



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA**

**EFEECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE
RESVERATROL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 Y ENFERMEDAD PERIODONTAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

**PRESENTA
FRIDA LÓPEZ AVELINO**

**DIRECTORA: DRA. BEATRIZ HERNÁNDEZ MONJARAZ
ASESORA: DRA. MIRNA RUIZ RAMOS
ASESOR: MTRO. JOSÉ FERNANDO LÓPEZ SÁNCHEZ**



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2023



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

El apoyo por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), con folio **IA209723**.

El trabajo se desarrolló en la Unidad de Investigación en Gerontología, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, bajo la dirección de la Dra. Beatriz Hernández Monjaraz y la asesoría de la Dra. Mirna Ruiz Ramos y el M. en C. José Fernando López Sánchez.

Agradecimientos a título personal

Para realizar este trabajo se contó con el apoyo de diversas personas a las que quiero hacer presente mi gratitud:

A los miembros pertenecientes al proyecto por su amable participación en las mediciones que se llevaron a cabo.

A los adultos mayores que aceptaron participar en la investigación, gracias por su disposición para seguir apoyando la ciencia.

A mis compañeras de servicio social Arendy López Nanco y Celine Castro Curtidor, por apoyar en las mediciones bucales.

A los asesores, el M. en C. José Fernando López Sánchez por su tiempo y paciencia para la revisión de la estructura y metodología del trabajo. la Dra. Mirna Ruiz Ramos, por sus observaciones precisas y pertinentes en el escrito.

A la Mtra. Fabiola Hernández Alonso por sus excelentes clases que me ayudaron a comprender la complejidad de un diagnóstico bucal, por el tiempo dedicado a la revisión del escrito y sus observaciones precisas en cuanto a la terminología utilizada. Así como al C.D. Esp. Andrés Alcauter Zavala por el tiempo dedicado para la revisión del escrito.

Mi eterno agradecimiento a la Dra. Beatriz Hernández Monjaraz, una profesora y odontóloga excepcional, digna de admirar. Gracias por su paciencia y cariño, por sus comentarios de motivación en cada avance que doy, por los conocimientos compartidos a lo largo de mi estancia en el servicio social y en la realización de la presente tesis, el tiempo invertido a cada proyecto realizado en su compañía. Es un honor seguir trabajando con ella y seguir aprendiendo juntas. No imagino este logro sin ella, gracias por ser mi inspiración para mejorar en mi profesión.

A mis amigos Assereth Hernández, Tomás Báez y Rocío Villegas, por su apoyo incondicional, su comprensión y su cariño.

A las amistades que conservo de la carrera Juan Bernardino y Nancy Franco, por los momentos que siempre llevaré en mi corazón, por hacer más divertida la carrera y colaborar en algunos proyectos realizados a lo largo de nuestra formación universitaria.

A mis padres, Guillermina Avelino y José López, por siempre apoyarme y hacer todo lo posible por darme las herramientas para concluir mis estudios.

Dedicatoria

A mi madre, Guille, que aunque no le gusta que lo vea así, es mi mejor amiga sobre todas las personas. Siempre dando todo por hacerme feliz, por ver una sonrisa en mí y que la haga reír con mis locuras. Ella siempre encuentra solución a todas las cosas, me inspira su paciencia e inteligencia, sin ella no sería tan persistente. Porque ella siempre está incondicionalmente y es la mejor escuchando. Gracias por dejarme vivir mi acercamiento a la investigación porque sin esos días en el laboratorio no hubiera descubierto mi pasión.

A mi padre, Pepe, que siempre me ha consentido y demostrado su amor a su manera tan particular, que entiende mi lado bromista porque de él lo saque, y que con su inteligencia y profesionalismo me ha inspirado a lograr grandes cosas y fijar grandes metas. Siempre se ha preocupado por mi bienestar y agradezco todo el tiempo dedicado a mi cuidado y seguridad.

A mi hermano, Gibran, por permitirme aprender a través de su vida y por defenderme siempre, por todo el cariño que me ha dado, la comprensión y paciencia a pesar de que soy una persona tan necia. Gracias por confiar en mí, por estar orgulloso y enseñarme que a pesar de todas las cosas siempre se puede salir adelante.

A Dobby, que aunque no sabe la definición de diente, conoce perfectamente la definición de amor; porque con sus travesuras, su comportamiento de perro consentido siempre supo alegrarme los días y darme su compañía en los momentos más pesados de la carrera.

A mis amigos de toda mi vida académica que siempre me han aceptado como soy, me han ayudado a mejorar y ver lo bueno en mí; Asse, que desde mis 11 años ha estado para mí ante todas las dificultades, crecimos juntas y nos vimos cometer errores y corregirlos y que seguimos aprendiendo de la vida, que con su inteligencia me ha motivado y siempre ha creído en mí. A Báez, que me enseñó que ser quien realmente soy no tiene nada de malo, que es lo que me hace única, creyó en mí y me apoyó a pesar de todo, sin duda la amistad más extraña que he tenido pero la que más aprecio y sobre todas las cosas llevaré en mi mente y corazón.

A mi gran amor de la adolescencia y la actualidad, Barragán. Siempre me motivó a dar lo mejor y cada día lo sigue haciendo, celebra mis logros desde los más pequeños hasta los más grandes, me acompaña a conocer nuevos lugares y es de las personas que más me ha apoyado en mi vida académica. Gracias por motivarme a seguir en esto, tienes mi amor hasta el final.

Al alma tan bondadosa que llegó a mi vida los 5 años cuando empecé mi vida académica y que lamentablemente partió cuando tenía 21 años y terminé la carrera, mi gatita Alaska. Agradezco que con sus maullidos y ronroneos haya alegrado mi vida.

A la memoria de mi abuela Lucía, la mujer que más admiro y, que desde el cielo, sé que está orgullosa de su "flacuchita".

Índice

Índice de cuadros y figuras	1
Abreviaturas y acrónimos	2
I. Resumen	3
Abstract	4
II. Introducción	5
III. Marco teórico	7
III.1 Enfermedad periodontal	10
III.2 Tratamiento contra la enfermedad periodontal	14
III.3 Resveratrol	16
III.4 Utilidad del resveratrol en otras enfermedades	17
III.5 Resveratrol aplicado en enfermedad periodontal	19
IV. Planteamiento del problema	21
V. Hipótesis	22
VI. Objetivo	22
VII. Metodología	22
VII.1 Población	22
VII.2 Criterios de inclusión y exclusión	23
VII.3 Variables	23
VII.4 Técnicas	26
VII.5 Análisis estadístico	27
VIII. Resultados	28
IX. Discusión	32
X. Conclusiones	36
XI. Perspectivas	36
XII. Referencias	37
XIII. Anexos	43

Índice de cuadros

Cuadro VII. 1. Operacionalización de las variables de estudio	23
Cuadro VIII.1 Descripción del grupo de estudio	27
Cuadro VIII.2 Factores intervinientes en la progresión de EP	27
Cuadro VIII.3 Medidas de profundidad de sondeo por dosis de resveratrol (RV). Los resultados se presentan con mediana (Q ₁ , Q ₃)	28
Cuadro VIII.4 Comparación de la profundidad de sondeo por dosis de resveratrol (RV): placebo, 500mg de RV y 1000mg de RV. Los resultados se presentan con mediana (Q ₁ , Q ₃)	28

Índice de figuras

Figura III.1 Desarrollo de la EP	13
Figura III.2. Efectos del RV en EP observados en estudios in vitro	20
Figura VI.1 Medición de la profundidad de la bolsa gingival utilizando una sonda periodontal	24
Figura VI.2 Medición de la profundidad de la bolsa gingival	24
Figura VIII.1 Mediana de profundidades de sondeo de acuerdo con la dosis de resveratrol administrada, mediciones basales (pre) y después del tratamiento (post)	29

Abreviaturas y acrónimos

Ácido araquidónico (AA)

Ácido hipocloroso (HOCl)

Ciclooxigenasa (COX)

Catalasa (CAT)

Enfermedad periodontal (EP)

Especies reactivas de oxígeno (EROS)

Estrés oxidativo (EOx)

Factor de crecimiento transformante (TGF- β)

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Glutación peroxidasa (GPx)

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Interferón (IFN- γ)

Interleucinas (IL)

Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL)

Lipopolisacáridos (LPS)

Metaloproteinasas de matriz (MMP)

Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)

Osteoprotegerina (OPG)

Óxido nítrico (NO)

Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)

Productos finales de glicación (RAGE)

Profundidad de sondeo (PS)

Prostaglandinas (PG)

Proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)

Radical hidroxilo (OH•)

Resveratrol (RV)

Sirtuina 1 (SIRT1)

Superóxido dismutasa (SOD)

Trampas extracelulares de neutrófilos (NET)

I. Resumen

Antecedentes: La enfermedad periodontal (EP) es una condición inflamatoria crónica en el periodonto. Ciertos padecimientos, como la diabetes mellitus (DM), se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de la EP.

Si bien, existen tratamientos específicos para la EP, actualmente se están buscando alternativas que mejoren el ambiente inflamatorio y oxidante que provocan tanto por la EP como la DM. En este sentido, se han observado en estudios preclínicos, que la administración de resveratrol (RV) mejora las condiciones de la EP, pero falta evidencia que demuestre su efectividad en humanos.

Objetivo: Determinar el efecto de la administración oral de RV sobre la profundidad de la bolsa gingival en pacientes con EP.

Método: Se realizó un estudio exploratorio con 20 pacientes que tenían tanto DM como EP. La muestra se aleatorizó en tres grupos: i) grupo placebo (n=7); ii) grupo con 500mg de RV (n=8) y iii) grupo con 1000mg de RV (n=5). Los pacientes consumieron su dosis correspondiente dos veces al día, durante 3 meses. A todos los individuos se les realizó una la medición de la profundidad al sondeo y evaluación del sangrado gingival previo al tratamiento y posterior al mismo.

Resultados: Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la medición post tratamiento del placebo (Me=3.90 Q₁3.20, Q₃ 3.95 p=<0.05), y el grupo al que se administró 1000mg de RV (Me=2.60 (Q₁ 2.15, Q₃ 3.35).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la administración oral de RV por tres meses evita la progresión de la EP con respecto al placebo en pacientes con DM.

