estrategia de búsqueda.....	44
VIII.2 Características de los estudios.....	46
VIII.3 Evaluación de riesgo de sesgo	53
VIII.4 Metaanálisis.....	57
VIII.4.1 Evaluación de la PCR	61
VIII.4.2 Evaluación de IL 6	61
IX. DISCUSIÓN	66
IX.1 Efecto del resveratrol sobre los niveles de PCR	66
IX.2 Efecto del resveratrol sobre los niveles de TNF α	68
IX.3 Efecto del resveratrol sobre los niveles de IL 6.....	69
IX.4 Efecto del resveratrol sobre los niveles de IL1B	69
IX.5 Efecto del resveratrol en el proceso inflamatorio.....	70
IX.6 Fortalezas y limitaciones.....	73
X. CONCLUSIÓN	74

XI. PERSPECTIVAS.....	74
XII. REFERENCIAS.....	75
XIII. ANEXOS	81
XIII.1 Lista de verificación PRISMA 2009	81

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Figura IV.1. Resumen de riesgo de sesgo.....	11
Figura IV.2. Grafica de riesgo de sesgo.....	12
Figura IV.3. forest plot	13
Figura IV.4. Diagrama de embudo o funet plot.....	15
Figura IV.5. Estimación total de personas mayores de 60 años	18
Figura IV.6. Porcentaje que representaban las personas mayores de 60 años	19
Figura IV.7. Comparación entre la estimación del total de la población con la de personas mayores de 60 años	20
Figura IV.8. Etapas del proceso de inflamación.....	26
Figura IV.9. Proceso de inflamación.	27
Figura IV.10. Inflamación crónica.....	28
Figura IV.11. Estructura química del Resveratrol	32
Figura IV.12. Intervención del resveratrol en el proceso de inflamación.	35
Cuadro IV.1. Revisiones sistemáticas sobre el efecto antiinflamatorio del resveratrol	37
Cuadro V.1. Pregunta pico.....	41
Cuadro VIII.1. Estrategias de búsqueda	45
<i>Figura VIII.1. Diagrama de PRISMA</i>	48
Cuadro VIII.2. Artículos de texto completo excluidos.....	49
Cuadro VIII.3. Características de los estudios clínicos	50
Figura VIII.2. Grafica de riesgo de sesgo.....	55
Figura VIII.3. Resumen de riesgo de sesgo	56
Cuadro VIII.4. Datos cuantitativos.....	58
Cuadro VIII.5. Artículos excluidos del metaanálisis	60
Figura VIII.4. Forest plot efecto del resveratrol en niveles de PCR sanguíneos....	63
Figura VIII.5. Forest plot efecto del resveratrol en niveles de IL 6 sanguíneo	64
Figura VIII.6. Esquema de resultados	65
Cuadro XIII.1. Lista de verificación PRISMA 2009.....	81

ABREVIATURAS

- **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcomes (Desenlace o resultado).
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **TNF α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **IL 6:** interleucina 6
- **IL 1B:** interleucina 1 betta
- **UNAM:** Universidad Nacional Autónoma de México
- **DMT2:** diabetes mellitus tipo 2
- **SM:** síndrome metabólico
- **ECNT:** enfermedades crónico no transmisibles
- **DOI:** Digital Object Identifier
- **RevMan:** Review manager
- **INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- **ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- **HDL:** lipoproteína de alta densidad
- **NCEP-ATPIII:** Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol de Estados Unidos
- **MG:** masa grasa
- **IMC:** índice de masa corporal
- **PAMP:** patrones moleculares asociado a patógeno
- **DAMP:** patrones moleculares asociados a daño
- **PRR:** receptores de reconocimiento de patrones
- **mg:** miligramos
- **dL:** decilitros
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidad
- **NF- κ B:** Factor de Nuclear kappa beta
- **MAPK:** proteínas quinasas activadas por mitógeno

- **COX:** ciclooxigenasa
- **AMPK:** quinasa activada por AMP
- **ERK:** quinasa regulada por señales extracelulares
- **JNK:** quinasas terminales c-JunNH2
- **ERO:** especies reactivas del oxígeno
- **PRISMA:** preferred reporting items for systematic review and meta-analyses
- **ECA:** estudios clínicos aleatorizados
- **RoB2:** version 2 of the Cochrane risk of bias tool for randomized trials
- **IC:** índice de confianza
- **DM:** diferencia de medias

I. RESUMEN

Antecedentes. Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se han relacionado con la presencia de inflamación crónica (IC) lo que se explica por los daños generados por éstas. En este sentido, además de los medicamentos antiinflamatorios alopáticos se han propuesto tratamientos complementarios para controlar la IC, uno de los más utilizados en el ámbito gerontológico es el resveratrol, sin embargo los resultados sobre el efecto antiinflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico u obesidad son escasos, de ahí la importancia de llevar a cabo una revisión sistemática y metaanálisis, para disponer evidencias científicas que justifiquen su aplicación clínica.

Objetivo. Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto antiinflamatorio del resveratrol en adultos con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico u obesidad, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

Método. Se llevó a cabo una revisión sistemática acorde con la metodología de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*). Por tal motivo, se elaboró la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el efecto de la administración oral del resveratrol sobre los marcadores de inflamación en adultos con enfermedades crónicas no transmisibles? siguiendo el acrónimo PICO: (i) Población, adultos de 45 años y más con DM2, SM u obesidad; (ii) Intervención, consumo de resveratrol; (iii) Comparador, consumo de placebo; (iv) Outcome (resultado), efecto sobre los marcadores de inflamación (PCR, IL 1; IL6, TNF α). Para tal efecto, se realizó una búsqueda hasta el 19 de octubre de 2021 en las plataformas de documentos científicos *PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, biblioteca Cochrane, LILACS, SciELO, y TESIUNAM*. La estrategia de búsqueda fue: *Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome")*. Se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasi- experimentales en los que se comparó el efecto del resveratrol vs placebo en pacientes de 45 años y más con ECNT. Para el análisis cuantitativo se realizó un metaanálisis respecto al efecto por marcador de inflamación utilizando el software RevMan V5.4.1. de la colaboración Cochrane.

Resultados. Fueron identificados 165 artículos y 37 tesis con la búsqueda sistematizada, de estas publicaciones se seleccionaron 123 estudios, de los cuales 8 cumplieron los criterios de elegibilidad, para la revisión sistemática y 5 para el metaanálisis. El efecto del resveratrol con respecto a la PCR fue analizado con un total de 261 sujetos, de los cuales 132 recibieron tratamiento con resveratrol y 129 placebo, no se observó diferencia entre ambos tratamientos 0.01 mg/L [IC_{95%} -0.44 - 0.47, p=0.95] la heterogeneidad es de $I^2 = 0\%$ (p=0.52). El efecto del resveratrol con respecto a la IL 6 fue analizado con un total de 135 sujetos, de los cuales 67 recibieron tratamiento con resveratrol y 68 con placebo, no se observó diferencia entre ambos tratamientos 0.37 mg/L [IC_{95%} -0.38 - 1.12, p=0.33] la heterogeneidad es de $I^2 = 53\%$ (p=0.12). No fue posible realizar metaanálisis para evaluar el efecto del resveratrol con respecto a la IL 1B y el FNT α por falta de datos, sin embargo, el análisis de los estudios no mostro indicios de efecto positivo en estos marcadores.

Conclusión. Los resultados obtenidos en la presente revisión nos sugieren, que el uso de resveratrol no es efectivo para aminorar la inflamación crónica de bajo grado, causada por las enfermedades crónicas no transmisibles de origen metabólico, como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico o la obesidad.

Palabras clave. Resveratrol, inflamación, ECNT, envejecimiento, revisión sistemática.

II. ABSTRACT

Background. Chronic non-communicable diseases (CNCD) have been related to the presence of chronic inflammation (CI), which is explained by the damage generated by them. In this sense, in addition to allopathic anti-inflammatory drugs, complementary treatments have been proposed to control HF, one of the most used in the gerontological field is resveratrol, however the results on the anti-inflammatory effect in patients with type 2 diabetes mellitus, syndrome metabolic or obesity are scarce, hence the importance of carrying out a systematic review and meta-analysis, to provide scientific evidence that justifies its clinical application.

Objectives. To present a synthesis of knowledge about the anti-inflammatory effect of resveratrol in adults with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome or obesity, through a systematic review and meta-analysis.

Method. A systematic review was carried out in accordance with the PRISMA methodology (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis). For this reason, the following research question was formulated: What is the effect of oral administration of resveratrol on markers of inflammation in adults with chronic non-communicable diseases? Following the acronym PICO: (i) Population, adults aged 45 years and over with DM2, MS or obesity; (ii) Intervention, consumption of resveratrol; (iii) Comparator, placebo consumption; (iv) Outcome (result), effect on markers of inflammation (CRP, IL 1; IL6, TNF α). For this purpose, a search was carried out until October 19, 2021 on the scientific document platforms PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, SciELO, and TESIUNAM. The search strategy was: Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome"). Randomized clinical trials and quasi-experimental studies comparing the effect of resveratrol vs. placebo in patients 45 years of age and older with NCDs were selected. For the quantitative analysis, a meta-analysis was performed regarding the effect by marker of inflammation using the RevMan V5.4.1 software. of the Cochrane collaboration.

Results. A total of 165 articles and 37 theses were identified with the systematic search, from these publications 123 studies were selected, of which 8 met the eligibility criteria for the systematic review and 5 for the meta-analysis. The effect of resveratrol with respect to CRP was analyzed with a total of 261 subjects, of which 132 received treatment with resveratrol and 129 placebo, no difference was observed between both treatments 0.01 mg/L [CI95% -0.44 - 0.47, p =0.95] heterogeneity is I² =0% (p=0.52). The effect of resveratrol with respect to IL 6 was analyzed with a total of 135 subjects, of whom 67 received treatment with resveratrol and 68 with placebo, no difference was observed between both treatments 0.37 mg/L [CI95% -0.38 - 1.12, p=0.33] the heterogeneity is I² =53% (p=0.12). Meta-analysis to assess the effect of resveratrol on IL 1B and TNF α was not possible due to lack of data, however analysis of studies showed no evidence of a positive effect on these markers.

Conclusion. The results obtained in this review suggest that the use of resveratrol is not effective in reducing low-grade chronic inflammation caused by chronic non-communicable diseases of metabolic origin, such as type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome or obesity.

Keywords. Resveratrol, inflammation, NCDs, aging, systematic review.

III. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), son un problema de salud pública en el mundo y en México, ya que se ubican entre las principales causas de morbilidad y mortalidad, con implicaciones familiares, sociales y económicas de gran relevancia. En este sentido, el envejecimiento poblacional es un factor determinante para las altas tasas de prevalencia e incidencia de las ECNT. Por tal motivo, las políticas de salud pública están encaminadas hacia la promoción del envejecimiento saludable, con el propósito de prevenir o controlar las ECNT con énfasis en la funcionalidad física, psicológica y social, para lograr el máximo de salud, bienestar y calidad de vida.

Las ECNT de mayor prevalencia durante el envejecimiento y la vejez son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólico (SM), obesidad, hipertensión arterial, osteoartritis, osteoporosis y sarcopenia, cuya fisiopatología común es la presencia de estrés oxidante (EOx) e inflamación crónica (IC) relativa al envejecimiento (*inflammaging*).

En este contexto, la investigación científica sobre el envejecimiento saludable ha demostrado que la adopción de estilos de vida saludables, es un elemento clave para disminuir el EOx y la IC. Así mismo, se ha propuesto que el consumo de suplementos alimenticios tiene un efecto antioxidante y antiinflamatorio, entre los que destacan el resveratrol (RV). En este sentido, los estudios sobre el efecto antiinflamatorio del RV en pacientes con ECNT son inconsistentes, de ahí la relevancia de llevar a cabo estudios de revisión sistemática (RS) y meta-análisis.

Al respecto, se encontraron seis estudios de RS publicados sobre el efecto antiinflamatorio del RV, sin embargo, en dichas investigaciones las enfermedades

que se incluyeron en las RS para evaluar el efecto antiinflamatorio del RV es muy heterogénea, con un enfoque limitado a las enfermedades metabólicas de mayor prevalencia durante el envejecimiento, tales como la DM2, SM y obesidad. Por tal motivo, el propósito de la presente RS es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto antiinflamatorio del RV en la DM2, SM y obesidad en personas en proceso de envejecimiento.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Las revisiones sistemáticas son estudios científicos originales a los cuales también se les ha llamado investigaciones secundarias, es precisa la aclaración debido a que su objeto de estudio no son los organismos sobre los cuales se busca una respuesta, sino los estudios ya realizados con anterioridad y que sí tienen como objetivo el análisis de respuestas observadas directamente en los organismos estudiados, ⁽¹⁾ fueron diseñadas a partir de la necesidad de conjuntar la creciente información científica y al observar que no siempre se encontraban resultados iguales e incluso que se contradecían de estudios con características similares, por lo que pueden ser consideradas como una síntesis y un consenso de la información existente sobre un tema en específico. ^{1, 2} Una revisión sistemática goza de una alta confianza cuando el método para realizarla es el adecuado, en la actualidad dicho método ha sido estandarizado y logra contrarrestar el sesgo de selección al ser riguroso y reproducible, y donde la búsqueda de información es exhaustiva y sistematizada. ³

Conceptualmente se ha definido en forma general a las revisiones sistemáticas, pero para poder entender metodológicamente que son las revisiones sistemáticas es necesario exponer las partes que la conforman y que se pueden enumerar de la siguiente forma:

1. Pregunta de investigación.
2. Búsqueda sistematizada.
3. Selección de estudios.
4. Extracción de datos.
5. Riesgo de sesgo.
6. Metaanálisis (sólo en casos pertinentes).
7. Sesgo de reporte.⁴

Los cuáles serán desarrollados a continuación.

IV.1.1 Pregunta de investigación

Para elegir la pregunta de investigación que mejor se acopla a las necesidades del investigador que realiza una revisión sistemática es necesario determinar un enfoque claro, delimitando la información que será encontrada y analizada, una buena pregunta de investigación puede guiar de buena manera los siguientes pasos de una revisión, existen ciertos aspectos que la pregunta debe precisar y pueden variar dependiendo de la orientación que se le quiera dar a la revisión, al iniciar en el área clínica con las revisiones sistemáticas se implementó que estos aspectos fueran 4 principalmente, dando la estructura PICO por sus siglas en inglés:

- P: población (population), en donde se especifica las características de los organismos que serán el objeto de estudio.
- I: Intervención (intervention), la cual especifica el tratamiento que quiere ser evaluado, aunque este rubro puede ser modificado cuando los estudios son observacionales lo cual lo dejaría como evento o fenómeno y no como intervención.
- C: comparador (comparator), es un tratamiento del cual se tiene certeza de su nula acción sobre la población o un tratamiento estándar con el cual se puede observar el efecto esperado, cuando se quiere determinar si el nuevo tratamiento es mejor, cuando los estudios no tienen intervención es la población que no tuvo interacción con el efecto o fenómeno que se está evaluando.
- O: resultados (outcomes), son los posibles resultados después de la intervención o evento.

Al momento de determinar estos puntos se debe tener claro cuál es el alcance que se le quiere dar a la pregunta de investigación, uno amplio, cuando no son muy específicos dejando la posibilidad de encontrar temas con mucha información, o uno estrecho, cuando se utilizan especificaciones más concretas en cada uno de los rubros.

Cuando se tiene lista la pregunta de investigación se puede realizar de manera sencilla la determinación de los criterios de elegibilidad.⁵

IV.1.2 Búsqueda sistematizada

La búsqueda sistematizada es el proceso que se realiza para recabar los estudios que podrían estar relacionados con el tema elegido, y posiblemente responder la pregunta de investigación, este proceso debe ser planificado y documentado por expertos en el tema elegido de modo que se minimicen los sesgos por deficiencia en el número de estudios hallados, primeramente se debe diseñar una estrategia de búsqueda, la cual estará basada en la pregunta de investigación, utilizando los conceptos que mejor la describen para realizar la búsqueda utilizando sinónimos y posibles variaciones de ortografía, actualmente se tienen un mayor uso de las bases de datos electrónicas para realizar la búsqueda pero aún pueden ser incluidos documentos bibliográficos así como estudios que no tienen una publicación física o digital.⁶

Al realizar la búsqueda se deben tener claros los objetivos, con lo que será más fácil manejar los diferentes filtros que existen para no tener una sensibilidad muy alta, ya que esto conlleva una pérdida de exactitud, aumentando el número de estudios que no son útiles para la revisión, también en la combinación de los conceptos, pues gracias a los operadores boléanos se puede obtener una respuesta distinta con cada una, aumentando o disminuyendo la sensibilidad.⁶

Es importante recabar los datos necesarios para la identificación de los estudios que potencialmente son útiles en la revisión, principalmente la ficha bibliográfica, pero es posible usar el resumen, el número de identificación del artículo en la base de datos, en caso de poseer DOI (Digital Object Identifier), el número de ensayo clínico y el idioma entre otros datos. ⁶

Se debe realizar una documentación detallada, esto para disminuir el sesgo de elegibilidad y que pueda ser un método reproducible, por lo que todo el proceso será registrado tal cual se realizó y siendo lo más específico posible al describirlo, puede ser o no informado en el protocolo de la revisión, pero es requerido que, sea informado en el resumen, en la sección del método y en los resultados. Uno de los datos necesarios al informar sobre la búsqueda es la fecha hasta la cual fue realizada, lo que ayudará a tener una visión de las diferencias por publicaciones posteriores. ⁶

IV.1.3 Elección de estudios

La elección de estudios que integrarán la revisión es uno de los pasos más importantes, esto porque los hallazgos están basados en la evidencia recabada de ellos, es importante que no se confunda el objeto de estudio de la revisión, él cual es en sí un estudio y no los informes de éstos, pueden existir múltiples informes sobre un mismo estudio y es preciso identificarlos para evitar un posible sesgo, los criterios más comunes para identificarlos son los autores, el lugar donde fue realizado, datos específicos como la intervención, participantes, la fecha o la duración del estudio. ⁷

Para realizar la elección de los estudios es común la utilización de programas de informáticos con los cuales eliminar registros duplicados, después de esto eliminar los estudios que no perezcan ser de utilidad evidente, esto con la revisión de los títulos o incluso los resúmenes, después será necesario obtener el texto completo del informe para poder realizar la obtención de datos relevantes, en este momento

del proceso deberán ser eliminados los estudios que no cumplan con todos los criterios de elegibilidad, el investigador que realiza la revisión se puede poner en contacto con los autores de los estudios para la obtención o aclaración de datos faltantes.⁷

La elección debe ser realizada por dos investigadores para disminuir sesgos, y los desacuerdos deben ser discutidos, en caso de ser debidos a que uno de los investigadores no observó algún criterio para excluirlo, y en caso de ser por una interpretación distinta entre ambos deberá ser un tercero quien ayude a tomar una decisión. Es necesario incluir los estudios que no fueron elegidos y precisar el motivo de su rechazo.⁷

IV.1.4 Extracción de datos

Para la extracción de los datos relevantes es necesario tener una planificación anterior a la búsqueda, los que siempre son requeridos son los métodos, participantes y ámbito, las intervenciones, medidas de desenlace y los resultados. Generalmente es usado un formulario realizado por el mismo investigador que realiza la revisión, obteniendo un registro de toda la manipulación a la cual son sometidos.⁷

Los datos de los resultados pueden tener dos formas distintas, dicotómicos o continuos, los dicotómicos no tienen mayor problema, pues solo es necesario reportar los valores de las dos posibles respuestas, sin embargo, en los continuos pueden existir muchas formas de cómo son reportados, haciendo necesario su modificación para poder ser utilizados posteriormente en el metaanálisis, esto mediante el uso de fórmulas estadísticas, y es recomendado utilizar software informático que permite guardar todos los números calculados.⁷

IV.1.5 Evaluación de sesgos

Los sesgos son los errores sistemáticos, y generalmente es difícil medir cual es la influencia de estos sobre el resultado de un estudio, por esto se ha optado por medir el riesgo de sesgo, lo que puede ayudar a explicar las variaciones entre los estudios, siendo más válidas las conclusiones a la que llegan los estudios más rigurosos con respecto a los de los menos rigurosos, generalmente son medidos mediante escalas o encuestas de verificación que dan una puntuación a preguntas específicas sobre la calidad del estudio, sin embargo, es más precisa la evaluación basada en dominios, a cada dominio se le asigna un valor de alto riesgo, bajo riesgo o riesgo poco claro, y deberá citarse el fragmento del texto que lo describe, los dominios utilizados son:

- La generación de secuencia aleatoria.
- Ocultación de la asignación.
- Cegamiento de personal y participantes.
- Cegamiento de los evaluadores de resultados.
- Datos de resultados incompletos.
- Notificación selectiva de resultados.
- Otros

Existen dos figuras para la evaluación de riesgo de sesgo, son el resumen de riesgo de sesgo (figura IV.1) y la gráfica de riesgo de sesgo (figura IV.2) y se pueden realizar con el programa de la Colaboración Cochrane RevMan. ⁸

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
estudio 10 2007	+	-	?	+	?	+	+
estudio 1 2015	+	?	+	+	-	-	+
estudio 2 2016	?	+	+	+	?	?	+
estudio 3 2014	+	+	?	-	+	+	+
estudio 4 2020	+	+	+	+	+	+	+
estudio 5 2018	+	-	+	?	-	-	+
estudio 6 2001	-	-	-	-	-	-	+
estudio 7 2003	+	+	+	?	?	?	+
estudio 8 1995	+	?	+	-	-	?	+
estudio 9 1996	+	+	+	+	?	?	+

Figura IV.1. Resumen de riesgo de sesgo. Solo es ilustrativo, no corresponde a ningún estudio y fue generado en el programa de la colaboración Cochrane RevMan 5.4.

