

**INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL**

**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**



**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**“EFECTOS DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL COADYUVADO CON  
POLIFENOLES EN LAS CONDICIONES CLINICAS DE PACIENTES  
OBESOS CON PERIODONTITIS CRONICA.”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRIA EN CIENCIAS  
DE LA SALUD**

PRESENTA:

C.D. E. P. ÁNGEL CHÁVEZ MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ESTHER OCHARAN HERNANDEZ

Noviembre de 2010



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

SIP-14

*ACTA DE REVISIÓN DE TESIS*

En la Ciudad de México siendo las 8:00 horas del día 16 del mes de Noviembre del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

**“ Efectos del Tratamiento Periodontal Coadyuvado con Polifenoles en Pacientes Obesos con Periodontitis Crónica”**

Presentada por el alumno:

**Chávez**  
Apellido paterno

**Mendoza**  
Apellido materno

**Ángel**  
Nombre(s)

Con registro:

B	0	8	1	3	6	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Director de tesis

**Dra. María Esther Ocharán Hernández**

**Dr. Guillermo Manuel Ceballos Reyes**

CALZADA MENDOZA  
CLAUDIA CAMELIA

**Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza**

**Dr. Pedro López Sánchez**

**M. en C. Carlos Alberto Zúñiga Cruz**

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

**Dr. Eleazar Lara Padilla**



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I.P.N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
CONTROL ESCOLAR



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México el día 30 del mes noviembre del año 2010, el que suscribe Chávez Mendoza Ángel alumno del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud con número de registro B081367, adscrito a Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dra. María Esther Ocharán Hernández y cede los derechos del trabajo titulado "Efectos del Tratamiento Periodontal Coadyuvado con Polifenoles en Pacientes Obesos con Periodontitis Crónica" al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [angelchm77@hotmail.com](mailto:angelchm77@hotmail.com). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Ángel Chávez Mendoza

Nombre y firma

Este trabajo fue realizado en el Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomas (CICS-UST) y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección de la Dra. Esther Ocharán Hernández.

---

---

## Índice general

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Generalidades</b> .....	4
2.1. Enfermedad Periodontal.....	4
2.1.1 Definición.....	6
2.1.2 Descripción y características clínicas.....	7
2.1.3 Tratamiento.....	8
2.1.4 Fisiopatología de la enfermedad periodontal.....	9
2.1.5 Alteraciones del tejido conectivo: destrucción del tejido en la periodontitis.....	10
2.1.6 Radicales libres, especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo en la enfermedad periodontal l.....	12
2.2. Radicales libres.....	13
2.3 Especies Reactivas de Oxígeno (ERO).....	12
2.4 Estrés oxidativo.....	14
2.5 Antioxidantes.....	15
2.5.1 Sistemas de defensa antioxidante celular.....	15
2.6 Presencia y papel de los ROS en el deterioro de los tejidos periodontales.....	16
2.6.1 Condiciones requeridas in vivo para la producción De ROS en tejido periodontal.....	18

v

---

2.6.2 Generación <i>in vitro</i> de ROS en estados de salud y	
Enfermedad periodontal.....	18
2.6.3 Efectos de los ROS sobre los tejidos y	
componentes periodontales.....	19
2.6.4 Papel de los antioxidantes en la protección y	
la    reparación    de    los    tejidos	
periodontales.....	19
2.6.5 Enfermedad Periodontal y estrés oxidativo.....	21
2.7 Estrés oxidativo y enfermedades humanas.....	22
2.8 Obesidad.....	23
2.8.1 Obesidad é inflamación.....	24
2.8.2 Enfermedad periodontal y obesidad.....	25
2.9 Polifenoles.....	26
2.9.1 Funciones antioxidante.....	26
2.9.2    Clasificación    y    estructura    química    de	
polifenoles.....	27
2.9.3	
Farmacocinética.....	29
2.9.4 Biodisponibilidad.....	29
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>31</b>
<b>5. Hipótesis.....</b>	<b>31</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>32</b>

<b>7. Material y métodos</b>	
7.1. Tipo de Estudio.....	33
7.2. Ubicación Temporal y Espacial.....	33
7.3. Criterios de Selección de la Muestra.....	33
7.4. Variables.....	34
7.5. Tamaño de la Muestra.....	34
7.6. Descripción Operativa del Estudio.....	35
<b>8. Resultados.....</b>	<b>39</b>
<b>9. Análisis y discusión de resultados.....</b>	<b>48</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>50</b>
<b>11. Bibliografía.....</b>	<b>52</b>

## Glosario

**Periodonto:** también llamado aparato de inserción, su función principal es unir el diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal y esta formado por 4 tejidos: la encía, el hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular.

**Biopelícula:** el término biopelícula describe a la comunidad microbiana relativamente indefinible asociada a la superficie dentaria o a cualquier otro material duro, no descamable. Matriz rodeada por una población bacteriana adherida a una superficie.

**Placa dentobacteriana (PDB):** depósito bacteriano blando, organizado que forman una biopelícula adherida a superficie dentaria o superficies duras en boca (restauraciones removibles y fijas).

**Materia alba:** acumulación blanda de bacterias y células histicas que carecen de estructura organizada, se desprende fácilmente.

**Cálculo:** depósito que se forma por mineralización de la placa dental, generalmente está cubierto de placa no mineralizada.

**Gingivitis:** Es definida como la inflamación de la encía por PDB que **no** involucra pérdida de inserción.

**Periodontitis crónica:** se define como una infección bacteriana resultante en un proceso inflamatorio sobre los tejidos de soporte del diente, con pérdida de inserción periodontal progresiva y pérdida ósea.

**Pérdida de inserción:** se define: como la separación y reabsorción de los tejidos periodontales que rodean el diente

**Obesidad:** se define como una enfermedad crónica multifactorial compleja influida por factores genéticos, fisiológicos, metabólicos, celulares, moleculares, sociales y culturales, que se caracteriza por el aumento del tejido adiposo

## Resumen

Periodontitis es una enfermedad inflamatoria que resulta en destrucción permanente de los tejidos del periodonto, incluyendo la pérdida de tejido conectivo gingival, destrucción del ligamento periodontal y reabsorción del hueso alveolar. La respuesta del huésped en la enfermedad periodontal es caracterizada por la producción de mediadores inflamatorios, citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas. Diversos factores sistémicos son asociados con aumento en el riesgo de enfermedad periodontal, incluyendo diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular. La obesidad es un factor de riesgo para periodontitis, con un alta prevalencia entre pacientes obesos. La meta terapéutica es establecer la salud periodontal, mediante la eliminación de factores etiológicos (placa, calculo y otros factores). La respuesta satisfactoria a la terapia da como resultado, reducción importante de signos clínicos de inflamación, estabilidad de niveles clínicos de inserción y reducción de placa clínicamente detectable, compatible con la salud oral. En conjunto con un apropiado intervalo de seguimiento debe ser determinado por el clínico. Factores de riesgo sistémicos pueden afectar el tratamiento y los resultados terapéuticos finales. Estos pueden incluir diabetes, tabaquismo, edad y obesidad. Un plan de tratamiento, debe incluir la terapia antioxidante. Las especies reactivas de oxígeno ROS atacan rápidamente e inducen daño oxidativo a varias biomoléculas incluyendo proteínas, lípidos, lipoproteínas y DNA. Este daño oxidativo es un factor etiológico crucial implicado en diversas enfermedades crónicas humanas como enfermedad cardiovascular, reumatismo, diabetes mellitus y enfermedad periodontal. Basada en el creciente interés en la biología de los radicales libres y la falta de terapias efectivas para la mayoría de enfermedades crónicas. La utilización de antioxidantes en protección contra estas enfermedades es viable. Los Antioxidantes son sustancias químicas que reducen o previenen la oxidación, estos tienen la capacidad de contrarrestar los efectos del daño de los radicales libres en tejidos y estos se creen que protege contra el

cáncer, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca y otras diversas enfermedades. Muchos estudios han presentado que los compuestos fenólicos exhiben actividad antioxidante como resultado de su capacidad de atrapar o digerir radicales libres.

Los compuestos fenólicos pueden actuar también como antioxidantes por la quelación de iones metálicos, previniendo la formación de radicales y mejorando el sistema antioxidante endógeno. Estos compuestos son conocidos porque actúan como antioxidantes no solo por su capacidad de donar hidrógeno o electrones, sino también por que son radicales estables intermedios. Probablemente debido a su amplio espectro de actividades químicas y biológicas. Incluyendo propiedades antioxidantes y digestión o atrapamiento de radicales libres. Los polifenoles han sido reportados como antioxidantes atrapadores de un amplio rango de especies reactivas de oxígeno e inhibidores de la peroxidación de lípidos. Han presentado ser ampliamente efectivo atrapando a las principales moléculas oxidantes. Estos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos en las plantas, representando los antioxidantes más abundantes de la dieta y han ganado un gran interés como agente terapéutico potencial en una amplia variedad de enfermedades las cuales involucran daño oxidativo. Antioxidantes naturales con potencial múltiple representan una alternativa interesante para prevenir la oxidación.

## Abstract

Periodontitis is an inflammatory disease process that results in permanent destruction to tissues of periodontium, including the loss of gingival connective tissue, destruction of the periodontal ligament, and resorption of alveolar bone. The host response in periodontal disease is characterized by the production of inflammatory mediators, cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinases. Several systemic factors are associated with increased risk of periodontal disease, including diabetes, obesity and cardiovascular disease. Obesity is a risk factor for periodontitis, with a higher prevalence of periodontitis instituted among obese patients. The therapeutic goal is to establish periodontal health through the elimination of the etiologic factors; (plaque, calculus, and other factors) Satisfactory response to therapy should result in significant reduction of clinical signs of periodontal inflammation, stability of clinical attachment levels, and reduction of clinically-detectible plaque to a level compatible with oral health. An appropriate initial interval for follow up care and prophylaxis should be determined by the clinician. Contributing systemic risk factors may affect treatment and therapeutic outcomes for periodontal disease. These may include diabetes, smoking, and certain periodontal bacteria, aging, gender, and systemic diseases. A treatment plan for active therapy should be developed that may include the antioxidant therapeutic. Reactive oxygen species (ROS) readily attack and induce oxidative damage to various biomolecules including proteins, lipids, lipoproteins and DNA. This oxidative damage is a crucial etiological factor implicated in several chronic human diseases, namely cardiovascular diseases, rheumatism, diabetes mellitus, obesity and periodontal disease. Based on growing interest in free radical biology and the lack of effective therapies for most chronic diseases, the usefulness of antioxidants in protection against these diseases is warranted. Antioxidants are chemical substances that reduce or prevent oxidation. They have the ability to counteract the damaging effects of free radicals in tissues and thus are believed to protect against cancer, arteriosclerosis, heart disease, and several other diseases. The multifunctional antioxidant activity of polyphenols is highly related to phenol rings which act as electron traps to scavenge peroxy, superoxide-

anions and hydroxyl radicals. Many studies have shown that phenolic compounds display antioxidant activity as a result of their capacity to scavenge free radicals. Phenolic compounds can also act as antioxidants by chelating metal ions, preventing radical formation and improving the antioxidant endogenous system. These compounds are known to act as antioxidants not only because of their ability to donate hydrogen or electrons but also because they are stable radical intermediates. Probably the most important activity phenolics are of their broad spectrum of chemical and biological activities, including antioxidant and free radical scavenging properties. In fact, phenolics have been reported as antioxidants, scavengers of a wide range of reactive oxygen species and inhibitors of lipid peroxidation. These compounds, which are widely distributed across the plant kingdom, represent the most abundant antioxidants in the diet and they have gained tremendous interest as potential therapeutic agents against a wide variety of diseases, most of which involve oxidant damage. Natural antioxidants with multifunctional potential are of high interest as alternatives for antioxidants to prevent oxidation

## **1.- Introducción**

Se utiliza el término periodontitis para describir un proceso inflamatorio iniciado por la biopelícula de la placa, el cual conduce a la pérdida de la inserción periodontal sobre la superficie radicular y da lugar a pérdida del hueso alveolar adyacente, y en último término, da lugar a la pérdida dentaria [1].

Todo ello origina una compleja serie bidireccional de interacciones entre el huésped y los microorganismos, que involucran a factores celulares y humorales, así como a redes de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento [2]. Se cree que, si bien el agente etiológico principal es específico, con un predominio de bacterias Gram negativas anaerobias o facultativas en el seno de la biopelícula subgingival, la destrucción de la mayor parte del tejido periodontal es originada por una respuesta inflamatoria excesiva del huésped frente a dichos microorganismos y sus componentes estructurales [3].

Esto tiene una alta prevalencia a nivel mundial y aunque en México no existen datos acerca de cuantas personas están afectadas, se estima que más del 90% de la población adulta presenta un grado variable de esta patología [4].

El paradigma actual en la comprensión de la Periodontitis Crónica (PC) lo describe como un proceso inflamatorio crónico local en el cual las respuestas inflamatoria e inmunitaria frente a las bacterias que colonizan los tejidos periodontales adyacentes afectan la circulación sistémica y a los sistemas periféricos del organismo [5]. Y que de forma inversa el curso y la severidad pueden ser modificadas por patologías sistémicas en las cuales el estado inflamatorio crónico este presente, tales como diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, metabolismo anormal de los lípidos, obesidad, aterosclerosis e hipertensión [6].

Estas patologías además de presentar un estado inflamatorio crónico, tienen la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo. La idea de que las ROS se relacionan con la patogenia de una serie de enfermedades inflamatorias y desempeñan un papel (directo o indirecto) en el deterioro tisular se ha convertido en un área de investigación importante en la última década [7].

Existen estudios recientes que sugieren que en el proceso de destrucción periodontal una parte importante es la pérdida del equilibrio homeostático entre las enzimas proteolíticas y

sus inhibidores, así como entre las especies reactivas de oxígeno (ROS), estrés oxidativo y los sistemas antioxidantes de defensa, que protegen y reparan aquellos componentes tisulares, celulares y moleculares que son vitales [8] [9] [10]. En la enfermedad periodontal se sabe que todas aquellas patologías degenerativas e inflamatorias sistémicas, donde el estrés oxidativo tiene una contribución significativa se modifican de forma importante el grado de predisposición y severidad [11] [12].

Un ejemplo de esto es la obesidad, durante muchos años, se consideró que el tejido adiposo era un órgano inerte que almacenaba triglicéridos. Ahora está claro que el tejido adiposo es un órgano endocrino complejo y metabólicamente activo que secreta numerosos factores inmunomoduladores y desempeña un papel importante en la regulación de los procesos vasculares y metabólicos [13].

La actividad inflamatoria del tejido adiposo puede desempeñar un papel importante tanto en la aparición de resistencia a la insulina como en la enfermedad periodontal. En 1995 se observó que la obesidad contribuía a la gravedad de la enfermedad periodontal en ratas. En estudios recientes se ha demostrado la relación entre la enfermedad periodontal y la obesidad en humanos, afectando directamente la predisposición y severidad [14].

Dadas las pruebas recientes en relación con la función del tejido adiposo como un órgano endocrino complejo y metabólicamente activo, se sabe que en la enfermedad periodontal el aumento de grasa corporal aumenta las probabilidades de una respuesta inflamatoria activa por parte del huésped [13] [14].

Si bien existen datos acerca de la presencia de estrés oxidativo y ROS en la enfermedad periodontal, actualmente no se involucran de forma importante dentro de los elementos a considerar en la fisiopatología de la PC y por lo tanto en su tratamiento.

Los resultados clínicos de la terapéutica periodontal aun con los avances tecnológicos y el diseño de diversas técnicas higiénicas y quirúrgicas se consideran limitados. Por lo que se han explorado tratamientos coadyuvantes que nos ofrezcan un mejor resultado.

En 1979 se realizaron estudios enfocados en el abordaje terapéutico de la enfermedad periodontal con antioxidantes como terapéutica única [15] [16] [17]. Se utilizaron

tratamientos con Vitamina C, E y Coenzima Q10, los resultados fueron limitados, por una parte debido a las diferencias en nomenclaturas y estandarización de los diagnósticos que llevo a confusión sobre cuales fueron las patologías tratadas, y por otro, la terapéutica única empleada, desdeñando la importancia de mejorar la higiene bucal del paciente. Por lo que se abandono el concepto y no se considero relevante dentro de la terapia periodontal por muchos años. Actualmente con mejores métodos de diagnósticos, sistemas de clasificación y bien establecida la importancia de el control personal de placa dentobacteriana. Los estudios epidemiológicos nos han proporcionado información importante relacionando estados patológicos sistémicos, en los cuales la inflamación crónica y el estrés oxidativo están presentes, estando la obesidad mencionada de forma recurrente [9] [10] [11] [14].

