



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

**Flavonoides en el control de la enfermedad periodontal en
adultos ancianos: revisión sistemática**

Presentado por: Andrea Moro

Tutor: Dr. Daniel Lopez Malo, Dra. Beatriz Prieto Moure

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Listado de símbolos y siglas | 1 |
| 2. Resumen | 2 |
| 3. Abstract | 3 |
| 4. Palabras clave | 4 |
| 5. Introducción | 5 |
| 5.1. Polifenoles | 5 |
| 5.1.1. Flavonoides | 6 |
| 5.1.1.1. Descripción | 6 |
| 5.1.1.2. Clasificación | 7 |
| 5.2. Enfermedad periodontal | 9 |
| 5.2.1. Definición | 9 |
| 5.2.2. Epidemiología | 10 |
| 5.2.3. Clasificación | 10 |
| 5.2.4. Etiología | 15 |
| 5.2.5. Factores de riesgo | 15 |
| 5.2.5.1. Hábito de fumar o consumir tabaco | 15 |
| 5.2.5.2. Estrés | 16 |
| 5.2.5.3. Diabetes mellitus | 16 |
| 5.2.5.4. Microflora del surco gingival | 17 |
| 5.2.5.5. Otros factores | 17 |
| 5.2.5.6. Edad y Herencia | 18 |
| 5.2.6. Enfermedad periodontal y pacientes adultos ancianos | 18 |
| 5.2.7. Terapia convencional no quirúrgica | 19 |
| 5.3. Correlación entre flavonoides y enfermedad periodontal | 19 |
| 6. Justificación, Hipótesis y Objetivos | 20 |
| 6.1. Justificación | 20 |
| 6.2. Hipótesis | 21 |

| | |
|--|----|
| 6.3. Objetivos | 22 |
| 6.3.1. Objetivo general | 22 |
| 6.3.2. Objetivos específicos | 22 |
| 7. Material y métodos | 22 |
| 7.1. Identificación de la pregunta PICO | 22 |
| 7.2. Criterios de inclusión y exclusión | 23 |
| 7.2.1. Criterios de inclusión | 23 |
| 7.2.2. Criterios de exclusión | 24 |
| 7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos | 25 |
| 7.4. Estrategia de búsqueda | 26 |
| 7.5. Extracción de datos | 27 |
| 7.6. Valoración de la calidad | 27 |
| 7.7. Síntesis de datos | 28 |
| 8. Resultados | 28 |
| 8.1. Selección de los estudios. Flow Chart | 28 |
| 8.2. Análisis de las características de los estudios revisados | 30 |
| 8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo | 31 |
| 8.4. Síntesis de los resultados | 33 |
| 9. Discusión | 36 |
| 9.1. Discusión de los resultados | 36 |
| 9.2. Profundidad clínica de sondaje (PCS) | 37 |
| 9.3. Nivel de inserción clínica (NIC) | 38 |
| 9.4. Sangrado al sondaje (SS) | 38 |
| 9.5. Recesión gingival | 39 |
| 9.6. Movilidad dentaria | 39 |
| 9.7. Compromiso de furca | 39 |
| 9.8. Índice de placa | 39 |
| 9.9. Limitaciones del estudio | 40 |
| 10. Conclusiones | 41 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 10.1. Conclusiones específicas | 41 |
| 10.2. Conclusión general | 41 |
| 11. Bibliografía | 42 |
| 12. Anexos | 53 |

1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

| ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS | SIGNIFICADO EN INGLÉS Y ESPAÑOL |
|------------------------|--|
| ROS | Especie reactivas de oxígeno <i>Reactive oxygen species</i> |
| AAP | Academia Americana de Periodontología <i>American Academy of Periodontology</i> |
| EFP | Federación Europea de Periodontología <i>European Federation of Periodontology</i> |
| OMS | Organización Mundial de Salud <i>World Health Organization</i> |
| EP | Enfermedad periodontal <i>Periodontal disease</i> |
| SIDA | Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> |
| RAR | Raspado y alisado radicular <i>Scaling and root planing</i> |
| PCS | Profundidad clínica de sondaje <i>Clinical probing depth</i> |
| NIC | Nivel de inserción clínica <i>Clinical insertion level</i> |
| SS | Sangrado al sondaje <i>Bleeding on probing</i> |

2. RESUMEN

Introducción: Los flavonoides son metabolitos secundarios que presentan una variedad de funciones biológicas tanto que se propone su posible aplicación en odontología. Una enfermedad periodontal es una infección inflamatoria crónica que induce a la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes, con pérdida progresiva de la unión del tejido conectivo y reabsorción ósea. Las terapias tradicionales en manejo de enfermedades periodontales implican principalmente limpieza dental, raspado y alisado radicular e higiene oral, con el objetivo de reducir los niveles de bacterias patógenas en las bolsas periodontales. El objetivo de la presente revisión sistemática es averiguar si en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal, la administración de flavonoides proporciona mejoras con una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico).