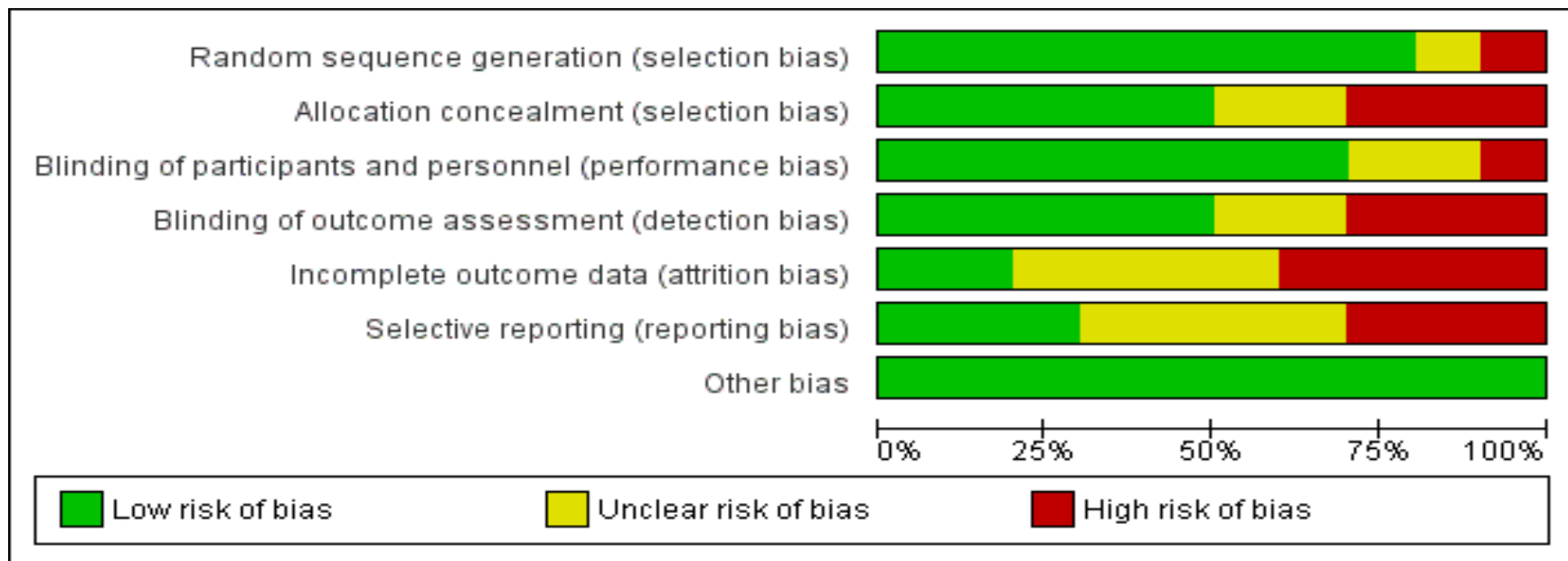


Figura IV.2. Gráfica de riesgo de sesgo. Solo es ilustrativo, no corresponde a ningún estudio y fue generado en el programa de la colaboración Cochrane RevMan 5.4

IV.1.6 Metaanálisis

El metaanálisis es la combinación estadística de los resultados de varios estudios individuales, y antes de realizarlo se debe considerar si es necesario para la revisión ya que no siempre lo son, se usa el metaanálisis cuando se quiere aumentar la potencia estadística, la precisión, responder preguntas que no son planteadas en los estudios individuales, o resolver disparidades entre estudios que aparentan resultados contradictorios y cuando se busca generar nuevas hipótesis. No se debe realizar un metaanálisis cuando los estudios no presentan similitud entre sus métodos teniendo intervenciones distintas o comparadores distintos, cuando el riesgo de sesgo es alto para todos los estudios ya que solo se combinarán los errores cometidos por cada uno. Cuando existe un sesgo de publicación alto, este es analizado con los diagramas de bosque (forest plot, figura IV.3).^{4, 9, 10}

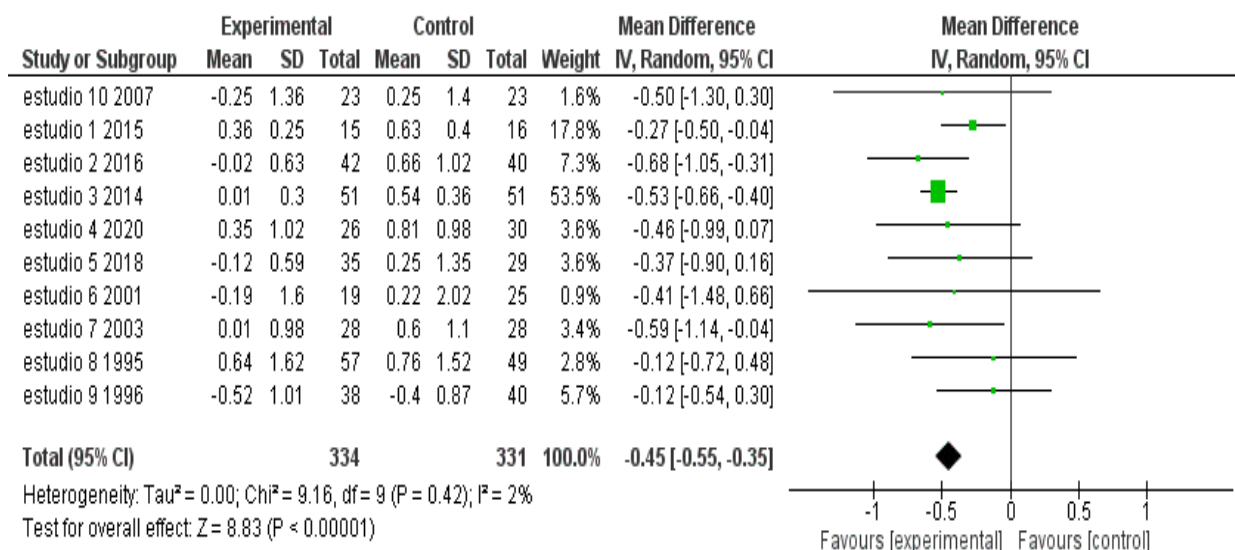


Figura IV.3. Forest plot. Solo es ilustrativo no corresponde a ningún estudio y fue generado en el programa de la colaboración Cochrane RevMan 5.4

A la variabilidad que existe entre los estudios se le llama heterogeneidad, y existen varios tipos como la variabilidad clínica o la metodológica. Cuando la heterogeneidad de un metaanálisis es muy grande el resultado no es confiable, es por esto que se habla de la combinación de manzanas con naranjas, se puede medir mediante el estadístico de χ^2 pero esta tiene poca confiabilidad ya que varía dependiendo del número de estudios que sean integrados al metaanálisis, I^2 describe mejor la heterogeneidad. Para determinar cuáles son los motivos de la existencia de la heterogeneidad en un metaanálisis se pueden usar la metarregresión o el análisis de subgrupos, pero deben ser justificados los motivos de manera científica. ⁹

El análisis de sensibilidad es utilizado cuando se considera que algún estudio o varios afectan el metaanálisis, por lo que se realiza dos veces, la primera vez con todos los estudios, y una segunda excluyendo el o los estudios que han sido considerados como poco confiables, esto se puede confundir con un análisis de subgrupos, sin embargo, en este caso los estudios excluidos no son tomados en cuenta y en un análisis de subgrupos si, se usan para realizar comparaciones entre agrupaciones de diferentes características. ⁹

IV.1.7 Sesgo de publicación

El sesgo de publicación se da cuando por motivos variados los resultados de un estudio no son publicados, siendo resultados positivos los que son más fáciles de publicar podrían no verse la parte de los estudios que no los tuvieron, o que la búsqueda no haya sido tan amplia para identificar publicaciones en otros idiomas o de otros países, se puede medir con el uso de los llamados gráficos de embudo (figura IV.4), teniendo una dispersión mayor en la base de los estudios pequeños y de los grandes en la parte superior, si hay ausencia de sesgo la dispersión total deberá asemejar un embudo simétrico invertido, si existe el sesgo se observa una falta de simetría y posiblemente la ausencia de alguna de las esquinas inferiores,

aunque no siempre es así y deben ser tomados en cuenta los valores estadísticos como los odds ratio y los cocientes de riesgos. ¹¹

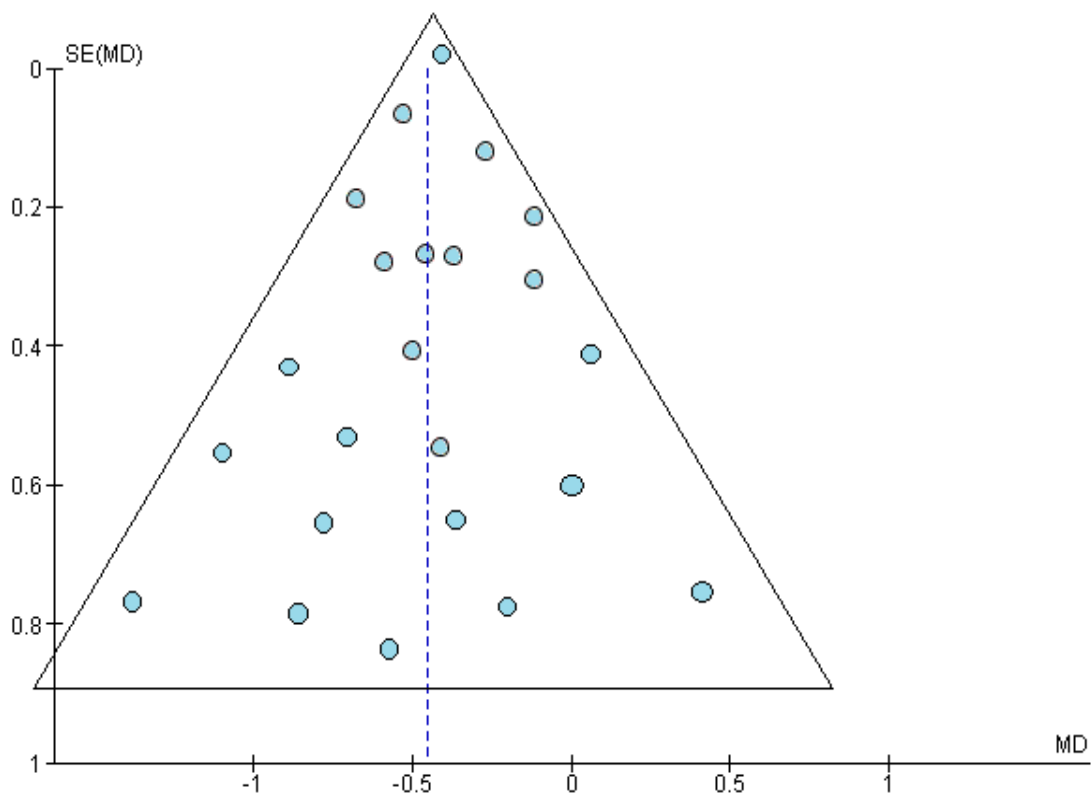


Figura IV.4. Diagrama de embudo o funnel plot. Solo es ilustrativo no corresponde a ningún estudio y fue generado en el programa de la colaboración Cochrane RevMan 5.4

IV.2 ENVEJECIMIENTO Y VEJEZ

IV.2.1 Envejecimiento

Para definir el envejecimiento existen diferentes puntos de vista, desde los procesos meramente biológicos hasta los que toman en cuenta otros aspectos de la vida humana como seres sociales y con procesos psicológicos complejos, siendo esta una definición más completa para lo que resulta ser el proceso de envejecimiento, tal que se ha considerado como un proceso adaptativo que transcurre en el tiempo y en donde las reservas y respuestas biológicas comienzan a decaer, al ser requeridas para mantener el equilibrio homeostático, esto debido al desgaste físico, mental y social, determinado por la propia vida de las personas. ¹²

IV.2.2 Vejez

El envejecimiento conduce a las personas hacia la vejez, siendo ésta solo una etapa de la vida humana y no un proceso, su inicio es definido por la sociedad de acuerdo a las características culturales y socioeconómicas de los propios individuos que conforman dicha sociedad, siendo así que ha cambiado durante la historia de la humanidad la edad en la cual se inicia la vejez, en la actualidad también existen diferencias de acuerdo a los países en los que se encuentren los individuos, en algunos la vejez inicia a los 60 años y otros en los 65 años. ^{13, 14}

El aumento en los avances tecnológicos y de infraestructura, la implementación de apoyo al sector de salud pública, así como las mejores condiciones laborales, sumado a los avances médicos que se han realizado durante los dos últimos siglos han mejorado la calidad de vida de la población mundial por lo que la esperanza de vida se ha visto aumentada y la población que alcanza la etapa de la vejez también ha incrementado su número. ¹⁵

IV.2.3 Esperanza de vida y transición demográfica

El aumento en la esperanza de vida ha iniciado una transición demográfica, los países más avanzados y desarrollados han pasado a ser países con poblaciones viejas, por otro lado, en México, ¹⁵ esta transición no ha sido de forma pareja en todo el país, por lo que se pueden observar estados donde la población aún es joven, con porcentajes de personas mayores de 60 años menores al 10%, y otros donde la transición a una población vieja está por alcanzarse. ¹⁶

Sin embargo, la poca variación en el porcentaje que han representado los ancianos en el último siglo no implicó que el número de personas mayores fuera constante, como se puede ver en la figura IV.5, ya que esta población ha aumentado 30 veces desde 1910, pasando de poco más de medio millón de personas a 15.4 millones de habitantes con una edad superior a los 60 años. En este sentido, se puede observar el año en el que se presentó un porcentaje menor de ancianos, 1940 con apenas un 5.14% de la población, porcentaje que fue duplicado hasta el 2005 cuando se superó el 10.80% (figura IV.6). La tasa de natalidad comenzó a aumentar y al mismo tiempo la mortalidad se vio reducida, ocasionando un aumento gradual en la población, manteniendo constantes los valores porcentuales (figura IV.7). Se espera que el porcentaje de viejos siga aumentando debido a que la tasa de natalidad ha disminuido desde 1960, sumado al aumento de la esperanza de vida por los avances que se realicen, superando el 20% antes del 2050, y que la población adulta mayor alcance los 36.5 millones de personas en éste periodo. ^{17, 18}

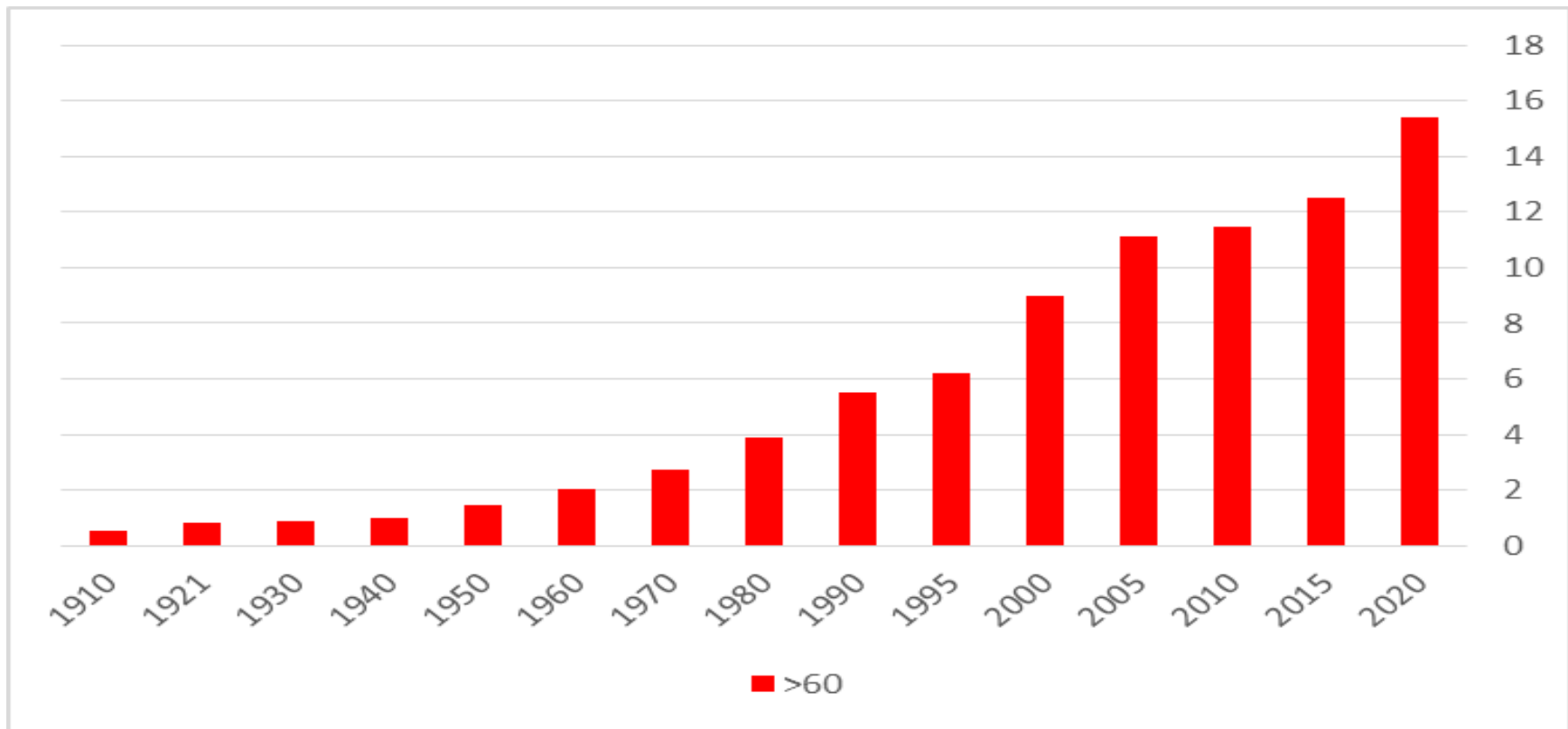


Figura IV.5. Estimación total de personas mayores de 60 años desde 1910 hasta 2020. La gráfica fue realizada a partir de datos obtenidos en la página web del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI).¹⁷