La importancia de los antioxidantes en el mantenimiento de la homeostasis y la viabilidad de células y tejidos se ha documentado de forma importante, basado en su capacidad para impedir y reparar el daño mediado por los ROS [18].

Un grupo muy importante de antioxidantes son los polifenoles que son sustancias encontradas en gran variedad de plantas y frutos, tales como las uvas, las manzanas, la cáscara de nuez, el te verde, el te negro y el cacao, entre otras [19] [20] [21].

Los polifenoles son sustancias químicas que producen las plantas y se caracterizan por la presencia de más de un grupo fenol (estructura química cerrada en forma de anillo). Son sintetizados como productos del metabolismo de las plantas en la semilla y en la cáscara de los frutos como respuesta al estrés ambiental principalmente. Los compuestos fenolicos actúan como un agente catalítico quelante de metales, inhibiendo la peroxidacion de lípidos de baja densidad, minimizando el daño oxidativo a los tejidos, provocado por radicales libres liberados durante varios procesos bioquimicos corporales de organismos vivos, previniendo su formación y mejorando el sistema antioxidante endógeno [19] [22].

De acuerdo a esto consideramos que el tratamiento periodontal convencional coadyuvado con un antioxidante como los polifenoles puede proporcionar beneficios terapéuticos adicionales.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Enfermedad Periodontal

El periodonto (peri: alrededor, odontos: diente), también llamado “aparato de inserción” o “tejidos de sostén del diente”, comprende los siguientes tejidos: La encía, el ligamento periodontal, cemento radicular y el hueso alveolar. La función principal del periodonto es unir el diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal. Estableciendo una unidad funcional, biológica y evolutiva que experimenta algunas modificaciones con la edad y además, esta sujeta a alteraciones morfológicas y funcionales, así como a modificaciones debidas a alteraciones del medio bucal [23] [24] [25].

La patología mas frecuente que afecta el periodonto es la Enfermedad Periodontal (EP) la cual involucra un grupo de entidades patológicas que afectan en diversa medida los tejidos periodontales. Estas tienen una particularidad en común; la respuesta inflamatoria e inmunitaria frente a su agente etiológico: Placa Dentobacteriana (PDB). Lo que constituye el rasgo predominante de las 2 variantes principales de EP: Gingivitis y Periodontitis [5] [26] [27].

La Gingivitis: se define de forma genérica; como inflamación de la encía por PDB que no involucra pérdida de inserción, donde la inflamación se limita a la encía, que es reversible al retirar PDB, pero que puede evolucionar en la mayoría de los casos a periodontitis[3].

La Periodontitis se define de forma genérica; como inflamación del periodonto por PDB que si involucra pérdida de inserción y que el daño no es reversible, aun retirando PDB.

La Periodontitis tiene 3 diferentes formas de presentarse clínica e histopatologicamente:

- 1.-Periodontitis Crónica
- 2.-Periodontitis Necrosante
- 3.-Periodontitis Agresiva

De las cuales la Periodontitis Crónica, es la forma común y la que se presenta en un 95 % en aquellos pacientes afectados por Periodontitis, siendo la Agresiva y Necrosante formas poco frecuentes. [1] [2] [3] (ver tabla 1).

**CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES Y TRANSTORNOS QUE AFECTAN EL PERIODONTO**

<p><b>II.- Periodontitis crónica</b></p> <p><b>A. Localizada</b></p> <p><b>B. Generalizada</b></p> <p>III.- Periodontitis agresiva</p> <p>A. Localizada</p> <p>B. Generalizada</p> <p>IV.- Periodontitis con manifestaciones de enfermedades sistémicas</p> <p>A. Asociada con desordenes hematológicos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia adquirida</li> <li>2. Leucemias</li> <li>3. Otras</li> </ol> <p>B. Asociada con desórdenes genéticos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia cíclica y familiar</li> <li>2. Síndrome de Down</li> <li>3. Síndrome de deficiencia de adherencia de leucocitos</li> <li>4. Síndrome de Papillon-Lefevre</li> <li>5. Síndrome de Chediak-Higashi</li> <li>6. Síndrome de histiocitosis</li> <li>7. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno</li> <li>8. Agranulocitosis genética infantil</li> <li>9. Síndrome de Cohen</li> <li>10. Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV y VII)</li> <li>12. Otras</li> </ol> <p>C. No especificadas (NES)</p> <p>V.- Enfermedades periodontales necrotisantes</p> <p>A. Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)</p> <p>B. Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)</p> <p>VI.- Abscesos en el periodonto</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Absceso gingival</li> <li>B. Absceso periodontal</li> <li>C. Absceso pericoronar</li> </ol> <p>VII.- Periodontitis asociadas con lesiones endodóncicas</p> <p>A. Lesión combinada endoperiodontal</p> <p>VIII.- Deformidades y condiciones del desarrollo y adquiridas</p>	<p>A. Factores localizados al diente que modifican o predisponen la acumulación de placa que inducen enfermedad gingival y periodontitis</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Factores de la anatomía dentaria</li> <li>2. Restauraciones y aparatos dentales</li> <li>3. Fracturas radiculares</li> <li>4. Resorción radicular cervical y fisuras cementarias</li> </ol> <p>B. Deformidades mucogingivales y condiciones alrededor del diente</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recesión gingival y de tejidos blandos <ol style="list-style-type: none"> <li>a. superficies vestibulares y linguales</li> <li>b. interproximal o papilar</li> </ol> </li> <li>2. Falta de encía queratinizada</li> <li>3. Vestíbulo poco profundo</li> <li>4. Posición aberrante de frenillo / muscular</li> <li>5. Excesos gingivales <ol style="list-style-type: none"> <li>a. bolsa gingival (pseudobolsa)</li> <li>b. margen gingival inconsistente</li> <li>c. despliegue gingival excesivo</li> <li>d. agrandamientos gingivales</li> </ol> </li> <li>6. Coloración anormal</li> </ol> <p>C. Deformidades mucogingivales y condiciones de procesos edéntulos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deficiencia horizontal / vertical del proceso</li> <li>2. Falta de tejido gingival queratinizado</li> <li>3. Agrandamiento de tejidos blandos/ gingivales</li> <li>4. Posición aberrante de frenillo / muscular</li> <li>5. Vestíbulo poco profundo</li> <li>6. Coloración anormal</li> </ol> <p>D. Trauma oclusal</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trauma oclusal primario</li> <li>2. Trauma oclusal secundario</li> </ol>
---	---

Tabla 1. Clasificación de la Periodontitis Crónica. (International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Academia Americana de Periodontología 1999) [1] [2] [3].

### 2.1.1. Definición

De acuerdo a la **AAP** (Academia Americana de Periodontología), en su International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions de 1999, define a la Periodontitis crónica (PC) de la siguiente manera:

Infección bacteriana resultante en un proceso inflamatorio sobre los tejidos de soporte del diente, con pérdida de inserción periodontal progresiva y pérdida ósea. Este es caracterizado por la formación de bolsas periodontales y/o recesión gingival, esta es reconocida como la forma más frecuente de periodontitis, y su inicio puede ser independiente de la edad, pero es más comúnmente detectada en adultos [1] [2] [3] [4] [5].

Presenta una naturaleza crónica y progresiva. La cual puede ser confirmada por exámenes repetidos [1] [6].

La prevalencia y severidad de la enfermedad se incrementa con la edad, puede afectar un número variable de dientes y puede tener distintas velocidades o formas de progresión, esto es; avance de lento a moderado con posibles periodos de avance rápido, modificado por los siguientes factores, o relacionado con ellos: enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, metabolismo anormal de los lípidos, obesidad, aterosclerosis e hipertensión [6] [7].

La PC es iniciada y sostenida por placa dentobacteriana, pero los mecanismos de defensa del huésped juegan un rol integral en su patogénesis. Estas bacterias forman una biopelícula (*biofilm*) que se ubica por arriba del margen gingival. Cuando las bacterias están sin ninguna alteración o disturbio, la respuesta del huésped implementa una reacción defensiva en la forma de inflamación gingival o gingivitis la cual al ser perpetuada evoluciona a PC [2] [5] [7].

La PC esta presente en el 70 % de la población, de los cuales 20-30% están afectados severamente [4].

### 2.1.2 Descripción y características clínicas

La PC puede ser descrita por su extensión y severidad.

La extensión: es el número de sitios involucrados y puede ser descrito como:

1.-) Localizada: igual o menor al 30% de los sitios son afectados

(o dicho de otra forma, igual o menor al 30% de dientes afectados, de los dientes presentes en boca)

2.-) Generalizada: más del 30% de los sitios son afectados.

La severidad puede ser descrita en la dentición completa o por dientes individuales. Como una guía general, la severidad puede ser clasificada de acuerdo a la cantidad en milímetros de pérdida de inserción clínica periodontal:

1.-) Leve: 1 a 2 mm. de pérdida de inserción clínica.

2.-) Moderada: 3 a 4 mm. de pérdida de inserción clínica.

3.-) Severa: igual o mayor a 5 mm. de pérdida de inserción clínica [1][2] [3] [4].

La pérdida de inserción se define: como la separación y reabsorción de los tejidos periodontales, ocasionado por la respuesta inflamatoria del huésped.

Algunos de los rasgos y características clínicas de la PC son las siguientes:

1.-Mayor prevalencia en adultos, pero puede ocurrir en niños y adolescentes.

2.-La cantidad de destrucción es consistente con la presencia de placa dentobacteriana.

3.-La presencia de cálculo subgingival es un hallazgo frecuente.

4.-Asociado con un patrón microbiano variable.

5.-La velocidad de progresión puede ser lenta o moderada, pero puede tener períodos de rápida progresión.

6.-Puede ser modificada y/o asociada con enfermedades sistémicas (por ej. diabetes, hipertensión, VIH etc.).

7.-Puede ser asociada con factores locales predisponentes (por ejemplo: anomalías dentarias y restauraciones mal ajustadas).

8.-Puede ser modificada por otros factores como fumar y estrés emocional [6] [4].

### 2.1.3 Tratamiento

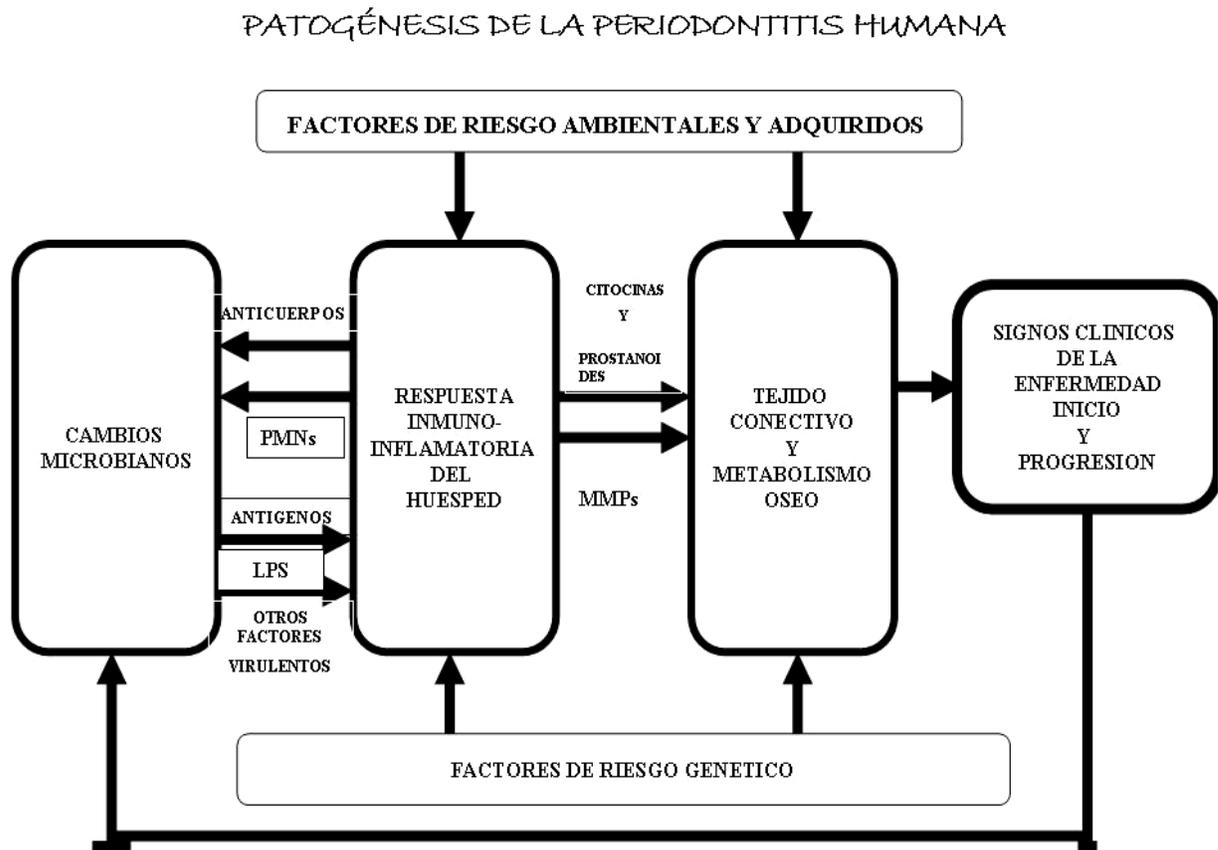
El tratamiento para PC de manera protocolizada, involucra medidas higiénicas generales, creando condiciones anatómicas que faciliten la higiene bucal, orientadas a disminuir y controlar la cantidad de PDB y por consiguiente la inflamación. Y se dividen en 3 fases.

- **Fase I:** se miden niveles de PDB y el Tratamiento se orienta a disminuir los niveles, mediante raspado y alisado corono-radicular (eliminando el sarro y puliendo los dientes, creando condiciones adecuadas para la higiene) además, proporcionando una técnica de cepillado adecuada al paciente.
- **Fase II:** consiste en procedimientos quirúrgicos, para eliminar la PDB que se ubica debajo de la encía, el más utilizado y que mejores resultados proporciona es el llamado Curetaje Abierto que consiste en abrir, limpiar y cerrar.
- **Fase III:** rehabilitación protésica de los dientes perdidos y revaloración a los 6, 12 y 18 meses.

Si bien es el tratamiento recomendado que funciona en la mayoría de los casos, proporcionando resultados aceptables, en muchas ocasiones los resultados son limitados y presentando recurrencia en múltiples ocasiones [23] [24] [25] [26] [27].

**2.1.4 Fisiopatología de la enfermedad periodontal.**

El inicio y la progresión de la enfermedad periodontal involucra muchos factores a considerar; algunos de forma directa y otros de forma incidental. Las bacterias de la PDB y la respuesta inflamatoria que afecta al tejido conectivo y que da como resultado la reabsorción del periodonto se han considerado como eje para explicar la patogenia [28]. Estos hechos pueden ser modificados de forma importante por factores de riesgos ambientales y adquiridos (por ejemplo; enfermedades sistémicas, como diabetes 1 y 2, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, etc.) afectando de forma importante el curso y la severidad [29] (ver figura 2.1).



Page C.R., Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontology 2000. Vol.14.1997

---

**Figura 1.** Esquema de la patogénesis de la periodontitis humana. La agresión microbiana presentada por las bacterias de la PDB produce una regulación positiva de la respuesta inmune inflamatoria del huésped en los tejidos periodontales que se caracteriza por una producción excesiva de citocinas inflamatorias (p.ej., interleucinas, factor de necrosis tumoral), prostanoïdes (p.ej., prostaglandina E2) y enzimas, incluyendo las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estos mediadores proinflamatorios son responsables de la mayor parte de la degradación periodontal que se da, lo que lleva a signos y síntomas clínicos de la periodontitis. El proceso se modifica por medio de factores de riesgos ambientales y adquiridos (p.ej., enfermedades sistémicas) y susceptibilidad genética. (Tomado de Page C.R. *Periodontology* 2000. Vol. 14. 1997).