Materiales y métodos: Se utilizaron las bases de datos Pubmed, Web Of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal y empleo de flavonoides.

Resultados: De 168 artículos analizados sólo 6 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y evaluaron el empleo de flavonoides en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal. Los parámetros clínicos a los 3 meses desde el principio del tratamiento enseñan una reducción estadísticamente significativa de profundidad clínica de sondaje, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje, recesiones gingivales y del índice de placa. No se pudo evidenciar una reducción en la movilidad dentaria y en compromiso de furca.

Conclusión: El empleo de flavonoides proporciona una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal. Se evidenció una reducción de PCS, del NIC, de SS, de recesiones gingivales y del índice de placa pero no se pudo evidenciar una reducción en la movilidad dentaria y en compromiso de furca.

3. ABSTRACT

Introduction: Flavonoids are secondary metabolites that have a variety of biological functions and could be used in dentistry for health benefits. Periodontal disease is a chronic inflammatory infection that induces the destruction of the supporting tissues of the teeth and occurs with progressive loss of connective tissue binding and bone resorption. Traditional therapeutic modalities in the management of periodontal diseases involve mainly dental cleaning, scaling and root planing and oral hygiene, aiming to reduce the levels of pathogenic bacteria population in periodontal pockets. The aim of the present systematic review is to find out if in elderly patients with periodontal disease, the administration of flavonoids provides improvements with a reduction of periodontal clinical parameters with respect to conventional therapy (non-surgical periodontal treatment).

Materials and methods: The Pubmed, Web Of Science and Scopus databases were used to search for indexed articles on elderly adult patients with periodontal disease and the use of flavonoids.

Results: Of 168 articles analyzed, only 6 studies met the inclusion criteria and evaluated the use of flavonoids in elderly adult patients with periodontal disease. Clinical parameters at 3 months from the beginning of treatment present a statistically significant reduction of probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing, gingival recessions and plaque index. There was no evidence of a reduction in dental mobility and furca involvement.

Conclusion: The use of flavonoids provides a reduction of periodontal clinical parameters with respect to conventional therapy in elderly patients with periodontal disease. A reduction in probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing, gingival recessions and plaque index was evident but no reduction in dental mobility and furcation involvement could be evidenced.

4. PALABRAS CLAVES

- I. Flavonoides
- II. Biofenoles
- III. Polifenoles
- IV. Enfermedad periodontal
- V. Inflamación periodontal
- VI. Gingivitis
- VII. Periodontitis
- VIII. Bolsas periodontales
- IX. Adultos ancianos

5. INTRODUCCIÓN

5.1. POLIFENOLES

Los polifenoles son compuestos orgánicos sintetizados abundantemente en plantas (1,2), pero se pueden encontrar también en alimentos como frutas, verduras, semillas, flores, nueces y cortezas de árboles, así como en bebidas como el vino, la cerveza y el té, por lo que se consideran presentes en una parte importante de la dieta humana (1).

En los últimos años los polifenoles han generado el interés de los investigadores acerca de sus usos en fármacos, cosméticos, suplementos y alimentos funcionales (3).

Tal como lo confirman Dini y cols. (4), los polifenoles pueden actuar como compuestos antioxidantes, antialérgicos y antiinflamatorios, reducir y prevenir enfermedades neurodegenerativas y relacionadas con el envejecimiento y pueden ser de ayuda en contra de eventos cardiovasculares por sus propiedades como antitrombótico, antihipertensivo, antiaterogénico y por su función en hipercolesterolemia. Resultan ser útiles también en casos de cánceres, osteoporosis y diabetes (4).