Abstract

Background: Periodontal disease (PD) is a chronic inflammatory condition in the periodontium. Certain conditions, such as diabetes mellitus (DM), are considered risk factors for the development of PD.

Although there are specific treatments for PD, alternatives are currently being sought that improve the inflammatory and oxidative environment caused by both PD and DM. In this sense, it has been observed in preclinical studies that the administration of resveratrol (RV) improves the conditions of PD, but there is a lack of evidence to demonstrate its effectiveness in humans.

Objective: To determine the effect of oral administration of RV on the depth of the gingival pocket in patients with PD.

Method: An exploratory study was conducted with 20 patients who had both DM and PD. The sample was randomized into three groups: i) placebo group (n=7); ii) group with 500mg RV (n=8) and iii) group with 1000mg RV (n=5). The patients consumed their corresponding dose twice a day for 3 months. All individuals underwent a measurement of the probing depth and evaluation of gingival bleeding prior to and after treatment.

Results: A statistically significant difference was observed between the post-treatment measurement of the placebo (Me=3.90 Q1 3.20, Q3 3.95 $p < 0.05$), and the group that was administered 1000mg RV (Me=2.60 (Q1 2.15, Q3 3.35)).

Conclusions: Our results suggest that oral administration of RV for three months prevents the progression of PD compared to placebo in patients with DM.

II. Introducción

La odontología actual ha permitido importantes y diversos avances en el contexto tanto de la teoría como los procedimentales, entre éstos se encuentran los tratamientos no invasivos, cuyo objetivo primordial es el de preservar los dientes y tejidos que se encuentran en la cavidad bucal. En años recientes se ha buscado que los tratamientos se enfoquen en la prevención, además que exista una variedad de opciones que se adapten a las necesidades particulares de los pacientes. Un ejemplo de ello son los tratamientos para la enfermedad periodontal (EP).

La EP es un proceso inflamatorio que requiere de una terapia compleja, se presenta principalmente en adultos mayores, por lo que el objeto de estudio es buscar las alternativas que se puedan tener para su atención. Tomando en cuenta que la población de adultos mayores padece de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y neurodegenerativas, además la mayoría de estas enfermedades están directamente relacionadas con la EP, por ello adquiere importancia la búsqueda de tratamientos que puedan ser de utilidad para tratar estas enfermedades.

Una enfermedad metabólica que está estrechamente relacionada con la EP y que es de alto riesgo en México es la *diabetes mellitus* (DM), la cual es provocada por diversos factores y además se ha observado que es altamente prevalente en adultos mayores. Cuando no se procura un control de esta enfermedad, se tiene un alto riesgo de perder dientes y por consecuencia la disminución en su calidad de vida. Estos pacientes pueden tener algunas limitaciones cuando se les aplican tratamientos, por ejemplo, los quirúrgicos, debido a su condición vulnerable, lo que exige al personal de odontología buscar alternativas que sean efectivas para lograr sostener una mejor calidad de vida de estos pacientes geriátricos.

En este sentido, la evolución de la odontología ha permitido que se abran investigaciones enfocadas a componentes derivados de alimentos de origen natural, más específico los nutraceuticos. Estas sustancias han mostrado efectos positivos en estudios *in vitro* y uno de los más efectivos es el resveratrol (RV). El RV es un derivado de los frutos rojos que ha

mostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores, esta es la razón de que se aplique a personas con DM y también con EP.

Si bien, hay estudios en modelos murinos (ratones) diabéticos a los que se les induce la EP y han mostrado resultados favorables al aplicar tratamiento con RV, aún hace falta aplicar metodologías que permitan construir modelos clínicos aleatorizados que enriquezcan los resultados que hasta ahora se han obtenido en modelos experimentales.

Aplicar RV en adultos mayores diagnosticados con DM y además EP podría tener un beneficio importante, ya que puede ayudar al control de la DM así como la mejora de la EP, lo cual tendrá un efecto positivo en la calidad de vida del paciente. Por otra parte, el RV puede ser usado en población joven para la prevención de enfermedades como DM, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y por lo tanto la EP, logrando así que en un futuro haya una posibilidad de amortiguar el impacto en la población con enfermedades crónicas.

III. Marco teórico

La enfermedad periodontal (EP) es un padecimiento crónico que afecta a los tejidos conectivos que dan soporte a los dientes y pueden causar la pérdida de éstos. Dado que su prevalencia a nivel mundial es alta, es la segunda enfermedad en importancia odontológica, después de la caries dental.

Si bien la EP se puede presentar después de la cuarta década de vida, en los adultos mayores, adquiere una mayor relevancia, ya que la literatura reporta que ésta tiene una mayor incidencia en dicha población, así mismo se asocia a diversas enfermedades propias de esta edad, como son las enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas y neurodegenerativas.

La prevalencia a nivel mundial de la EP, según la Global Burden of Disease en un análisis sistemático realizado en el 2017, reporta una prevalencia entre 8.2 y 11.4% considerando todos los grupos de edad.¹ El sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales (SIVEPAB) en el 2018 reporta que el 57% de la población mexicana de todas las edades y ambos sexos, padece EP; el SIVEPAB también reporta que la EP aumenta en la población adulta mayor, en el grupo de edad de 65 a 79 años con una prevalencia del 65.9% y a partir de 80 años en adelante del 64.1%, siendo éstas dos cifras más altas que en la población de jóvenes y adultos.²

La EP ha existido desde que el humano dejó de ser nómada y la humanidad ha convivido siglos con ella. Pese a este tiempo, el diagnóstico y tratamiento han manifestado un período importante de letargo. A lo largo de los años los tratamientos para combatir la EP han ido progresando, en este contexto se mencionarán varios hechos históricos que nos harán entender como han ido evolucionando los tratamientos para combatir la EP. Para finales del siglo XX el descubrimiento de la anestesia permitió abrir el horizonte hacia tratamiento quirúrgicos y posteriormente se amplió aún más con el descubrimiento de los rayos X, que otorgó a los odontólogos una herramienta importante para complementar el diagnóstico de la progresión de la EP. Ambos sucesos, permitieron que iniciaran los tratamientos

mecánicos-quirúrgicos como la técnica quirúrgica del colgajo, que brindó la cicatrización fisiológica de los tejidos a través del remodelado del hueso alveolar. Por consecuencia, se comenzó a experimentar con injertos de hueso, injertos gingivales y, recientemente, con implantes de dientes.

Aunado a estos hechos, el descubrimiento de la teoría microbiana de la enfermedad por Louis Pasteur y Robert Koch, así como el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, permitieron otorgar tratamientos con antibióticos para la EP y fueron la introducción hacia la investigación de las enfermedades bucales relacionadas con las enfermedades sistémicas.

A partir de la síntesis de la aspirina se pudo plantear un tratamiento con base en la modulación del hospedero, debido a que se descubrió que un mecanismo de este fármaco era la inhibición de la formación de las prostaglandinas. En consecuencia, hubo muchos más descubrimientos en cuanto a efectos de fármacos como el bloqueo de la resorción ósea, inhibición de colagenasa, de los osteoclastos, y mediadores biológicos de la cicatrización, entre otros mecanismos clave en la mejora de la EP.³

Por otra parte, un descubrimiento importante para la periodoncia fue el de las proteínas morfogenéticas óseas. Este hallazgo ha conducido a varios estudios y al descubrimiento de más proteínas que son útiles en la regeneración ósea y periodontal.

Si bien, el tratamiento mecánico-quirúrgico, farmacológico y de modulación del hospedero han reportado resultados favorables, en los últimos años para el tratamiento de la EP se ha buscado nuevos elementos que potencialicen a los tratamientos tradicionales, entre las nuevas propuestas surgen los llamados: nutraceúticos.⁴

Los nutraceúticos son productos de origen natural, derivados de componentes químicos de plantas. Estos compuestos no son el reemplazo de un tratamiento farmacológico, sin embargo, han mostrado buenos resultados en la prevención de enfermedades metabólicas, cardíacas y cardiovasculares, que son precisamente las que se asocian a la EP. Estas enfermedades son comunes en los adultos mayores es por lo que el uso de un nutracéutico

en un adulto mayor aportaría una protección a enfermedades sistémicas y a la EP, siendo un medio mejor aceptado derivado de su origen natural.⁵

Un nutraceutico que ha tenido resultados favorables en diversas enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y EP es el resveratrol (RV).^{6,7}

El RV fue aislado de una planta de origen occidental, usada en la medicina tradicional china de nombre *Veratrum grandiflorum* en 1939 por Takaoka. Pese a sus efectos benéficos, esta sustancia fue ignorada hasta que años más tarde fue redescubierta en 1997 en busca de sustancias relacionadas a la prevención del cáncer. Pronto fueron descubriendo sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y el interés en el RV fue creciendo y también impulsado por su presencia en alimentos bien recibidos como las uvas y los frutos rojos.⁸

III.1 Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP) es una condición iniciada por bacterias, éstas conocidas como Gram negativas anaerobias, las cuales interactúan con la respuesta inmune del hospedero y provocan inflamación. Cuando no se proporciona un tratamiento adecuado para ello, la inflamación se vuelve crónica, posteriormente la respuesta inmune del hospedero destruirá los tejidos de soporte del diente provocando la pérdida de estos.^{9, 10, 11}

La EP se divide en dos etapas: la gingivitis y periodontitis. La primera es de inicio temprano y está asociada a la biopelícula dental; mientras que la segunda es la etapa crónica de la enfermedad donde ocurre un daño a la encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar.¹²

La EP comienza cuando hay un incremento en bacterias periodontopatogénicas, lo que provoca que aumente el flujo crevicular gingival y de esta manera se crea un entorno rico en proteínas que favorecen la proliferación de bacterias Gram negativas como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*. En la biopelícula formada se ha observado también la presencia de bacterias Gram positivas como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii* y *Actinomyces odontolyticus*. Mientras más tiempo permanece esta biopelícula presente en las superficies dentales y en el surco gingival, se agregan más especies bacterianas como *Fusobacterium nucleatum*.¹³