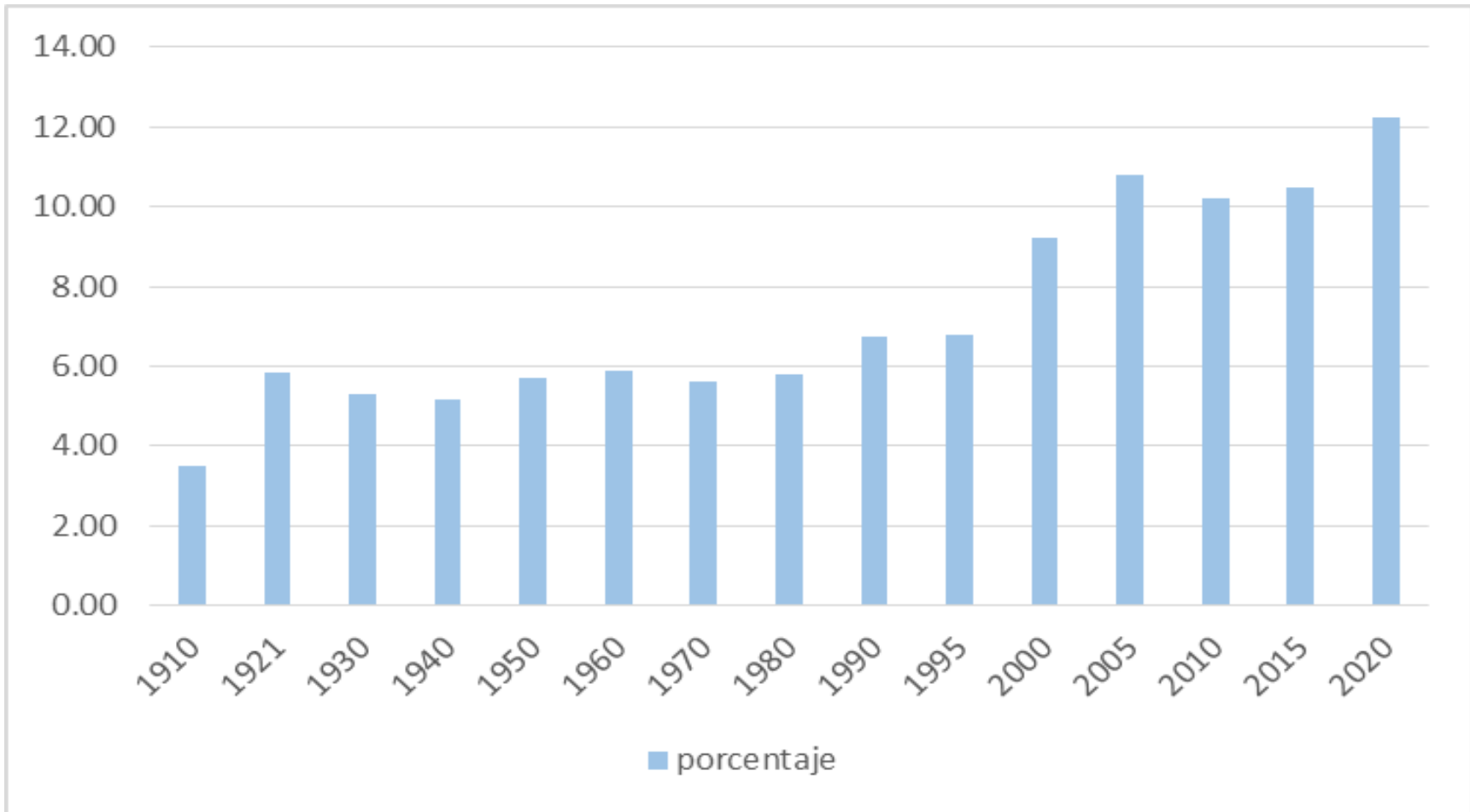


Figura IV.6. Porcentaje que representaban las personas mayores de 60 años desde 1910 hasta 2020. La gráfica fue realizada a partir de datos obtenidos en la página web del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI).¹⁷

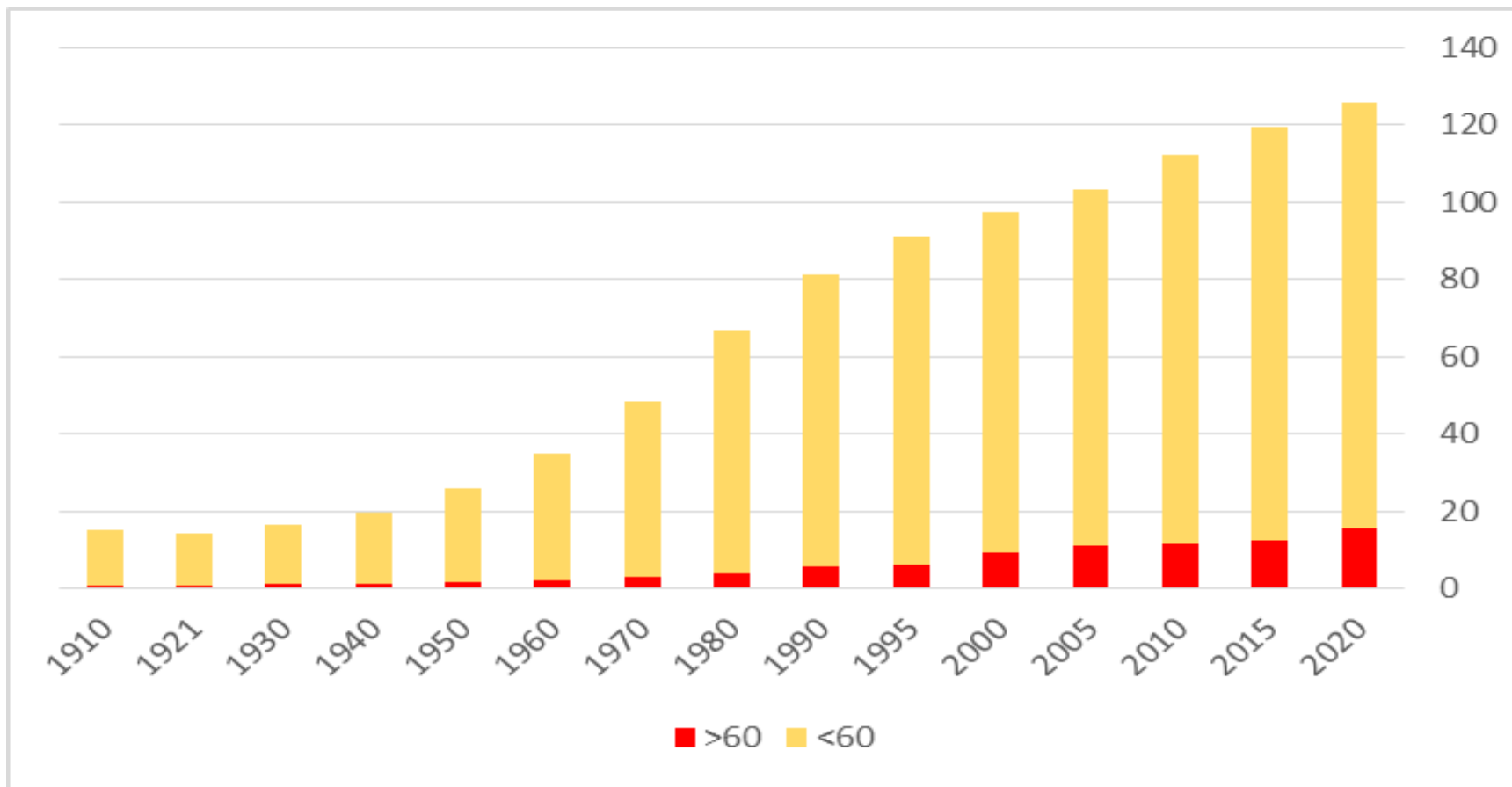


Figura IV.7. Comparación entre la estimación del total de la población con la de personas mayores de 60 años desde 1910 hasta 2020. La gráfica fue realizada a partir de datos obtenidos en la página web del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI).¹⁷

IV.2.4 Problemáticas relacionadas

El creciente número de ancianos ha dado importancia a diferentes problemáticas relacionadas a este grupo de edad, y que son inherentes a ellos, por lo que, no deben verse como una discriminación contra los viejos, sino que son expuestas para buscar soluciones, si bien las investigaciones médicas son las principales encargadas de buscar nuevos medios para tratar a las enfermedades, no debe dejarse de lado su peso económico, social, cultural y político.^{19, 20}

Cuando se aumentó la esperanza de vida y se dejaron atrás las enfermedades transmisibles como principales causas de muerte, comenzaron a verse de forma frecuente otras, otorgándoles una nueva importancia clínica, donde el principal factor que las causaba parecía ser el propio deterioro del organismo por la edad, y debido a que resultaron ser crónicas, ocasionan un mayor deterioro y más acelerado, generando discapacidades y como punto final la muerte, posicionándose como las nuevas causas de mortalidad,¹⁵ por lo que se comenzó a dar mayor importancia a la investigación médica en viejos, y debido a la alta heterogeneidad en este grupo poblacional se crearon diferentes campos de investigación, no siendo el único campo el de la salud.²⁰

IV.3 ENFERMEDADES CRÓNICO NO TRANSMISIBLES

Las enfermedades crónico no transmisibles (ECNT) son un grupo de afecciones que comparten un grupo de características, pero que pueden afectar distintos mecanismos biológicos o tejidos del cuerpo, no se producen por la presencia de algún agente infeccioso y se relacionan más con el estilo de vida y la genética, se manifiestan de forma progresiva, en la actualidad se desconoce una cura por lo que quienes las padecen se ven obligados a vivir con ellas con un único desenlace conocido, son diagnosticadas generalmente por un síntoma que se agudiza, y se llegan a relacionar entre sí como comorbilidades.^{21, 22} Como ya se mencionó, las ECNT están mayormente relacionadas con la edad y el deterioro del organismo, lo

cual representa una nueva barrera para la continuidad de la vida humana, ¹⁵ sin embargo, hoy en día se conocen algunas que pueden presentarse desde la infancia como son el cáncer o el asma. ²²

Las ECNT son clasificadas de acuerdo a sus síntomas, evolución y tratamientos, como ya se mencionó no existe una cura para éstas, por ello la implementación de tratamientos para las mismas solo se han enfocado a controlar los síntomas y frenar el deterioro causado por éstas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.²² Un grupo muy importante de ECNT son las relacionadas con los hábitos de alimentación y con el metabolismo, actuando como principales comorbilidades de otras, como son la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico y la obesidad. ^{23, 24}

IV.3.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza por el aumento en los niveles séricos de glucosa, como los principales factores de riesgo para padecerla están los hábitos alimenticios y la actividad física, la predisposición genética y algunos factores ambientales, que promueven la desregulación glucémica, ésta se da por la resistencia al efecto de la insulina o por una baja producción de ésta por las células pancreáticas, como consecuencia de los desbalances en los niveles de glucosa se pueden presentar afecciones físicas, como son las retinopatías, nefropatías o neuropatías, ocasionando un daño a nivel tisular. Las células que son dañadas liberan quimiocinas y citocinas promoviendo la respuesta inflamatoria, la cual puede exacerbarse y convertirse en una condición crónica. ^{24, 25}

Existen diferentes tipos de diabetes, pero las de mayor prevalencia son la diabetes mellitus tipo 1 y 2, siendo esta última la que está presente en mayor porcentaje en la población adulta, y generalmente no es fácil su diagnóstico por que presenta una fase de latencia con un periodo largo, siendo diagnosticada en fases avanzadas por los daños que ya ha causado de forma silenciosa, es de alta

importancia ya que los daños causados cuando no tienen los pacientes un tratamiento adecuado para controlar la glucemia, generan daños a nivel tisular principalmente en nervios y vasos sanguíneos, ocasionando cierto grado de discapacidad y dependencia en los casos más graves, y por su creciente número de personas que la padecen, en México la ENSANUT 2020 sobre Covid19 determinó que 15.7% de la población adulta vive con diabetes, de los cuales 30% desconoce que la tienen, y la prevalencia aumenta en los grupos de edades avanzadas, siendo solo de 4.5% en menores de 40 años y de 28.8% para personas mayores de 60. ^{24, 26}

IV.3.2 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades clínicas, metabólicas y bioquímicas que se asocian entre sí con una frecuencia mayor de la esperada, estas anormalidades son el desequilibrio lipídico observado con un aumento de la circunferencia abdominal, la presencia de resistencia a la insulina lo que provoca niveles altos de glucemia, de triglicéridos y disminución en los de colesterol HDL, una desregulación de la presión arterial provocando aumentos de ésta. En conjunto estas alteraciones clínicas provocan un desequilibrio en el organismo, lo cual promueve en los adipocitos la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, que de igual forma puede llegar a causar daño en el hígado, ocasionando la inflamación de los hepatocitos y favoreciendo una mayor producción de citocinas, lo que desencadena en un estado crónico de inflamación. ^{24, 27}

La importancia que adquirió el SM se debe a que sus afecciones resultan ser factores de alto riesgo para adquirir otras ECNT como las cardiovasculares o la diabetes. Para su diagnóstico actualmente existe un desacuerdo y diferentes organizaciones han propuesto sus propios criterios, teniendo una mayor aceptación los del tercer panel de tratamiento de los adultos del Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATPIII), ²⁸ el problema con esto es que causa confusión y genera valores distintos con cada

uno, por lo que la población mexicana que presenta el síndrome metabólico es incierta, según los resultados de la ENSANUT 2006 se reportaron incidencias de 36.8% en la población adulta con los criterios de NCEP-ATPIII y de 49.8% con los de la federación internacional de diabetes.²⁹

IV.3.3 Obesidad

La obesidad es una enfermedad que se da a causa de diferentes factores que pueden ser conductuales, ambientales o genéticos, y se diagnostica con el aumento de la circunferencia abdominal por la acumulación de los depósitos de grasa, esto ocurre principalmente cuando el equilibrio entre la ingesta de alimentos es mayor que los requerimientos para el gasto energético.^{24, 30} El sedentarismo, así como una dieta desbalanceada contribuyen a la presencia de dicha enfermedad, y ésta es un factor de riesgo de alta importancia para desarrollar otras enfermedades crónicas de mayor o igual importancia, por sí misma la obesidad puede producir un estado de inflamación crónica, aumentando la activación de macrófagos en los tejidos adiposos, por la destrucción de adipocitos con una sobrecarga de lípidos, causando el inicio de los procesos pro inflamatorios.³⁰

Para el diagnóstico de la obesidad se usa la medición del porcentaje de masa grasa (MG), siendo el límite de 25% en hombres y 33% en mujeres, cuando no es posible medir la MG es usado el índice de masa corporal (IMC), sin embargo, es poco confiable con sujetos de talla baja o con musculatura desarrollada, ya que no difiere entre MG y masa magra, el perímetro abdominal también es usado como parámetro de diagnóstico.^{31, 32} La prevalencia de la obesidad en México según la ENSANUT 2020 sobre Covid-19 es de 31.5% para hombres y de 40.2% en mujeres.²⁶

La DM, el SM y la obesidad resultan ser de los principales factores de riesgo, o actúan como comorbilidades de las principales causas de muerte en México. En el año 2020 fueron la primera causa de muerte las enfermedades del corazón, como

segundo lugar el Covid-19, como tercero la diabetes, y como cuarto el cáncer, ³³ debido a esto y a los altos requerimientos para cubrir las necesidades de las complicaciones se ha implementado como una estrategia para contrarrestar estas enfermedades la prevención, con la educación del paciente para el mejoramiento de los hábitos, o la implementación de nuevos tratamientos con medicamentos que parecen ser efectivos para el control de alguno de los síntomas más característicos, ³⁴ como la inflamación crónica la cual puede ser causa o consecuencia en la progresión de estas enfermedades. ^{25, 27, 30}

IV.4 INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta adaptativa que se genera por la activación de diversos factores que dañan al organismo, como procesos infecciosos o cuando se ve perjudicada la integridad de los tejidos, y se inicia con el fin de recuperar la homeostasis, y eliminar el potencial peligro contra el cuerpo, en general puede ser descrita con cuatro etapas, i) el evento de activación, ii) la señalización desde el reconocimiento del daño hasta el seguimiento de la señal, iii) la producción de moléculas mediadoras y iv) la activación celular como efectora para la reparación y contención del daño (Figura IV.8). ³⁵ Se ha demostrado que el proceso inflamatorio no solo se produce por factores infecciosos, existiendo también la activación por factores no infecciosos que pueden ser exógenos o endógenos, generando respuesta a moléculas microbianas (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos, PAMPs), como a los alérgenos o contaminantes ambientales, o a moléculas celulares liberadas al haber daño tisular o con la apoptosis (Patrones Moleculares Asociados a Daño, DAMPs). ³⁵ Los DAMPs y los PAMPs son detectados por los Receptores de Reconocimiento de Patrones o PRR, desencadenando una cascada de señalización mediada por quinasas, factores de transcripción y el inflammasoma, con lo que se inicia la síntesis y distribución de citocinas, quimiocinas, enzimas, factores de crecimiento y moléculas adicionales que son empleadas en la reparación del daño y la recuperación de la homeostasis (Figura IV.9). ³⁵

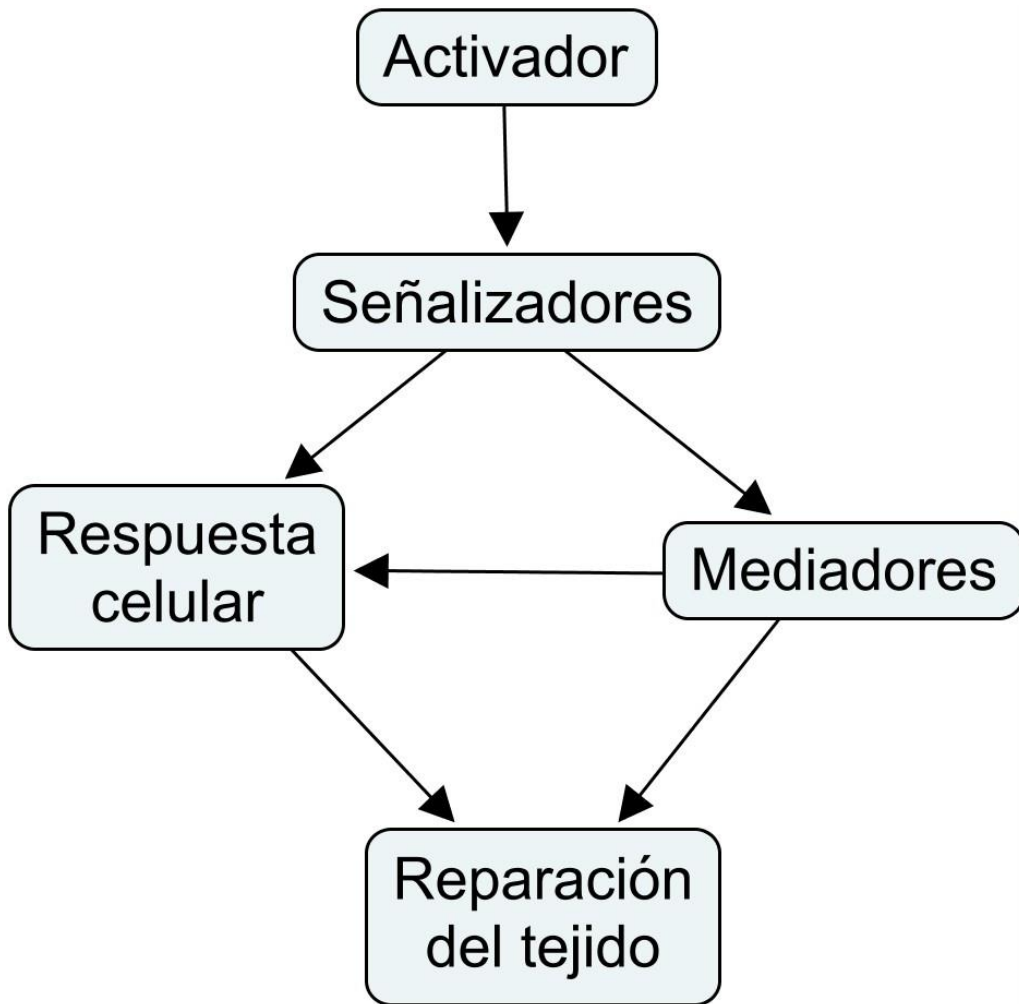


Figura IV.8. Etapas del proceso de inflamación. Se conceptualiza el proceso de inflamación en forma de cuatro etapas que generalizan todos los procesos que ocurren desde el reconocimiento de las señales de daño o infección, hasta la reparación del daño.