Las actividades antioxidantes y antiinflamatorias, así como otras funciones biológicas de los polifenoles, se deben principalmente a las estructuras químicas específicas que presentan. La presencia de anillos aromáticos junto con la gran cantidad de grupos hidroxilos hacen que estos compuestos puedan ser buenos donantes de electrones o átomos de hidrógeno, pudiendo neutralizar radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno (ROS) (5).

En la literatura se piensa que además de las diferencias entre individuos en la ingesta diaria de polifenoles, las diferencias entre personas en la composición de la microbiota intestinal pueden conducir a diferencias en la biodisponibilidad y la bioeficacia de estos y de sus metabolitos (6,7). Dependiendo de su grado de complejidad estructural y polimerización, estos compuestos pueden absorberse fácilmente en el intestino delgado o alcanzar el colon casi sin cambios. De hecho, como comentado por Cardona y cols. (8), se estima que solamente entre el 5-10% de la ingesta total de polifenoles es absorbida en el

intestino delgado mientras que los que pertenecen el porcentaje restante podrían acumularse en la luz intestino grueso hasta el rango milimolar donde, junto con los conjugados excretados, vienen sometidos a actividades enzimáticas de la comunidad microbiana del intestino.

5.1.1 FLAVONOIDES

5.1.1.1. DESCRIPCIÓN

Los polifenoles se clasifican y se dividen generalmente como flavonoides y no flavonoides (9). Los flavonoides son metabolitos secundarios, cuya estructura química consiste fundamentalmente en un anillo de benzopirona que contiene grupos fenólicos o polifenólicos en diferentes posiciones (10); hasta el momento, se identificaron más de 10.000 compuestos flavonoides (11).

Los flavonoides, al igual que los polifenoles, presentan una gran variedad de funciones biológicas y han sido ampliamente utilizados como agentes anticancerígenos, antitumorales, antiangiogénicos, antioxidantes, antimaláricos, neuroprotectores, antimicrobianos, antivirales (12-15). También son útiles en prevenir los trastornos cardiometabólicos y se ha demostrado que pueden asociarse a una mejor preservación del rendimiento cognitivo con el envejecimiento (16-17).

En la naturaleza, los compuestos flavonoides son productos extraídos de las plantas y son utilizados por parte de los vegetales para su crecimiento y para su defensa (18); se encuentran en abundancia en alimentos y bebidas de origen vegetal, como frutas, verduras, té, cacao, vino y productos de las abejas (17); de ahí que se denominan flavonoides dietéticos (19).

5.1.1.2. CLASIFICACIÓN

Los flavonoides forman un gran subgrupo heterogéneo que incluye una amplia variedad de compuestos fenólicos con un esqueleto común de difenilpropano (C6-C3-C6), 2 anillos de benceno (A y B) conectados entre ellos mediante una cadena de carbonos que forma un anillo piránico con el benceno del anillo A (19,20).

Estos compuestos se dividen en diferentes subgrupos según el carbono del anillo C en el que está unido el anillo B y el grado de insaturación y oxidación del anillo C (19). Las subclases más comunes representadas en Figura 1 son antocianinas, cálconas, flavononas, flavonas, flavonoles, isoflavonoides (20).