Se ha observado que la EP también puede iniciar cuando hay deficiencias en el sistema inmune y alteraciones del estado de salud del hospedero, ya que éstas pueden modificar el microbioma oral, generando un desequilibrio en la biopelícula dental, lo que provoca una respuesta inmune alterada. Esto nos indica que, a pesar de la variedad de especies bacterianas en la biopelícula dental, no es una sola la que provoca la EP, sino que la disbiosis provocada puede ser la principal causa.^{14,15} Para que la disbiosis provoque una biopelícula patogénica, las especies bacterianas presentes deben tener la capacidad de secretar adhesinas, que sirven para que nuevas especies bacterianas puedan establecerse en la superficie dental. Estas especies deben ser fisiológicamente agonista o compatibles

entre sí, y deben ser resistentes a las defensas inmunológicas del hospedero, así como tener la capacidad de estimular la inflamación.¹⁶

Las bacterias Gram negativas poseen lipopolisacáridos (LPS) en su pared celular, esta endotoxina tiene la capacidad de actuar como inmunomodulador, afectando la actividad de los neutrófilos y monocitos. Entre sus efectos principales, están la producción de citocinas, inducción de la apoptosis de las células endoteliales y estimulación de la creación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).^{16,17} También tienen la capacidad de activar los receptores tipo Toll 2, lo que resulta en la liberación de mediadores proinflamatorios.¹⁸

Durante el desarrollo de la EP, la respuesta del hospedero inicia con la actividad de los neutrófilos locales y de los mastocitos, éstos liberan péptidos vasoactivos (estimulados por el factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α), lo que resulta en la secreción de mediadores inflamatorios por parte de las células residentes del tejido gingival como los fibroblastos, entre estas sustancias se encuentran las interleucinas (IL)-1, IL-4, IL-10, interferón gamma (IFN- γ) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).¹⁹

Los neutrófilos juegan un papel importante en la patogénesis de la EP ya que contribuyen al aumento del estrés oxidativo (EOx) al generar O⁻² por medio del estallido respiratorio. El O⁻² puede liberarse en el fagosoma y el ambiente extracelular y posteriormente se puede convertir en derivados radicales y no radicales como peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el ácido hipocloroso (HOCl), el radical hidroxilo (OH•) y el oxígeno singlete. Otras células residentes de los tejidos periodontales como los monocitos, fibroblastos y células del ligamento periodontal liberan especies reactivas de oxígeno (EROS) al encontrarse bajo la estimulación de las bacterias patógenas periodontales. El aumento de EROS y la baja cantidad de antioxidantes, va a provocar estrés oxidativo (EOx) y aumento de la respuesta inflamatoria.²⁰ (Figura III.1)

Otro aspecto de la EP donde influyen los neutrófilos, es en la activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP), ya que al haber una estimulación de los neutrófilos por parte de los LPS, éstos van a desgranularse y secretar mieloperoxidasa que es una proteína

que contienen los neutrófilos y que contribuye a la formación de EROS y aumento de EOx.²¹ Por lo tanto, al salir en el medio puede estimular la formación de ácido hipocloroso (HClO) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) lo que da como consecuencia la activación de MMP-8 y MMP-9 y de esta manera empezar una cadena de activación de otras MMP como la 2, 13 y 14. Las MMP van a encargarse de degradar el colágeno tipo I que es un componente del ligamento periodontal y la matriz extracelular del hueso, también son mediadoras de citocinas y quimiocinas.²²

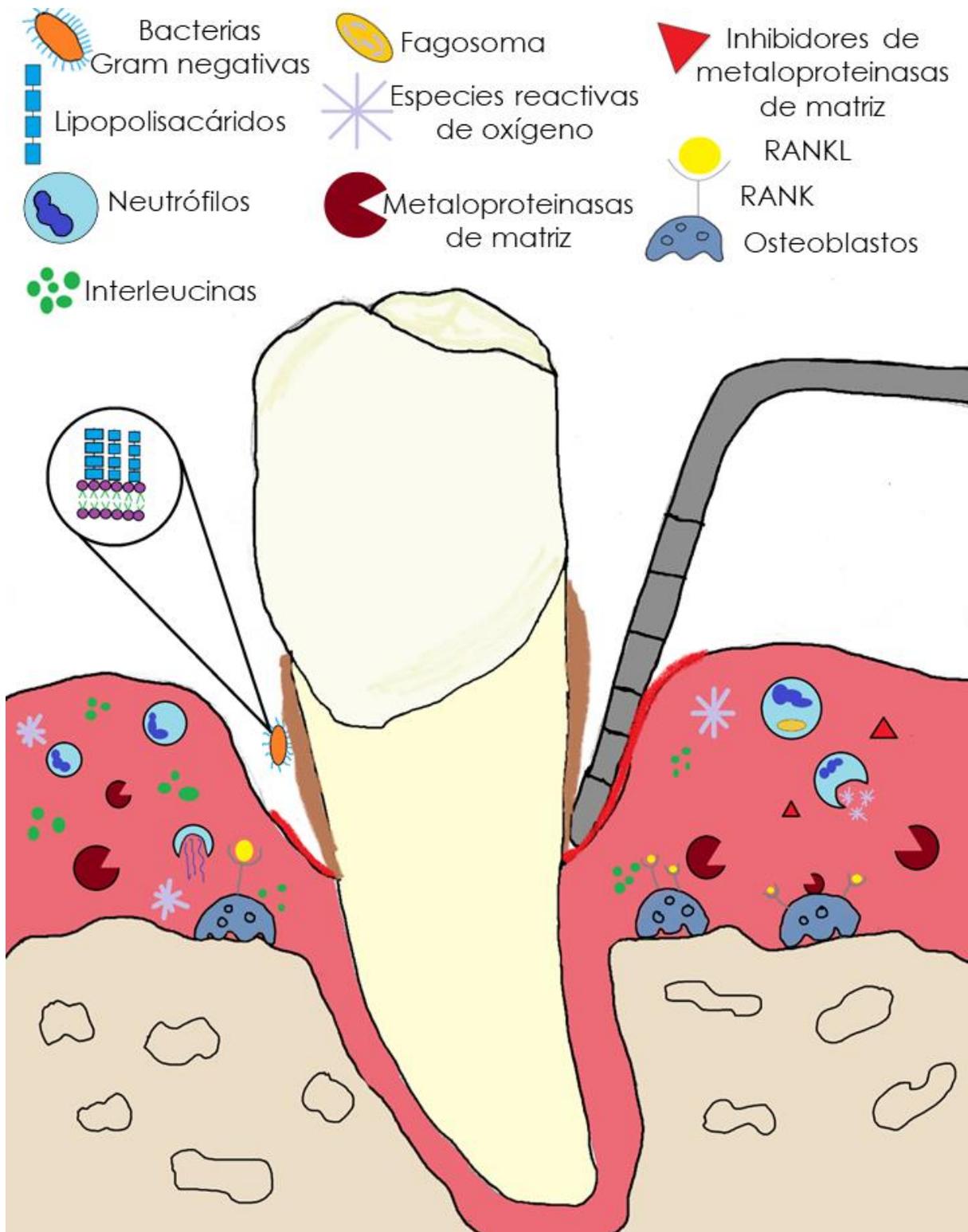


Figura III.1 Desarrollo de la EP. Las bacterias Gram negativas, a través de los LPS que poseen en su pared celular, activan la respuesta inmune de los neutrófilos que liberan EROS, estimulan la activación de MMP, liberación de IL y aumento de RANKL que posteriormente se une a RANK y como consecuencia induce a reabsorción ósea.

III.2 Tratamiento de la enfermedad periodontal

El inicio de la terapia para tratar la EP es la eliminación de la biopelícula dental por medio de una profilaxis.¹⁵ Una herramienta fundamental para el éxito de cualquier tratamiento contra la EP es la higiene bucal realizada correctamente, utilizando una correcta técnica de cepillado acorde a las necesidades de cada paciente, hilo dental y si se requiere, cepillos interdentales; sin embargo, el cepillado dental por sí solo no es suficiente para controlar y mejorar la condición de la EP.²³

Cuando hay presencia de cálculo dental, la mejor opción de tratamiento es el raspado y alisado radicular, acompañado de una profilaxis. La instrumentación subgingival reduce los niveles de inflamación tanto locales como sistémicos, incluso influye en el control glucémico.²³ Una vez completando el tratamiento deben pasar de 4 a 6 semanas para que el tejido recupere su integridad y pasado este tiempo se debe hacer una reevaluación, en la cual debe realizarse la medición de bolsas para ver la respuesta de la terapia. Si aún hay inflamación presente, se debe recurrir a una terapia adicional dependiendo el estado del paciente y las condiciones sistémicas.¹⁵

Otra terapia que se implementa como complemento, es la medicación con antibióticos sistémicos, los cuales deben ir acompañados del alisado y raspado radicular. El antibiótico que más ha probado efectividad para la EP es el metronidazol, y se puede usar en conjunto con amoxicilina o ciprofloxacino. En la actualidad, el uso de antibióticos debe regularse y usarse sólo en caso necesario ya que se puede generar resistencia bacteriana.^{4, 23}

Con respecto a la terapia quirúrgica, ésta debe acompañarse con algún tratamiento no quirúrgico previo como la profilaxis, el uso de medicamentos para la inflamación y si así lo amerita, para una posible infección, además de una técnica correcta de higiene dental, ya que se ha observado que el tratamiento quirúrgico por sí solo no tiene la misma efectividad, además de que si no se tiene un control previo de la inflamación puede complicar el manejo de los tejidos en la cirugía.²³

Como ya se ha demostrado, los tratamientos para la EP no son completamente efectivos por sí solos, por lo que todos deben ir acompañados por un coadyuvante. Se han investigado otras maneras de combatir la EP y algunas de éstas han sugerido utilizar sustancias que se encuentran en alimentos o plantas, denominados nutraceuticos.²⁴ Aunque aún hay poca evidencia sobre esto, los estudios han mostrado resultados favorables. Algunas sustancias estudiadas son la curcumina, el propóleo, los probióticos y el resveratrol.^{4, 15, 23-27} En cuanto a este último se ahondará en el siguiente apartado.