### 2.1.5 Alteraciones del tejido conectivo: destrucción del tejido en la periodontitis

Una característica central de la periodontitis crónica es la remodelación del tejido conectivo que lleva a la pérdida neta de tejidos blandos, hueso y el aparato total de inserción periodontal. El evento fundamental en la transición de la gingivitis a la periodontitis es la pérdida de inserción del tejido blando en el diente y la pérdida posterior de hueso alveolar. Los mediadores producidos como parte de la respuesta del huésped que contribuyen a la destrucción del tejido incluyen proteinasas, citocinas y prostaglandinas [30] [31] [32].

#### *Proteinasas*

Se considera que las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son proteinasas primarias que intervienen en la destrucción de tejido periodontal por medio de la degradación de las moléculas extracelulares de la matriz, como el colágeno, la gelatina y la elastina. Las MMP son una familia de enzimas proteolíticas que se encuentran en neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células epiteliales, osteoblastos y osteoclastos. La MMP-1 y la MMP-8 son colagenasas; la MMP-8 es liberada por los neutrófilos del infiltrado, mientras que la MMP-1 se expresa por las células residentes, incluidos fibroblastos, monocitos/macrófagos y células epiteliales. Las MMP también son producidas por los patógenos periodontales *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [33].

La colagenasa está elevada en los tejidos y se relaciona con la periodontitis en comparación

con la gingivitis o los controles sanos [34].

Las MMP se secretan de forma inactiva (latente), la activación de la enzima latente y los niveles de inhibidores enzimáticos presentes controlan de manera parcial la actividad enzimática en los tejidos. Los MMP se desactivan por las macroglobulinas en el plasma y el fluido crevicular y por los inhibidores tisulares.

Otras proteinasas relacionadas con la periodontitis incluyen proteinasas de serina de neutrofilos, elastasa y capticina G. la elastasa puede degradar una amplia variedad de moléculas, incluidas elastina colágeno y fibronectina. La capticina G es una proteína bactericida que también puede funcionar en la activación del MMP-8 [35][36].

### ***Citocinas***

Al perecer, tres citocinas, la interleucina-1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), tienen un papel central en la destrucción del tejido periodontal [37] [38].

La IL-1 se encuentra en 2 formas activas la IL-1  $\alpha$  y la IL- $\beta$ , codificados por genes separados. Ambas son potentes moléculas proinflamatorias y son los principales constituyentes de lo que alguna vez se llamó “factor activador de osteoclastos”[39] [40].

### ***Prostaglandinas***

Las prostaglandinas son metabolitos de ácido araquidónico generadas por las ciclooxigenasas (COX-1, COX-2). El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que se encuentra en la membrana plasmática de casi todas las células. PGE2 es en parte responsable de la pérdida ósea relacionada con la periodontitis. La PGE2 está elevada en la gingivitis y la periodontitis, sobre todo en la enfermedad activa [41] [42] [43].

El daño periodontal produce como consecuencia de la respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped ante los agentes patógenos presentes en la PDB [44]

Los agentes patógenos periodontales producen enzimas y productos intermedios dañinos (p. ej., hialuronidasas, colagenasas, proteasas) que destruyen las matrices extracelulares, como el colágeno, así como la membrana celular, con el fin de conseguir nutrientes para su crecimiento y poder seguir invadiendo los tejidos [45] [46] [47].

---

Muchas de las proteínas microbianas de superficie y de las moléculas de lipopolisacárido (LPS) son responsables de desencadenar una respuesta inmunitaria, de modo que se produce una inflamación localizada de los tejidos. *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y otros agentes periodontopatógenos poseen múltiples factores de virulencia, como la membrana citoplásmica, peptidoglucanos, proteínas de la membrana externa, LPS, cápsulas y fimbrias de la superficie celular [48] [49]. Una vez que han comenzado los procesos inmunitarios e inflamatorios, se liberan diversas moléculas inflamatorias, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP), otras enzimas del hospedador, las citocinas y las prostaglandinas, a partir de los leucocitos, fibroblastos y otras células derivadas de los tejidos [50].

Las proteasas degradan la estructura del colágeno de los tejidos periodontales y de este modo, permitir la infiltración de leucocitos. Aunque la producción de colagenasa por el infiltrado de neutrófilos y las células residentes en el tejido periodontal es parte de la respuesta natural ante la infección, en la enfermedad periodontal y en otras enfermedades inflamatorias crónicas existe un desequilibrio entre las cantidades de MMP activadas que destruyen tejido y las de sus inhibidores endógenos. El infiltrado inflamatorio del tejido gingival puede iniciar la destrucción del tejido y del hueso alveolar [51] [52] [53].

#### **2.1.6 Radicales libres, especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo en la enfermedad periodontal**

Las pruebas actualmente disponibles indican que la enfermedad periodontal se produce en individuos predispuestos, con una respuesta inflamatoria e inmunitaria alterada frente a la placa microbiana. En general, se piensa que las enfermedades inflamatorias crónicas se asocian con un aumento del estrés oxidativo, y que los fagocitos están involucrados en la patogenia de la enfermedad, debido a la generación del estallido oxidativo durante la fagocitosis y la destrucción de los agentes patógenos [54] [55]. En un principio, se pensaba que los especies reactivas de oxígeno (ROS) tenían un efecto microbicida directo, pero los últimos hallazgos señalan que su papel es establecer un entorno adecuado en la vacuola fagocítica para la muerte y la digestión, mediante enzimas liberadas en el interior de la vacuola, procedentes de gránulos citoplásmicos [56]. Sin embargo, los ROS se generan

normalmente como parte del funcionamiento fisiológico de todas las células, y se considera actualmente que su papel como mediadores en la señalización celular es crucial para mantener la salud [57].

## **2.2 Radicales libres**

Son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado por lo que son muy reactivos ya que tienden a robar un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica [58]. Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células. La vida media biológica del radical libre es de microsegundos, pero tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a moléculas y a membranas celulares. Los radicales libres no son intrínsecamente deletéreos [59]. De hecho, nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Los radicales libres producidos por el cuerpo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizados fácilmente por nuestro propio sistema [60]. Con este fin, nuestro cuerpo produce enzimas (como la catalasa o la dismutasa) que son las encargadas de neutralizarlos. Estas enzimas tienen la capacidad de desarmar a los radicales libres sin desestabilizarse [61].

## **2.3 Especies Reactivas del Oxígeno (EROs)**

Es el término que se aplica colectivamente a las moléculas radicales y no radicales que son agentes oxidantes y/o son fácilmente convertidos a radicales. En la última década se han acumulado evidencias que permiten afirmar que los radicales libres y el conjunto de especies reactivas que se les asocian juegan un papel central en nuestro equilibrio homeostático (normal funcionamiento de los mecanismos de regulación que conservan el estado normal del medio fisiológico) [62] [63] [64]. En mamíferos son muchos los procesos fisiológicos activados por estas especies, como por ejemplo los mecanismos patógenos asociados a virus, bacterias, parásitos y células anormales, constituyendo un mecanismo de defensa del organismo frente a estos agresores [65].

Las principales especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno son:

*Oxígeno molecular (O<sub>2</sub>)*

*Anion superóxido (O<sub>2</sub>-•)*

*Radical hidropéroxido (HO<sub>2</sub>•)*

*Peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)*

*Radical hidroxilo (HO•)*

*Radical alcóxilo (RO•)*

*Radical peróxilo (ROO•)*

*Óxido nítrico (NO•)*

*Dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>)*

*Peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>)*

## **2.4 Estrés oxidativo**

El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero solo el 95% del que consumimos sigue la ruta fisiológica en condiciones normales, el resto sufre sucesivas reducciones donde se generan moléculas altamente tóxicas denominadas especies reactivas del oxígeno EROs [66] [67]. El oxígeno se encuentra en su forma más estable (O<sub>2</sub>); así es poco reactivo con una velocidad de reacción a temperatura fisiológica baja. Sin embargo por reacciones puramente químicas, por acciones enzimáticas o por efecto de las radiaciones ionizantes, se pueden producir una serie de especies químicas reactivas, prooxidantes o radicales libres (altamente reactivos) que son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo y producir daño celular[68]. El balance oxidativo del organismo humano es esencial para la regulación metabólica, la producción de energía, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular, el control del tono vascular entre otros. Si este balance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes se desequilibra a favor de los primeros, por la producción excesiva de (EROs) y del nitrógeno (ERNs) junto con el debilitamiento de los sistemas antioxidantes induce una situación conocida como estrés oxidativo [69] [70].

El estrés oxidativo, debido a la dificultad existente para detectar directamente los radicales libres, se puede conocer mediante la medición de los productos de las reacciones oxidativas (peroxidación lipídica, oxidación del DNA, oxidación de proteínas), o mediante el conocimiento de la depleción de sustancias antioxidantes.

Cuando el aumento del contenido intracelular de EROs sobrepasa las defensas antioxidantes de la célula se produce el estrés oxidativo, a través del cual se induce daño a moléculas biológicas como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc. El estrés oxidativo se presenta en diversos estados patológicos en los cuales se altera la funcionalidad celular, contribuyendo o retroalimentando el desarrollo de enfermedades degenerativas como la aterosclerosis, cardiomiopatías, enfermedades neurológicas, cáncer, etc [71] [72] [73].

## **2.5 Antioxidantes**

Las reacciones químicas de los radicales libres se dan constantemente en las células de nuestro cuerpo y son necesarias para la salud, pero el proceso debe ser controlado con una adecuada protección antioxidante. Un antioxidante es una sustancia capaz de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres, liberando electrones en nuestra sangre que son captados por los radicales libres, manteniendo su estabilidad. Nuestro organismo está constantemente luchando contra los radicales libres [69] [70]. El problema para nuestra salud se produce cuando nuestro organismo tiene que soportar un exceso de radicales libres durante años, producidos mayormente por contaminantes externos que penetran en nuestro organismo como consecuencia de la contaminación atmosférica, el humo de cigarrillos que contiene hidrocarburos aromáticos polinucleares así como aldehídos que producen distintos tipos de radicales libres en nuestro organismo [73] [74]. El consumo de aceites vegetales hidrogenados tales como la margarina y el consumo de ácidos grasos trans como los de las grasas de la carne y de la leche también contribuyen al aumento de los radicales libres [75].

### **2.5.1 Sistemas de defensa antioxidante celular**

Son también adecuados a la muy corta vida media de los radicales libres. Comprenden moléculas pequeñas, endógenas y exógenas, macromoléculas con capacidad antioxidante, y también enzimas antioxidantes y enzimas asociadas. La capacidad antioxidante celular está dada por mecanismos enzimáticos y no enzimáticos a través de los cuales la célula anula la

reactividad y/o inhibe la generación de radicales libres [76] [77]. Los mecanismos enzimáticos comprenden la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del  $O_2^-$  a  $H_2O_2$ , la glutatión-peroxidasa y la glutatión-transferasa, que reducen hidroperóxidos a alcoholes, y la catalasa, que reduce  $H_2O_2$  a  $H_2O$ . Los mecanismos no enzimáticos comprenden moléculas como el glutatión (GSH), el ácido ascórbico (vitamina C),  $\beta$ -caroteno o provitamina A, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), y proteínas transportadoras de metales como la cupreína y ferritina. La vitamina C constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante en sangre, mientras que la vitamina E es el antioxidante lipofílico mayoritario. Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta [78]. Dentro de este grupo también cuentan la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides. El selenio, el más tóxico de los minerales incluidos en nuestra dieta, actúa junto con la vitamina E como antioxidante. Sus fuentes son la carne, pescado, cereales integrales y productos lácteos [79].

Existe un grupo de compuestos naturales, los polifenoles, que son potentes antioxidantes presentes en verduras y frutas, en los que ejercen acciones secundarias como otorgar coloración y participan en el proceso de polinización. En esta familia se encuentran los flavonoides, ácidos fenólicos y taninos. Estas sustancias son capaces de captar especies reactivas de oxígeno, consumiéndose en este proceso. Entre las fuentes de polifenoles podemos citar legumbres verdes, ajo, té verde, aceite y frutos del olivo, semillas de café, uvas y cítricos [80].

## **2.6 Presencia y papel de los ROS en el deterioro de los tejidos periodontales**

Se ha producido un cambio de paradigma en la comprensión de la importancia de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los antioxidantes en la biología humana en la última década, a partir del descubrimiento de que ciertos factores de transcripción vitales y ubicuos, como el factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) y la proteína activadora 1 (AP-1) son sensibles al estado de oxidorreducción [81] [82]. Los cambios más pequeños y sutiles en el estado de oxidorreducción intracelular activan los procesos de transcripción, pueden conducir a un daño tisular derivado de la inducción de un estado proinflamatorio [83].

El aumento intracelular del cociente prooxidantes/ antioxidantes produce un daño directo sobre las biomoléculas y estructuras vitales, la lesión y disfunción de las membranas

celulares, así como la muerte celular (por necrosis o aceleración de la apoptosis) y extracelularmente origina un daño directo sobre el tejido conectivo (tanto mineralizado como no mineralizado), y deterioro de las matrices extracelulares y de sus componentes [84] [85] [86].

La idea de que los ROS se relacionan con la patogenia de una serie de enfermedades inflamatorias y desempeñan un papel (directo o indirecto) en el deterioro tisular se ha convertido en un aspecto importante a considerar en el tratamiento de estas.

Sin embargo, las pruebas que sustentan su papel en el deterioro de los tejidos periodontales suelen ser indirectas y circunstanciales. De hecho, pocos trabajos cumplen todos los “Postulados de Halliwell” (o, al menos, alguno de ellos), que constituyen los criterios necesarios para poder concluir que las ROS son mediadores clave de la lesión tisular en una enfermedad concreta [83] [84] [87].

Los cuatro criterios propuestos por Halliwell, similares a los que propuso Robert Koch en 1884 [83] para establecer una relación causal entre un microorganismo y una enfermedad, son:

- 1.- En el lugar de la lesión debe verificarse la presencia de ROS o del daño oxidativo derivado de su acción.
- 2.- El período de formación de ROS o el daño oxidativo originado deben ser previos o simultáneos a la aparición de la lesión tisular.
- 3.- La aplicación directa de ROS a los tejidos durante un período de tiempo adecuado, en concentraciones similares a las halladas *in vivo*, debe reproducir un daño similar al observado en el tejido enfermo.
- 4.- La eliminación o la inhibición de la formación de ROS debe reducir el daño tisular en un grado relacionado con su acción antioxidante *in vivo*.

Los cuatro criterios propuestos por Halliwell parten de la premisa subyacente de que los ROS se generan en una proporción tal que da lugar a un daño directo de los componentes tisulares. En este sentido, los criterios presentan limitaciones, ya que no todos podrían cumplirse si fueran importantes las bajas concentraciones de ROS para la aparición de un daño tisular indirecto a través de la activación de rutas intracelulares de señalización

dependientes del estado de oxidorreducción [88] [89] [90].

### **2.6.1 Condiciones requeridas *in vivo* para la producción de ROS en tejido periodontal**

La generación de ROS requiere una presión mínima de oxígeno de alrededor del 1% y un pH de 7,0-7,5 [88]. Ambas condiciones se pueden hallar dentro de las bolsas periodontales [84] [87], lo que indica que es posible la producción crónica o en exceso de ROS en esta localización importante para el deterioro de los tejidos periodontales. Este hecho, junto con una serie de estudios que ponen de manifiesto la reducción de las concentraciones locales de antioxidantes de ruptura de cadenas y de sistemas enzimáticos antioxidantes en la enfermedad [90] [91] permiten suponer que cualquier ROS generado podría acumularse y originar un daño adicional.

Además, los productos de oxidación producidos de forma local por los ROS podrían amplificar aún más su producción por parte de estas células, directamente o mediante la estimulación de las moléculas de adhesión [92]. Esta última acción podría la carga oxidativa local. Además, concentraciones elevadas en localizaciones afectadas pueden potenciar la formación local de ROS. Por ejemplo, en el periodonto enfermo se encuentran concentraciones elevadas de poliaminas [93], las que tienen la capacidad de estimular la generación de ROS [87]. Por otro lado, estas células tienen la capacidad de soportar el entorno hostil de la bolsa periodontal. De este modo, pueden actuar e iniciar la actividad de estallido respiratorio ante la presencia de sulfuro en las proporciones tóxicas que se verifican en las localizaciones afectadas [94].