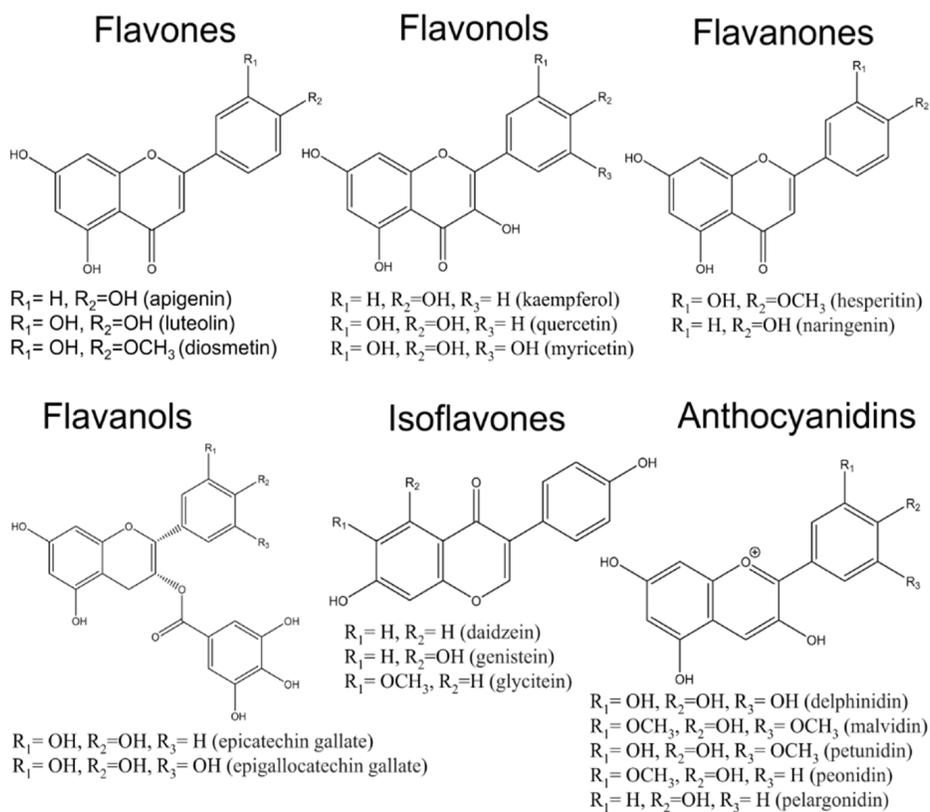


Figura 1: Subgrupos de flavonoides más importantes; imagen extraída de (21).

Como descrito en Figura 2, se presentan los flavonoides con sus subgrupos y a su vez los compuestos más importantes de cada subclase, añadiendo las fuentes naturales de los compuestos.



Figura 2: Clasificación de los flavonoides, elaboración propia, basado en (19).

Apio, perejil, pimientos rojos y verdes, manzanilla, limón, menta y ginkgo biloba se encuentran entre las principales fuentes de flavonas (11, 19); tomates, col rizada, uvas, cebollas, tomates, lechuga, manzanas y bayas son ricas fuentes de flavonoles junto con el té negro y el vino rojo (7, 11, 19) mientras que las flavanonas están generalmente presentes en todos los cítricos como las naranjas, limones y uvas (11, 19).

Por otra parte, los isoflavonoides tienen una distribución limitada en el reino vegetal, de hecho se encuentran principalmente en las plantas de soja y legumbres (6, 19); los flavanoles se encuentran en altas concentraciones en chocolate negro, té verde y té negro, además se pueden encontrar principalmente en plátanos, manzanas, arándanos, melocotones, peras, cacao y chocolate negro (11, 19).

Las antocianinas son peculiares pigmentos responsables de los colores que presentan algunas plantas, flores y frutos, estas mismas se producen en abundancia en las

capas celulares externas de varias frutas como peras, arándanos, grosellas negras, uvas merlot, uvas rojas, fresas, moras y frambuesas (7, 11, 19). Por último, las cálconas son presentes en cantidades bastante significativas en fresas, peras, tomates, bayas de oso y ciertos productos de trigo (19).

5.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL

5.2.1. DEFINICIÓN

Una enfermedad periodontal es una infección inflamatoria crónica que induce a la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes y se presenta con pérdida progresiva de la unión del tejido conectivo y reabsorción ósea (22).

Estas son enfermedades multifactoriales que involucran interacciones muy complejas entre la microbiota subgingival, las respuestas inmunes e inflamatorias del huésped y factores modificadores ambientales (23). El complejo de especies bacterianas que interactúan con los tejidos del huésped provoca la destrucción de las estructuras periodontales, incluyendo los tejidos de soporte de los dientes, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (24).

De acuerdo con la definición propuesta por parte de la Organización Mundial de Salud (OMS), la salud periodontal debe definirse como un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria que permite una normal funcionalidad del individuo evitando consecuencias (mentales o físicas) como resultado de enfermedad actual o pasada (25, 26). Definir la salud periodontal es muy importante, porque de esta manera se logrará tener un punto de referencia común para todo el mundo de manera que se pueda evaluar la enfermedad periodontal y determinar cuáles tratamientos presentan los resultados más significativos y eficaces (25).

5.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades periodontales se consideran como la principal causa de pérdida de dientes y una de las dos mayores amenazas para la salud oral (27).