III.3 Resveratrol

El resveratrol (RV) es un estilbeno que pertenece a la familia de los polifenoles, se encuentra en algunas plantas y se forma en defensa a estímulos dañinos externos como la radiación UV, infecciones microbianas o fungicidas, por esta razón es considerado un producto metabolito secundario.²⁵ El RV se puede encontrar en dos formas, cis y trans, la forma trans es la más potente, la más abundante y se utiliza como suplemento alimenticio.²⁶ Es abundante en moras, uvas rojas, cacahuates, arándanos y otros frutos rojos; se ha observado mayor presencia de este compuesto en el vino tinto ya que en esta forma hay una combinación de polifenoles y tiene una mejor biodisponibilidad.²⁷

El RV tiene beneficios terapéuticos como efecto antiinflamatorio, antioxidante antiplaquetario, anticarcinogénicos, cardioprotectores, vasorelajante e inmunomoduladores.^{25, 27, 28}

Su efecto antiinflamatorio radica en la supresión de interleucinas tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17; también reduce la expresión de factores inflamatorios como NF- κ B, TNF- α , la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y de productos finales de glicación (RAGE). Tiene un efecto reductor en la expresión mediadores inflamatorios como la COX-2 por medio de la disminución de ácido araquidónico (AA) y de esta manera reduce la liberación de las prostaglandinas (PG)^{26, 29}

La acción antioxidante del resveratrol se ve reflejada en la eliminación de radicales libres a través de la regulación ascendente de antioxidantes como peroxirredoxina, tiorredoxina, superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx)^{26, 29} acompañada de la disminución de la producción del óxido nítrico (NO)²⁵ esto porque actúa como protector de las sustancias que promueven la producción de especies reactivas del nitrógeno, ya que regula a la baja la transcripción del promotor de estas especies.³⁰ A través de la activación de la Sirtuina 1 (SIRT1) puede promover actividad de desacetilación de proteínas y metilación de histonas y regular a la baja la expresión de respuestas inflamatorias, principalmente la formación del NF- κ B.^{27, 29}

III.4 Utilidad del resveratrol en otras enfermedades

Dados sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, diversos ensayos clínicos han utilizado el resveratrol en la diabetes mellitus, la aterosclerosis, el Alzheimer y el cáncer, obtenido resultados positivos.

En cuanto al uso de resveratrol en la diabetes mellitus, se ha observado que mejora la sensibilidad a la insulina a través de la activación de la proteína quinasa dependiente de Adenosín monofosfato cíclico (AMP) y la sirtuina (SIRT). También por medio de la SIRT aumenta la oxidación de ácidos grasos libres.³¹

Además, aumenta la expresión de la proteína GLUT4 en la membrana plasmática del músculo esquelético, lo que permite la absorción de glucosa. Esta proteína es clave en el transporte de glucosa.³²

La capacidad del RV de disminuir los niveles de citocinas ayuda a los islotes pancreáticos a mejorar su función, debido a que no sufren el daño de los niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF- α . También el RV ayuda a reducir los niveles de EROS en sangre por lo que se sugiere que actúa protegiendo de la inflamación y de esta manera se logra una mejora en la sensibilidad de la insulina.³³

En los ensayos en el que se administró RV a pacientes con Alzheimer, se observó que el RV tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y de esta manera modular la memoria y algunas habilidades del aprendizaje en modelos en animales.³⁴

Un mecanismo del RV que podría estar implicado en el tratamiento del Alzheimer es la estimulación de la expresión de SIRT1, ya que ayuda a la disminución de trampas extracelulares de neutrófilos.³⁵

La proteína β -amiloide está estrechamente relacionada con la patogénesis del Alzheimer y a su vez dicha proteína está relacionada con la formación de los productos finales de

glicación avanzada que son aquellos que contribuyen a la formación de EROS, por lo que son blanco para los tratamientos del Alzheimer. El RV es capaz de actuar sobre éstas EROS.³⁶

Por otra parte, el RV se ha usado en la aterosclerosis para beneficiarse de sus características vasculoprotectoras debido a su acción antioxidante y antiinflamatoria, también mejora la capacidad metabólica y la supresión de la proliferación de las células musculares lisas vasculares y se ha observado que disminuye niveles de triglicéridos plasmáticos y colesterol LDL.³⁷

Gracias a la activación de la vía NF- κ B, disminuye la expresión de moléculas de adhesión. También, contrarresta la formación de células espumosas a través de la inhibición de la expresión de NADPH oxidasa 1. A través de la modificación de la expresión de microARN antiinflamatorios o proinflamatorios, disminuye la inflamación.³⁸

Finalmente, el RV ha demostrado tener acción antitumoral, por lo que se sugiere que es una buena herramienta para la prevención de cáncer. Algunos mecanismos del RV sugeridos para su efecto antitumoral son la acción antiinflamatoria, antioxidante, antiproliferativa, proapoptótica y la activación de mecanismos de muerte celular.³⁹

También se sugiere que el RV puede mejorar la eficacia de la quimioterapia al inactivar NF κ B, cuando este factor está activo las células cancerosas pueden multiplicarse.^{40,41}

II.5 Resveratrol aplicado en enfermedad periodontal

Debido a su efecto antiinflamatorio, antioxidante e inmunomodulador, se ha sugerido que el RV es un tratamiento coadyuvante que podría tener un efecto positivo en la EP. Aún hay pocos estudios donde se ha aplicado el medicamento, sin embargo, los resultados se muestran favorables.

Se ha demostrado en estudios con ratas que la aplicación de RV reduce los niveles de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-4, IL-6 e IL-8.⁴²⁻⁴⁵ La IL-1 β es responsable de la diferenciación osteoblástica⁴⁶; la IL-6 puede estimular la producción de MMP-1^{44, 47}; IL-4 regula la expresión del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG)⁴⁸ y se ha observado que en pacientes con niveles bajos de esta citocina son más propensos a la destrucción del tejido óseo en la EP, también reduce la vida útil de los macrófagos en el sitio de infección; la IL-8 que es capaz de atraer a los neutrófilos y activar su respuesta inmunológica en el sitio de la infección.⁴⁹ (Figura III.2)

El RV además es capaz de mejorar los niveles de proteínas que se asocian con el EOX⁵⁰, ya que reduce la producción de EROS⁴² y estimula la activación de SIRT1, que es capaz de regular al alza la expresión de enzimas antioxidantes como la GPx y SOD, de esta manera hay una reducción de marcadores de EOX como la 8-hidroxideoxiguanosina^{50, 51}. Activa el factor nuclear eritroide-2 (Nrf2 en inglés), que es encargado de la protección antioxidante, su función es a través de la activación transcripcional de genes de enzimas antioxidantes, de esta manera ayuda a la reducción de EROS.⁵²

El RV suprime las MMP 2 y 9, incluso a la COX2⁵², estimula la formación de colágeno tipo I y mejora la respiración celular.⁵³

Por otra parte, se ha visto que el RV regula a la baja el gen responsable de la expresión del TLR4⁴⁴, el cual cumple la función de regular la inmunidad celular y humoral⁵⁴. Al regular a la baja TLR4, ocurre la inhibición de las citocinas que se estimulan por la interacción con los LPS presentes en las bacterias Gram negativas. La unión entre TLR4 y los LPS activan a

NFκB y estimula la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) ambas regulan respuestas inflamatorias por medio de las citocinas. Al haber una inhibición de este receptor y por consecuencia de las demás moléculas, se logra una mejora en la inflamación que ocurre en la EP.⁵⁵

El RV incluso puede reducir la formación de biopelícula a través de la reducción de los factores de virulencia como las fimbrias y proteasas, entre ellas, la gingipaína.⁵⁶ Paralelamente puede reducir la expresión genética de los LPS, uno de los mecanismos sugeridos es a través de la inhibición del NFκB⁵⁷ y otro mecanismo es porque no hubo una expresión del NO.⁵⁸

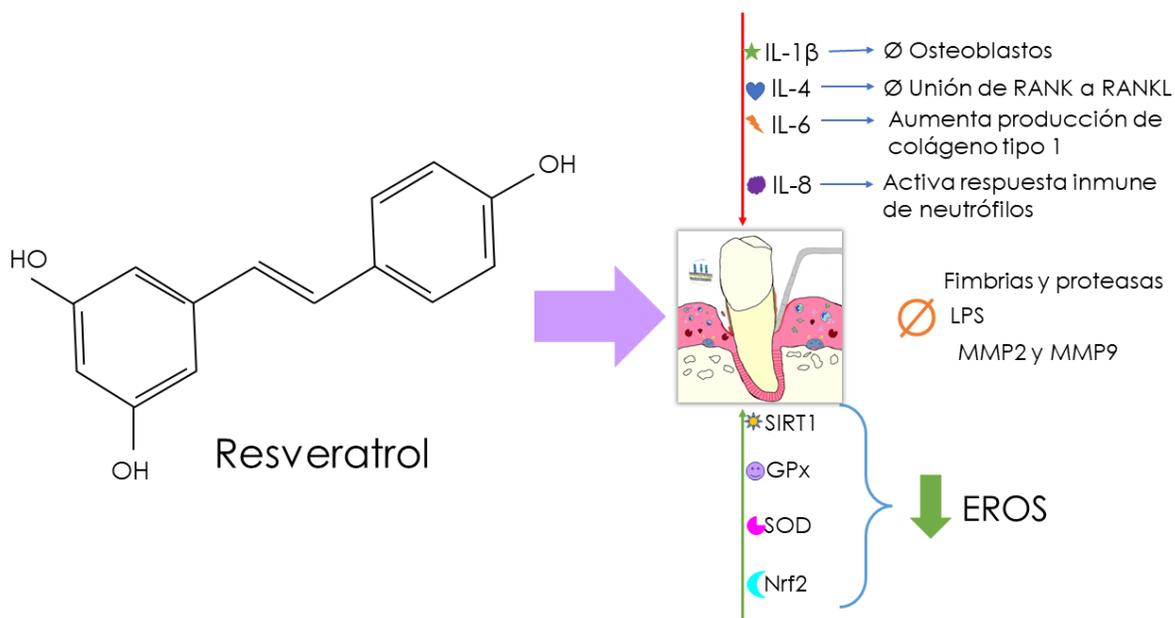


Figura III.2 Efectos del RV en EP observados en estudios *in vitro*. El RV tiene la capacidad de reducir los niveles de IL, bloquear la actividad de las fimbrias, proteasas y LPS presentes en bacterias Gram negativas, así como aumentar los niveles de antioxidantes.