### **2.6.2 Generación *in vitro* de ROS en estados de salud y enfermedad periodontal.**

Los estudios sobre la generación de ROS de sangre periférica en la enfermedad periodontal han empleado diversos grupos de pacientes, diferentes vías de activación y distintos métodos de detección de ROS. Por lo tanto, no es sorprendente que no haya un acuerdo global con respecto a que en la enfermedad periodontal esté alterada la generación de ROS [95] [96] [97].

### **2.6.3 Efectos de los ROS sobre los tejidos y componentes periodontales.**

La acción directa de los ROS sobre los componentes del tejido conectivo ha sido estudiada en relación con diversas enfermedades inflamatorias.

Los efectos nocivos directos de los ROS sobre las células gingivales han recibido una escasa atención. Del mismo modo, parece no haber estudios que comparen el daño de los componentes celulares o de la matriz extracelular derivado de los ROS aislados de pacientes y de controles periodontalmente sanos, a pesar del creciente número de datos que respaldan el hecho de que muestran un fenotipo hiperreactivo/reactivo en la periodontitis, con respecto a la producción de ROS. Aunque no se han estudiado en la enfermedad periodontal los efectos de los ROS, se ha demostrado que algunos de ellos (superóxido y peróxido de hidrógeno) activan los osteoclastos [88] y estimulan su formación [87]. Además, los osteoclastos producen ROS en el borde de cepillo o la unión con el hueso, lo que sugiere un efecto más directo en la resorción [89]. Dicho efecto directo en la resorción ósea en la periodontitis está respaldado por el hallazgo de que los radicales hidroxilo y, en menor medida, el peróxido de hidrógeno, pueden degradar *in vitro* los proteoglicanos del hueso alveolar [90] [91].

### **2.6.4 Papel de los antioxidantes en la protección y la reparación de los tejidos periodontales**

El punto de vista tradicional de la importancia de los antioxidantes en el mantenimiento de la homeostasis y la viabilidad de células y tejidos se ha basado en su capacidad para impedir y reparar el daño mediado por los ROS.

De hecho, se ha demostrado el papel fundamental de los ROS en la patogenia de las enfermedades asociadas con una respuesta inflamatoria exagerada, como las enfermedades inflamatorias del pulmón, las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, las complicaciones del embarazo, la artritis reumatoide y *la periodontitis* [88] [89] [90] [91]. En estas enfermedades, es probable que el impacto de los factores regulados por antioxidantes tenga una importancia crucial. Al tener en cuenta los abordajes para el manejo de las enfermedades (periodontales) mediante antioxidantes,

deben considerarse una serie de factores, que se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Factores que deben ser tenidos en cuenta al considerar la inclusión de antioxidantes en el tratamiento**

- 1.- Debe haber evidencias del exceso de producción de ROS, asociado a la presencia de la enfermedad (de forma ideal, en los tejidos enfermos)
- 2.- Debe haber evidencias de daño tisular mediado por los ROS, ya sea por:
  - a).- efectos directos de la actividad de los ROS (biomarcadores) localmente medidos
  - b).- efectos indirectos de la actividad de los ROS a través de la hiperinflamación, como resultado de una actividad localizada de factores de transcripción sensibles a la oxidorreducción y a consecuentes desequilibrios en el comportamiento de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias
- 3.- Debe existir un mecanismo evidente de conexión entre el estrés oxidativo, el daño tisular observado y el modo de acción del antioxidante candidato
- 4.- El suplemento con el antioxidante debe reducir la incidencia de la enfermedad en la localización o en los tejidos afectados
- 5.- El complemento con antioxidantes debe reducir la recurrencia de la enfermedad
- 6.- Los individuos con la enfermedad deben tener una deficiencia local demostrable del antioxidante, o de la capacidad antioxidante total
- 7.- Los individuos sin enfermedad no deben presentar deficiencia del antioxidante
- 8.- La restauración local de la concentración del antioxidante debe mejorar las mediciones clínicas de la enfermedad
- 9.- El uso auxiliar del antioxidante junto con tratamientos tradicionales debe mejorar los resultados terapéuticos, en comparación con el tratamiento no quirúrgico solo
- 10.- Los marcadores de actividad local de los ROS deben reducirse con el tratamiento antioxidante

*\*Para considerar el uso profiláctico de un antioxidante en pacientes con periodontitis, deben satisfacerse los criterios 1-5.*

*\*Para considerar el uso de antioxidantes en el tratamiento periodontal activo, deben satisfacerse los criterios 5-10.*

[88] [89] [90] [91] [92] [93]

### 2.6.5 Enfermedad Periodontal y estrés oxidativo

El paradigma actual en la comprensión de la Periodontitis Crónica lo describe como un proceso inflamatorio crónico local en el cual las respuestas inflamatoria e inmunitaria frente a las bacterias y también los virus que colonizan los tejidos periodontales adyacentes afectan a la circulación sistémica y finalmente, a los sistemas periféricos del organismo [6] [9]. Todo ello origina una compleja serie bidireccional de interacciones entre el huésped y los microorganismos, que involucran a factores celulares y humorales, así como a redes de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento [6] [7]. Se cree que, si bien el agente etiológico principal es específico, con un predominio de bacterias Gram negativas anaerobias o facultativas en el seno de la biopelícula subgingival, la destrucción de la mayor parte del tejido periodontal es originada por una respuesta inapropiada del huésped frente a dichos microorganismos y sus productos [8] [9].

Investigaciones recientes proponen que el proceso de destrucción periodontal es resultado de una pérdida del equilibrio homeostático entre las enzimas proteolíticas (por ejemplo: la elastasa) y sus inhibidores (por ejemplo: la  $\alpha$ 1-antitripsina), así como entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los sistemas antioxidantes de defensa, que protegen y reparan aquellos componentes tisulares, celulares y moleculares que son vitales. [14] [15] [16].

Se considera que la mayor parte de la destrucción periodontal es el resultado de una respuesta inflamatoria/inmunitaria alterada frente a la placa microbiana adyacente al margen gingival, que implica la liberación prolongada de enzimas y ROS. Si bien existen datos acerca de la presencia de enzimas y ROS en localizaciones afectadas, actualmente no se involucran dentro de los elementos a considerar en la fisiopatogenia de la PC. Si bien se considero anteriormente en la década de los 70 no se tenia un entendimiento claro de su importancia e implicaciones clínicas y mas aun, no se tenían los métodos adecuados de diagnostico, se han utilizado tratamientos con Vitamina C, E y Coenzima Q10, como terapéutica única y los resultados fueron limitados y confusos, debido a las diferencias en nomenclatura y estandarización de la Enfermedad Periodontal y la terapéutica empleada. Por lo que se abandono y actualmente no se considera relevante dentro de la terapia periodontal [15] [16] [17].

## 2.7 Estrés oxidativo y enfermedades humanas

El cuerpo humano mantiene un balance de óxido-reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidantes, la pérdida de este balance lleva a un estado de estrés oxidativo, caracterizado por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, que no alcanza a ser compensado por las defensas antioxidantes; esto ocurre principalmente en patologías degenerativas y/o procesos inflamatorios [67] [68].

Quizá la observación más notable acerca del papel del estrés oxidativo en los padecimientos humanos es que está presente casi siempre. El estrés oxidativo tiene una contribución significativa en las enfermedades inflamatorias (artritis, vasculitis, glomerulonefritis y lupus eritematoso), enfermedades isquémicas (padecimientos del corazón, embolia cerebral, isquemia intestinal), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular) sida, enfisema, trasplante de órganos, úlceras gástricas, hipertensión y preeclampsia, alcoholismo, enfermedades relacionadas con el tabaquismo y muchas otras [69] [70].

La sobreproducción de radicales libres en enfermedades humanas se debe al hecho de que el metabolismo oxidativo es una parte necesaria en el metabolismo de cada célula. Si la célula está enferma o sufre cualquier tipo de daño, como resultado se produce también una lesión mitocondrial (permeabilización de membranas, entrada del calcio, etc.), lo cual probablemente puede resultar en un aumento de la producción del radical superóxido [71] [72].

Un ejemplo claro de la importancia de los radicales libres en las enfermedades se relaciona de manera inmediata con la inflamación. El daño tisular causado por heridas o por la invasión de microorganismos patógenos induce una serie de eventos conocidos colectivamente como respuesta inflamatoria. Los tres eventos más importantes de este proceso se identifican por:

Vasodilatación, Incremento en la permeabilidad capilar é Influjos de células fagocíticas [73] [74].

Tan pronto como las células fagocíticas se acumulan y se activan en el sitio se inicia la liberación de enzimas líticas y compuestos altamente oxidantes como el radical superóxido, el cual puede dañar el tejido sano adyacente. Así mismo, esta activación de neutrófilos está asociada con la amplificación de señales quimioatrayentes en la respuesta inflamatoria. De hecho, se conoce que cualquier enfermedad que inicia con un traumatismo o un proceso de isquemia y reperfusión puede involucrar secundariamente un componente inflamatorio. La producción de radicales libres después de un proceso de isquemia o hipoxia está bien establecido [75] [76]. Actualmente se han publicado múltiples artículos que asocian diversos trastornos sistémicos, tales como Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, hipertensión, aterosclerosis y obesidad con un aumento en la prevalencia y severidad de la Periodontitis [77] [78]. Estas alteraciones comparten características en común, los cuales presentan de forma general aumento de ROS y estrés oxidativo [79] [80].

## 2.8 Obesidad

La obesidad se define como una enfermedad crónica multifactorial compleja influida por factores genéticos, fisiológicos, metabólicos, celulares, moleculares, sociales y culturales, que se caracteriza por el aumento del tejido adiposo. Es un padecimiento que se acompaña de una serie de complicaciones y requiere, por ende, un tratamiento de por vida. La obesidad debe diferenciarse del sobrepeso. Este último es cuando el peso corporal excede al peso de referencia del individuo en relación con su estatura. Se pueden tener casos concretos en los cuales los deportistas o fisicoculturistas pueden tener un peso mayor al de su talla y no por ello tener exceso de grasa, por lo que los criterios de la definición del sobrepeso no necesariamente se ajustan a todas las personas [98] [99] [100].

La medida de talla corporal utilizada con mayor frecuencia es el **Índice de Masa corporal (IMC)**, que se define como: el peso de una persona, en kilogramos, dividido por su altura, expresada en metros cuadrados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un IMC de 25-29,9 y la obesidad como un  $IMC \geq 30$ .

<b>Tabla 3. Clasificaciones del índice de masa corporal (IMC) (OMS)</b>	
<b>Clasificación</b>	<b>IMC</b>
Peso insuficiente	< 18.50
Normal	18.50 - 24.99
Sobrepeso	25.00 - 29.99
Obesidad de <b>clase I</b>	30.00 - 34.99
Obesidad de <b>clase II</b>	35.00 - 39.99
Obesidad de <b>clase III</b>	$\geq 40$

**El perímetro de la cintura** es un indicador importante de grasa abdominal visceral. Las pruebas indican que la grasa abdominal representa un riesgo más elevado para la salud que la grasa periférica, y que el componente de la grasa visceral se relaciona con un mayor riesgo. Se considera de riesgo elevado un **perímetro de cintura  $\geq 88$  cm. en mujeres y  $\geq 102$  cm. en varones** [98] [99] [100].

### 2.8.1 Obesidad é inflamación

Durante muchos años, se consideró que el tejido adiposo era un órgano inerte que almacenaba triglicéridos. Ahora está claro que el tejido adiposo es un órgano endocrino complejo y metabólicamente activo que secreta numerosos factores inmunomoduladores y

desempeña un papel importante en la regulación de los procesos vasculares y metabólicos. Las células adiposas, como adipocitos, preadipocitos y macrófagos, secretan más de 50 moléculas bioactivas, conocidas en conjunto como adipocinas [98] [101] [102].

Algunas de estas adipocinas actúan localmente, mientras que otras son liberadas a la circulación sistémica, donde actúan como moléculas señaladoras para el hígado, el músculo y el endotelio [103][104][105][106].

### **2.8.2 Enfermedad periodontal y obesidad**

La actividad inmunitaria del tejido adiposo puede desempeñar un papel importante tanto en la aparición de resistencia a la insulina como en la enfermedad periodontal [107]. Hace algunos años se observó que la obesidad contribuía a la gravedad de la enfermedad periodontal en ratas. En varios estudios recientes se ha sugerido la existencia de relación entre la enfermedad periodontal y la obesidad [108] [109] [110].

En el estudio de **Saito** realizado con adultos japoneses, el aumento del IMC y del cociente cintura/cadera se asoció con un mayor riesgo de Periodontitis [111].

**Al-Zharani y cols.** Analizaron datos del Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey y observaron una asociación significativa entre las medidas de grasa corporal y enfermedad periodontal en adultos jóvenes, pero no en adultos de edad media o ancianos [108] [109] [110] [111]. Utilizando la misma base de datos que Al-Zharani, **Wood y cols.** Evaluaron la relación entre distintas medidas de adiposidad y enfermedad periodontal. En lugar del perímetro de la cintura utilizado por Al-Zharani, Wood y cols. Observaron relaciones entre el IMC, el cociente cintura/cadera y diversas medidas periodontales, pérdida de inserción periodontal, profundidad de las bolsas periodontales, índice de sangrado gingival e índice de placa dentobacteriana [107] [108] [112] [113][114].

**Lundin y cols.** Observaron recientemente una correlación entre el TNF- $\alpha$  en el líquido crevicular gingival y el IMC [113].

Dadas las pruebas recientes en relación con la función del tejido adiposo como depósito de las citocinas inflamatorias, es posible que en la enfermedad periodontal el aumento de grasa corporal aumente las probabilidades de una respuesta inflamatoria activa por parte del huésped [115]. No obstante, estos estudios han sido todos transversales, y pueden estar

limitados por considerables factores de confusión. Estudios longitudinales, con medidas más precisas de la adiposidad, proporcionarán una mayor comprensión de la relación entre la enfermedad periodontal y la obesidad.

## **2.9 Polifenoles**

Los polifenoles son un grupo de sustancias químicas que producen las plantas y se caracterizan por la presencia de más de un grupo fenol (estructura química cerrada en forma de anillo). Surgen del metabolismo de las plantas, principalmente a partir de dos vías: la ruta del ácido shikímico y la del ácido acético [116] [117]. Son imprescindibles para la fisiología de la planta, pues contribuyen a la resistencia frente a microorganismos e insectos, y ayudan a preservar la integridad amenazada por su continua exposición a factores ambientales de estrés (por ej. radiaciones ultravioletas y altas temperaturas) [118]. Los polifenoles son sustancias encontradas en gran variedad de plantas y frutos, tales como las uvas, las manzanas, el té verde, el té negro, la cáscara de nuez y el cacao, entre otras. Son sintetizados como productos del metabolismo de las plantas en la semilla y en la cáscara de los frutos como respuesta al estrés ambiental principalmente [119] [120] [121]. Antiguamente, algunos se consideraban antinutrientes porque tenían la peculiaridad de precipitar macromoléculas como proteínas, carbohidratos y enzimas digestivas, reduciendo la digestión de algunos alimentos [122]. Sin embargo, en la década de los 90 aumentó el interés por los polifenoles debido a sus posibles efectos benéficos sobre la salud. Se propusieron efectos favorables en enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, en la prevención y tratamiento del cáncer, en general, en todas aquellas enfermedades donde el estrés oxidativo tuviera un papel importante. Estos efectos benéficos se explicaban fundamentalmente por las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas que presentan [124].