Las enfermedades orales en general constituyen un importante problema de salud pública por su alta prevalencia e incidencia mundial; como descrito por Matesanz-Perez y cols. la gingivitis, enfermedad periodontal leve, puede aparecer en un 50% de los individuos mayores de 19 años, puede detectarse en el 54% de las personas entre 19 y 44 años, el 44% de los sujetos entre 45 y 64 años y el 36% de los individuos mayores de 65 años; valor que va disminuyendo conforme aumenta la edad, esto probablemente porque tras el pasar de los años es más alta la probabilidad de padecer otras formas de enfermedad periodontal más severas (28).

La periodontitis, en su forma avanzada, es la principal causa de pérdida dentaria y esto conlleva a una disminución de la calidad de vida de la persona ya que produce disminución o pérdida de función masticatoria, dificultad en la ingesta y alteraciones estéticas (29); se considera como la sexta enfermedad con más prevalencia mundial (30) y afecta, en sus formas severas, aproximadamente al 10% de la población mundial, lo que representa 750 millones de personas en todo el mundo (31).

La OMS estima que el 19% de la población adulta mundial presenta alguna forma de enfermedad periodontal grave, lo que representaría más de 1.000 millones de casos en todo el mundo (32).

5.2.3. CLASIFICACIÓN

La enfermedad periodontal empieza con gingivitis, una inflamación localizada reversible de las encías que es inducida por bacterias en la placa dental, esta biopelícula microbiana se forma en los dientes y las encías (33). Sin embargo, si esta condición persiste, la gingivitis se hace crónica, pudiendo progresar a periodontitis, que tiene carácter irreversible (34). Esta última es caracterizada por la presencia de inflamación gingival en sitios donde se ha producido la migración apical del epitelio de unión, con una destrucción irreversible de los tejidos de inserción del diente (35).

En el año 2017, en el World Workshop de Chicago, la Academia Americana de Periodontología (AAP) y la EFP (Federación Europea de Periodontología) realizaron una propuesta para una nueva clasificación para la enfermedad periodontal, representada en la Figura 3.