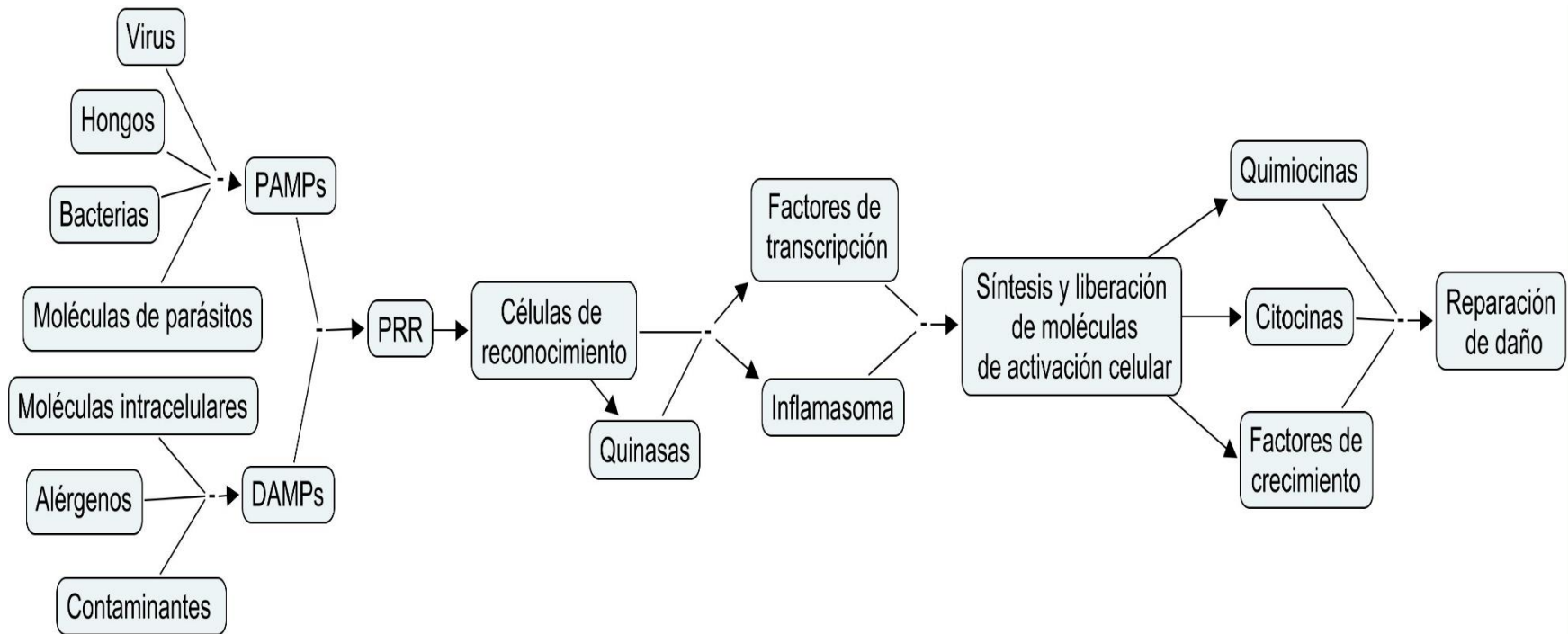


Figura IV.9. Proceso de inflamación. Se conceptualiza el proceso de inflamación con los puntos de importancia en la cascada de señalización para la recuperación de la homeostasis como objetivo final de dicho proceso.

IV.4.1 Inflamación crónica

Cuando el daño por el cual fue activada la respuesta inflamatoria no es reparado de forma correcta y la homeostasis no se recupera se pueden generar respuestas que rompen el equilibrio oxidativo. Cuando el estrés oxidativo es elevado puede haber daño celular lo que promueve la apoptosis de las células dañadas y estas a su vez inducen una respuesta inflamatoria, lo que lleva a la creación de un círculo vicioso al cual se le ha denominado inflamación crónica de bajo grado, y se ha observado que está presente en diversas ECNT como la diabetes, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca crónica, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer (Figura IV.10).^{25, 35, 36}

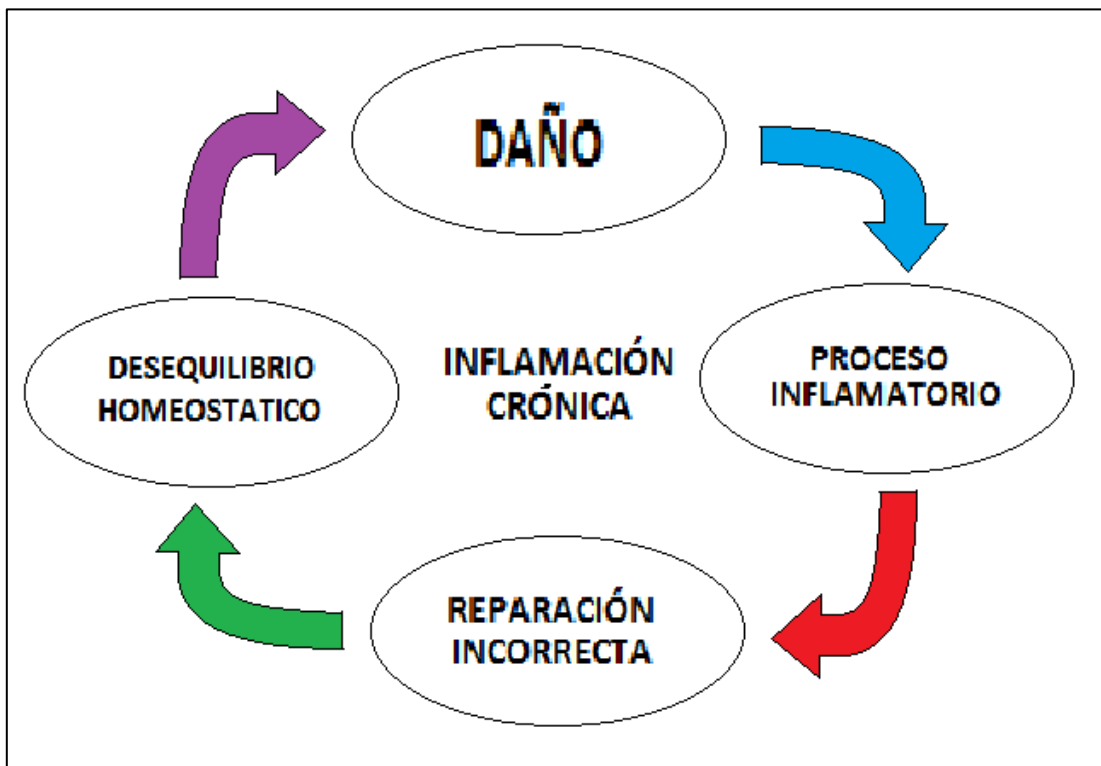


Figura IV.10. Inflamación crónica. La inflamación crónica es la respuesta descontrolada de la inflamación, desarrollando un proceso en bucle que lleva a la permanencia de un bajo grado de los marcadores inflamatorios (IL 6 y PCR en el diagrama).

IV.4.2 Proteína C reactiva

Entre los principales marcadores para evaluar el estado inflamatorio se encuentra la proteína C reactiva (PCR), fue la primera proteína de fase aguda descrita y es útil debido a su poca variación en estados basales así como su fácil y barata determinación, es sintetizada en su mayoría por los hepatocitos en respuesta a la activación de la interleucina 6 (IL 6) y aumentada por la interleucina 1B (IL1B),³⁷,³⁸ es un importante mediador y señalizador durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria, sin embargo, también se ha demostrado como marcador de la inflamación crónica, actúa adhiriéndose al activador de la respuesta inflamatoria y sirve como señal para que las células puedan actuar sobre éste eliminándolo.³⁸

Es una proteína plasmática que se puede encontrar en pequeñas cantidades desde 0.1 mg/dL y se considera como valores normales hasta 1 mg/dL, su aumento es rápido después del estímulo inflamatorio, encontrando el pico de concentración a las 48 horas, después de esto sus niveles regresan rápidamente a sus valores basales. Inicialmente se determinaba por turbidimetría, pero actualmente se han empleado procesos más sensibles para determinar valores basales, incrementos leves, o inflamación crónica de bajo grado.³⁸

IV.4.3 Citocinas

Las citocinas no son los mejores marcadores en el laboratorio debido a su corta vida media y que los métodos de cuantificación no son sencillos y resultan ser de costos elevados, sin embargo, para poder entender mejor si un evento tiene efecto sobre la activación de la inflamación, ya sea como protector o como promotor, es necesaria su cuantificación y entre las más usadas se encuentran la IL 6, IL 1B y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α).³⁸

IV.4.4 Interleucina 6

La Interleucina 6 (IL 6) es partícipe en infecciones microbianas o por la estimulación de otras citocinas, y tiene como objetivo continuar la señal a células inmunitarias como B y T, macrófagos, y también a los hepatocitos, y puede actuar como regulador de la fase aguda de la inflamación pues se ha descubierto su acción antiinflamatoria al actuar sobre los niveles de IL 1 y TNF α , también actúa como proinflamatoria al activar la liberación de otras proteínas de la fase aguda como la PCR, puede ser acoplada por dos receptores uno de membrana y uno soluble, con el que puede actuar sobre células que no poseen el receptor de membrana, por eso su amplia función biológica. ³⁹

IV.4.5 Interleucina 1

La Interleucina 1 (IL 1) tiene dos variantes que, aunque distan de tener la misma estructura comparten un 26% de su conformación molecular, siendo identificadas por un mismo receptor, y se denominan como alfa y beta, esta citocina es producida por todas las células nucleadas, aunque las que mayor la producen son las de la serie hematopoyética, y sus principales funciones son las de señalizador para el inicio de la activación y proliferación de células inmunes, como los linfocitos T. ^{40, 41}

IV.4.6 Factor de necrosis tumoral α

El Factor de necrosis tumoral α (TNF α) es una citocina producida principalmente por macrófagos y como respuesta al daño tisular o la identificación de agentes infecciosos, y al igual que la IL 1 se encarga de iniciar la señalización para la activación de los leucocitos, pero a diferencia de ésta también puede señalar el inicio de la apoptosis celular por lo que sus receptores se encuentran en todas las células. ^{42, 43}

Estas dos últimas citocinas, la IL1B y el TNF α , se ven aumentadas en los procesos de inflamación crónica, lo que supone una gran importancia en su control cuando se llega a este estado crónico, ^{40, 41, 42, 43} por lo que las convierte en buenos indicadores para su estudio. Se han utilizado dos métodos de cuantificación para las citocinas, los inmunoensayos y la citometría de flujo, siendo la última la más eficaz por cuestiones de tiempo y costo, utilizando una menor cantidad de muestra y haciendo posible la identificación y cuantificación de varias citocinas a la vez. ^{44, 45, 46}

IV.5 RESVERATROL

El resveratrol desde la antigüedad se ha usado como un remedio para tratar la inflamación, ha sido identificado en más de 70 especies vegetales, siendo la mayor fuente natural *Polygonum cuspidatum*, y en cuanto a la dieta se ha descubierto la presencia del resveratrol en algunas frutas y semillas que se han consumido y cultivado igualmente desde la antigüedad como la uva, las moras, los cacahuetes entre otras. ^{47, 48} El resveratrol es una molécula perteneciente al grupo de los estilbenos formado por dos anillos fenólicos unidos por un estireno, también conocido como 3,5,4'-trihidroxistilbeno (figura IV.11) con un peso molecular de 228.25 g/mol, se pueden encontrar dos isómeros del resveratrol, cis y trans, siendo el trans el más abundante en la naturaleza por su estabilidad estérica. ⁴⁷ Es sintetizado en la naturaleza a partir de la fenilalanina y la enzima resveratrol sintetasa, y se ha observado que puede sufrir más reacciones con otros compuestos o incluso con otras moléculas de resveratrol generando polímeros de resveratrol de alto peso molecular. ⁴⁷

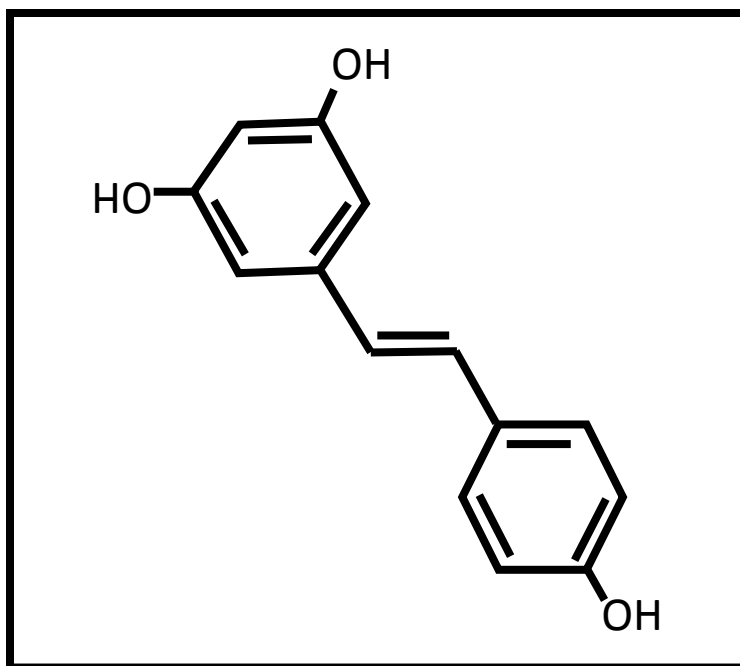


Figura IV.11. Estructura química del Resveratrol

IV.5.1 Absorción y metabolismo del resveratrol

La estructura molecular del resveratrol lo hace poco soluble en agua lo que afecta su absorción, principalmente ésta ocurre en el intestino de forma pasiva o por la facilitación de integrinas, cuando llega al torrente sanguíneo se puede transportar por tres mecanismos diferentes, como glucurónido, como sulfato o con la ayuda de proteínas de transporte como la lipoproteína de baja densidad (LDL) o la albúmina, ⁴⁸ el resveratrol es metabolizado por el hígado y puede ser transportado por la bilis generando una circulación enterohepática, con su metabolización es posible encontrar como metabolitos en sangre los glucurónidos y los sulfatos, y en la orina monosulfato de resveratrol, dos formas isoméricas de monoglucurónido de resveratrol, monosulfato dihidroresveratrol y monoglucurónido dihidroresveratrol como los principales. ⁴⁸

Las características del resveratrol le proporcionan una alta absorción que puede llegar a ser de hasta el 75%, aunque esta puede ser modificada de acuerdo a la forma en cómo se consume el resveratrol, ya que ciertos productos pueden modificar su absorción, y aunque puede ser alta su biodisponibilidad es baja por lo que no son comparables los estudios *in vivo* a los *in vitro*, aun con esto se ha observado que si existen efectos benéficos en el organismo siendo posible por la reversibilidad de la conjugación de sulfatos y glucorónidos lo que permite al resveratrol ser reabsorbido en el intestino y en los órganos diana, tanto la absorción como la biodisponibilidad se ven afectadas por las variabilidades entre individuos, como edad y sexo, por lo que difieren entre uno y otro. ^{48, 49}

IV.5.2 Usos del resveratrol

La llamada “Paradoja francesa” motivó a la investigación de los polifenoles viníferos, debido a la baja mortalidad de franceses que consumían altas cantidades de grasas saturadas, lo que ha llevado a encontrar diferentes campos de aplicación para el resveratrol, ^{49, 50} entre los cuales están su poder para propiciar la síntesis y activación de antioxidantes naturales del organismo así como su propia acción antioxidante, descubriendo se efecto beneficioso en la protección contra diferentes enfermedades como las cardiopatías, enfermedades neurodegenerativas, la diabetes o el cáncer, otro de sus efectos fue en el aumento de la vida útil de algunos invertebrados donde se observó su acción sobre las proteínas SIRT 1 y 2, en el cáncer además del efecto protector por ser antioxidante se ha observado que detiene la mitosis celular, y puede intervenir en las fases de iniciación, promoción, progresión, angiogénesis y metástasis, y su acción como inductor de la apoptosis es dependiente de la concentración, así como su efecto potenciador de otros quimioterapéuticos, en la diabetes además actúa como hipoglucemiante y como hipolipidémicos, se ha mencionado su poder como antiinflamatorio y su acción antiviral al presentar una regulación negativa en la síntesis de proteínas y en las vías de señalización y expresión génica, y debido a su parecido estructural puede actuar como un análogo del estradiol. ^{48, 49}

IV.6 MECANISMOS DE ACCIÓN DEL RESVERATROL SOBRE EL PROCESO DE INFLAMACIÓN

Los estudios realizados sobre el resveratrol han demostrado que su eficacia como antiinflamatorio se debe a su intervención en tres vías de transducción de señales, pueden modular el factor nuclear kappa β (NF- κ B), Wnt/ β -catenina y las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPKs). ^{51, 52}

IV.6.1 Vía del NF- κ B

El NF- κ B es un factor de transcripción controlador clave de las reacciones inmunitarias, regula la producción de citocinas como las interleucinas o el TNF α , así como la expresión de la COX. Las proteínas citoplasmáticas NF- κ B se unen a su inhibidor I κ Bs, cuando esta unión se rompe, el NF- κ B se introduce en el núcleo y activan los genes de las proteínas proinflamatorias ⁵¹. No se sabe el mecanismo exacto de cómo el resveratrol regula estos factores de transcripción, pero si se ha observado que regula su expresión negativamente, una teoría es que el resveratrol interviene desde su interacción con la Sirt1 y la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) la cual si ha sido demostrada en estudios de invertebrados con su análogo Sirt 2. ^{51, 52, 53}

IV.6.2 Vía de la Wnt/ β -catenina

La Wnt/ β -catenina está identificada como reguladora de la migración celular, reconstrucción de tejidos y la proliferación celular, cuando esta vía es activada por la liberación de la β -catenina activa los genes para la proliferación de las células inmunes, que pueden propiciar la respuesta inmune descontrolada, en diferentes estudios el resveratrol demostró su regulación negativa con lo que también mantiene un control celular de la inflamación. ⁵¹

IV.6.3 Vía de MAPK

Las MAPK son proteínas quinasas que actúan como mediadores en la señalización de la expresión génica, el ciclo celular, inflamación y estrés celular. Se han clasificado en reguladas por señales extracelulares (ERK), p38 MAPK y quinasas terminales c-JunNH2 (JNK). El p38 participa en la mediación de la diferenciación celular, la inflamación, la muerte celular y la tumorigénesis, se ha demostrado la regulación de ésta por parte del resveratrol, de forma dependiente de la dosis, observando que puede aumentar o disminuir su concentración.^{51, 53}