IV. Planteamiento del problema

La EP es la segunda enfermedad en importancia odontológica y presenta una alta prevalencia a nivel mundial. En los adultos mayores es más frecuente, además de que esta relacionada con diversas enfermedades como enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y neurodegenerativas.

Debido a que la EP se relaciona con enfermedades sistémicas anteriormente mencionadas, se vuelve complicado aplicar un tratamiento completamente efectivo para tratar la EP. Es por ello que diversos estudios se han enfocado en los nutraceuticos, y dentro de ellos uno de que mejores resultados ha mostrado es el resveratrol (RV).

Se ha reportado que el RV tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes, es por lo que se sugiere que es efectivo para el tratamiento de la EP. Diversos estudios *in vitro* han demostrado mejorar los parámetros clínicos de la EP como la disminución del índice de biopelícula gingival, la profundidad de las bolsas periodontales, el sangrado gingival y regenerar tejido óseo.

Dado estos resultados, se ha probado la efectividad del RV en algunos ensayos clínicos. Sin embargo, son pocos los estudios que lo han evaluado y sus resultados son contradictorios.

Por lo cual nos hacemos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál será el efecto de la administración oral del resveratrol en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal?

V. Hipótesis

De acuerdo con lo que reportan ensayos preclínicos y clínicos sobre el efecto del resveratrol en el proceso inflamatorio, suponemos que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal que consuman resveratrol oral durante tres meses, presentarán una disminución de la profundidad de las bolsas periodontales.

VI. Objetivo

Determinar el efecto de la administración oral del resveratrol en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal.

VII. Metodología

VII.1 Población

Se realizó un estudio exploratorio, donde se incluyó un total de 20 pacientes que padecían diabetes mellitus y EP. Los pacientes fueron reclutados de la alcaldía Iztapalapa en la Ciudad de México. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos: i) grupo placebo (n=7); ii) grupo con 500mg de RV (n=8) y iii) grupo con 1000mg de RV (n=5).

VII.2 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Adultos mayores
- De 60 y más años
- Consentimiento informado firmado
- Adultos mayores con DM2
- No padecer otras enfermedades sistémicas
- Pacientes que en la revisión bucal sean diagnosticados con EP
- Sin distinción de sexo

Exclusión:

- Portadores de prótesis totales
- Con expedientes incompletos
- Con diagnóstico de cáncer
- Medicados con antioxidantes o antiinflamatorios

VII.3 Variables

VII.3.1 Variable independiente

- Tratamiento:
 - I. Grupo placebo
 - II. Grupo 500mg
 - III. Grupo 1000mg
- Edad
- Sexo

VII.3.2 Variable dependiente

- Enfermedad periodontal:
 - I. Evaluado a través de la medición del promedio de profundidad de bolsa periodontal.

VII.3.3 Variables intervinientes

- Fumador
- Control glucémico

Cuadro VII. 1. Operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Tratamiento	Intervención aplicada a los pacientes	Cualitativa ordinal	Placebo Tx 500mg Tx 1000mg
Edad	Años cumplidos al momento de la primera medición	Cuantitativa continua	-
Sexo	Conjunto de características los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
EP	Profundidad al sondeo medido mediante una sonda periodontal. Cada diente se sondea y se promedian todas las mediciones. Media mayor a 2.1 mm = EP	Cuantitativa continua y cualitativa nominal	Sano Enfermo
Fumador	Persona que tiene el hábito de fumar tabaco	Cualitativa nominal	Sí No
Control glucémico	Pacientes que presentan valores de HbA1c<7% en hemoglobina glicosilada	Cualitativa nominal	Control No control

VI.4 Técnicas

A todos los individuos se les realizó una evaluación basal que consistió en una revisión gerontológica integral, toma de muestras sanguíneas donde se midieron los valores de hemoglobina glucosilada para determinar el estado de control de diabetes mellitus, un cuestionario sobre hábitos de higiene bucal, y una evaluación bucal que incluyó profundidad al sondeo (PS), Índice de higiene oral simplificado (IHOS), Índice CPOD.

La evaluación de la profundidad de la bolsa periodontal se realizó introduciendo la sonda suavemente entre el diente y la encía, de forma paralela al eje longitudinal del diente. La profundidad del surco gingival se determinó observando la marca al nivel del margen gingival. La medición se obtuvo en la cara vestibular del diente en la zona mesial, central y distal, tomando el valor mayor para el análisis. (Figura VI.1 y 2)

Para determinar los pacientes que tenían EP se promediaron las mediciones de cada uno y se consideró con la enfermedad a aquellos que tenían una media mayor a 2.1 mm.



Figura VI.1 Medición de la profundidad de la bolsa gingival utilizando una sonda periodontal.

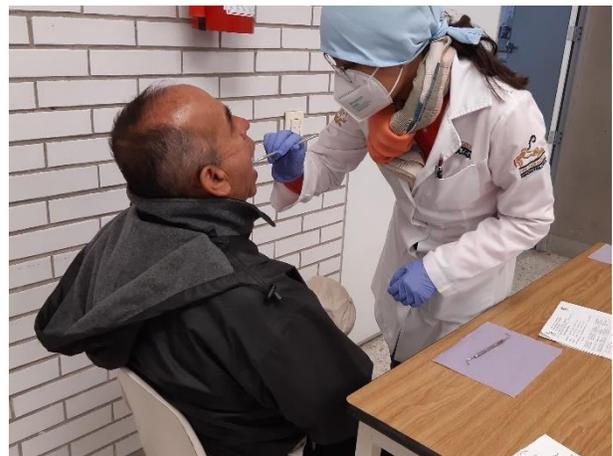


Figura VI.2 Medición de la profundidad de la bolsa gingival.

Una vez que se tuvieron los resultados basales, se les entregó el tratamiento a los pacientes junto con las indicaciones. Todos los pacientes (placebo, 500mg de RV o 1000mg de RV) consumieron su dosis correspondiente dos veces al día, durante 3 meses. Al término del tratamiento, se evaluaron todos los pacientes de la misma manera que la primera vez.

VI.5 Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando medias descriptivas, se realizó un análisis exploratorio de datos que incluyó prueba de Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney, Wilcoxon y una gráfica. Adicionalmente se realizó análisis de variables intervinientes para un mejor entendimiento de los resultados. Para tal procedimiento se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.0.

VIII. Resultados

VIII.1. Características de la población

De la población total el 65% de los pacientes eran del sexo masculino y la media de la edad fue de 65 ± 4 (Cuadro VIII. 1).

VIII. 2. Variables intervinientes

En el cuadro VIII. 2 se reportan las variables intervinientes que en el grupo **placebo**, se detectó que el 57% de pacientes son fumadores, el control glucémico en la primera medición sólo el 29% de los pacientes tenían control, mientras que en la segunda medición solo 57% de los pacientes lograron control glucémico. Del grupo que **consumió 500 mg** de RV, tuvo una frecuencia del 40% de pacientes fumadores, en su primera medición ninguno tenía valores normales de glucosa, sólo el 20% tuvo control glucémico. Finalmente, del grupo que **consumió 1000 mg** de RV, el 25% eran fumadores, sólo el 25% de los pacientes tenían control glucémico, después del tratamiento sólo el 13% continuó con control glucémico.

VIII.3. Análisis de la profundidad al sondeo (PS)

En el cuadro VIII.3 se reporta una diferencia estadísticamente significativa en las mediciones basales del grupo placebo respecto a los grupos de 500 mg y 1000mg de RV ($p\leq 0.05$). Después de tres meses de tratamiento hubo un aumento de la PS en grupo placebo a comparación del grupo al que se le administró 1000mg de RV ($p\leq 0.05$). Además, observamos que en el grupo placebo es mayor la PS tres meses después de la medición basal. (Figura VIII. 1).

En el cuadro VIII. 4 se muestra la comparación de PS por dosis de resveratrol en un análisis de pre tratamiento y post tratamiento. Observamos que la PS aumentó después de 3 meses en el grupo placebo ($p\leq 0.05$). Hay que tener en cuenta que el placebo sólo es un referente del efecto que ejerce la intervención, en este caso, el factor que provocó el aumento de la PS en este grupo de estudio debe aislarse y estudiarse. (Cuadro 4)

Cuadro VIII.1 Descripción del grupo de estudio

Variable	Población (n=20)
Edad (años)	65±4
Sexo	
Femenino	7 (35%)
Masculino	13 (65%)
Edad: Media ± desviación estándar	

Cuadro VIII.2 Factores intervinientes en la progresión de EP

Variable	Placebo (n= 7)	500mg RV (n= 5)	1000 mg RV (n=8)
Fuma			
Sí	4 (57%)	2 (40%)	2 (25%)
No	3 (43%)	3 (60%)	6 (75%)
Control glucémico (HbA1c%) antes del tratamiento			
Control	2 (29%)	0	2 (25%)
No control	5 (71%)	5 (100%)	6 (75%)
Control glucémico (HbA1c%) después del tratamiento			
Control	4 (57%)	1 (20%)	1 (13%)
No control	3 (43%)	4 (80%)	7 (87%)

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

Cuadro VIII.3 Medidas de profundidad de sondeo por dosis de resveratrol (RV). Los resultados se presentan con mediana (Q₁, Q₃)

Medición	Placebo (n=7)	500mgRV (n=5)	1000mg RV (n=8)
Basal (mm)	2.13 (1.80, 2.44)	3.50 (2.30, 4.80) ^a	3.28 (3.05, 3.43) ^b
3 meses (mm)	3.90 (3.20, 3.95) ^c	3.10 (2.65, 4.40)	2.60 (2.15, 3.35) ^d

Prueba de Kruskal-Wallis con U de Mann-Whitney como post hoc. ^aPlacebo vs 500mg, p=<0.05; ^b placebo vs 1000mg, p=<0.005; ^c placebo vs placebo post, p=<0.005; ^d placebo post vs 1000mg post, p=<0.05.