### **2.9.1 Funciones antioxidante**

Los polifenoles poseen propiedades antioxidantes, principalmente por sus compuestos fenólicos lo que les proporciona la capacidad de atrapar o digerir radicales libres, no solo por su capacidad de donar hidrogeno o electrones, sino también por que son radicales

---

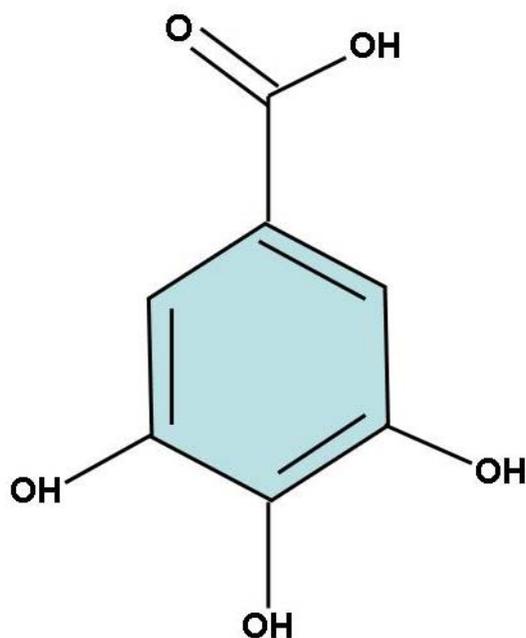
estables intermedios contribuyendo de manera importante a proteger las células del daño oxidativo [125]. Pueden atrapar especies químicas reactivas, de igual forma disminuyen la presión oxidativa que es ocasionada por la excesiva exposición a la energía solar. Actúan como un agente catalítico quelante de metales, previniendo la formación de radicales, evitando la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos., inhibiendo la peroxidación de lípidos de baja densidad, y mejorando el sistema antioxidante y minimizando el daño oxidativo a los tejidos, provocado por radicales libres liberados durante varios procesos. Son potentes antioxidantes *in vitro* [126]. Además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa [127]. Algunos inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, el cual permite la síntesis de agentes pro-inflamatorios y mitógenos como las prostaglandinas y las ROS. La inhibición de sustancias como la fosfolipasa A2, la COX, ROS o la lipooxigenasa es potencialmente benéfica, bloqueando la acción deletérea de estas sustancias sobre las células. Donde se ha corroborado la protección antioxidante en: queratinocitos, fibroblastos dérmicos, ganglios sensoriales, endotelio, tejido nervioso y en lipoproteínas de baja densidad [128].

### **2.9.2 Clasificación y estructura química de polifenoles**

Los polifenoles constituyen uno de los grupos más abundantes dentro de los componentes presentes en el reino vegetal, con más de 8000 estructuras fenólicas conocidas actualmente. Los polifenoles naturales son muy diversos, hay desde moléculas simples como los ácidos fenólicos, hasta compuestos muy polimerizados como los taninos. Los polifenoles normalmente forman conjugados con uno o más residuos de azúcar unidos al oxígeno de los grupos hidroxilo; aunque es posible también, encontrar unidos a átomos de carbono del anillo aromático. Los azúcares asociados pueden ser monosacáridos, disacáridos o polisacáridos. El residuo de glucosa es el más común, aunque también existen residuos de galactosa, rhamnosa, xilosa y arabinosa, así como ácidos glucurónico y galacturónico y algunos otros. Las asociaciones con otros compuestos, como ácidos carboxílicos y

orgánicos, aminas y lípidos, incluso con otros fenoles, pueden resultar comunes [129] [130] [131].

Químicamente son compuestos que tienen al menos un anillo aromático al que están unidos uno o más grupos hidroxilo. Su unidad básica es el ácido gálico



Ácido gálico

Existe una gran variedad de compuestos fenólicos, y se clasifican en *flavonoideos*: formados por dos anillos aromáticos unidos por un heterociclo oxigenado y que dependiendo del grado de hidrogenación y de la sustitución del heterociclo son, flavonoles, flavonas, isoflavonas, antocianos, proantocianidinas, flavanonas, etc. y se encuentran generalmente en forma de glicósidos, y los *no flavonoideos*, compuestos benzoicos y cinámicos, llamados comúnmente ácidos fenólicos, que contienen un anillo aromático con diferentes grupos funcionales, y que pueden estar formando ésteres con los ácidos orgánicos. Otros compuestos de naturaleza polifenólica son estilbenos, taninos, ligninas y lignanos. Algunas de las propiedades de los productos de origen vegetal, como color,

astringencia y aroma son debidas a la presencia de compuestos de este tipo [132] [133].

### **2.9.3 Farmacocinética**

Los polifenoles son compuestos que no son lipofílicos y en adición, la presencia de los grupos fenólicos tanto los conjugados sulfatados como los glicosilados, facilitan la eliminación.

Antes de ser absorbido un polifenoles es escindido, dando por resultado, por una parte su aglicona y por otro su glicósido; teniendo este último mayor solubilidad en agua se absorbe rápidamente, sin embargo la aglicona puede tardar hasta tres horas en ser absorbida. Por lo que en promedio las concentraciones pico se da a las 1.75 horas. Consiguen una distribución homogénea en todos los tejidos corporales. Incluso logran atravesar la barrera hematoencefálica; permitiendo mayor paso, por supuesto, a los más lipofílicos y su transportación con los receptores. Los polifenoles sufren metabolismo de primer paso y sus metabolitos, excretados por la bilis, aunque se reabsorben ya no tienen funcionalidad. Logrando una biodisponibilidad del 1.5% en comparación con la administración intravenosa, es decir:

$F = 0.015$ . Es intensa la transformación de los polifenoles, llevándose a cabo en dos sitios:

- 1) hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I, en las que se adicionan o exponen grupos polares;
- 2) colon, mediante la fase II de la biotransformación, en donde la microbiota intestinal degrada los polifenoles no absorbidos. Y son conjugados con glicina, ácido glucurónico y sulfatados. La excreción se sucede después de que se forman estos conjugados y por dos salidas. Los no solubles en agua se excretan junto con la bilis al duodeno, y los solubles a las vías urinarias con la orina, siendo esta última la salida predominante. Pero al final lo que importa es la ruta por la cual se metabolizaron; pues si un polifenoles sólo es glucuronidado se excretará por vía renal (como la catequina), pero si es metilado y sulfatado será excretado por la vía hepática (como la quercetina) [130] [131] [134].

### **2.9.4 Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad de los polifenoles depende de su estructura química y de las reacciones metabólicas que experimentan tras su ingestión. En algunos estudios se

demuestra que dependiendo del polifenol que se trate, éste tendrá un índice de absorción y de eliminación diferente, resultando ser por ejemplo, el ácido galico e isoflavonas los que tienen mayor índice de absorción seguidos de la catequina, las flavanonas y de la quercetina glucosilada [135] [136].

Los polifenoles obtenidos de la cáscara de plantas y frutos por infusión o té representan las más altas concentraciones disponibles para la ingesta [137].

### **3. Planteamiento del problema**

La actual terapia para PC no contempla la utilización de un antioxidante como coadyuvante en el

tratamiento de la PC, aunque los resultados clínicos obtenidos con el tratamiento convencional muchas ocasiones son limitados.

Se ha documentado que la obesidad modifica el curso y la severidad de la enfermedad periodontal, complicando el tratamiento y sus resultados.

Por lo tanto se propone que la administración de Polifenoles como terapia coadyuvante en combinación con el tratamiento periodontal quirúrgico pudiese ser una alternativa más eficaz en el tratamiento de la PC.

## **4. Justificación**

La PC tiene una alta prevalencia a nivel mundial y aunque en México no existen datos acerca de cuantas personas están afectadas, se estima que más del 90% de la población presenta un grado variable de PC. Los resultados del tratamiento periodontal son limitados y el tener mayores y mejores opciones terapéuticas nos permitirá ofrecer mejores resultados al gran contingente de pacientes, esto redundara en beneficios a corto y largo plazo, permitiéndole conservar la función, mejorando su alimentación, autoestima y calidad de vida.

## **5. Hipótesis**

El tratamiento coadyuvante con polifenoles aumenta en un 20 % la eficacia del tratamiento quirúrgico periodontal.

## **6. Objetivos**

### **6.1. Objetivo general:**

Evaluar el efecto del tratamiento periodontal coadyuvado con Polifenoles, en las condiciones clínicas de la PC.

### **6.2. Objetivos particulares:**

1.-) Evaluar respuesta clínica al tratamiento

2.-) Evaluar evolución clínica de placa dentobacteriana

3.-) Evaluar evolución clínica del grado de sangrado

4.-) Evaluar evolución clínica del grado de movilidad

5.-) Evaluar evolución clínica del grado de inflamación

5.-) Evaluar diferencias a lo largo del tratamiento

6.-) Evaluar diferencias entre grupos

## **7. Material y métodos**

### **7.1. Tipo de Estudio:**

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, ciego, ensayo clínico aleatorizado.

### **7.2. Ubicación Temporal y Espacial:**

Pacientes con PC leve, moderada, severa, con sobrepeso y Obesos grado I, que ingresen al Departamento de Periodoncia del CICS-UST. En el periodo comprendido entre Marzo-Diciembre 2009.

### **7.3. Criterios de Selección de la Muestra:**

#### Criterios de Inclusión:

- a) De 25 a 55 años.
- b) Con severidad: leve, moderada y severa
- c) Con o sin tratamiento periodontal previo
- d) Que presenten más de 20 dientes
- e) Que ingresen durante periodo comprendido
- f) Ambos sexos
- g) Acepten ingresar al protocolo

Criterios de no Inclusión

- a) Diabéticos
- b) Tomando algún medicamento antiinflamatorio ó antioxidante

Criterios de Exclusión

- a) No completar consultas, análisis o revisiones periódicas
- b) Durante el tratamiento se presenten complicaciones y tengan que ser atendidas.
- c) Abandonen el tratamiento
- d) Retiren el consentimiento informado

**7.4. Variables**Variable(s) Independiente:

Tratamiento coadyuvante (presente/ausente: tratamiento/placebo) cualitativa nominal, dicotómica.

Variable(s) Dependientes:

- a) Niveles de placa dentobacteriana. Cuantitativa discreta
- b) Grado de inflamación, Cuantitativa discreta
- c) Grado de movilidad, Cuantitativa discreta
- d) Grado de sangrado, cuantitativa discreta

**7.5. Tamaño de la Muestra**

Se realizo mediante una diferencia de proporciones

**Z $\alpha$ :1.64** (nivel de significancia al 95% para una cola)

**Z $\beta$ : 0.84** (para una potencia del 80%)

**P:** ponderado de ambas proporciones

**P<sub>1</sub>: 0.5** (proporción de respuesta reportada en la literatura)

**P<sub>2</sub>: 0.75** (proporción de respuesta propuesta)

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} - Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}{P_1 - P_2} \right]^2$$

$$n: \left[ \frac{1.64 \sqrt{2(0.625)(1-0.625)} + 0.84 \sqrt{0.5(1-0.5) + 0.75(1-0.75)}}{0.5 - 0.75} \right]^2 : 45.07452043$$

**45 pacientes**

## 7.6 Descripción Operativa del Estudio

A todos los pacientes que ingresen al departamento de Periodoncia de CICS - UST con diagnóstico de Periodontitis crónica leve, moderada y severa serán invitados a participar en el estudio; aquellos que acepten, previa firma de la carta de consentimiento informado, entraran al estudio. Los que cubran las características deseadas y acepten se asignaran a algún grupo de estudio en forma

aleatoria.

A todos los pacientes el diagnóstico de Periodontitis Crónica, se llevara a cabo mediante la realización de:

- 1.- Periodontograma.
- 2.- Sondeo periodontal. (Sonda Williams con calibración 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10. marca Hu-Friedy)
- 3.- Valoración Clínica: Cambios de forma, textura, color, sangrado, movilidad, pérdida de inserción e Índice de inflamación gingival
- 4.- Serie radiográfica con 14 radiografías periapicales. (kodak, ultrarrápidas) con técnica de paralelismo y con colimadores de la casa RINN
- 5.- Se establecerá el diagnóstico, el grado de severidad y extensión de acuerdo al Workshop de la AAP de 1999.

**1ª parte:** Se formaran 2 grupos:

#### **El grupo A (grupo experimental)**

Los pacientes comenzaran con tratamiento de Fase 1 (fase higiénica), en el cual se les realizara:

- 1.- Índice de placa dentobacteriana. En el cual se registra el índice de placa inicial y se establece como objetivo bajarlo a menos del 10%.

Ejemplo: 85% de índice de placa inicial ----: 8.5% de índice de placa final.

Los índices de placa se realizaran cada semana (un total de 6)

- 2.- Se les explicara la técnica de cepillado dental adecuada (técnica de Stillman) y se les proporcionara un equipo de higiene personal (cepillo dental, pasta dental no medicada, hilo dental y cepillo dental interproximal). Se les indica y se dan instrucciones de que no deben usar ningún enjuague o antiséptico bucal.

- 3.- Se les proporciona cada semana **un frasco con 150 ml de té a base de cáscara de nuez rico en taninos y polifenoles** y se les da instrucciones para que se enjuague con un aproximado de 20 ml una vez al día después del cepillado de la mañana, durante toda la semana.

- 4.- Se les realizara Raspado y alisado corono-radicular, con curetas y ultrasonido para eliminar el calculo supragingival.

- 5.- Ajustar y pulir las restauraciones defectuosas que retengan PDB.

- 6.- Se realiza revaloración clínica después de 6 semanas: Se realiza sondeo periodontal, Índice de placa dentobacteriana, índice de inflamación gingival y movilidad. Y se registran los datos.

#### **Grupo B (grupo control)**

Los pacientes comenzaran con tratamiento de Fase 1, en el cual se les realizara:

1.- Índice de placa dentobacteriana. En el cual se registra el índice de placa inicial y se establece como objetivo bajarlo a menos del 10%.

Ejemplo: 85% de índice de placa inicial ----: 8.5% de índice de placa final.

Los índices de placa se realizaran cada semana (un total de 6)

2.- Se les explicara la técnica de cepillado dental adecuada (técnica de Stillman) y se les proporcionara un equipo de higiene personal (cepillo dental, pasta dental no medicada, hilo dental y cepillo dental interproximal). Se les solicita que no deben usar ningún enjuague o antiséptico bucal.

3.- Se les proporciona cada semana **un frasco con 150 ml de agua y saborizante de menta** y se les da instrucciones para que se enjuaguen con un aproximado de 20 ml una vez al día después del cepillado de la mañana, durante toda la semana.

4.- Raspado y alisado corono-radicular, con curetas y ultrasonido para eliminar el calculo supragingival.

5.- ajustar y pulir las restauraciones defectuosas que retengan PDB.

6.-Se realiza revaloración clínica después de 6 semanas: Se realiza sondeo periodontal, Índice de placa e índice gingival. Y se registran los datos.