L. Jantan, Md.A. Haque, L. Arshad et al./Journal of Nutritional Biochemistry 93 (2021) 108634

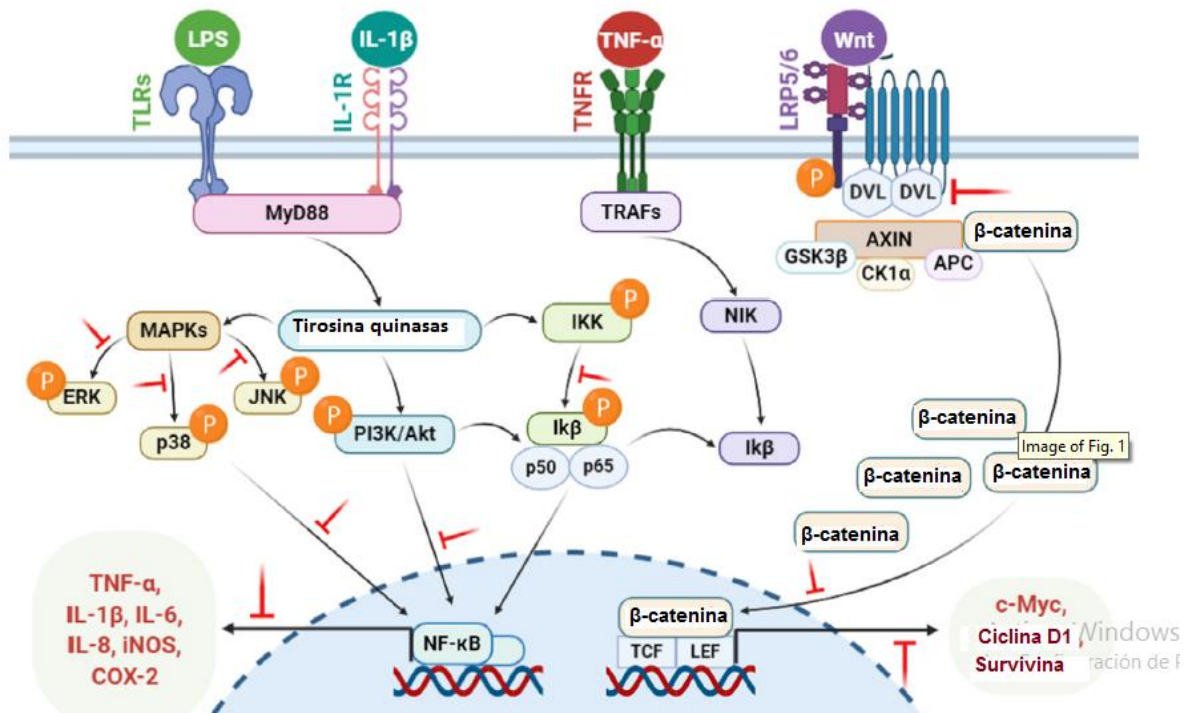


Figura IV.12. Intervención del resveratrol en el proceso de inflamación. Las marcas rojas señalan los posibles puntos de intervención del resveratrol para explicar sus efectos observados, aún no está claro el mecanismo de acción del resveratrol pero se ha observado su poder regulatorio sobre el NF-κB posiblemente evitando que la proteína se separe del inhibidor con lo que es imposible su entrada al núcleo; de igual forma se ha demostrado una regulación negativa en la vía de la β-catenina evitando la proliferación celular que promueve la inflamación; en cuanto a la vía de las MAPKs se ha observado su efecto principalmente en p38. Tomado de Jantan I et al. (2021).⁵¹

IV.7 REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE EL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL RESVERATROL

Los estudios clínicos referentes al resveratrol no terminan de ser concluyentes, debido a que existen investigaciones en donde se observan resultados positivos y otras en las que no se han visto resultados que muestren evidencia favorable sobre los efectos del resveratrol, las controversias reportadas en estos estudios pueden ser atribuidas a las notables diferencias en las variables utilizadas para cada proyecto, tales como la duración de las intervenciones, los tamaños de muestra, la variación en las dosis, combinada a la baja biodisponibilidad del compuesto, así como la variación inherente de los participantes por sus hábitos, genética, costumbres sociales que varían de comunidad a comunidad o las enfermedades que cursan (cuadro IV.1).^{54, 55} Es por ello y por el número reducido de estudios clínicos que no se ha logrado un acuerdo sobre cuáles son los beneficios del resveratrol que permitan emplearlo como tratamiento en cualquier población, así como determinar cuál es la dosis que mejor se acopla a los pacientes de cada una de las enfermedades en las que puede ser usado, en este sentido, se han realizado algunas revisiones sistemáticas con el objetivo de vislumbrar el efecto real del resveratrol sobre los marcadores inflamatorios y su impacto en el manejo de la IC en las ECNT, sin embargo, estas revisiones siguen sin ser concluyentes debido a que presentan una alta variabilidad entre los estudios elegidos por cada una, el estado de salud de los participantes así como el uso de resveratrol solo o en combinación con otros compuestos son algunas de estas diferencias, por tal motivo el objetivo de la presente investigación es realizar una revisión sistemática sobre el efecto de la administración del resveratrol sobre los marcadores de inflamación en adultos con enfermedades crónico no transmisibles de origen metabólico y solo con el uso de resveratrol, para con ello, poder aclarar si los beneficios que promete el uso de éste son útiles en la práctica médica, ya que las investigaciones en torno a los usos terapéuticos sigue siendo un tema de importancia dentro de la comunidad científica.

Cuadro IV.1. Revisiones sistemáticas sobre el efecto antiinflamatorio del resveratrol

Autor/año	Objetivo	Palabras clave	No. de estudios	Conclusiones	Diferencias con la revisión actual
Sahebkar et al. (2015) ⁵⁶	Evaluar la eficacia de suplementación con RV sobre las concentraciones plasmáticas de PCR y predictores de riesgo cardiovascular	C-reactive protein; CRP; hsCRP; hs-CRP; lipid/s; lipoprotein/s; blood pressure; BP; glucose; resveratrol	10	No existen beneficios tras la suplementación con RV en la reducción de los niveles de PCR (-0.144 mg/L, IC _{95%} -0.968 - 0.680, (p = 0.731)) y factores de riesgo cardiovascular	Participantes sanos y con otras patologías. Uso de resveratrol modificado
Haghighat doost et al. (2018) ⁵⁷	Evaluar el efecto del RV en la concentración de mediadores inflamatorios, a través de una revisión sistemática y metaanálisis	C-Reactive Protein; CRP; Tumor Necrosis Factor alpha; Tumor Necrosis Factor; Interleukin 6; IL6 and resveratrol	15	El RV reduce la PCR (-0.54 mg/L, IC _{95%} -0.78 - -0.30, (P < 0.0001) I ² = 77.7%), no obstante, no puede reducir la IL-6 (-0.06 pg/mL, IC _{95%} -0.27 - 0.14, (P = 0.005) I ² = 62.0%) y TNFα (-0.20 pg/mL, IC _{95%} -0.55 - 0.16, (P < 0.0001) I ² = 87.2%)	Participantes sanos y con otras patologías. Capsulas con extracto de productos con contenido de resveratrol. Comparación con otros productos.

Koushki et al. (2018) ⁵⁸	Realizar una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el efecto de la suplementación con RV sobre los niveles de marcadores inflamatorios	Resveratrol; inflammatory markers, inflammation, cytokines	17	Se sugiere un efecto preventivo del RV sobre TNF α (-0.44 pg/mL, IC _{95%} -0.71 - -0.164, (P=0.002) I ² = 49.1%) y PCR (-0.27 mg/L, IC _{95%} -0.5 - -0.02, (P=0.033) I ² =51.8%), pero no sobre IL-6 (-0.16 pg/mL IC _{95%} -0.53 - 0.20, (P=0.38) I ² =72.3%). Se requieren más estudios para validar el efecto de la suplementación con RV sobre la inflamación.	Participantes sanos y con otras patologías.
Tabrizi et al. (2018) ⁵⁹	Resumir la evidencia existente para determinar los efectos de la suplementación con RV sobre biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico y trastornos relacionados	MetS; disorders related to MetS; T1DM; T2DM; diabetes; obese; overweight; coronary artery disease (CAD); hypertension; blood pressure (BP); dyslipidemia; CVD; NAFLD; resveratrol; resveratrol; supplementation; intake; C-reactive protein (CRP); tumor necrosis factor- α (TNF- α); interleukin 6 (IL-6); superoxide dismutase (SOD)	24	La suplementación con RV redujo los niveles de PCR (-0.55 mg/L IC _{95%} -0.84 - -0.26, (P < 0.001) I ² = 84.0) y TNF α (-0.68 pg/mL IC _{95%} -1.08 - -0.28, (P = 0.001) I ² = 81.3). se requieren ensayos clínicos que evalúen el efecto del RV sobre otros biomarcadores de inflamación	Capsulas de extracto de productos con contenido de resveratrol. Participantes sanos y otras patologías. Estudios que no evalúan la inflamación.

Custodero et al. (2018) ⁶⁰	Evaluar el efecto antiinflamatorio de distintos tipos de productos nutricionales	chronic inflammation; interleukin-6; C-reactive protein; nutrient; pharmaceutical; adults	5	No hay suficiente evidencia para demostrar el efecto del RV sobre los marcadores de inflamación. IL 6 (-0.17 pg/mL IC _{95%} -0.40 - 0.07, (p > 0.05)) y PCR (-0.27 IC _{95%} -0.59 - 0.06, (p > 0.05))	Patologías no relacionadas.
Gorabi et al. (2021) ⁶¹	Realizar una revisión sistemática sobre el efecto del RV en los niveles de PCR y hs-PCR, en varios grupos de pacientes con inflamación sistémica.	CRP, inflammation, analysis, randomized clinical trial, resveratrol	35	El consumo de RV es eficaz para reducir los niveles de PCR (-0.40 mg/L, IC _{95%} -0.70 - -0.09, (p = 0.01)) y biomarcadores hs-PCR (-0.31 mg/L, IC _{95%} -0.47 - -0.15, (p < 0.001)) en enfermedades inflamatorias.	Participantes sanos y de otras patologías.

RV= resveratrol; PCR= proteína C reactiva; TNF α = factor de necrosis tumoral alfa; IL 6=interleucina 6; IL 1B= Interleucina 1 beta

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia que han ganado las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) de alta prevalencia, por un descontrolado incremento a nivel mundial, las ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en México, por el impacto social y económico que causa en las personas que las padecen y en la familia, especialmente por las complicaciones que pueden provocar la pérdida de independencia y con ello disminuir la calidad de vida de los mismos.^{15, 20}

Por otro lado, se conoce que existe una relación entre las ECNT y la inflamación crónica, las investigaciones al respecto han reportado que la inflamación crónica contribuye en gran medida en la fisiopatología de las enfermedades ECNT. La activación del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), por las especies reactivas de oxígeno (EROs), induce la síntesis de proteínas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), lo que conlleva al organismo a sufrir un daño irreparable haciéndolo susceptible a la aparición de cualquier ECNT.^{25, 27, 30, 51, 53}

Debido a lo anterior, se ha originado la necesidad de buscar alternativas terapéuticas que contribuyan con el tratamiento convencional de las ECNT, para evitar las complicaciones más frecuentes relacionadas con la inflamación crónica, resaltando el uso del resveratrol por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, proporcionando como consecuencia diversos ensayos clínicos cuyo objetivo ha sido evaluar el efecto del resveratrol sobre los marcadores de inflamación,^{34, 49 50} los cuales han reportado resultados discordantes y por ello nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el efecto de la administración oral del resveratrol sobre los marcadores de inflamación en adultos con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico u obesidad?

Cuadro V.1. Pregunta pico.

Pregunta PICO	Términos de la búsqueda
Población	Personas de 45 años y más con DM2, SM u obesidad
Intervención	Administración de resveratrol
Control	Placebo
Resultados	Mejora en los marcadores de inflamación (PCR, IL-1, IL-6 y TNF- α)

VI. OBJETIVO

Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto antiinflamatorio del resveratrol en adultos con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico u obesidad, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1 Diseño de estudio.

La presente revisión se realizó siguiendo los lineamientos para la presentación de revisiones sistemáticas y meta análisis (PRISMA 2009) (Anexo 1).

VII.2 Estrategia de Búsqueda

Se realizó la búsqueda de literatura en las bases de datos que se enlistan a continuación: PubMed-Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Biblioteca Cochrane, LILACS, SciELO, y tesis UNAM. Para realizar la búsqueda se empleó la estrategia de búsqueda: Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome"). La búsqueda se realizó el 19 de octubre de 2021, los títulos y resúmenes identificados fueron evaluados de manera independiente por dos revisores (Esquivel-Ramírez y Ruiz-Ramos), las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (García-Martínez). Una vez seleccionados los títulos y resúmenes que cumplieron con los criterios de selección, se recuperaron los textos completos de los artículos potencialmente relevantes para la revisión y se procedió a una revisión minuciosa para seleccionar los estudios definitivos.

VII.3 Selección de Estudios

Se consideraron los siguientes criterios para elegir los estudios de la revisión sistemática y el metaanálisis.

VII.3.1 Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ciego o doble ciego, paralelos o cruzados, uso de resveratrol como suplemento, controlados con placebo, publicados en idioma inglés o español, que hayan evaluado al menos uno de los siguientes

marcadores de inflamación: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL- 6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y proteína C reactiva (PCR), administración de resveratrol en dosis de 10 mg/día hasta 3000 mg/día, duración de al menos 2 semanas, que hayan contado con la participación de adultos con edad ≥ 45 años, sin distinción de sexo, con padecimientos crónicos no transmisibles metabólicos.

VII.3.2 Criterios de exclusión

Estudios en los cuales se administró resveratrol en combinación con otros compuestos (ej. quercetina), estudios que administraron compuestos derivados del resveratrol, vino tinto o dieta rica en polifenoles, estudios sin grupo placebo, investigaciones disponibles sólo en resumen.

VII.4 Datos recuperados de los estudios seleccionados

Se identificaron el nombre del primer autor y el año de publicación, el diseño de estudio, la dosis y la duración del tratamiento, posteriormente se extrajeron datos estadísticos como el número de participantes, medias y desviación estándar de las mediciones pre y post tratamiento de los marcadores de inflamación (PCR, IL1B, IL6 o TNF α), así como la patología en la que fueron estudiados.

VII.5 Evaluación del Riesgo de Sesgo y Calidad de los Estudios

Después de recuperar el texto completo de los estudios seleccionados, se procedió a revisarlos detalladamente para eliminar aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión, además se evaluó la calidad metodológica. Para tal efecto se utilizó la herramienta de valoración de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. Dicha herramienta considera 7 ítems para la evaluación: Generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento del personal y los participantes, cegamiento del análisis de resultados, datos de resultados incompletos, reportes selectivos de resultados y otras fuentes de sesgo.

VII.6 Análisis de los estudios

De los datos obtenidos fueron calculadas las diferencias de medias para cada grupo de estudio, en caso de no estar presentes, de igual forma se transformaron las medidas de dispersión a desviación estándar para homogeneizar los datos analizados. Los estudios donde no se presentaron los datos necesarios para el cálculo de la diferencia de media y desviación estándar fueron excluidos de la combinación de resultados.

Para el manejo de los datos se realizó un metaanálisis para cada parámetro utilizando la I^2 como medida de consistencia. Se efectuaron análisis de sensibilidad como pruebas adicionales para los estudios incluidos en el metaanálisis.

No fue posible evaluar el riesgo de sesgo de evidencia acumulativa por no contar con el número de estudios necesarios.

VIII. RESULTADOS

VIII.1 Estrategia de búsqueda

En el cuadro VIII.1 se especificaron las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos, las diferencias que se presentan entre una y otra se debe a las propias diferencias entre los algoritmos de búsqueda que cada base proporciona a los usuarios, teniendo en algunos casos solo pequeñas variaciones, como el uso de filtros diferentes para la identificación de los artículos relacionados con el tema. De igual forma se especifica el total de publicaciones reportadas en cada una de estas bases de datos, en donde encontramos una respuesta concordante entre ellas, lo que nos indica que la búsqueda no se vio afectada por las variaciones en la estrategia.

Cuadro VIII.1. Estrategias de búsqueda por base de datos

Base	Estrategia	Artículos
PubMed	Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome") Filtros: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans, English, Spanish, Middle Aged + Aged: 45+ years	15
Scopus	TITLE-ABS-KEY (resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome") AND NOT review) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animal Experiment"))	17
ScienceDirect	Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome") NOT Review NOT animal Filtros: research article, medicine and dentistry	14
Web of Science	Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome")	18
Cochrane library	Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome")	18
LILACS	Resveratrol AND inflammation AND adult AND ("Type 2 diabetes mellitus" OR obesity OR "metabolic syndrome")	44
SciELO	Resveratrol AND inflammation AND adult	2
Tesiunam	Resveratrol	37

VIII.2 Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Mediante la búsqueda realizada en las bases de datos se identificaron 165 artículos y 37 tesis, después de eliminar las publicaciones duplicadas se identificaron 123, de los cuales una vez que se realizó la depuración exhaustiva con la lectura de títulos y resúmenes fueron seleccionados 10 (Figura VIII.1) adicionalmente fueron rescatados tres artículos más a partir de otras fuentes. En total fueron recuperados 13 textos completos para la extracción de datos pertinentes para la revisión (Figura VIII.1). Después de la lectura de los textos completos fueron descartados 5 de los estudios por diferentes motivos que se precisan en el cuadro VIII.2, los 8 restantes fueron incluidos para su análisis cualitativo por lo que se recabaron los siguientes datos (Cuadro VIII.3): I) el nombre del primer autor y el año de publicación; II) el modelo del estudio, encontrando 6 estudios con diseños aleatorizados doble ciego controlados con placebo y 2 estudios aleatorizados doble ciego, cruzados; III) la dosis que se empleó de resveratrol, dos de los estudios examinaron una dosis alta con respecto a una baja, además del placebo, se emplearon dosis desde 40 mg/día hasta 1000 mg/día, tres estudios aplicaron una dosis de 150 mg por día siendo ésta la más utilizada, seguida de 500 mg/día y 800 mg/día; IV) el periodo que duró la intervención, donde el mínimo fue de 4 semanas y el máximo de 6 meses, tres estudios tuvieron duración de 4 semanas, tres más emplearon un periodo de 2 meses para su intervención, solo uno duró 4 meses y uno más fue el de mayor seguimiento con 6 meses como periodo de seguimiento; V) el número de participantes que se incluyó en cada estudio, encontrando grupos desde 11 hasta 192, sumando un total de 542 participantes totales, de los cuales 318 tomaron resveratrol mientras que 224 recibieron placebo; VI) la edad de los participantes, en algunas publicaciones reportaron la media por grupo de estudio y otros la reportan de toda la población, la edad mínima reportada fue de 49.5 años mientras que la edad máxima fue de 65.5 años; VII) la patología que afectaba a los participantes, dos tomaron como objeto de estudio la obesidad, cinco trabajaron con pacientes diabéticos, y solo uno tomó como criterio de estudio el síndrome

metabólico; VIII) los parámetros que fueron medidos, todos los estudios reportaron la PCR, cinco reportan datos para la IL 6, el TNF α fue reportado sólo en 3 de los 8 estudios que se analizaron y solo dos estudios reportaron los niveles de IL1B; IX) por último, fueron recabados los resultados a los que llegaron los investigadores de cada estudio, los cuales sugieren que el uso del resveratrol no es efectivo para la disminución de los niveles de IL6 y la PCR. Con respecto al TNF los resultados son controversiales, debido a que un estudio reporta diferencias entre su grupo placebo y el grupo de intervención, sin embargo, no presentan resultados basales por lo que no es claro si esa diferencia fue debida al tratamiento o estaba presente desde el inicio del estudio, en conjunto con los otros estudios no habría motivos para pensar que hay efecto sobre los niveles de este marcador. Aunque solo dos estudios tomaron en cuenta a la IL1B ninguno de estos reporta disminución, por lo que, no habría evidencia suficiente de que el resveratrol tiene algún efecto sobre este marcador de inflamación. Finalmente, tomando en cuenta los resultados de todos los marcadores de inflamación evaluados por los estudios incluidos en la revisión, no parece existir una regulación positiva por parte del resveratrol sobre los niveles de estos marcadores.