Cuadro VIII.4 Comparación de la profundidad de sondeo por dosis de resveratrol (RV): placebo, 500mg de RV y 1000mg de RV. Los resultados se presentan con mediana (Q₁, Q₃)

Dosis	Basal	Después de 3 meses
Placebo	2.13 (1.80, 2.44)	3.90 (3.20, 3.95) *
500mg RV	3.50 (2.30, 4.80)	3.10 (2.65, 4.40)
1000mg RV	3.28 (3.05, 3.43)	2.60 (2.15, 3.35)

Prueba de Wilcoxon, *p=≤0.05, en la comparación basal vs después de 3 meses.

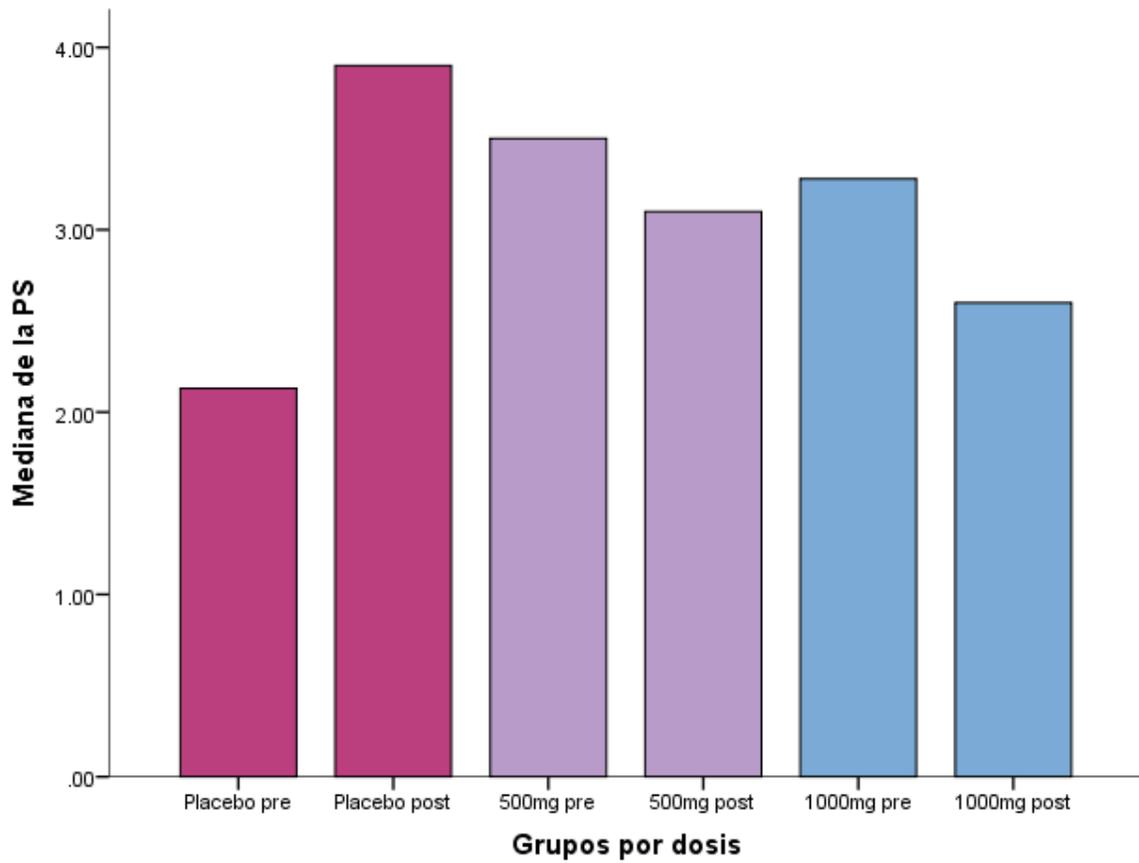


Figura VIII.1 Mediana de profundidades de sondeo de acuerdo con la dosis de resveratrol administrada, mediciones basales (pre) y después del tratamiento (post).

IX. Discusión

La EP es una condición inflamatoria crónica que destruye al periodonto. Inicia por la colonización bacteriana, pero el avance y destrucción tisular está mediada por la desregulación en el sistema antioxidante, aumento de EROS y de citocinas inflamatorias. El tratamiento fundamental para combatir la EP es el control y la eliminación de la biopelícula dental a través raspado y alisado radicular acompañado de una profilaxis.²³

Recientemente se ha buscado potenciar el efecto de los tratamientos convencionales contra la EP con diversas estrategias, una de ellas es el uso de sustancias que podemos encontrar en alimentos o plantas. Se han probado diversos compuestos y uno de los que ha tenido buenos resultados en estudios preclínicos es el RV. El RV es un estilbeno que pertenece a la familia de los polifenoles y posee acción antioxidante, antiinflamatoria entre muchas otras, sin embargo, éstas son las más relevantes que se han sugerido para el tratamiento coadyuvante de la EP.²⁷

En el presente estudio se observó un aumento estadísticamente significativo de la PS en el grupo placebo ($p \leq 0.05$) con respecto a los tratamientos (500mg de RV y 1000mg de RV) después de 3 meses de administración oral de RV. Lo que indica que hubo una progresión de la EP en los pacientes del grupo placebo. Es por ello, que suponemos que el RV actúa atenuando la progresión de la EP. Algunos de los mecanismos sugeridos por los cuales actúa el RV en la EP son la reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias, reducción de los niveles de EOX a través de la estimulación de mecanismos encargados de la regulación de la actividad antioxidante, supresión de algunos mecanismos encargados de la reabsorción ósea y estimulación de procesos que favorecen la formación de moléculas como el colágeno tipo 1.⁵³

Los resultados del presente estudio difieren respecto a lo reportado por algunos autores en estudios con modelos animales quienes mencionan que el RV mejora la condición de la EP. En un estudio realizado en un modelo murino en el cual a los ratones se les indujo EP por medio de ligaduras, RV redujo la pérdida de hueso en comparación con el grupo placebo.

Los autores atribuyen esto a la regulación ascendente de SIRT1 y la enzima superóxido dismutasa (SOD), las cuales se encargan de regular la actividad antioxidante y disminuir el efecto de las EROS.⁴⁴ En otro estudio en ratas a las que se les indujo DM y EP, se obtuvieron resultados favorables con relación al grupo que consumió RV porque mostraron reducción de niveles de NADPH oxidasa, niveles más altos de SOD, aumentaron los niveles de ARNm para OPG y también se encontraron niveles altos de SIRT1; todos estos factores contribuyeron a que hubiera una menor pérdida de tejido óseo por lo tanto una reducción de la PS.⁵⁹

Es importante mencionar que aunque la mayoría de los estudios plantean que la administración del RV debería reducir el tamaño de las bolsas periodontales, el sangrado gingival y los defectos óseos, en nuestro estudio no se observó una mejora. No hubo diferencias significativas antes y después del tratamiento en los grupos de 500mg y 1000mg de RV. Sin embargo, observamos que en el placebo hubo un aumento de la PS por lo que suponemos que las características de la población pudieron haber influido en el resultado.

Diversos factores como el tabaquismo y el control glucémico tienen una influencia en la progresión de la EP, en nuestro estudio se observó una alta prevalencia de pacientes que no tenían un control glucémico. Según el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), las metas para el control de la diabetes mellitus deben ser tener un HbA1c < 7%⁶²; los pacientes considerados en el estudio no tenían un adecuado control diabético. En el grupo placebo el 71% estaba en descontrol glucémico, en el grupo de 500mg de RV el 100% de los pacientes no tenía control glucémico y en grupo de 1000mg de RV el 75% tampoco tenía un control adecuado. Sin embargo después del tratamiento pudimos ver una disminución en el descontrol glucémico reduciendo a 43% en el grupo placebo, a 80% en el grupo de 500mg de RV pero en el grupo de 1000mg de RV aumentó a 87% el descontrol. Estos datos nos indican que posiblemente los pacientes no tienen buenos hábitos alimenticios, no lleven un tratamiento adecuado para el control de la DM o simplemente no lleven un control de la enfermedad con su médico, pese a ello se observó que el RV ayudó al control glucémico. Se ha demostrado que la EP predispone a la resistencia a la insulina, ya que promueve el estado de inflamación, además de que los LPS de las bacterias contribuyen a esta

condición.⁶⁰ También se ha observado que el tratamiento de EP mejora la sensibilidad a la insulina.⁶¹ Los pacientes del presente estudio no recibieron ningún tratamiento quirúrgico y no quirúrgico que pudiera mejorar su condición periodontal por lo que puede ser un factor que influyó en la acción del RV y por ello no hubo diferencias significativas en las medidas de PS de los pacientes que consumieron el RV.

En el presente estudio se observó un aumento estadísticamente significativo entre la media de la PS en pacientes que recibieron placebo, esta diferencia fue de 1.77mm lo cual nos pareció alarmante, estos pacientes son diabéticos y se ha demostrado que la diabetes está relacionada directamente con la EP. En un estudio clínico aleatorizado doble ciego con 43 pacientes diabéticos entre 30 y 60 años, clasificados en un grupo control y uno de intervención. Los pacientes recibieron dosis de 240 mg de resveratrol en conjunto con terapia periodontal no quirúrgica durante 4 semanas. Se encontró que hubo una mejora significativa en el estado periodontal de ambos grupos, sin embargo, la mejora fue significativamente mayor en el grupo que recibió RV.⁵⁷ Estos resultados no concuerdan con lo encontrado en esta investigación. Se han estudiado diversos vínculos entre estas enfermedades y algunos de ellos son el cambio en los microorganismos presentes en las biopelículas bacterianas, el aumento de citocinas inflamatorias y el aumento del estrés oxidativo ya que éste puede activar vías proinflamatorias comunes entre ambas enfermedades.⁶³ Dicho lo anterior podría ser una razón por la cual hubo un aumento significativo, además de que los pacientes que recibieron el placebo son fumadores.