## 2ª parte

Una vez que concluyan la fase I ambos grupos, se programan para Fase II (fase quirúrgica: cirugía de curetaje abierto), a cada paciente se le divide la boca en cuadrantes y se programa la cirugía de fase II (curetaje abierto) de la siguiente manera:

Cuadrante maxilar derecho y Cuadrante mandibular derecho (1,4)

Cuadrante maxilar izquierdo y Cuadrante mandibular izquierdo (2,3)

<b>1</b> <b>Derecho</b>	<b>2</b> <b>Izquierdo</b>
<b>4</b> <b>Derecho</b>	<b>3</b> <b>Izquierdo</b>

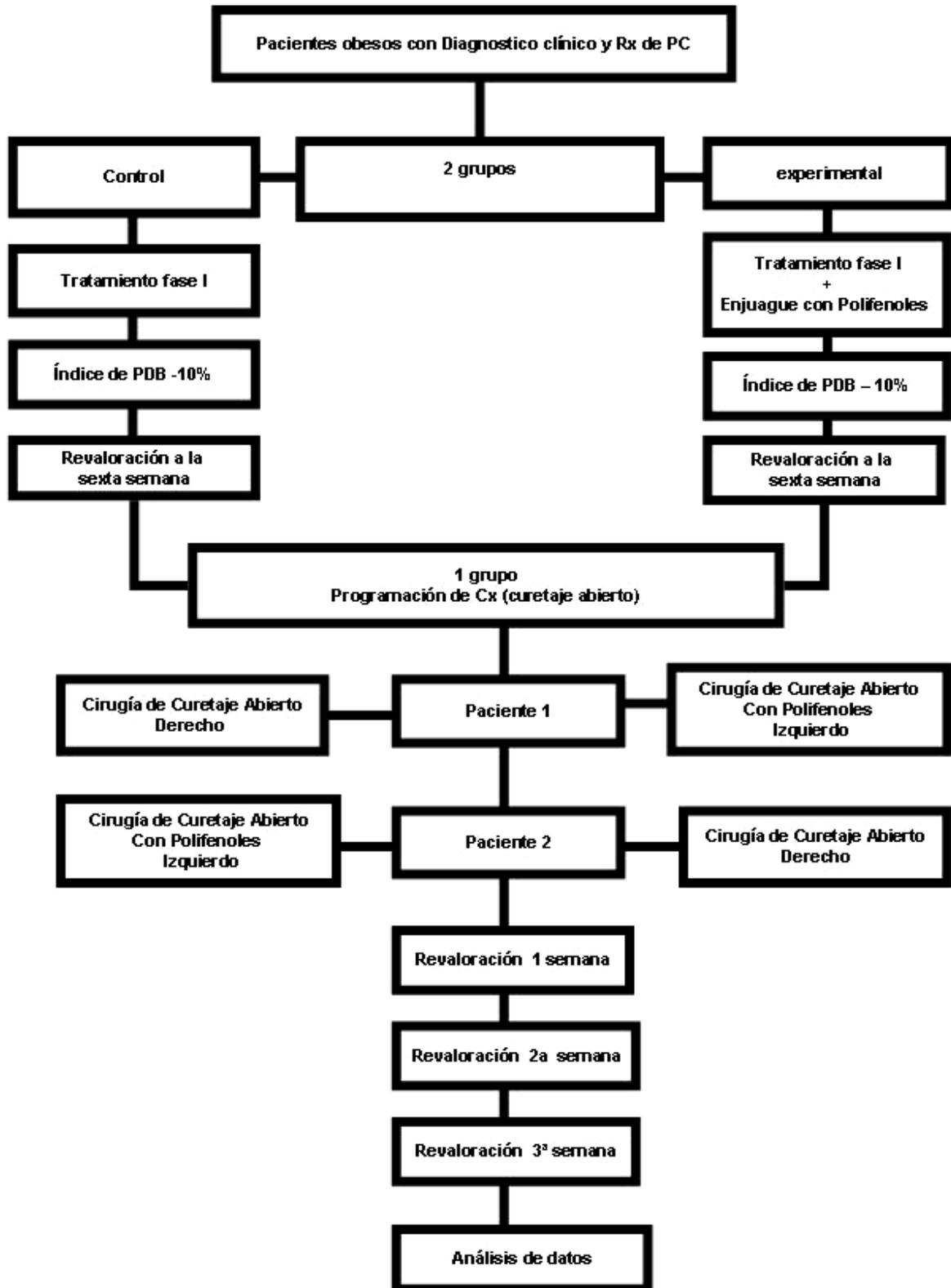
Esto es, se opera arriba y abajo del lado derecho o izquierdo (2 cirugías por paciente)

De las 2 cirugías a una se le coloca la intervención después de terminar la cirugía directo en los tejidos periodontales (**Se lava al final con 50 ml de té a base de cáscara de nuez rico en taninos y polifenoles**).

Se asigna de forma consecutiva el lado derecho o izquierdo.

Cada cirugía se realizara con un espacio de 3 semanas y se realizara revaloración a la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> semana.

## Flujograma del protocolo



## 8. Resultados

Fueron estudiados 90 casos de pacientes con diagnóstico de Periodontitis crónica en diferentes grados; en el **grupo control** se asignaron 23 hombres y 22 mujeres. La edad promedio fue de 43.5 años, con un rango de entre los 35 y los 52 años, y de los cuales 24 presentaban sobrepeso y 21 obesidad grado I. En el grupo experimental se asignaron 18 hombres y 27 mujeres. La edad promedio fue de 40.6 años con un rango de entre los 30 y los 52 años y de los cuales 17 presentaban sobrepeso y 28 obesidad grado I.

De los 90 pacientes estudiados el 45.5%, tenían como característica sobrepeso y el 54.5% obesidad; el IMC promedio fue de 30, moviéndose en un rango de 25.5 a 34.3; según la clasificación hecha por la OMS al respecto. Los resultados se presentan en la **tabla I**.

**Tabla I. Asignación y distribución de pacientes en el grupo control y experimental**

Pacientes	Grupo A (Control) N: 45		Grupo B (Experimental) N:45	
Masculino	22 (48.8 %)		18 (40%)	
Femenino	23 (51.2%)		27 (60%)	
Sobrepeso	24 (58.5%)		17 (37.8%)	
Obesidad grado 1	21 (41.5%)		28 (62.2%)	
Edad	43.5 (media)	35-52 (rango)	40.6 (media)	30-52 (rango)

A todos los pacientes se les valoraron las condiciones clínicas periodontales registrando:

El índice de placa dentobacteriana, Inflamación, sangrado y movilidad, datos clínicos que se presentaron de la siguiente manera:

En el **grupo control** el promedio del porcentaje de placa dentobacteriana fue de 94.29%.

La inflamación encontrada fue de grado 3 en todos los pacientes.

El sangrado presente fue de grado 1 en el 8.9 % de los pacientes y de grado 2 en el 91.1%.

La movilidad presente fue de grado II en el 24.4 % de los pacientes y de grado III en el 75.6%.

En el **grupo experimental** el promedio del porcentaje de placa dentobacteriana fue de 93.76 %.

La inflamación encontrada fue de grado 3 en el 100% de los pacientes.

El sangrado presente fue de grado 2 en el 100 % de los pacientes.

La movilidad presente fue de grado II en el 6.7 % de los pacientes y de grado III en el 93.3 %.

Los resultados se presentan en la **tabla II**.

**Tabla II. Condiciones clínicas periodontales**

Condiciones clínicas	Experimental	Control
Inflamación grado 3	100 %	100 %
Placa Dentobacteriana	93.76 %	94.29 %
Movilidad grado II	6.7 %	24.4 %
Movilidad grado III	93.3 %	75.6 %
Sangrado grado 1	0	8.9 %
Sangrado grado 2	100 %	91.1 %

Se establecieron medidas específicas de higiene bucal en conjunto con la terapéutica periodontal en ambos grupos durante 6 semanas y al experimental se le aplicó la intervención.

A fin de probar si la intervención provocó cambios en las condiciones clínicas periodontales, y si estos pueden atribuirse al tratamiento, fue realizado un análisis estadístico en el que fueron comparados los grupos de estudio mediante pruebas estadísticas para cada uno de las diferentes condiciones periodontales, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

#### a) Inflamación

Se aplicó una prueba Freedman, la cual nos muestra que hubo una reducción paulatina de la inflamación a lo largo de las seis semanas y fue estadísticamente significativa. ( $Ji^2 = 465.306$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$ ), evaluable mediante la diferencia de las medias de cada una de las mediciones. Su diferencia promedio fue de 1.8 y la mayor reducción se observó entre la cuarta y la quinta medición; al realizar este análisis por grupo de tratamiento, se observa que la mayor reducción sucedió en el grupo experimental (promedio de reducción de 2 en el experimental vs. 1.53 en el control), aunque en ambos grupos ésta fue estadísticamente significativa (experimental:  $Ji^2 = 257.040$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$ ; Control:  $Ji^2 = 226.323$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$ ), en el experimental, el mayor efecto se dio más rápido que en el control, ya que mientras en este se observó entre la primera y la segunda medición, en el control se observó entre la tercera y la cuarta (**tabla III y IV**) (**figura 1**).

**Tabla III. Prueba Freedman para evolución de la inflamación en el total de la muestra.**

MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA	RANGOS PROMEDIO	DIFERENCIAS DE RANGOS PROMEDIO
BASAL	3.00		0.00	5.94	
1	3.00	0.00	0.00	5.94	0
2	2.70	-0.30	0.46	5.19	-0.75
3	2.32	-0.38	0.47	4.13	-1.06
4	2.09	-0.23	0.29	3.38	-0.75
5	1.50	<b>-0.59</b>	0.50	1.93	<b>-1.45</b>
6	1.23	-0.27	0.43	1.48	-0.45

**Tabla IV. Prueba Freedman para evolución de la inflamación en el total de la muestra.**

GRUPO EXPERIMENTAL			
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA
BASAL	3.00		0.00
1	3.00	0.00	0.00
2	2.40	<b>-0.60</b>	0.50
3	2.00	-0.40	0.00
4	2.00	0.00	0.00
5	1	-1.00	0.00
6	1.00	0.00	0.00

GRUPO CONTROL			
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA
BASAL	3.00		0.00
1	3.00	0.00	0.00
2	3.00	0.00	0.00
3	2.64	-0.36	0.48
4	2.18	<b>-0.46</b>	0.39
5	2.00	-0.18	0.00
6	1.47	-0.53	0.51

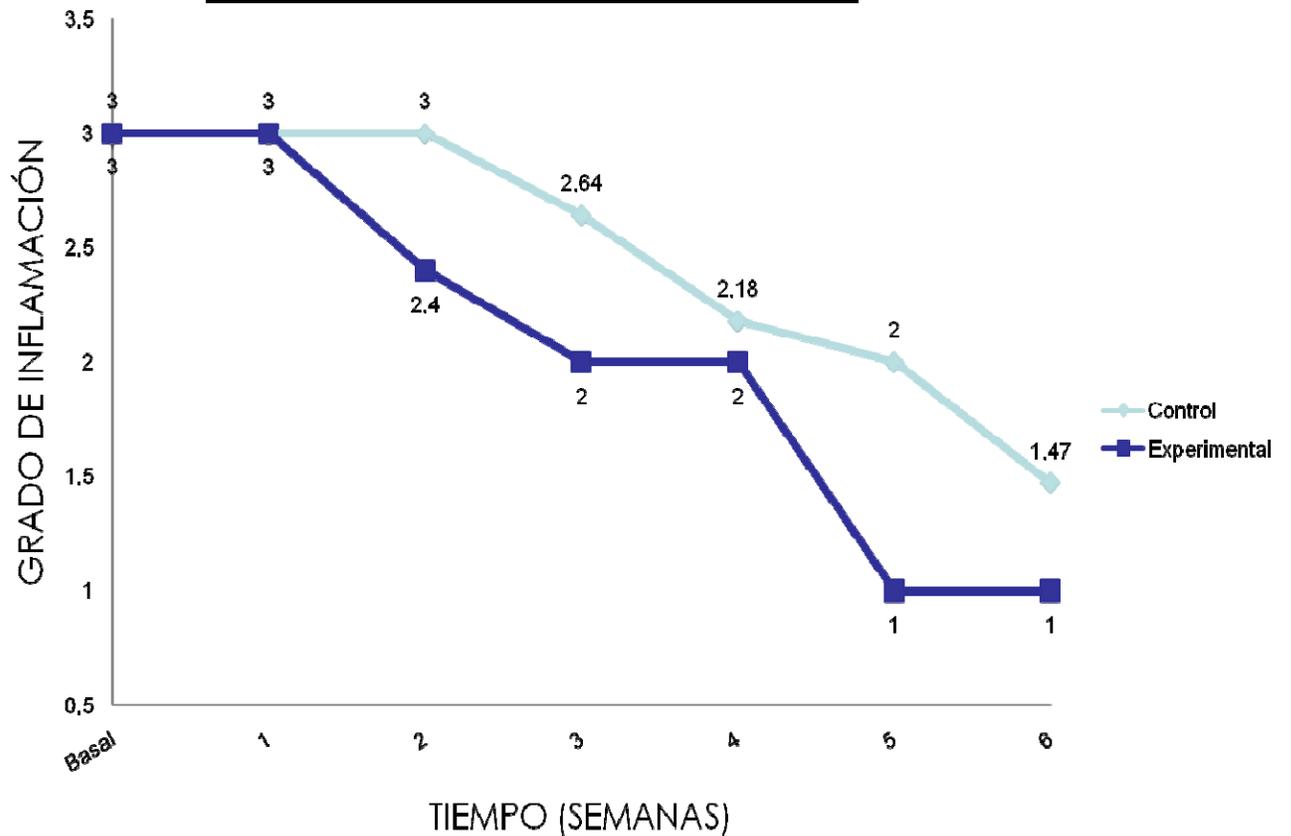


Fig. 1. Efectos de la terapéutica periodontal convencional y coadyuvada con polifenoles en la inflamación periodontal.

b) Placa Dentobacteriana

Se aplicó nuevamente la prueba Freedman, a fin de evaluar la evolución de PDB; la cual nos muestra que hubo una reducción paulatina de la placa a lo largo de las seis semanas, evaluable mediante la diferencia de las medias de las mediciones. Su diferencia promedio fue de 84.59 y la mayor reducción se observó entre la tercera y la cuarta medición; la reducción de la placa fue estadísticamente significativa. ( $J_i^2 = 540.000$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$ ) (Tabla V y VI).

**Tabla V. Prueba Freedman para evolución de la placa dentobacteriana en el total de la muestra.**

MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA	RANGOS PROMEDIO	DIFERENCIAS DE RANGOS PROMEDIO
BASAL	94.02		0.00	7.0	
1	79.68	-14.34	0.00	6.0	-1
2	67.94	-11.74	0.46	5.0	-1
3	51.74	-16.20	0.47	4.0	-1
4	31.89	<b>-19.85</b>	0.29	3.0	-1
5	18.01	-13.88	0.50	2.0	-1
6	9.43	-8.58	0.43	1.0	-1

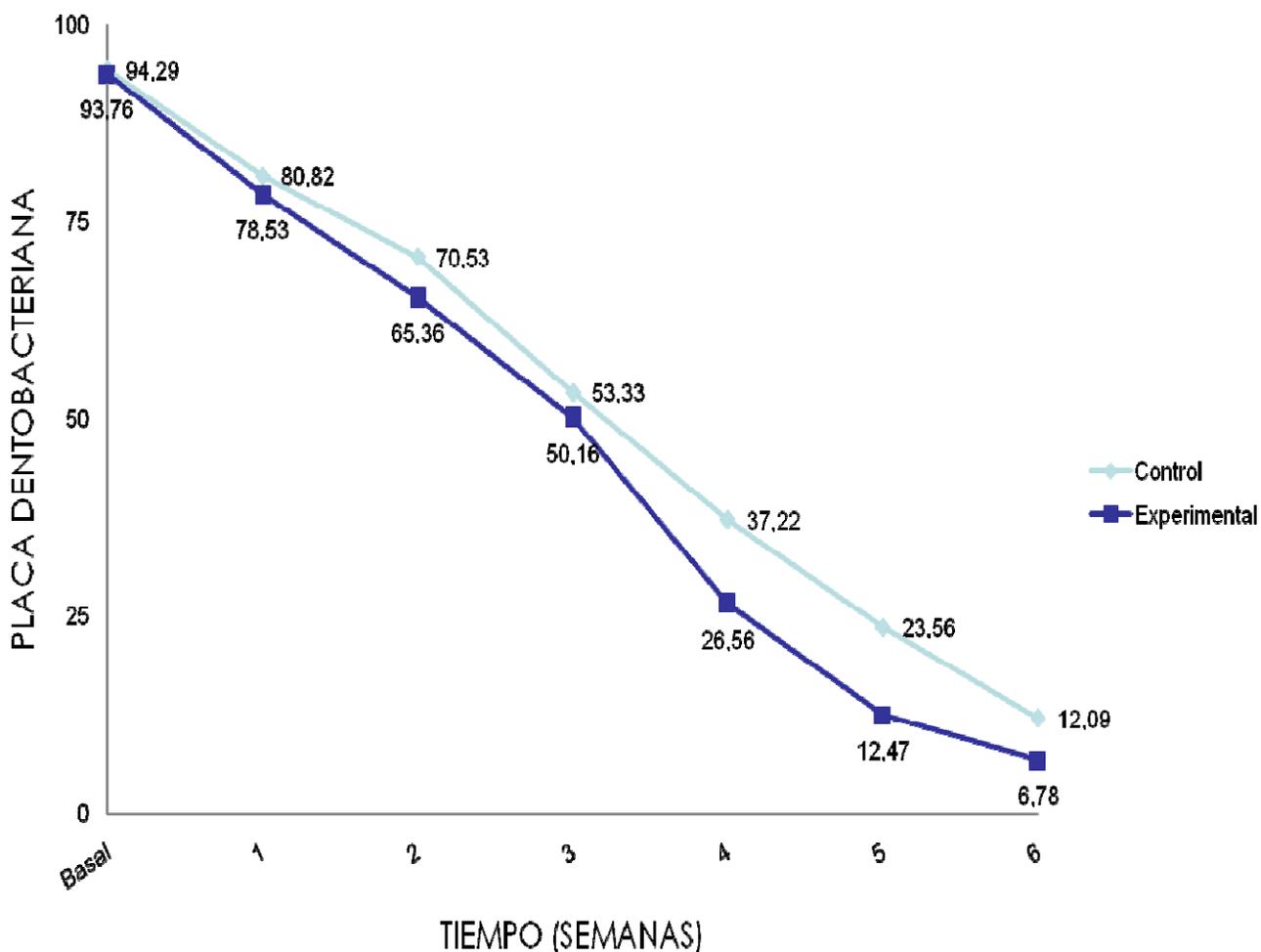
**Tabla VI. Prueba Freedman para evolución de la placa dentobacteriana por grupos.**

GRUPO EXPERIMENTAL			
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA
BASAL	93.76		6.18
1	78.53	-15.23	5.73
2	65.36	-13.17	5.23
3	50.16	-15.20	4.60
4	26.56	<b>-23.60</b>	3.98
5	12.47	-19.78	2.48
6	6.78	5.69	1.70
GRUPO CONTROL			
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA
BASAL	94.29		5.74
1	80.82	-13.47	7.13
2	70.53	-10.29	7.61
3	53.33	<b>-17.20</b>	6.16
4	37.22	-16.11	4.53
5	23.56	-13.66	3.59
6	12.09	-11.47	2.11

Al realizar

este análisis por

grupo de tratamiento, se observa que la mayor reducción sucedió en el grupo experimental ( promedio de reducción de 86.98 en el experimental vs. 82.22 en el control), aunque en ambos grupos ésta fue estadísticamente significativa (experimental:  $Ji^2 = 70.000$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$ ; Control:  $Ji^2 = 270.000$ ,  $gl=6$ ,  $p < 0.05$  ), en el experimental, el mayor efecto se dio entre la tercera y la cuarta medición, en el control sucedió entre la segunda y tercera ( **figura 2**).