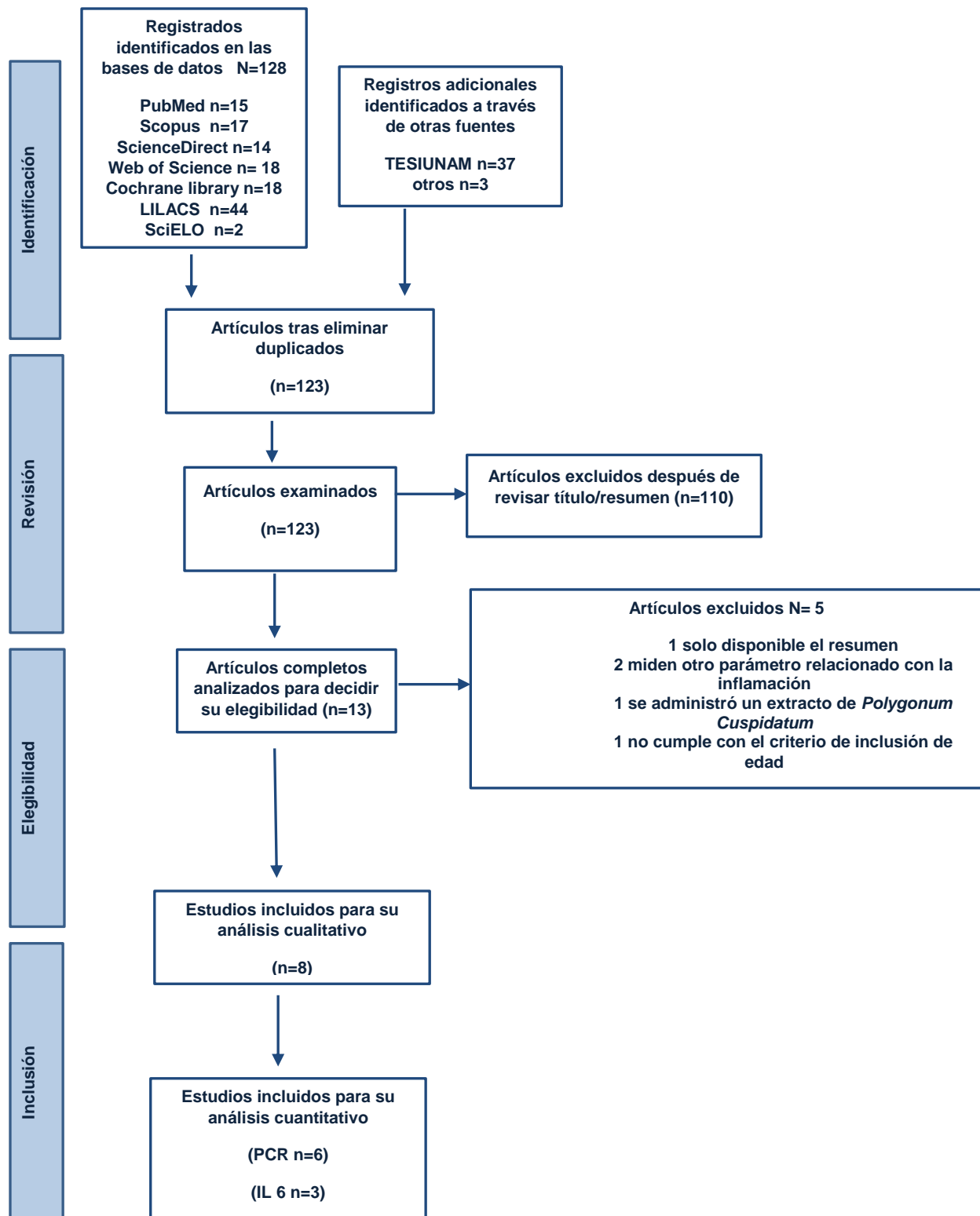


Figura VIII.1. Diagrama de PRISMA

Cuadro VIII.2. Artículos de texto completo excluidos.

Artículo	Motivo de la exclusión
Gambino et al. (2019) ⁶²	El estudio se enfoca en los efectos sobre los genes precursores de la síntesis de las proteínas proinflamatorias, por lo que no exponen en la publicación datos relevantes para la revisión.
Ionchi-Yimagou et al. (2012) ⁶³	Este artículo tiene publicado solo el resumen, por lo que no fue posible analizar el texto completo.
Javid et al. (2019) ⁶⁴	En esta publicación fue utilizado extracto de <i>Polygonum cuspidatum</i> , por lo que no fue considerado para su análisis al no cumplir con los criterios de inclusión.
Mahmood et al. (2018) ⁶⁵	Para este caso los autores incluyeron personas jóvenes en su estudio por lo que quedó fuera de los criterios de inclusión de la presente revisión teniendo un límite inferior de 45 años.
Van der Made et al. (2017) ⁶⁶	El periodo del estudio sobre los pacientes fue menor a un día pues solo midieron los niveles de las proteínas pro inflamatorias durante la fase de ayuno y posprandial por lo que no son de utilidad para nuestra revisión.

El cuadro indica con mayor especificación el motivo por el cual se tomó la decisión de excluir los artículos después de realizar la lectura de texto completo.

Cuadro VIII.3. Características de los estudios clínicos incluidos en la revisión.

Autor (año)	Tipo de estudio	Dosis	Periodo	<u>N</u> (P/R)	Edad	Patología	Parámetros evaluados	Resultados
Bashmakov <i>et al.</i> (2014) ⁶⁷	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	50 mg/día	60 días	(10/14)	P=59.8 R=54	DMT2	● PCR	PCR mg/L CV 95% R=-0.25(-1.50, 1.50) P=-0.05(-2.50, 1.40) Diferencia de medias
Bo <i>et al.</i> (2016) ⁶⁸	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	500mg/día 40mg/día	6 meses	(63/65) 65	P=65.4 RL=64.9 RH=65.0	DMT2	● PCR ● IL6	PCR mg/L P= 1.91 RL=-0.25 (p=0.78) RH=-0.53 (p=0.15) IL6 pg/mL P= 0.22 RL= 0.04 (p=0.75) RH= -0.09 (p=0.24) Diferencia de medias
Hoseini <i>et al.</i> (2019) ⁶⁹	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	500 mg/día	4 semanas	(28/28)	P=63.3 R=61.0	DMT2	● PCR	PCR mg/L R= Pre 4.2(±1.5) vs post 4.2(±1.0) P= Pre 3.9(±1.9) vs Post 4.1(±1.5) (p=0.58)
Khodabandehloo <i>et al.</i> (2018) ⁷⁰	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	800mg/día	8 semanas	(20/25)	P= 61.10 R= 56.48	DMT2	● IL1B ● IL6 ● FNT ● PCR	PCR (mg/L) P= pre 4.81(±2.55) VS post 4.08(±3.18) R= pre 4.38(±1.73) VS post 3.63(±1.99) (p=0.860) IL6 (pg/mL) P= pre 9.50(±7.92) VS post 6.21(±5.23)

									<p>R= pre 7.66(±5.42) VS post 7.05(±3.98) (p=0.996)</p> <p>IL1B (pg/mL) P= pre 6.42(±4.65) VS post 6.25(±4.04) R= pre 5.64(±3.64) VS post 5.73(±3.04) (p=0.836)</p> <p>FNT (pg/mL) P= pre 15.10(±5.78) VS post 14.71(±5.78) R= pre 12.41(±6.63) VS post 12.28(±6.30) (p=0.439)</p>
Kjaer <i>et al.</i> (2017) ⁷¹	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	1000mg/ día 150mg/ día	16 semanas	(24/21) 21	49.5	SM	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • IL6 	<p>PCR (mg/L) P= pre 3.55(2.05, 6.25) VS post 4.56(±0.868) RL= pre 2.70(1.90,4.70) VS post 4.53(±0.925) RH= pre 2.30(1.30,3.90) VS post 3.45(±0.925) (p=0.623)</p> <p>IL 6 (pg/mL) P= pre 1.39(0.733, 2.05) VS post 1.49(±0.292) RL= pre 1.44(1.06, 2.20) VS post 2.29(±0.313) RH= pre 1.32(0.70,2.15) VS post 1.39(±0.311) (p=0.087)</p>	
Seyyedehrahimi <i>et al.</i> (2018) ⁷²	aleatorizado o doble ciego controlado con placebo	800 mg/día	2 meses	(23/23)	R=54.9P=58.7	DMT2	<ul style="list-style-type: none"> • PCR 	<p>PCR (mg/L) P= -1.99(3.58) R=-0.46 (2.46) p=0.653 diferencia de medias</p>	

Timmers <i>et al.</i> (2011) ⁷³	aleatorizada o doble ciego cruzado	150 mg/día	30 días	(11/11)	52	obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • IL1B • IL6 • FNT 	<p>PCR (mg/L) P= post 1.52(±0.35) R= post 1.33(±0.31) (p=0.11)</p> <p>IL 6 (pg/mL) P= post 3.13(±0.67) R= post 2.42(±0.38) (p=0.09)</p> <p>IL1B (pg/mL) P= post 1.33(±0.27) R= post 0.94(±0.15) (p= 0.20)</p> <p>FNT (pg/mL) P= post 16.15(±2.27) R= post 15.14(±2.03) (p=0.04)</p>
Van Der Made <i>et al.</i> (2015) ⁷⁴	aleatorizada o doble ciego cruzado controlado con placebo	150 mg/día	4 semana	(45/45)	60	obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • IL6 • FNT 	<p>PCR (mg/L) P= post 2.64(±2.93) R= post 4.51(±10.24) (p= 0.326)</p> <p>IL 6 (pg/mL) P= post 1.63(±1.06) R= post 1.85(±1.42) (p=0.718)</p> <p>FNT (pg/mL) P= post 4.00(±1.26) R= post 3.95(±0.74) (p=0.455)</p>

Abreviaciones. PCR, Proteína C reactiva; IL1B, interleucina 1 beta; IL 6, interleucina 6; FNT, factor de necrosis tumoral alfa; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; SM, síndrome metabólico; P, placebo; R, resveratrol; RL, resveratrol dosis baja; RH, resveratrol dosis alta.

VIII.3 Evaluación de riesgo de sesgo

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizó el software del RevMan 5.4 (Colaboración Cochrane, Oxford, Reino Unido), con el formato de RoB2, que evalúa la aleatorización de los participantes para evitar la formación de grupos dispares que pudieran presentar características distintas entre los miembros de cada uno; el cegamiento de asignación para que los participantes no sepan si están dentro del grupo control o de tratamiento, lo que podría afectar su comportamiento dentro del estudio; el cegamiento de participante y evaluadores, que se relaciona con el anterior así ningún grupo recibe un trato diferente ni actúa de forma diferente; el cegamiento de evaluación de resultados, con lo cual los investigadores evalúan ambos grupos de la misma forma sin darle preferencia a uno u otro en determinados casos; la presentación de datos incompletos por la pérdida de participantes dentro del estudio, por lo que no se logran empatar resultados pretratamiento y postratamiento; y el sesgo por datos selectivos, que es cuando solo se reportan los datos convenientes para el estudio.

Los datos utilizados en la evaluación de riesgo de sesgo son extraídos directamente de lo publicado en cada artículo, y el grado de riesgo fue atribuido a las especificaciones dadas por los autores, teniendo esto presente se le atribuye un alto riesgo a un apartado cuando no era mencionado en el texto recuperado; cuando era mencionado o se encontraba implícito dentro de la publicación que se habían tomado medidas para evitar el sesgo, se le atribuyó un valor de riesgo medio al apartado; y solo cuando fueron especificadas las acciones que tomaron para evitar el sesgo de cada apartado se le asignó un valor de bajo riesgo.

Fueron utilizadas dos figuras para esta evaluación, la gráfica de riesgo de sesgo que nos indica el porcentaje en cada rubro de alto, bajo o medio riesgo, por lo que se evaluó fue el tipo de sesgo (figura VIII.2), la cual nos indicó un mayor sesgo por reportes selectivos debido a que no es mencionado en los artículos, y donde son evaluados solo los participantes que concluyen el procedimiento completo. Los otros parámetros tienen porcentajes similares de cada grado de sesgo. La

segunda figura utilizada fue el resumen de riesgo de sesgo (figura VIII.3) donde se evalúan cada estudio con respecto a los tipos de sesgo evaluados, se observa que existe una similitud entre los estudios y solo sobresalen dos (Bashmakov *et al.* 2014 y Timmers *et al.* 2011) ^{67, 73} como los de mayor riesgo, debido a la falta de información en estas publicaciones.

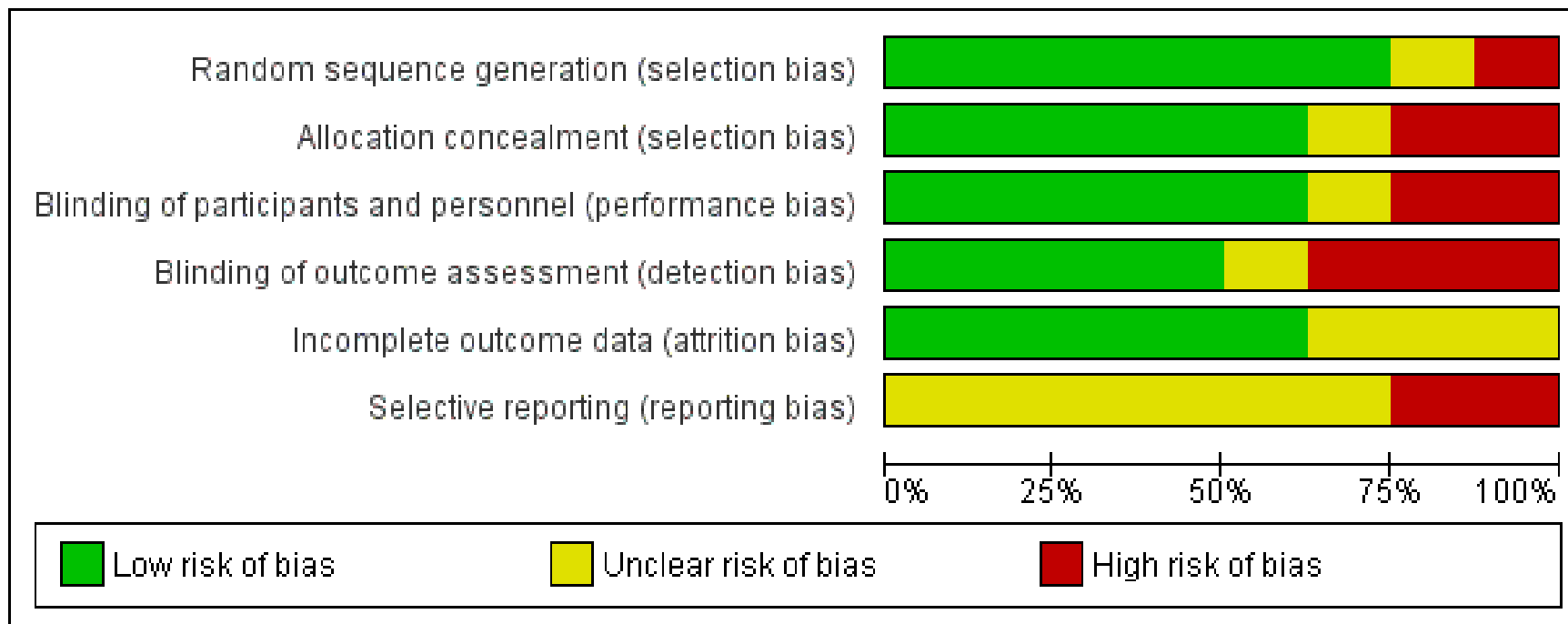


Figura VIII.2. Gráfica de riesgo de sesgo

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Bashmakov YK 2014	?	-	-	-	+	?
Bo S 2016	+	+	+	+	+	?
Hoseini A 2019	+	+	?	-	?	-
Khodabandehloo H 2018	+	+	+	+	+	?
Kjaer TN 2017	+	+	+	+	+	-
Seyyedebrahimi S 2018	+	+	+	+	?	?
Timmers S 2011	-	-	-	-	?	?
Van der Made SM 2015	+	?	+	?	+	?

Figura VIII.3. Resumen de riesgo de sesgo

VIII.4 Metaanálisis

El metaanálisis se realizó mediante la extracción y acondicionamiento de los datos para cada artículo, donde se procesaron los datos para obtener la diferencia de medias con desviación estándar entre el pre y post tratamiento, tanto para el grupo placebo como para el grupo experimental. Se realizaron dos metaanálisis, uno para la evaluación de la PCR y el segundo para la IL 6, los datos presentados para la evaluación de TNF α e IL1B en algunos casos no fueron suficientes para realizar un análisis de estos parámetros y en otros no fue posible su acondicionamiento para una correcta comparación, por la falta de datos como se puede observar en el cuadro VIII.4, los motivos de la exclusión del metaanálisis de los artículos son especificados en el cuadro VIII.5. Para el análisis de los datos fue utilizado el software de RevMan 5.4 (Colaboración Cochrane, Oxford, Reino Unido), con el que se obtuvieron los forest plot, uno para cada uno de los dos parámetros que pudieron ser evaluados (Figuras VIII.4 y VIII.5).

Cuadro VIII.4. Datos cuantitativos por estudio y por parámetro evaluado.

Estudio	parámetro	Tratamiento	PRE		POST		DM	
Bashmakov et al. (2014) ⁶⁷	PCR	R	-	-	-	-	-0.25	(-1.50, 1.50)*
		P	-	-	-	-	-0.05	(-2.50, 1.40)*
Bo et al. (2016) (RL) ⁶⁸	PCR	R	2.78	2.91**	-	-	-0.25	-
		P	1.39	2.63**	-	-	1.91	-
	IL6	R	2.71	2.37**	-	-	0.04	-
		P	2.83	1.91**	-	-	0.22	-
Bo et al. (2016) (RH) ⁶⁸	PCR	R	1.27	2.10**	-	-	-0.53	-
	IL6	R	2.55	2.15**	-	-	-0.09	-
	PCR	R	4.2	1.5***	4.2	1.0***	-	-
Hoseini et al. (2019) ⁶⁹	PCR	P	3.9	1.9***	4.1	1.5***	-	-
		R	4.38	1.73***	3.63	1.99***	-	-
Khodabande hloo et al. (2018) ⁷⁰	PCR	P	4.81	2.55***	4.08	3.18***	-	-
		R	12.41	6.63***	12.28	6.30***	-	-
	TNFα	P	15.10	5.78***	14.71	5.78***	-	-
		R	7.66+-	5.42***	7.05	3.98***	-	-
	IL6	P	9.50	7.92***	6.21	5.23***	-	-
		R	5.64	3.64***	5.73	3.04***	-	-
	IL1B	P	6.42	4.65***	6.25	4.04***	-	-
		R	2.70	(1.90, 4.70)**	4.53	0.925+	-	-
Kjaer et al. (2017) ⁷¹	PCR	P	3.55	(2.05, 6.25)**	4.56	0.868+	-	-
		R	1.44	(1.06, 2.20)**	2.29	0.313+	-	-
	IL6	P	1.39	(0.733,	1.49	0.292+	-	-

Kjaer et al. (2017) (RH) ⁷¹	PCR	R	2.30	2.05)** (1.30, 3.90)**	3.45	0.925 ⁺	-	-
	IL6	R	1.32	(0.704, 2.15)**	1.39	0.311 ⁺	-	-
Seyyedebrahimi et al. (2018) ⁷²	PCR	R	-	-	-	-	0.46	2.46***
		P	-	-	-	-	-1.99	3.58***
Timmers et al. (2011) ⁷³	PCR	R	-	-	1.33	0.31 ⁺	-	-
		P	-	-	1.52	0.35 ⁺	-	-
	TNF α	R	-	-	15.14	2.03 ⁺	-	-
		P	-	-	16.15	2.27 ⁺	-	-
	IL6	R	-	-	2.42	0.38 ⁺	-	-
		P	-	-	3.13	0.67 ⁺	-	-
	IL1B	R	-	-	0.94	0.15 ⁺	-	-
		P	-	-	1.33	0.27 ⁺	-	-
Van Der Made et al. (2015) ⁷⁴	PCR	R	-	-	4.51	10.24***	-	-
		P	-	-	2.64	2.93***	-	-
	TNF α	R	-	-	1.85	1.42***	-	-
		P	-	-	4.00	1.26***	-	-
	IL6	R	-	-	3.95	0.74***	-	-
		P	-	-	1.63	1.06***	-	-

Los datos presentados en la tabla son los recuperados en cada estudio, previo al tratamiento dado para hacerlos comparables. PCR (mg/L); TNF α (pg/mL); IL 6 (pg/mL); IL1B (pg/mL); Abreviaciones: R, resveratrol; P, placebo; DM, diferencia de medias; estadísticos se señalan como: * CV 95%; ** rangos intercuartiles; *** desviación estándar; + error estándar; - no fueron reportados esos valores.