Por añadidura, el hábito del tabaquismo se ha asociado a diversas patologías, entre ellas la EP. Los efectos que ejerce en cavidad oral y que están asociados a la EP son: a) el cambio en el microbioma oral; se demostró que las bacterias patógenas en pacientes fumadores es diferente a los no fumadores en cuanto especies y cantidades presentes en la biopelícula subgingival.⁶⁴ b) Cambios en la respuesta inmunitaria: se advierte que hay una disminución en la actividad de los neutrófilos en el tejido gingival ya que la nicotina contenida en los cigarrillos provoca la supresión de la actividad de la fagocitosis y quimiotaxis. Además, los neutrófilos de pacientes fumadores secretan más elastasas en la desgranulación que los no fumadores.⁶⁵ c) Cambios en la capacidad de curación de los tejidos periodontales; en

pacientes fumadores se observó que la respuesta de los neutrófilos es más agresiva que en pacientes no fumadores, esto a causa de que el humo del cigarro estimule a los neutrófilos a liberar cantidades elevadas de SOD en el estallido respiratorio. Esta reacción contribuye a mantener el EOx en la encía, impidiendo la resolución de la inflamación.⁶⁶

Finalmente, se puede relacionar el aumento de la PS en el grupo placebo con el consumo de cigarro ya que el 57% de pacientes pertenecientes a este grupo refirieron ser fumadores, en contraste con lo anterior, de los pacientes que recibieron RV el 40% del grupo de 500mg de RV y el 25% del grupo de 1000mg de RV son fumadores, de manera que el tratamiento posiblemente ayudó a prevenir el aumento de la PS en ellos. Asimismo en un estudio con ratas a las cuales se les indujo la EP en molares por medio de ligadura y se expusieron a humo de cigarro, se encontró que RV inhibió la pérdida de hueso en comparación con aquellas que recibieron placebo que perdieron hueso alveolar y hubo una menor densidad ósea, del mismo modo RV mostró un efecto positivo en marcadores osteoinmunoinflamatorios.⁶⁷

X. Conclusiones

- En los adultos mayores del grupo placebo hubo un aumento significativo de la PS .
- No se observó una disminución significativa de la profundidad al sondeo en los grupos de intervención (500mg de RV y 1000mg de RV).
- Nuestros resultados sugieren que la administración oral de RV (500mg de RV y 1000mg) por tres meses no disminuye la PS de los adultos mayores con DM2, pero puede reducir su avance.

XI. Perspectivas

- Es necesario realizar más estudios con un mayor tamaño de la muestra.
- Incluir marcadores biológicos de inflamación y estrés oxidativo.
- Se deben estudiar los posibles mecanismos biológicos que expliquen cómo el RV atenúa la progresión de EP.
- Analizar otras vías de administración y dosis.

XII. Referencias

1. GBD 2017 Oral Disorders Collaborators. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* 2020; 99(4). doi.org/10.1177%2F0022034520908533
2. SIVEPAB. Resultados 2018 del sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. México: Secretaría de salud; 2018. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/525756/20200116_archivo_SIVEPAB-18_1nov19_1_.pdf
3. Carranza F, Shklar G. Historia de la periodoncia. España: Ripano; 2010.
4. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71(6): 462-476. doi: 10.1111/idj.12630.
5. Chandra S, Saklani S, Kumar P, Kim B, Coutinho HDM. Nutraceuticals: Pharmacologically Active Potent Dietary Supplements. *Biomed Res Int.* 2022; 2051017. doi: 10.1155/2022/2051017.
6. Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, Li HB. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 9932218. doi: 10.1155/2021/9932218.
7. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complication. *Biomed Pharmacother.* 2020; 125: 109767. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109767.
8. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019; 27(1): 1-14. doi: 10.4062/biomolther.2018.176.
9. Instituto mexicano del seguro social. Diagnóstico y manejo de los problemas bucales en el adulto mayor. México: Guía de referencia rápida; 2012. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/583GRR.pdf>
10. Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodontal Res.* 2017; 52(4): 651-665. doi: 10.1111/jre.12436.
11. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020; 83(1): 14-25. doi: 10.1111/prd.12296.
12. FDI World Dental Federation. Guía práctica para reducir la carga mundial de morbilidad para las enfermedades periodontales; 2018. <https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/2020-11/gphp-2018-toolkit-es.pdf>

13. Tóthová L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol.* 2017; 8: 1055. doi: 10.3389/fphys.2017.01055.
14. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(12): 738-48. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.
15. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 22(3). doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
16. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012; 27(6): 409-419. doi: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
17. Alizadehgharib S, Östberg AK, Dahlstrand Rudin A, Dahlgren U, Christenson K. Immunological response of human leucocytes after exposure to lipopolysaccharides from *Porphyromonas gingivalis*. *Clin Exp Dent Res.* 2021; 7(4): 531-538. doi: 10.1002/cre2.388.
18. Kepschull M, Demmer RT, Papapanou PN. “Gum bug, leave my heart alone!”—epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res.* 2010; 89(9): 879-902. doi:10.1177/0022034510375281.
19. Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB, Adams GG, Hoffmann B, Reynolds EC. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24(6): 469-77. doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00544.x.
20. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol.* 2017; 8: 910. doi: 10.3389/fphys.2017.00910.
21. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol.* 2012; 15: 56-83. doi: 10.1159/000329672.
22. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 440. doi: 10.3390/ijms18020440.
23. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017; 75(1): 152-188. doi: 10.1111/prd.12201.
24. Fakheran O, Khademi A, Bagherniya M, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Effects of Nutraceuticals and Bioactive Natural Compounds on Chronic Periodontitis: A Clinical Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1328: 59-80. doi: 10.1007/978-3-030-73234-9_5.

25. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, *et al.* Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(6): 2084. doi: 10.3390/ijms21062084.
26. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules.* 2021; 26(1): 229. doi: 10.3390/molecules26010229.
27. Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.075.
28. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric.* 2020; 100(4): 1392-1404. doi: 10.1002/jsfa.10152.
29. Pinheiro DML, de Oliveira AHS, Coutinho LG, Fontes FL, de Medeiros Oliveira RK, Oliveira TT, *et al.* Resveratrol decreases the expression of genes involved in inflammation through transcriptional regulation. *Free Radic Biol Med.* 2019; 130: 8-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.432.
30. Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol.* 1999; 126(3): 673-80. doi: 10.1038/sj.bjp.0702357.
31. Liu Z, Jiang C, Zhang J, Liu B, Du Q. Resveratrol inhibits inflammation and ameliorates insulin resistant endothelial dysfunction via regulation of AMP-activated protein kinase and sirtuin 1 activities. *J Diabetes.* 2016; 8(3): 324-35. doi: 10.1111/1753-0407.12296.
32. TC Chi, WP Chen, TL Chi, TF Kuo, SS Lee, JT Cheng, *et al.* Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2007; 80(18): 1713-20. doi:10.1016/j.lfs.2007.02.002.
33. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. *Biomed Pharmacother.* 2020; 125:109767. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109767.
34. Zhao HF, Li N, Wang Q, Cheng XJ, Li XM, Liu TT. Resveratrol decreases the insoluble A β 1-42 level in hippocampus and protects the integrity of the blood-brain barrier in AD rats. *Neuroscience.* 2015; 310: 641-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.006.
35. Buglio DS, Marton LT, Laurindo LF, Guiguer EL, Araújo AC, Buchaim RL, *et al.* The Role of Resveratrol in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Med Food.* 2022; 25(8): 797-806. doi:10.1089/jmf.2021.0084.

36. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Najafi M, Samarghandian S, Mohammadinejad R, Ahn Ks. Resveratrol targeting tau proteins, amyloid-beta aggregations, and their adverse effects: An updated review. *Phytother Res.* 2020; 34(11): 2867-2888. doi: 10.1002/ptr.6732.
37. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2016; 8(5): 250. doi: 10.3390/nu8050250.
38. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7): 1523. doi: 10.3390/ijms20071523.
39. Cartel LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: focus on *in vitro* evidence. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(3): R209-25. doi: 10.1530/ERC-13-0171.
40. Dybkowska E, Sadowska A, Swiderski F, Rakowska R, Wysocka K. The occurrence of resveratrol in foodstuffs and its potential for supporting cancer prevention and treatment. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018; 69(1): 5-14.
41. Ko JH, Sethi g, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, *et al.* The role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 29194365. doi: 10.3390/ijms18122589.
42. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, Fine N, Sheikh Z, Viniegra A, *et al.* Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol.* 2018; 89(5): 586-595. doi: 10.1002/JPER.17-0352.
43. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghighi-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.
44. Zhen L, Fan DS, Zhang Y, Cao XM, Wang LM. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(2): 221-8. doi: 10.1038/aps.2014.131.
45. Zhang Q, Xu S, Xu W, Zhou Y, Luan H, Wang D. Resveratrol decreases local inflammatory markers and systemic endotoxin in patients with aggressive periodontitis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(25): e29393. doi: 10.1097/MD.00000000000029393.
46. Kim JH, Jin HM, Kim K, Song I, Youn BU, Matsuo K, *et al.* The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. *J Immunol.* 2009; 183(3): 1862-70. doi: 10.4049/jimmunol.0803007.
47. Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol.* 2018; 233(9): 6393-6400. doi: 10.1002/jcp.26521.

48. Freire MS, Oliveira NG, Lima SMF, Porto WF, Martins DCM, Silva ON, *et al.* IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development. *J Proteomics*. 2021; 233: 104080. doi: 10.1016/j.jprot.2020.104080.
49. Finoti LS, Nepomuceno R, Pigossi SC, Corbi SC, Secolin R, Scarel-Caminaga RM. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(22): e6932. doi: 10.1097/MD.00000000000006932.
50. Corrêa MG, Absy S, Tenenbaum H, Ribeiro FV, Cirano FR, Casati MZ, *et al.* Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *J Periodontal Res*. 2019; 54(3): 225-232. doi: 10.1111/jre.12622.
51. Tamaki N, Cristina Orihuela-Campos R, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito HO. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*. 2014; 75: 222-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.034.
52. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater*. 2016; 29: 398-408. doi: 10.1016/j.actbio.2015.10.031.
53. Orihuela-Campos RC, Tamaki N, Mukai R, Fukui M, Miki K, Terao J, Ito HO. Biological impacts of resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine on oxidative stress in human gingival fibroblasts. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 56(3): 220-7. doi: 10.3164/jcfn.14-129-
54. Qi W, Yang X, Ye N, Li S, Han Q, Huang J, *et al.* *TLR4* gene in the regulation of periodontitis and its molecular mechanism. *Exp Ther Med*. 2019; 18(3): 1961-1966. doi: 10.3892/etm.2019.7809.
55. Jakus PB, Kalman N, Antus C, Radnai B, Tucsek Z, Gallyas F Jr, *et al.* TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- κ B activation by resveratrol. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(5): 819-23. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.017.
56. Kugaji MS, Kumbar VM, Peram MR, Patil S, Bhat KG, Diwan PV. Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *APMIS*. 2019; 127(4): 187-195. doi: 10.1111/apm.12930.
57. Zare J, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Haghighi-Zadeh MH, Dehghan P, *et al.* The impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytother Res*. 2017; 31(1): 108-114. doi: 10.1002/ptr.5737.