**Fig. 2. Efectos de la terapéutica periodontal convencional y coadyuvada con polifenoles en los Índices de Placa Dentobacteriana.**

### c) Movilidad

Se realizó una comparación entre la medición inicial y la final de la movilidad mediante una Prueba de Rangos de Wilcoxon, con un 95% de confianza, resultando una diferencia estadísticamente significativa entre ellas, lo que indica, de acuerdo la tendencia de los rangos promedio, que hubo un mejoría radical y estadísticamente significativa en la movilidad al final del tratamiento ( $Z=8.362$ ,  $p<0.05$ ); al comparar ambos grupos se puede observar que hubo un efecto ligeramente mayor en el grupo experimental (rangos promedio 23 vs. 21). (Grupo experimental:  $Z=8.283$ ,  $p<0.05$ ; Grupo control:  $Z=5.753$ ,  $p<0.05$ ).

**Tabla VII. Diferencia de movilidad entre grupos**

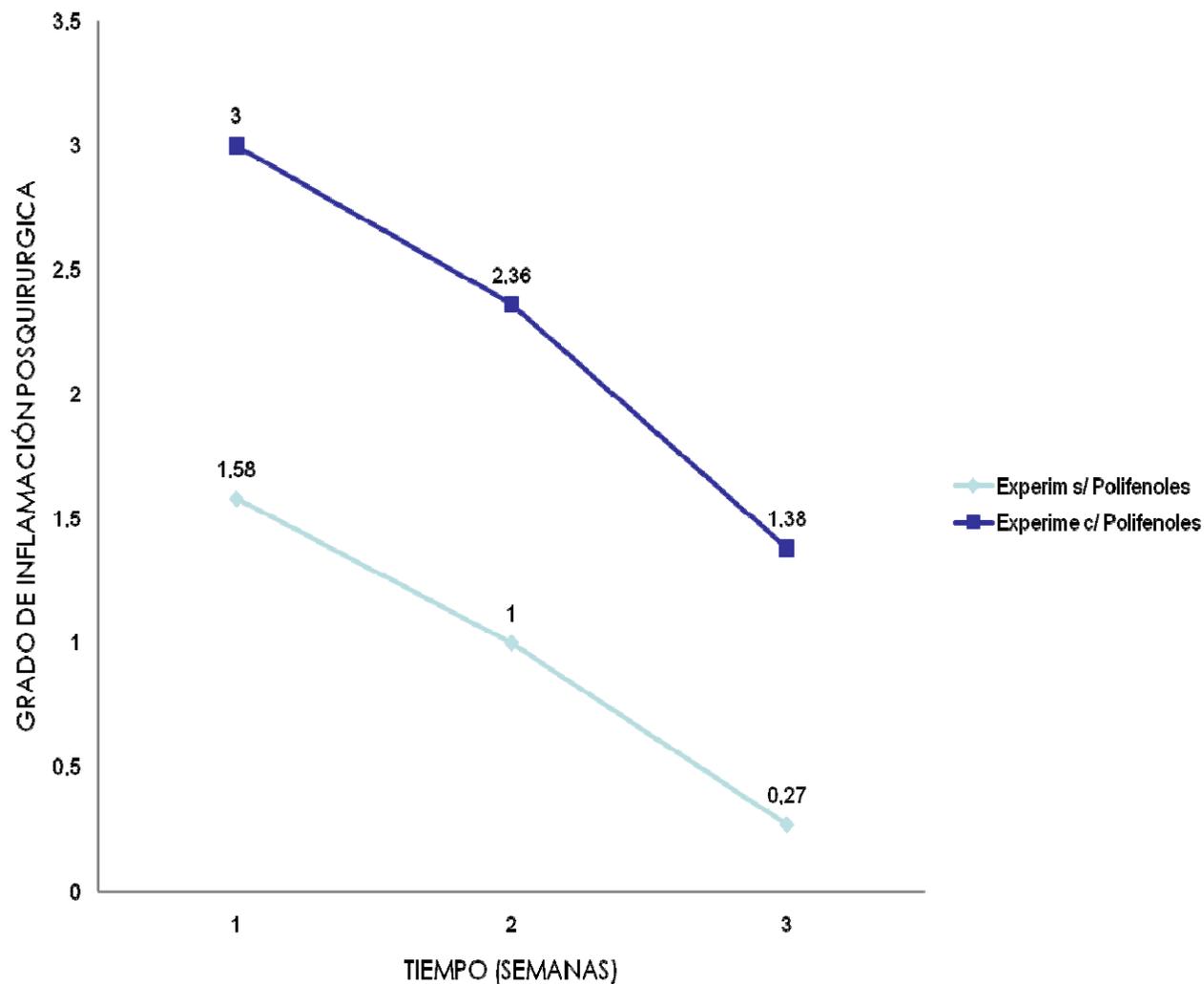
SINTOMA	RANGO PROMEDIO		REPORTE ESTADISTICO
	RANGOS POSITIVOS	RANGOS NEGATIVOS	
MOVILIDAD GENERAL	0	43.5	( $Z= 8.362$ , $P<0.05$ )
GRUPO EXPERIMENTAL	0	23	( $Z= 6.283$ , $P<0.05$ )
GRUPO CONTROL	0	21	( $Z= 5.753$ , $P<0.05$ )

### d) Sangrado

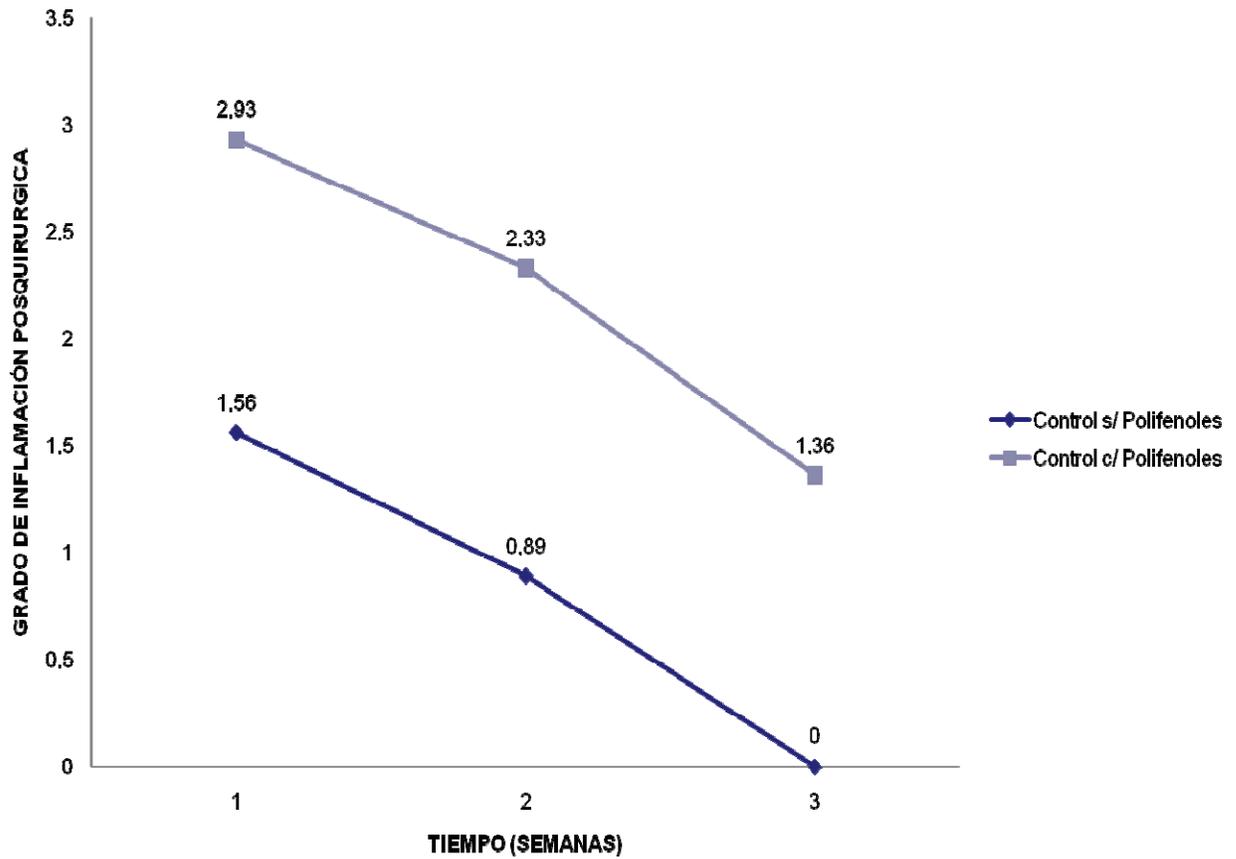
Del mismo modo fueron comparadas las mediciones inicial y la final del sangrado mediante la misma prueba estadística, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ellas, lo que indica, de acuerdo la tendencia de los rangos promedio, que también hubo un mejoría radical y estadísticamente significativa en el sangrado al final del tratamiento ( $Z=8.425$ ,  $p<0.05$ ); al comparar ambos grupos se puede observar que hubo un efecto muy similar en ambos.

**e) Fase Quirúrgica**

Una vez que termino la fase 1 (higiénica) con duración de 6 semanas, se realizaron las cirugías de curetaje abierto por hemiarcada a los 90 pacientes, ( 2 procedimientos por paciente , derecho o izquierdo. Una con aplicación de polifenoles y otra no.) Y se realizaron 3 mediciones del grado de inflamación, a la 1ª, 2ª y 3ª semana.



**Fig. 3. Efectos de la cirugía de curetaje abierto sin aplicación de polifenoles y de la cirugía de curetaje abierto con polifenoles en el grado de inflamación posquirúrgico.**



Medición de las tres observaciones del grupo manejado con polifenoles y del grupo sin polifenoles. Observaciones: En cada grupo es estadísticamente significativa la diferencia entre la primera medición y la tercera. (con:  $J_i^2 = 153.599$ ,  $gl=2$ ,  $p < 0.05$ ; sin pf. )

SEGUNDA ETAPA					
GRUPO CON POLIFENOLES					
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA	RANGOS PROMEDIO	
1	1.57		0.498	2.8	
2	0.94	0.63	0.230	2.1	
3	0.13	0.81	0.342	1.11	
GRUPO SIN POLIFENOLES					
MEDICION	MEDIAS	DIFERENCIAS DE MEDIAS	DESVIACION TIPICA	RANGOS PROMEDIO	
1	2.97		0.181	2.8	
2	2.34	0.63	0.478	2.1	
3	1.37	0.97	0.485	1.1	

9.

Discusión

## **y análisis de resultados**

Trabajos previos han demostrado que la enfermedad periodontal puede ser modificada por patologías sistémicas en las cuales el estado inflamatorio crónico este presente, tales como diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, metabolismo anormal de los lípidos, obesidad, aterosclerosis é hipertensión. Estas patologías además de presentar un estado inflamatorio crónico, tienen la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo. Lo que ha permitido sostener la hipótesis de que la terapia antioxidante puede proporcionar beneficios terapéuticos importantes.

De tal manera que para el desarrollo de este trabajo, se seleccionaron pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, que desarrollaron periodontitis crónica, que nos permitieran evaluar el efecto de un antioxidante en las condiciones clínicas periodontales.

El antioxidante de elección fueron los polifenoles que son sustancias químicas que producen las plantas y se caracterizan por la presencia de más de un grupo fenol (estructura química cerrada en forma de anillo). Los cuales tienen documentada su capacidad como agente antioxidante, actuando como un agente catalítico quelante de metales, inhibiendo la peroxidación de lípidos de baja densidad, minimizando el daño oxidativo a los tejidos, provocado por radicales libres liberados durante varios procesos bioquímicos corporales de organismos vivos, previniendo su formación y mejorando el sistema antioxidante endógeno. Sus beneficios clínicos documentados incluyen prevención del daño solar en la piel, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, en la prevención y tratamiento del cáncer, en general, en todas aquellas enfermedades donde el estrés oxidativo tuviera un papel importante. Las células en donde se ha corroborado la protección antioxidante es en: queratinocitos, fibroblastos, ganglios sensoriales, endotelio, tejido nervioso y en lipoproteínas de baja densidad.

Esto nos dio pauta a considerarlo el tratamiento de elección, siendo el periodonto una estructura formada principalmente por fibroblastos y desarrollando un proceso inflamatorio crónico.

En el ensayo clínico los grupos fueron homogéneos y ambos grupos presentaron

características clínicas iniciales similares a evaluar.

Los datos muestran que los niveles iniciales de placa dentobacteriana, tanto en el grupo control como en el experimental fueron similares y que ambos bajaron sus porcentajes de forma importante durante las seis semanas. El grupo experimental disminuyó más que el control a partir de la 1 semana y la mayor reducción se observó entre la tercera y cuarta semana. Además de que logró su objetivo de llegar a menos del 10%, acercándose a niveles clínicos muy deseables y no siempre posibles de lograr. A diferencia del control que no pudo llegar al porcentaje establecido. Esto es importante porque a menor cantidad de PDB se vuelve más difícil y complejo llegar al objetivo. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos muestran que los polifenoles ayudan al paciente a disminuir sus porcentajes de placa de manera más rápida y efectiva.

La inflamación se presentó en ambos grupos de forma importante, siendo de grado 3 para todos los pacientes al inicio, esto es, presentaron la mayor inflamación clínica. La cual disminuyó de forma considerable en ambos grupos. En el grupo experimental a partir de la primera semana comenzó a disminuir y la mayor reducción se observó entre la segunda y la tercera semana, en la quinta semana se llegó al objetivo de llegar a grado 1 y se mantuvo hasta la sexta. En el grupo control comenzó a disminuir a partir de la segunda semana y la mayor reducción se observó entre la tercera y cuarta semana, no llegando al objetivo en la sexta semana, por lo que los tejidos quedaron inflamados al final de la fase 1. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

De tal manera, de acuerdo a los datos obtenidos, los polifenoles nos ayudan a disminuir la inflamación de forma más rápida y efectiva.

El sangrado y la movilidad fueron evaluados al inicio y al término de la fase 1, los dos grupos mejoraron clínicamente. Presentando una mejoría considerable el grupo experimental, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa.

Al término de la fase 1 las condiciones clínicas mejoraron en ambos grupos, estos datos concuerdan con los estudios previos que demuestran que el establecimiento de condiciones

higiénicas mejoran el estado de los tejidos periodontales inflamados y que son la piedra angular del tratamiento periodontal. Aunque los resultados son lentos y en muchas ocasiones no dan los resultados finales esperados, limitando sus resultados clínicos.

El tratamiento coadyuvante con polifenoles en fase 1, mejora considerablemente los resultados y de acuerdo a los datos obtenidos, todos los pacientes presentaron una evolución más rápida para controlar los porcentajes de placa dentobacteriana, inflamación, sangrado y movilidad, acercándose al ideal clínico de tratamiento periodontal.