Cuadro VIII.5. Artículos excluidos del metaanálisis.

Artículo	Motivo de exclusión
<i>Bo et al. (2018)</i> ⁶⁸	Solo presenta los datos basales completos, y aunque sí indican la diferencia de medias tanto para el placebo como para el resveratrol no especifican la desviación estándar u otro intervalo para el cálculo de ésta.
<i>Timmers et al. (2011)</i> ⁷³	Los datos que presenta el estudio solo son los finales, transcurrido el lapso de tratamiento, por lo que no pudo realizarse el tratamiento de los datos por falta de los valores basales, el cálculo de la diferencia de medias entre el pre y pos tratamiento.
<i>Van Der Made et al. (2015)</i> ⁷⁴	Solo están disponibles los datos pos tratamiento por lo que fue imposible realizar el cálculo para la obtención de la diferencia de medias pre y pos tratamiento para empatar con los otros estudios, por lo que fue descartado del metaanálisis

VIII.4.1 Evaluación de la PCR

Para el análisis de la PCR se incluyeron 6 efectos (figura VIII.4), fueron utilizados los datos de una muestra total de 261 sujetos, de los cuales 132 recibieron el tratamiento con resveratrol y 129 con placebo, no se encontró heterogeneidad entre los grupos de datos teniendo una I^2 de 0%, y se observó un efecto total de 0.01 mg/L [IC_{95%} -0.44 - 0.47, $p=0.95$], indicando que el uso del resveratrol no mostró disminución en los niveles de la PCR con respecto al placebo. Se realizó un análisis de sensibilidad para cada uno de los efectos evaluados, sin observar un cambio significativo para alguno de estos, dado que ninguno presentó un cambio a favor del efecto del placebo o el resveratrol, se observaron cambios en la heterogeneidad en algunos de los casos, en los estudios de Bashmakov, Khodabandehloo y Kjaer de dosis alta, sin superar el 10% en el valor de la I^2 por lo que fue considerado realizar un análisis por subgrupos.

VIII.4.2 Evaluación de IL 6

En la evaluación de la IL 6 solo fue posible utilizar los datos para 3 tamaños de efecto (figura VIII.5), y una muestra total de 135 sujetos, de los cuales 67 recibieron el tratamiento con resveratrol y 68 con placebo, la heterogeneidad tuvo un valor elevado de 53% de I^2 , con un efecto combinado de 0.37 pg/mL [IC_{95%} - 0.38 - 1.12, ($p=0.33$)], indicando un efecto sin significancia estadística por parte del resveratrol o del placebo. Se realizó el análisis de sensibilidad para los tres efectos encontrando que al eliminar el conjunto de datos de Kjaer de dosis baja, la heterogeneidad disminuye considerablemente, presentando un valor de 3%, el valor del efecto combinado también se vio modificado dando un mayor desplazamiento a favor del placebo, sin embargo, no se presentó diferencia significativa, dado el intervalo de confianza, pasando a una DM de 0.73 pg/mL [IC_{95%} -0.03- 1.48, ($p= 0.06$)]. Se procedió a comparar los estudios para determinar las posibles variables que los distinguen encontrando sólo la diferencia de la dosis, siendo la dosis alta de Kjaer y la dosis de Khodabandehloo similares

1000 mg y 800 mg por día respectivamente, debido a la falta de más investigaciones no se pudo realizar un análisis por subgrupos para confirmar el efecto de la dosis, indicando en este caso la posibilidad de que dosis altas no favorecen el efecto sobre los niveles de la IL 6.

No se realizó el análisis de sesgo de publicación debido a la falta de estudios, siendo requeridos al menos diez, por lo que no fue posible la elaboración del diagrama de dispersión funnel plot.

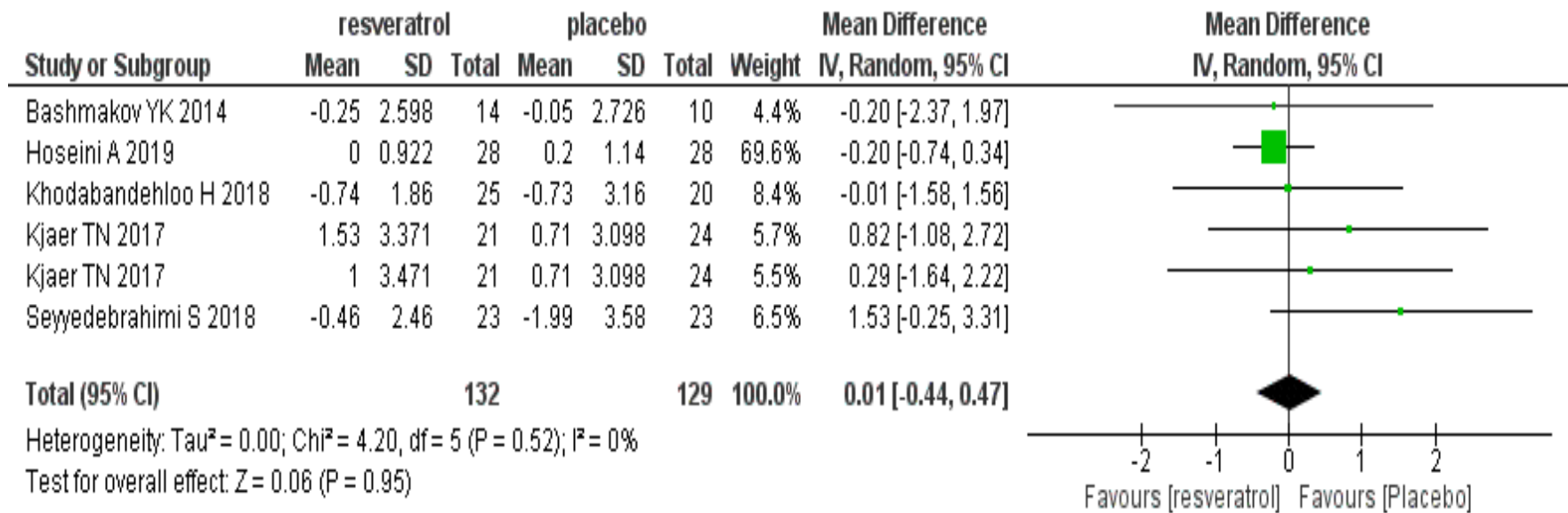


Figura VIII.4. Forest plot efecto del resveratrol sobre los niveles de PCR en sangre.

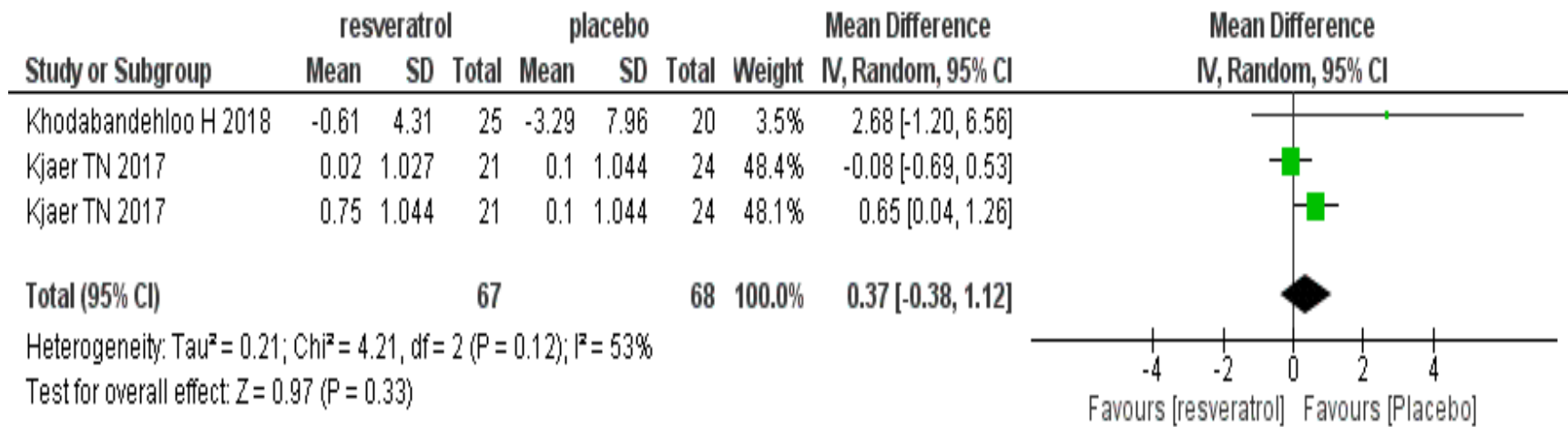


Figura VIII.5. Forest plot efecto del resveratrol en niveles de IL 6 sanguíneo.

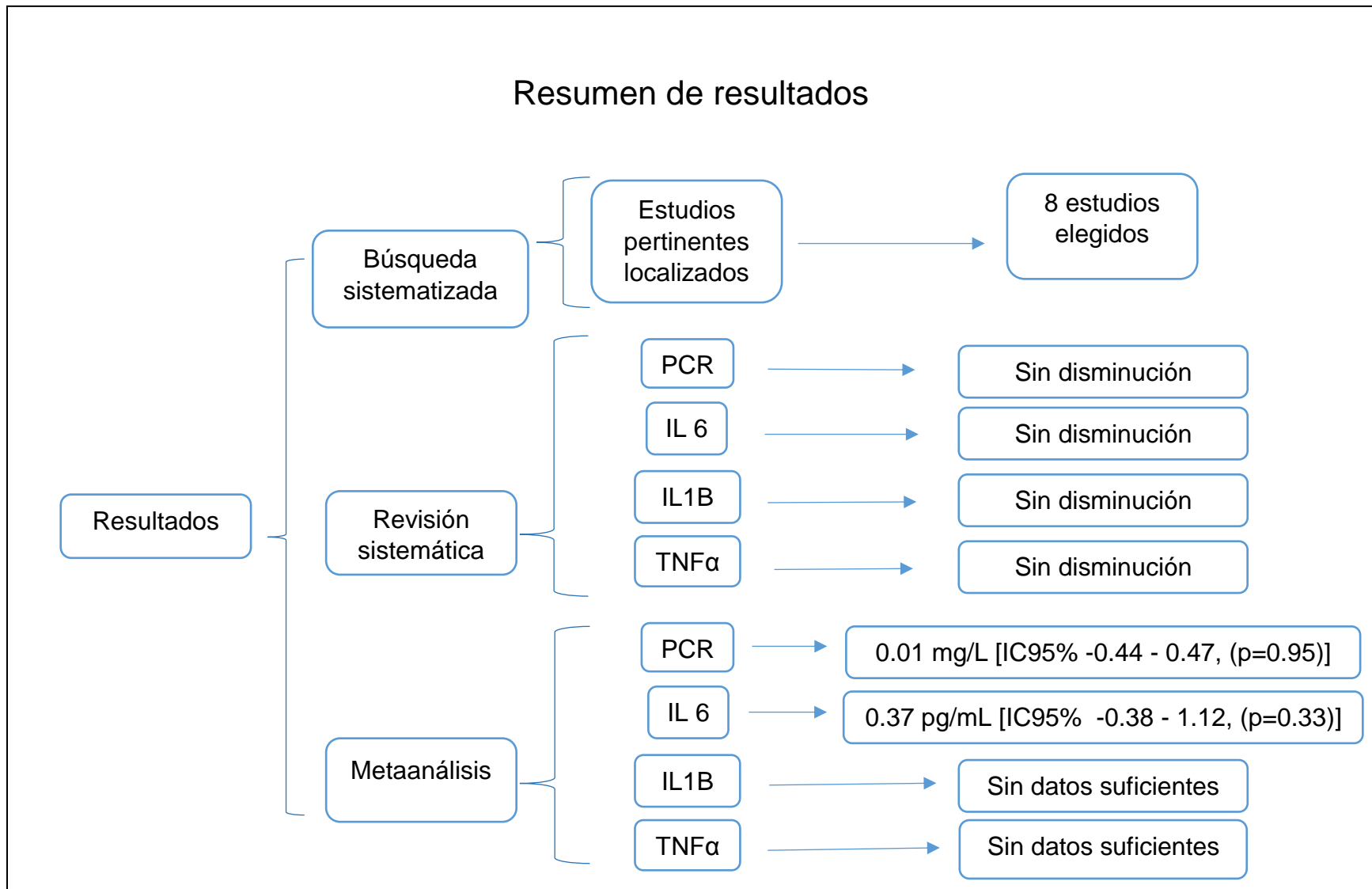


Figura VIII.6 Esquema de resultados

IX. DISCUSIÓN

IX.1 Efecto del resveratrol sobre los niveles de PCR

En nuestros resultados observamos que no hay disminución en los niveles plasmáticos de PCR con el resveratrol, lo cual es consistente con otras revisiones que relacionan los niveles de este marcador con la suplementación de resveratrol; al respecto Sahebkar et al. (2015) no encontraron un efecto significativo del resveratrol sobre las concentraciones de PCR plasmática, al ser una de las primeras revisiones que relaciona la inflamación con el resveratrol, se encontraron con la limitación de tener estudios muy heterogéneos, no tomaron en cuenta el estado de salud de los participantes, en algunos de ellos se contó con la participación de personas sanas o con enfermedades de mecanismos fisiológicos con pocas similitudes, incluyeron pocas investigaciones con un número limitado de participantes. Entre las similitudes está la baja cantidad de participantes para cada estudio y la edad de los participantes. El segundo estudio con el que coincidimos, fue el de Custodero et al. (2018) donde no encontraron una disminución significativa en los niveles de PCR, sin embargo, fueron muy escasos los estudios elegidos por estos investigadores y el número de participantes de éstos fue pequeño, por lo que su valor estadístico podría estar sesgado, sumado a esto, los investigadores de dicho estudio no tomaron en cuenta las diferencias en el estado de salud de los participantes. En cuanto a las similitudes con nuestro estudio, encontramos que de igual forma establecieron en sus criterios de inclusión un rango de edad para los participantes.^{56, 60}

Sin embargo, fueron encontradas cuatro revisiones sistemáticas que reportaron una disminución de los niveles de PCR plasmáticos después del tratamiento con resveratrol, es posible que esta discrepancia se deba a las diferencias entre los estudios incorporados en cada revisión y los criterios de inclusión de las mismas. En el estudio de Tabrizi et al. (2018), donde se comparó el uso de resveratrol solo y resveratrol combinado, se encontró una disminución significativa en los niveles de PCR cuando se administró resveratrol sin otros suplementos, pero al realizar el

análisis por subgrupos determinaron que la disminución era mayor en pacientes sanos que en los que padecían síndrome metabólico o diabetes, pudiendo ser éste uno de los motivos por los cuales nuestro estudio no concuerda con sus resultados. Aunque en esta revisión se recopilaban más estudios la heterogeneidad sigue siendo alta, ya que tampoco se tomó en cuenta el estado de salud de los pacientes, teniendo diferencias en los padecimientos de cada estudio.⁵⁹

De igual forma en la revisión de Haghghatdoost et al. (2018) encontraron una relación positiva para la disminución en los niveles de PCR, sin embargo, ellos incluyen un número mayor de estudios con participantes sanos y jóvenes, lo que podría provocar un sesgo en los resultados, ya que en otras investigaciones se reporta una mayor respuesta en estos pacientes, inclinándolo a favor del resveratrol.^{57, 59}

Al igual que ellos, Koushki et al. (2018) y Gorabi et al. (2021) coinciden en una respuesta significativa en la disminución de los niveles de PCR, pero las similitudes entre los estudios que eligieron para realizar sus respectivas revisiones siguen teniendo una alta heterogeneidad, con estudios que presentan participantes sanos o con diferencias entre su estado de salud, así como la ausencia de un límite de edad, teniendo en algunos casos desde jóvenes hasta viejos.^{58, 61}

Es posible que las revisiones en donde no se encontró un efecto positivo del resveratrol al igual que en la nuestra, se deba a la escasez de estudios que había cuando fueron realizadas, al ser de las primeras revisiones sobre el tema no había un número considerable de ensayos clínicos que evaluaran el efecto del resveratrol sobre los marcadores de inflamación en las ECNT, mientras que en las más recientes los criterios de inclusión son menos estrictos, lo que asegura un mayor número de estudios, pero con pocas similitudes entre ellos, y aunque

indican que el resveratrol lograría disminuir los niveles de PCR, esto podría ser válido sólo para ciertos individuos con características específicas.

En este sentido, en el caso de nuestra revisión, donde nos enfocamos únicamente en personas adultas con trastornos metabólicos crónicos, con criterios de aceptación específicos que permitieron incluir estudios con características similares, otorgando al análisis estadístico una baja heterogeneidad, consideramos que nuestros resultados pudieran ser confiables.

IX.2 Efecto del resveratrol sobre los niveles de TNF α

Con respecto al efecto del resveratrol en la regulación del TNF α , no se pudo realizar un análisis cuantitativo debido a la deficiencia y falta de datos pertinentes. Dentro de los señalamientos realizados por los estudios que incluyen este marcador, sólo Timmers et al. (2011) observaron una disminución en los niveles de TNF α , sin ser concluyentes debido a la poca población del estudio, lo que justifica la realización de estudios de mayor duración, con un mayor número de sujetos.⁷³

Al igual que ocurre con PCR, las revisiones que han enfocado su estudio sobre el TNF α no terminan por tomar una postura sobre el uso del resveratrol y sus efectos sobre este marcador. En este sentido Tabrizi et al. (2018) y Koushki et al. (2018) mencionan que se presenta una disminución en los niveles del TNF α , mientras que en Haghghatdoost et al. (2018) no se encontró dicho efecto, excepto para los estudios donde tenían participantes más jóvenes con obesidad, lo que sería indicativo de la importancia de la edad y el estado de salud para determinar si el tratamiento con resveratrol es efectivo o no. Además de lo antes mencionado, Tabrizi et al. (2018) también determinaron que los estudios con participantes sin SM o DMT2 eran los que presentaban una mayor disminución en los niveles de TNF α , al ser estos grupos nuestro objetivo de estudio en nuestra revisión es

posible que este sea el motivo por el cual nuestros resultados no coinciden con las revisiones antes mencionadas. ^{57, 58, 59}

IX.3 Efecto del resveratrol sobre los niveles de IL 6

En el caso de la IL 6, no se encontraron resultados que apoyen un efecto benéfico por parte del resveratrol, siendo mayor el efecto observado para el placebo, sin embargo, se observó que sí existe una diferencia con respecto a las dosis. Por lo que consideramos que en nuestra revisión el número reducido de estudios es una limitante para realizar un análisis de subgrupos y poder observar el efecto del resveratrol sobre éste marcador a diferentes dosis, además de la edad y el estado de salud de los participantes, de ahí la importancia de continuar estudiando el efecto del resveratrol, sobre los marcadores de inflamación, a diferentes dosis.

Las revisiones consultadas, en donde se analizó el efecto del resveratrol sobre la IL6, de igual forma concluyen que no existe evidencia suficiente para posicionar al resveratrol como un tratamiento efectivo para la reducción de los niveles de esta citocina en el organismo, la poca cantidad de estudios, así como la alta heterogeneidad entre los existentes, hacen que los resultados tengan poca confiabilidad.