58. Rizzo A, Bevilacqua N, Guida L, Annunziata M, Romano Carratelli C, Paolillo R. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. *Cytokine*. 2012; 60(1): 197-204. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.004.
59. Cirano FR, Molez AM, Ribeiro FV, Tenenbaum HC, Casati MZ, Corrêa MG, Pimentel SP. Resveratrol and insulin association reduced alveolar bone loss and produced an antioxidant effect in diabetic rats. *J Periodontol*. 2021; 92(5): 748-759. doi: 10.1002/JPER.19-0718.
60. Kim EK, Lee SG, Choi YH, Won KC, Moon JS, Merchant AT, Lee HK. Association between diabetes-related factors and clinical periodontal parameters in type-2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2013; 13: 64. doi: 10.1186/1472-6831-13-64.
61. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med*. 2011; 50(15): 1569-74. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5166.
62. IMSS. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf>.
63. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, *et al*. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1414. doi: 10.3390/ijms20061414.
64. Shchikpova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res*. 2010; 89(11): 1247-53. doi: 10.1177/0022034510377203.
65. Söder B, Jin LJ, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(5): 384-91. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290502.x.
66. Matthews JB, Chen FM, Milward MR, Ling MR, Chapple IL. Neutrophil superoxide production in the presence of cigarette smoke extract, nicotine and cotinine. *J Clin Periodontol*. 2012; 39(7): 626-34. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01894.x.
67. Ribeiro FV, Pino DS, Franck FC, Benatti BB, Tenenbaum H, Davies JE *et al*. Resveratrol Inhibits Periodontitis-Related Bone Loss in Rats Subjected to Cigarette Smoke Inhalation. *J Periodontol*. 2017; 88(8): 788-798. doi: 10.1902/jop.2017.170025.

XIII. Anexos

1) Hoja de recolección de datos



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
 Unidad de Investigación en Gerontología
 Proyecto: Resveratrol
 Evaluación de salud bucal y antropometría



Nombre: _____ Edad: _____ Folio: _____

I. Articulación temporomandibular

Dolor articular Derecha Sí () No () Izquierda Sí () No ()
 Chasquido Derecha Sí () No () Izquierda Sí () No ()
 Crepitación Derecha Sí () No () Izquierda Sí () No ()
 Apertura máxima _____ Desviación mandibular Sí () No () Derecha () Izquierda ()

II. Mucosa bucal

1 Bermellón superior	7 Surco bucal superior	13 Amígdalas	19 Piso de boca
2 Bermellón inferior	8 Surco bucal inferior	14 Dorso de lengua	20 Encía
3 Comisura izquierda	9 Mucosa bucal derecha	15 Borde lateral derecho de lengua	21 Proceso alveolar inferior
4 Comisura derecha	10 Mucosa bucal izquierda	16 Borde lateral izquierdo de lengua	22 Proceso alveolar superior
5 Mucosa labial superior	11 Paladar duro	17 Vértice de lengua	
6 Mucosa labial inferior	12 Paladar blando	18 Lengua ventral	

6. Alteración o lesión bucal

7. Localización

III. Higiene oral

¿Cuántas veces se cepilla los dientes al día? _____ ¿Qué tipo de pasta dental usa para su higiene bucal? _____ ¿Qué tipo de cepillo dental utiliza? _____ ¿Utiliza hilo dental? Sí () No () En caso negativo ¿Por qué? _____	¿Se le mueve algún diente? _____ ¿Cuántos? _____ ¿El paciente tuvo sangrado al sondeo? Sí() No() ¿Cuándo fue la última vez que acudió al dentista? _____ Última profilaxis: _____ En caso de que la paciente sea mujer, ¿aún tiene ciclos menstruales? _____
--	--

IV. Índice (basal)

	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
CPD																																
P. Sondeo																																
CIPTN																																
IHOS	1	1	2	3	3	4	Impresión diagnóstica EP:																									
PLACA	6	1	6	6	1	6	No tiene Leve Moderada Severa																									
CÁLCULO							Observaciones:																									

V. Índice (2ª medición)

	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	2	3	4	5	6	7	8	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	2	3	4	5	6	7	8	
CPOD																																			
P. Sondeo																																			
CIPTN																																			
IHOS	1	1	2	3	3	4	Impresión diagnóstica EP:																				Observaciones:								
	6	1	6	6	1	6	No tiene																												
							Leve																												
PLACA							Moderada																												
							Severa																												
CÁLCULO																																			

VI. Índice (3ª medición)

	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	2	3	4	5	6	7	8	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	2	3	4	5	6	7	8		
CPOD																																				
P. Sondeo																																				
CIPTN																																				
IHOS	1	1	2	3	3	4	Impresión diagnóstica EP:																				Observaciones:									
	6	1	6	6	1	6	No tiene																													
							Leve																													
PLACA							Moderada																													
							Severa																													
CÁLCULO																																				

Puntaje de cada índice:

Fecha:	CPOD: _____	CPINT: _____	Biopelícula: _____	Cálculo: _____
Fecha:	CPOD: _____	CPINT: _____	Biopelícula: _____	Cálculo: _____
Fecha:	CPOD: _____	CPINT: _____	Biopelícula: _____	Cálculo: _____

Evaluador 1:

Evaluador 2:

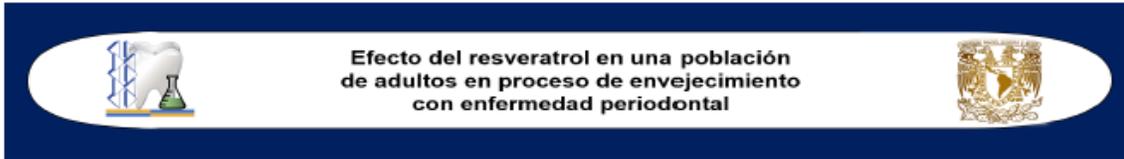
Evaluador 3:

Asistente 1:

Asistente 2:

Asistente 3:

2) Consentimiento informado



Carta de consentimiento informado

Antecedentes y objetivo

Se ha demostrado que el consumo constante de resveratrol tiene un efecto positivo sobre diferentes enfermedades, debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Sin embargo, este efecto en la enfermedad periodontal en población mexicana adulta en proceso de envejecimiento no ha sido investigado de manera formal. Por tal motivo, en el presente estudio se evaluarán los efectos de la administración oral de resveratrol sobre la enfermedad periodontal y los marcadores de estrés oxidante e inflamación.

Procedimiento

Se invitará a personas adultas, con enfermedad periodontal, para que participen de manera voluntaria en el proyecto. A todas las personas incluidas en el estudio se les realizará un examen médico, incluyendo una historia clínica detallada, una evaluación gerontológica integral, valoración bucal general, medición de bolsas periodontales, toma de radiografías periapicales, medición de composición corporal, así como de tensión arterial. Posteriormente, se tomarán tres tubos de sangre para mediciones bioquímicas (con ayuno de 8 horas) y se realizará una limpieza bucal. Todo esto, antes de iniciar la administración del resveratrol o placebo y después de tres y seis meses de intervención.

Condiciones para ingresar al estudio

- Pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad periodontal
- Personas adultas mayores a 45 años, sin distinción de sexo.
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

Riesgos

Si bien, se ha demostrado que el resveratrol es una sustancia segura y aprobada para su uso en humanos y no tiene riesgo para la salud, en algunas personas sensibles podría causar malestar estomacal. En el caso de ser asignado al grupo placebo, la toma de este no implica ningún riesgo. La valoración bucal y toma de muestra sanguínea serán llevadas a cabo por personal experimentado con material nuevo y desechable.

Beneficios

Las pruebas realizadas y el resveratrol **no tendrán ningún costo**. Los resultados de la valoración bucal, química sanguínea, perfil lipídico, perfil renal, biometría hemática y hemoglobina glucosilada se entregarán a los participantes para el control y vigilancia de su estado de salud.



Efecto del resveratrol en una población de adultos en proceso de envejecimiento con enfermedad periodontal



Confidencialidad

Toda la información obtenida es **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL**, por lo que sólo se le proporcionará al participante y a su odontólogo o médico tratante, si así lo desea el interesado. En posibles publicaciones, se utilizarán únicamente datos sociodemográficos como edad, sexo, lugar de residencia y nivel de educación.

Preguntas

Toda duda que surja durante el tiempo que dure la investigación, la podrá consultar con su médico tratante, con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología y con la Dra. Beatriz Hernández Monjaraz al teléfono 5531196596 y 5563750542.

Derecho a rehusar

La aceptación para participar en este estudio es enteramente **VOLUNTARIA**. Asimismo, puede decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere conveniente.

CONSENTIMIENTO

DECLARO QUE HE LEÍDO O ME HAN LEÍDO EN PRESENCIA DE UN FAMILIAR RESPONSABLE, EL CONTENIDO DEL PRESENTE DOCUMENTO, COMPRENDO LOS COMPROMISOS QUE ASUMO Y LOS ACEPTO EXPRESAMENTE. POR ELLO, MANIFESTO MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN CON TÍTULO: "EFECTO DEL RESVERATROL SOBRE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE E INFLAMACIÓN CRÓNICA Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN UNA POBLACIÓN DE ADULTOS EN PROCESO DE ENVEJECIMIENTO", Y FIRMO VOLUNTARIAMENTE ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**Efecto del resveratrol en una población
de adultos en proceso de envejecimiento
con enfermedad periodontal**



Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos y he recibido una copia de este impreso.

Nombre y firma del participante _____

Nombre y firma de un familiar (testigo) _____

Nombre y firma del investigador: _____

Ciudad de México, a ____ de _____ del _____.

***En caso de no saber leer y
escribir poner huella digital en
el cuadro después de haberle
leído el documento al
participante en presencia del
testigo.***