Una vez que se concluyó la fase 1 y se procedió a realizar la cirugía de curetaje abierto, los resultados nos indican que las hemiarcadas que recibieron la intervención con polifenoles, disminuyeron la inflamación posquirúrgica más rápido y al final los tejidos periodontales llegaron a desinflamarse completamente.

Desafortunadamente solo se pudo realizar el control a las tres semanas, que si bien nos proporciona información muy importante del postoperatorio inmediato, sería ideal hacer el seguimiento en un espacio de tiempo mas prolongado.

Los hallazgos de este trabajo acerca de los beneficios clínicos de los polifenoles como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica, sugieren que es una terapia efectiva, que nos permite obtener resultados clínicos completos, tanto en fase I, como en fase II.

Estos resultados fundamentan el empleo de los polifenoles como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Los resultados obtenidos demuestran claramente que los polifenoles mejoran las condiciones clínicas durante el tratamiento periodontal. Y que permite realizarlo de forma más rápida y efectiva. Mejorando la consistencia de los tejidos y permitiendo una mejor manipulación quirúrgica.

Que en un procedimiento quirúrgico periodontal disminuye de forma importante la inflamación posquirúrgica

## **11. Bibliografía**

1.- International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions

- 
1999. *Annals of Periodontology*. 1999; 4(1): 14-16
- 2.- Attström R, van der Velden U. Consensus report (epidemiology). In: Lang NP, Karring T, eds. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics*, 1998. London: Quintessence; 1994;120-126.
- 3.- The American Academy of Periodontology. *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Chicago: The American Academy of Periodontology; 1999:I/23-I/24.
- 4.- Attström R, van der Velden U. Consensus report (epidemiology). In: Lang NP, Karring T, eds. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics*, 1998. London: Quintessence; 1994;120-126.
5. - Nunn M.E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000*. 2003; 32 (1): 11-23
6. - Ellis SD, Tucci MA, Serio FG, Johnson RB. Factors for progression of periodontal diseases. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 101–105.
7. -Alberti, Zimmet. Definitions, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of Diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Care*. 2004; 15: 539-553.
- 8.- Di Paola R, Mazzon E. Reduced development of experimental periodontitis by treatment with M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 151–157.
- 9.- Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal disease. *Clin Oral Investig* 2003; 7: 103–107.
- 10.- Aleo JJ. Diabetes and periodontal diseases. Possible role of vitamin C deficiency: a hypothesis. *J Periodontol* 1981; 52: 251–254.
11. - Norderyd O, Hugoson A, Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1999;26:608-615.
12. - Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002;29: 177-206.
13. - WHO Consultation on obesity. The problem of overweight and obesity. WHO Technical Report Series. 2000;894: Geneva.

- 
- 14.- Di Paola R, Mazzon E, Zito D, Maiere D. Effects of Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a rodent model periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1062–1068.
  15. - Amarasena N, Ogawa H. Serum vitamin C-periodontal relationship in community-dwelling elderly Japanese. *J Clin Periodontol* 2005; 32:93–97.
  16. - Brock GR, Matthews JB, Butterworth CJ, Chapple ILC. Local and systemic antioxidant capacity in periodontitis health. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 515–521.
  - 17.- Denny N, Chapple ILC, Matthews JB. Antioxidant and antiinflammatory effects of coenzyme Q10 – a preliminary study. *J Dent Res* 1999; 78: 543.
  18. - Rebai Ben Ammara, Wissem Bhourri. Antioxidant and free radical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves of *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae) : A structure-activity relationship study. *Food Chemistry*. 2009;116: 258–264
  19. - Genevieve Luck. polyphenols, astringency and proline-rich proteins. *Phytochemistry*. 1994; 37( 2): 357-371.
  20. - Rossetti D. Astringency of tea catechins: More than an oral lubrication tactile percept. *Food Hydrocolloids*. 2009; 23: 1984–1992.
  21. - Molle G. Responses to condensed tannins of flowering sulla (*Hedysarum coronarium* L.) grazed by dairy sheep Part 1: Effects on feeding behaviour, intake, diet digestibility and performance. *Livestock Science*. 2009;123: 138–146.
  22. - Tao Wang. Total phenolic compounds, radical scavenging and metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds. *Food Chemistry*. 2009; 116: 240–248.
  23. Armitage GC. Periodontal diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:37-215.
  24. - Armitage G.C. The complete periodontal examination. *Periodontology* 2000. 2004; 34(1):2233
  25. - Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*. 1996;1:1–36.
  26. - Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of “established periodontitis.” *J Periodontol* 1992;63:206-214.
  27. - Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.

- 
28. - Page RC, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an Introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14:9–11.
- 29.- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990;13:836-840
30. - Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodont Res* 1975;10:51-64.
31. - Attström R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodont Res* 1970;5:48-55.
32. - Hellden L, Lindhe J. Enhanced emigration of crevicular leukocytes mediated by factors in human dental plaque. *Scand J Dent Res* 1973;81:123-129.
- 33.- Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1996: 1: 926–932.
- 34.-Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci* 1983;12:III-VII 1-152.
35. - Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981;8:281-294.
36. - Oliver RC, Brown LJ, Löe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 1998;69:269-278.
- 37.-Anerud A, Löe H, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man; changes in gingival health and oral hygiene before 40 years of age. *J Periodontal Res* 1979;14:52638
38. - Armitage GC. Periodontal diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:37-215.
39. - Consensus Report on Periodontal Diseases:Epidemiology and Diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:216-222.
40. - Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol* 1984;55:684-688.
- 41.-Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
- 42.-Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Löe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodont Res* 1966;1:1-13.

- 
43. - Page R. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986;13:345-59.
- 44.-Page RC, Schroeder H. Periodontitis in Man and Other Animals. A Comparative Review. Basel and New York: S. Karger; 1982.
45. - Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis - A review of diagnosis, etiology, and treatment. *J Periodontol* 1986;57:141-150.
46. - Melnick SL, Roseman JM, Engel D, Cogen R. Epidemiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Epidemiol Rev* 1988;10:191-211.
- 47.-Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982;53:223-230.
48. - Listgarten MA. Electron microscopic observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1965;36:328-339.
- 49.-Williams R. Periodontal disease *N Engl J Med* 1990;322:373-382.
- 50.-Åsman B. Peripheral PMN cells in juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1988: 360–364.
51. - Åsman B. Expression of Fc-c-RIII and fibronectin in peripheral neutrophils with increased response in patients with juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1992: 12: 991–995.
- 52.-Åsman B. Increased luminol enhanced chemiluminescence from peripheral granulocytes in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* 1984: 218–223.
- 53.-Åsman B. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol* 1994: 45–47.
- 54.-Halliwell B. Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? *Oral Dis* 2000: 6: 136–137.
- 55.- Adonogianaki E, Moughal NA, Mooney J. Acute-phase proteins in gingival crevicular fluid during experimentally induced gingivitis. *J Periodontal Res* 1994: 29: 196–202.
- 56.- Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol* 2005: 32: 238–243.
57. - Anakçı CF, Çiçek Y, Çanakçı V. Reactive oxygen species and human inflammatory

- periodontal diseases. *Biochemistry* 2005; 70: 619–628.
- 58.-Abe J, Berk BC. Fyn and JAK2 mediate Ras activation by reactive oxygen species. *J Biol Chem* 1999; 274: 21003–21010.
- 59.- Acworth IN, Bogdanov MB, McCabe DR, Beal MF. Estimation of hydroxyl free radical levels in vivo based upon liquid chromatography with electrochemical detection. *Methods Enzymol* 1999; 300: 297–313.
- 60.- Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1102–1115.
61. - Ignarro, Giuseppe L .Free radical biology and medicine: it's a gas, man!  
*Am J Physiol*. 2006; 291:491-511
62. - Wulf Dröge. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol* 2002; 82.
63. - Nageswara R. Madamanchi. Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:29-38.
64. - Hazel L. Kenneth A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280:719-741.
65. - Michel Félétou and Paul M. Vanhoutte. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:985-1002,.
66. - Michael S. Goligorsky. Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288:871-880
67. - Zhihong Yang, MD and Xiu-Fen Ming, MD, PhD. Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research*. 2006;4 (1): 53-65
68. - Gonzalo Peluffo, Rafael Radi. Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovascular Research*. 2007; 75: 291–302.
69. - Illarion V. Turko. Protein Nitration in Cardiovascular Diseases. *Pharmacol Rev*. 2002; 54:619–634
70. - Bernhard Brüne , Jie Zhou. Nitric oxide and superoxide: Interference with hypoxic

---

signaling. *Cardiovascular Research*.2007; 75: 275–282.

71. - Valerie B. O'Donnell and Bruce A. Freeman. Interactions Between Nitric Oxide and Lipid Oxidation Pathways : Implications for Vascular Disease. *Circ. Res.* 2001;88:12-21

72.- Dix TA, Aikens J. Mechanisms and biological significance of lipid peroxidation initiation. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 2–18.

73.- Dix TA, Hess KM. Mechanism of site-specific DNA nicking by the hydrodioxy (perhydroxyl) radical. *Biochemistry* 1996; 35: 4578–4583.

74.- Aldini G, Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI. A method to measure the oxidizability of both the aqueous and lipid compartments of plasma. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1043–1050.

75. - Anitra C. Carr, Mark R. McCall, Balz Frei. Oxidation of LDL by Myeloperoxidase and Reactive Nitrogen Species, Reaction Pathways and Antioxidant Protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1716-1723.

76. - Yoshihiro Taniyama and Kathy K. Griendling. Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-1081

77. - Yik-Ling Chew. Assessment in vitro antioxidant capacity and polyphenolic composition of medicinal herbs from Leguminosae family in Malaysia. *Food Chemistry.* 2009; 116: 13–18

78. - Rebai Ben Ammar. Antioxidant and free radical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves of *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae) : A structure-activity relationship study. *Food Chemistry.* 2009;116: 258–264

79. - Ames BN, Shigenaga MK, Hagan TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7915–7922.

80. -Yik-Ling Chew, Joo-Kheng Goh. Assessment of in vitro antioxidant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from Leguminosae family in Peninsular Malaysia. *Food Chemistry.* 2009;116: 13–18

81.- Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal disease. *Clin Oral Investig* 2003; 7: 103–107.

- 
82. - Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol*. 2005;32:238–43.
- 83.- Halliwell B, Dizdaroglu M. The measurement of oxidative damage to DNA by HPLC and GC/MS techniques. *Free Radic Res Commun* 1992; 16: 75–87.
- 84.- Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142: 231–255.
- 85.-Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 1991 62: 761–774.
- 86.-Blume RS, Wolff SM. The Chediak–Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 247–280.
- 87.-Okada M, Kobayashi M, Hino T, Kurihara H, Miura K. Clinical periodontal findings and microflora profiles in children with chronic neutropenia under supervised oral hygiene. *J Periodontol* 2001; 72: 945–952.
88. - Chapple ILC, Milward M, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum anti oxidant concentrations. *J Nutrition* 2007:
89. - Cohen RE, Cianco SG, Mather ML, Curro FA. Effect of vitamin E gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prevent Dent* 1991; 13: 20–24.
90. - Denny N, Chapple ILC, Matthews JB. Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 – a preliminary study. *J Dent Res* 1999; 78: 543
91. - Alfano MC. Controversies, perspectives, and clinical implications of nutrition in periodontal disease. *Dent Clin North Am* 1976; 20: 519–548.
- 92.-G. R. Brock, C. J. Butterworth, J. B. Matthews, and I. L. Chapple, “Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health, *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 31, no. 7, pp. 515–521, 2004.
- 93.- Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Awa H. Comparative evaluation of adjunctive oral

- irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 295–300.
- 94.- Alfano MC. Controversies, perspectives, and clinical implications of nutrition in periodontal disease. *Dent Clin North Am* 1976; 20: 519–548.
- 95.-Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2008 Apr;87(4):319-22.
- 96.-Al-Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol*. 2006 Feb;77(2):289-94
- 97.-Al-Zahrani MS, Kayal RA. Alveolar bone loss and reported medical status among a sample of patients at a Saudi dental school. *Oral Health Prev Dent*. 2006;4(2):113-8.
98. - WHO Consultation on obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series. 2000;894: Geneva
- 99.- WHO Consultation on obesity. Establishing the true cost of the problem of overweight and obesity. WHO Technical Report Series. 2000;894: Geneva.
100. - WHO Consultation on obesity. Understanding how overweight and obesity develop. WHO Technical Report Series. 2000; 894: Geneva
- 101.-WHO Consultation on obesity. Addressing the problem of overweight and obesity. WHO Technical Report Series. 2000; 894: Geneva
102. - WHO. Consultation on obesity. Challenge for the new millenium. WHO Technical Report Series. 2000; 894: Geneva
- 103.-Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-74.
- 104.-Wärnberg J, Moreno L, Mesana M, Marcos A, AVENA group. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes*. 2004; 28: S59-63.
- 105.-Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 2059-61
106. -Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid

---

components of the metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2006; 149: 809-16.

107. - Al-Zahrani MS, Kayal RA, Bissada NF. Periodontitis and cardiovascular disease: a review of shared risk factors and new findings supporting a causality hypothesis. *Quintessence Int.* 2006 Jan;37(1):11-8.

108. -Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Poor overall diet quality as a possible contributor to calculus formation. *Oral Health Prev Dent.* 2004;2(4):345-9.

109. -Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *J Periodontol.* 2005 Aug;76(8):1362-6

110. -Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003 May;74(5):610-5

111. -Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Diet and periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan;7(1):21-6.

112. -Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Apr;7(2):34-8

113. -Lundin M, Yucel-Lindberg T. Correlation between TNF alpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand.* 2004 Oct;62(5):273-7

114.-Hugoson A, Koch G, Göthberg C. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden during 30 years (1973-2003). I. Review of findings on dental care habits and knowledge of oral health. *Swed Dent J.* 2005;29(4):125-38.

115. -Wood N, Johnson RB. The relationship between smoking history, periodontal screening and recording (PSR) codes and overweight/obesity in a Mississippi dental school population. *Oral Health Prev Dent.* 2008;6(1):67-74

116- Ames, B.N. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. 1993. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:7915-22.

117.-Azam S. Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties. 2004. *Toxicol In Vitro.*; 18(5):555-61.

118.- D'Archivio, M. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. 2007. *Ann Ist Super*

---

*SanItà*. Vol. 43, no. 4: 348-361.

- 119.-Das, D.K. Resveratrol cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol.Interv.* 2006. 6 (1): 36-47.
- 120.-Dulak, J.. Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality.. *J Physiol Pharmacol.* 2005. 56 Suppl 1:51-67.
- 121.- Fairfield, K.M.Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids: a prospective analysis. *Cancer.* 2001. 92:2318- 26.
- 122.- Frei, B. and J.V. Higdon. Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies. *Am J Clin Nutr* ; .2003. 133: 3275S-84S.
- 123.-Frankel, E.N. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J. Agric. Food Chem.* 1995; 43:519-525.
- 124.-Galli. F. 2007. Interactions of polyphenolic compounds with drug disposition and metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007;8(8):830-8
- 125.- Goldberg, D.M.Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem.* 2003.36: 79-87.
- 126.-Halliwell, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992.119:598-6206
- 127.- Haqqi TM, D.D. Prevention of collagen induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999.96(8):4524-9.
- 128.- Harborne, J.B. Methods in plant biochemistry, I: plant phenolics. 1989. London: Academic Press.
- 129.- Katiyar SK, Elmets CA. Green tea polyphenols antioxidants and skin photoprotection. *Int. J. Oncol* 2001;18:1307-13.
- 130.- Lambert, J.D. Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *Am J Clin Nutr.* 2005. 81:284S-91S.
- 131.-Lambert JD. Metabolism of dietary polyphenols and possible interactions with drugs. *Curr Drug Metab.* 2007. 8(5):499-507.
- 132.-Lamson DW and Brignall MS.. Antioxidants and cancer, part III: quercetin; Altern

Med Rev. 2000 5: 196-208.

133.-Walle T. Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Rad. Biol. Chem.* 2004; 393(2): 281-9.

134 Weisburger, J.H. 1999 Tea and health: the underlying mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med.* 220:271-5

135. - Gongming Zheng. Polyphenols from longan seeds and their radical-scavenging activity. *Food Chemistry.* 2009; 116: 433–436.

136. -Shapiro S, Meier A,. The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1994;1: 202–208.

137.- Martínez-Flórez S, González-Gallego J.Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-278.