IX.4 Efecto del resveratrol sobre los niveles de IL1B

Se observó que no existe un número suficiente de estudios que enfatizan la importancia de la IL1B como un marcador de inflamación, por lo que la presente revisión podría indicar que es necesario la realización de más estudios que tomen en cuenta este marcador. De los dos estudios encontrados que reportan el efecto del resveratrol sobre la IL1B en ninguno se encontró una disminución significativa, lo que podría sugerir que el consumo de resveratrol no tiene un efecto sobre la IL1B. No obstante, al igual que se observó en los otros marcadores, esto podría

deberse a que sólo en individuos con características específicas, como la edad y el estado de salud, se presenta una respuesta significativa.

IX.5 Efecto del resveratrol en el proceso inflamatorio

En diversas investigaciones se reporta que el resveratrol podría resultar ser una buena alternativa para disminuir el proceso inflamatorio, sin embargo, en la presente revisión no se observó una disminución en ninguno de los parámetros evaluados, consideramos que es debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, lo que causa controversia en los resultados, principalmente la edad y el estado de salud de los pacientes, esto dirige el análisis en distintas direcciones. Los estudios que mayormente han reportado el efecto antiinflamatorio del resveratrol tienen una mayor participación de personas de mediana edad, por lo que consideramos a medida que aumenta la edad el efecto es menos notorio, debido a que el envejecimiento se desarrolla una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado y esta fisiología podría estar relacionada con estos resultados. Cuando el NFkB es activado promueve la síntesis de las citocinas, entre estas el TNF α y la IL 6, mismas que a su vez activan este factor de transcripción, mientras que otras citocinas como la IL 4 o la IL 10 que regulan el proceso antiinflamatorio, lo cual va provocar un equilibrio entre ambas respuestas (proinflamatorio y antiinflamatorio) conservando la inflamación en niveles bajos. Por lo que se necesitaría una mayor cantidad de resveratrol para regular la actividad de NFkB y disminuir los marcadores de inflamación, sumado a esto, el resveratrol interactúa con otras dianas farmacológicas, por lo que, no toda la dosis es empleada en la regulación del proceso inflamatorio, siendo uno de los posibles motivos del nulo efecto reportado. ^{25, 48, 51, 75}

Al respecto, se ha reportado un beneficio diferente con dosis diferentes para distintas enfermedades, el resveratrol induce una respuesta hormética de acuerdo a la dosis, en diferentes modelos biológicos. En investigaciones realizadas con líneas celulares tumorales procedentes de diferentes órganos, se observó que a

concentraciones bajas de resveratrol aumentaba la proliferación de las células tumorales, mientras que a dosis altas inhibían a éstas. También se han reportado efectos horméticos en investigaciones con modelos animales, en donde los resultados demostraron un efecto protector a dosis bajas pero un efecto adverso a dosis muy altas, es decir se presenta una respuesta hormética a la dosis.^{76, 77, 78}

Con respecto al proceso inflamatorio en el caso del TNF α se han observado que a dosis altas de resveratrol disminuye los niveles de este marcador, pero a dosis bajas aumentan, lo que sugiere que los efectos inducidos por el resveratrol, sobre los marcadores de inflamación, dependen de la dosis, requiriéndose dosis altas para que se presente un efecto significativo en los niveles dichos marcadores. Tomando en cuenta lo anterior, consideramos que las investigaciones que se incluyen en nuestro estudio no utilizaron la dosis adecuada para reducir de manera significativa los marcadores de inflamación. Esto lo podemos observar en los resultados observados en los estudios de Bo et al. (2016) y Kjaer et al. (2017) en los que se encontró un efecto dosis dependiente en los niveles de PCR e IL6 respectivamente sin ser significativos en ninguno de los dos casos.⁷⁸

Además de lo antes mencionado, posiblemente la llamada memoria metabólica, que se presenta en personas con un largo periodo de descontrol glucémico, contribuye a la falta de efecto del resveratrol para regular el proceso inflamatorio crónico. Esto lo refieren Bo et al. (2016) en un estudio realizado en 2016, donde al analizar sus resultados de acuerdo al tiempo de evolución de DMT2 en los participantes, observaron que en los de menor tiempo el resveratrol tenía un mayor efecto en los parámetros inflamatorios, causando una disminución significativa de éstos.^{79, 80}

En este sentido, es posible que la inflamación presente en los padecimientos enfocados en nuestro estudio sea producto de un proceso fisiológico que se presenta a lo largo de la evolución de éstos y entre mayor tiempo de evolución tiene la enfermedad el organismo trata de adaptarse y tolerar el proceso

inflamatorio, dificultando la regulación a la baja de los marcadores de inflamación, lo que provocaría una respuesta nula del resveratrol a concentraciones bajas, requiriéndose una dosificación y por un periodo prolongado para poder observar la efectividad de éste nutraceutico.

Finalmente, es importante mencionar que aunque existen una gama de investigaciones en modelos celulares y animales, se requiere de un mayor número de ensayos clínicos y epidemiológicos para poder evaluar la respuesta hormética en humanos con diferentes patologías, y de esta manera tener evidencias solidas sobre el papel del resveratrol en el proceso inflamatorio.

IX.6 Fortalezas y limitaciones

Dentro de las fortalezas de nuestra revisión, se encuentra la alta especificidad de los criterios de inclusión, lo que nos permitió obtener un metaanálisis con baja heterogeneidad, con resultados confiables. Aunado a lo anterior, se incluyeron estudios de enfermedades metabólicas que tuvieran similitudes respecto a la respuesta inflamatoria de bajo grado, en donde la intervención fuera únicamente con resveratrol, sin otro compuesto o extracto de resveratrol de algún vegetal, lo cual nos otorgó la certeza de que los efectos presentados fueron por el consumo de éste. Mientras que la restricción de la edad y el estado de salud de los participantes, sugiere que los efectos del resveratrol sobre los marcadores de inflamación serán evidentes sólo en ciertas condiciones, colocándolo como un posible suplemento preventivo.

Con respecto a las limitaciones de esta revisión, están la falta de estudios enfocados al efecto del resveratrol sobre los marcadores de la inflamación, lo cual reduce la información disponible. Incluso las pocas investigaciones existentes toman en cuenta sólo uno o dos marcadores, limitando el análisis de todo el perfil inflamatorio. La alta heterogeneidad en la presentación de los resultados también resulta en una limitante, para poder realizar las comparaciones entre los estudios, además los estudios incorporados incluyeron poblaciones pequeñas, aumentando la posibilidad de tener un poder estadístico deficiente.

X. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la presente revisión nos sugieren, que el uso de resveratrol no es efectivo para aminorar la inflamación crónica de bajo grado, causada por las enfermedades crónicas no transmisibles de origen metabólico, como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico o la obesidad.

XI. PERSPECTIVAS

Es necesario realizar más estudios sobre la eficacia del resveratrol en los marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad. Asimismo, sería conveniente ajustar la dosis con respecto a los efectos esperados en inflamación, con periodos más amplios de tratamiento, donde se comparen enfermedades crónicas que afectan el metabolismo y participantes sanos.

XII. REFERENCIAS

1. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb*. 2015;24(1):28-34. doi:10.1016/j.uroco.2015.03.005
2. Moreno-Begoña, MM, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev Clin. Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2018;11(3):184-186. doi:10.4067/S0719-01072018000300184
3. Castelán-Martínez DO, Rivas-Ruiz R. capítulo II.6: Metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica: Revisiones sistemáticas y metaanálisis. En: Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Saldivar-Cervera JA, Viniegra-Osorio A, Torres-Arreola LP. *Medicina basada en la evidencia y guías de práctica clínica*. Instituto Mexicano del Seguro Social. México: IMSS; 2011. p. 141-157.
4. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de metaanálisis. *Acta Med Peru*. 2019;36(2):157-169. doi:10.35663/amp.2019.362.818
5. O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Capítulo 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 104-115.
6. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Capítulo 6: Searching for studies. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 116-164.
7. Higgins JPT, Deeks JJ. Capítulo 7: Selecting studies and collecting data. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 165-196.
8. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Capítulo 8: Assessing risk of bias in included studies. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 197-255.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Capítulo 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 256-304.
10. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N, Grupo MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp*. 2013;91(3):149-155 doi: 10.1016/j.ciresp.2011.07.009
11. Sterne JAC, Egger M, Mohe D (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. en: Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0. United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 305-344.
12. Mendoza-Núñez VM, Vivaldo-Martínez M, Martínez-Maldonado ML. Modelo comunitario de envejecimiento saludable enmarcado en la resiliencia y la generatividad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(Supl:1):110-119.
13. Organización de Naciones Unidas (ONU). Reunión sobre envejecimiento. Kiev, URSS: ONU; 1979.
14. Trejo-Maturana C. EL VIEJO EN LA HISTORIA. *Acta bioeth*. 2001;7(1):107-119. DOI:10.4067/S1726-569X2001000100008
15. Peláez-Herreros O. Descripción y proyección de la esperanza de vida al nacimiento en México (1900-2050). *Estud Demogr Urbanos*. 2009;24(2):469-492.
16. González KD. Capítulo 6: Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. En: Consejo nacional de población. *La situación demográfica de México 2015*. México: CONAPO; 2015. p. 113-129.

17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censos y conteos. México: INEGI;2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>
18. Partida V. La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. *Pap Poblac.* 2005;11(45):9-27.
19. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día internacional de las personas de edad (1º de octubre). Comunicado de prensa. 2019. México: INEGI; 2019. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/edad2019_Nal.pdf
20. Bruno F, Alemán JA. Vejez y sociedad en México: Las visiones construidas desde las Ciencias Sociales. *Forum Sociológico* 2016;29(II serie 2016):7-20 doi:10.4000/sociologico.1453
21. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Publica Mex.* 2008;50(5):419-427.
22. Agud LS. Fernández NS. Las enfermedades crónicas no transmisibles, artículo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación.* 2020;1(9). Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/las-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-articulo-monografico/>
23. Von Bernhardt R, Zanlungo S, Arrese M, Arteaga A, Rigotti A. El síndrome metabólico: De factor agravante a principal factor de riesgo patogénico en diversas enfermedades crónicas. *Rev Méd Chile.* 2010;138(8):1012-1019. doi:10.4067/S0034-98872010000800012
24. Barba EJR. México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2018;65(1):4-17.
25. Franceschi C, Campisi J, Chronic Inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(1):S4–S9. doi:10.1093/gerona/glu057
26. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2021.
27. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 May 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
28. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx.* 2009;145(5):384-391
29. Aguilar-Salinas CA. Epidemiología de las enfermedades metabólicas resultantes de la malnutrición: el caso de México. Mexico: Alimentación para la Salud; 2020. Disponible en: <https://alimentacionysalud.unam.mx/epidemiologia-enfermedades-metabolicas/>
30. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020.
31. Lecubea A, Monereob S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martíe A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(S1):15-22 doi:10.1016/j.endonu.2016.07.002
32. García-García E, Violante Ortiz R. ¿Cómo se diagnostica la obesidad y quién debe hacerlo? *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2004;12(4Supl.3): S91-S95
33. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Comunicado de prensa. 2021. México: INEGI; 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf

34. Serra-Valdés M, Serra-Ruíz M, Viera-García M. Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras. *Rev Finlay*. 2018;8(2):140-148.
35. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem*. 2014;395(2):203-230. doi: 10.1515/hsz-2013-0241.
36. Huerre MR, Gounon P. Inflammation: patterns and new concepts. *Res Immunol*. 1996;147(7):417-434. doi: 10.1016/s0923-2494(97)84407-0.
37. Lacoma A, Prata C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):263-265. doi: 10.1016/j.eimc.2010.02.004
38. González-Naranjo LA, Molina-Restrepo JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Rev Colomb Reumatol*. 2010;17(1):35-47.
39. Saavedra-Ramírez PG, Vásquez-Duque GM, González-Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *latreia*. 2011;24(2):157-166.
40. Valderrama G, Vijande F, Escribano JM, Garrido-Pertierra A, Bascones A. La IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica: Una revisión de la literatura (I). *Avances en Periodoncia*. 2005;17(2):89-95.
41. Reyna E, Mejía J, Reyna N, Torres D, Santos J, Perozo J. Concentraciones de interleucina 1 beta en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38(4):128-132. doi:10.1016/j.gine.2009.07.003
42. Vargas-Salazar MA. El factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) en la patogenesis de la artritis reumatoide y el riesgo de tuberculosis con infliximab (un agente anti-FNT- α) (Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*. 2009; 67:(590):345-351.
43. Ramírez-Alvarado MM, Sánchez-Roitz C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1751-1757. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6004
44. Ortiz-Ibarra FJ, Reyna-Figueroa J, Aldana-Cuevas RE, Lara-Sánchez J. Eficacia de la cuantificación de interleucina-6 en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62(4):249-255.
45. Rodríguez-Álvarez M, Sosa-González LC, Marcos-Rodríguez A, Araña MJ, Alerm-González A, León-Pimentel A. Evaluación de niveles séricos de citocinas proinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo en mujeres embarazadas a término. *Rev Cubana Endocrinol*. 2005;16(2):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000200004
46. Madera-Rojas A, Cuervo-Maldonado S, Sánchez R, Gómez-Rincón J, Bermúdez C. Cuantificación de citoquinas y su relación con la presencia de bacteriemia en leucemias agudas y neutropenia febril postquimioterapia. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(3):152-159. doi:10.1016/j.rccan.2017.05.001
47. Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alami M, et al. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(2):79-88. doi:10.1016/j.regg.2012.04.007
48. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of Resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-13. doi:10.1155/2015/837042 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/837042/>
49. Koushki M, Amiri-Dashatan N, Ahmadi N, Abbaszadeh H, Rezaei-Tavirani M. Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Sci Nutr*. 2018;6:2473-2490. doi:10.1002/fsn3.8

50. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol.* 2012;3:141. doi:10.3389/fphar.2012.00141.
51. Jantan I, Haque MA, Arshad L, Hari Krishnan H, Septama AW, Mohamed-Hussein ZA. Dietary polyphenols suppress chronic inflammation by modulation of multiple inflammation-associated cell signaling pathways. *J Nutr Biochem.* 2021;93:108634. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108634.
52. Kulkarni SS, Cantó C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1114-1123. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.005.
53. Britton R, Kovoov C, Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1348:124-133. doi:10.1111/nyas.12796
54. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, et al. Health effects of resveratrol: Results from human intervention trials. *Nutrients.* 2018;10(12):1892. doi: 10.3390/nu10121892.
55. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol.* 2017; 1:35. doi: 10.1038/s41698-017-0038-6.
56. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Wong ND, Muntner P, Graham IM, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors--Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2015;189:47-55. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.008.
57. Haghghatdoost F, Hariri M. Can resveratrol supplement change inflammatory mediators? A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(3):345-355. doi:10.1038/s41430-018-0253-4.
58. Koushki M, Dashatan NA, Meshkani R. Effect of Resveratrol Supplementation on Inflammatory Markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2018;40(7):1180-1192.e5. doi:10.1016/j.clinthera.2018.05.015.
59. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Mirhosseini N, Akbari M, Dadgostar E, et al. The effects of resveratrol supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2018;9(12):6116-6128. doi:10.1039/c8fo01259h.
60. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions ntargeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2018;46:42–59. doi:10.1016/j.arr.2018.05.004.
61. Gorabi AM, Aslani S, Imani D, Razi B, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of resveratrol on C-reactive protein: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2021;35:6754–6767. doi:10.1002/ptr.7262
62. Gambino R, Fanni G, Togliatto G, Ponzio V, Goitre I, Cassader M, et al. Rs12778366 single nucleotide polymorphism of Sirtuin 1 (SIRT1) and response to resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica.* 2019;56:963–966. doi:10.1007/s00592-019-01341-6
63. Lontchi-Yimagou E, Maginley R, Zhang K, Goyal A, Sandu OA, Kishore P, et al. Resveratrol potentiates the insulin sensitizing effects on adipose tissue of overweight human subjects, *Metabolism.* 2021;116(Suppl):154547. doi:10.1016/j.metabol.2020.154547
64. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghghi-Zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2769-2774. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.042.

65. Mahmood WA, Razzaq-Mshimesh BA, Kareem-Khazaal FA, Jasim SY, Mahmood AA. Potential effects of resveratrol on obesity-related nephropathy in iraqi obese women. *Pharm Sci Res.* 2018;10(5):999-1005.
66. van der Made SM, Plat J, Mensink RP. Trans-Resveratrol supplementation and endothelial function during the fasting and postprandial phase: a randomized placebo-controlled trial in overweight and slightly obese participants. *Nutrients.* 2017;9:596. doi:10.3390/nu9060596
67. Bashmakov YK, Assaad-Khalil SH, Abou Seif M, Udumyan R, Megallaa M, Rohoma KH, Zeitoun M, Petyaev IM. Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *ISRN Endocrinol.* 2014;2014:816307. doi: 10.1155/2014/816307.
68. Bo S, Ponzio V, Ciccone G, Evangelista A, Saba F, Goitre I, et al. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res.* 2016;111:896–905. doi:10.1016/j.phrs.2016.08.010
69. Hoseini A, Namazi G, Farrokhan A, Reiner Ž, Aghadavod E, Bahmani F, et al. The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Food Funct.* 2019;10(9):6042-6051. doi:10.1039/C9FO01075K.
70. Khodabandehlooa H, Seyyedebrahimi SS, Esfahani EN, Razi F, Meshkani R. Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 +CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res.* 2018;54:40-51. doi:10.1016/j.nutres.2018.03.015
71. Kjær TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM, Stødkilde-Jørgensen H, Jessen N, Lunde-Jørgensen JO, et al. No beneficial effects of resveratrol on the metabolic syndrome: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1642-1651. doi:10.1210/jc.2016-2160
72. Seyyedebrahimi SS, Khodabandehlooa H, Esfahani EN, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetologica.* 2018;55:341-353. doi:10.1007/s00592-017-1098-3
73. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of Resveratrol (resVida™) supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;14(5):612-622. doi:10.1016/j.cmet.2011.10.002.
74. van der Made SM, Plat J, Mensink RP. Resveratrol does not influence metabolic risk markers related to cardiovascular health in overweight and slightly obese subjects: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Plos One.* 2015;10(3):e0118393. doi:10.1371/journal.pone.0118393.
75. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E1-8. doi: 10.1210/jc.2010-0482.
76. Bhakta-Guha D, Efferth T. Hormesis: Decoding two sides of the same coin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015;8(4):865-83. doi: 10.3390/ph8040865.
77. Mehdi MM, Solanki P, Singh P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of aging. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;95:104413. doi: 10.1016/j.archger.2021.104413.
78. Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29(12):980-1015. doi: 10.1177/0960327110383625.

79. Vasishta S, Umakanth S, Adiga P, Joshi MB. Extrinsic and intrinsic factors influencing metabolic memory in type 2 diabetes. *Vascul Pharmacol.* 2022;142:106933. doi: 10.1016/j.vph.2021.106933.
80. Copur S, Rossing P, Afsar B, Sag AA, Siriopol D, Kuwabara M, et al. A primer on metabolic memory: why existing diabetes treatments fail. *Clin Kidney J.* 2020;14(3):756-767. doi: 10.1093/ckj/sfaa143

XIII. ANEXOS

XIII.1 Lista de verificación PRISMA 2009

Cuadro XIII.1. Lista de verificación PRISMA 2009

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	Portada
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	1
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	43
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	44
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	44, 46
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	45

Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	45
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	45
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	45, 46
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	46
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	47
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	47
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	47
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	47
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	47
Resultados			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	52
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	54-56
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	59-60
Resultados de estudios	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un	67-68

individuales		<i>forest plot.</i>	
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	65-66,69
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase Item15).	
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver Ítem 16]).	65-66
Discusión			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	70-76
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	77
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	78
Financiamiento			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	