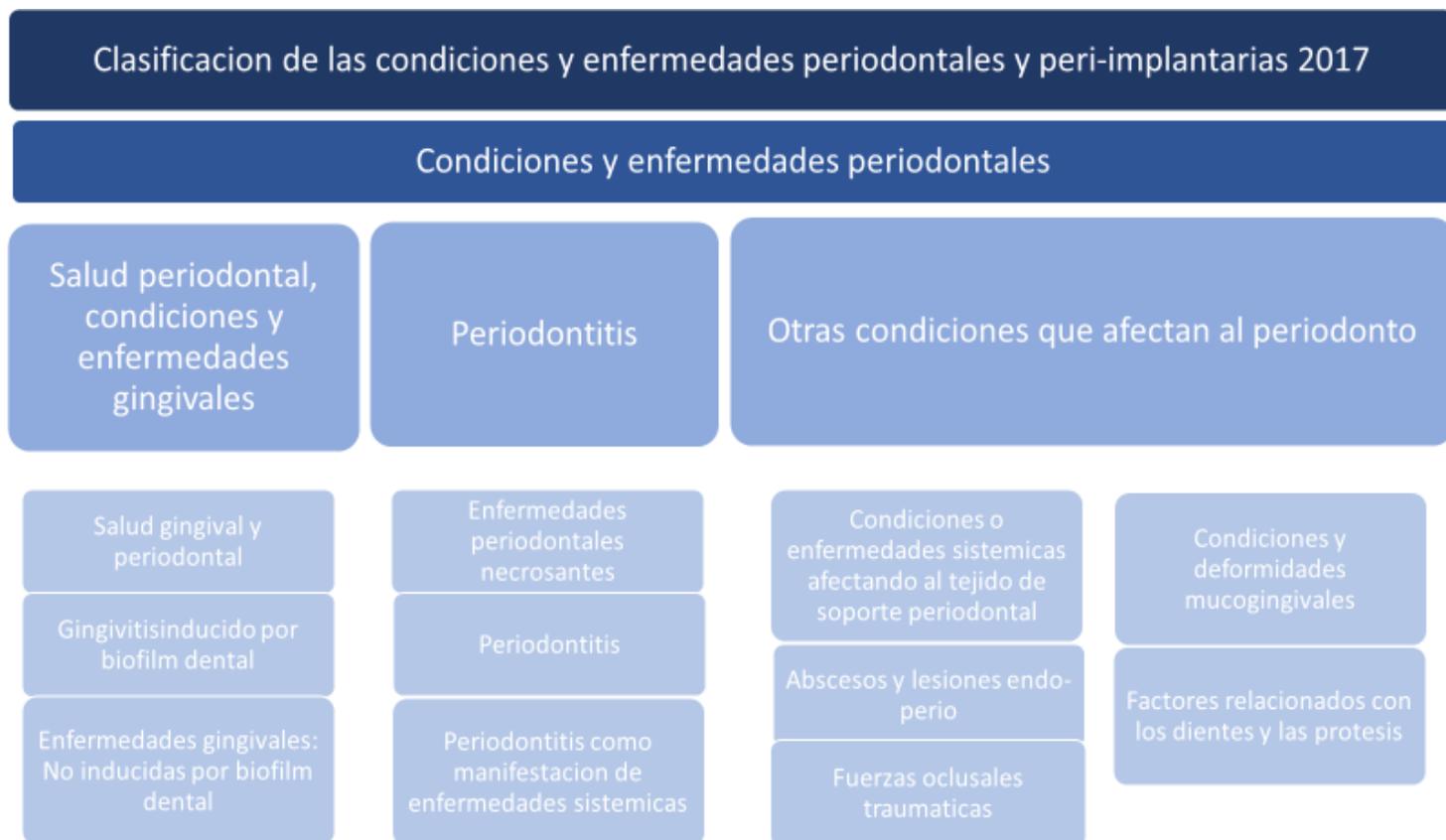


Figura 3: Clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y periimplantarias 2017, elaboración propia, basado en (36).

En el World Workshop modificaron la clasificación de periodontitis del 1999 dividida en subtipos (crónica o agresiva) y lo incorporaron como un solo grupo de periodontitis (37). Como figura en la Tabla 1, a su vez se incluyeron estadios (para valorar la gravedad de la enfermedad) y grados (tasa de progresión de la enfermedad y efectos sobre la salud sistémica) (38,39).

Estadios de la periodontitis:

En el Estadío I encontramos una periodontitis incipiente que presenta una pérdida de hueso alveolar limitada solamente a la porción coronal de la raíz (\leq al 15 % de la longitud de la raíz), junto con una pérdida de inserción clínica de 1-2 mm. Además, hay presencia de unas bolsas periodontales de 4 mm y sin pérdida dental.

En el Estadío II la periodontitis es moderada con una pérdida ósea del tercio coronal de la raíz (un intervalo entre 15-33%) además de una pérdida de inserción clínica de 3-4 mm. Las bolsas periodontales llegan a los 5 mm y no hay pérdida dental.

En el Estadío III se encuentra una periodontitis avanzada, la que se extiende a una pérdida de hueso alveolar a la mitad de la raíz con una pérdida de inserción 5-7 mm. Hay la aparición de bolsas periodontales más profundas de 6-7 mm con alguna pérdida dental por causa periodontal siendo esta menor de 4 piezas.

En el último estadio clasificado, el Estadío IV, se describe una mayor severidad y complejidad del estadio III y pérdida de inserción clínica con profundidad de bolsas de más de 8 mm. Además este estadio presenta mayor pérdida dentaria (mayor de 5 piezas hasta las 23 piezas) por lo que podría manifestarse una disfunción masticatoria, lo que requiere la necesidad de un tratamiento multidisciplinario más complejo.

Tabla 1: Estadios de la periodontitis; elaboración propia, basado en (39).

| ESTADÍO | EXTENSION PÉRDIDA DE HUESO | INSERCIÓN CLÍNICA | BOLSAS PERIODONTALES | PÉRDIDA DENTAL |
|--------------------|---|--|---|---|
| Estadio I | Periodontitis incipiente con pérdida de hueso alveolar limitada a la porción coronal de la raíz (\leq al 15 % de la longitud de la raíz) | Pérdida de inserción clínica de 1-2 mm | Presenta bolsas periodontales de 4 mm | No pérdida dental. |
| Estadio II | Periodontitis moderada con pérdida ósea del tercio coronal de la raíz (15-33%) | Pérdida de inserción clínica de 3-4 mm | Bolsas periodontales son de 5 mm | No pérdida dental. |
| Estadio III | Periodontitis avanzada que extiende la pérdida de hueso alveolar a la mitad de la raíz | Pérdida de inserción 5-7 mm | Aparición de bolsas periodontales profundas de 6-7 mm | Alguna pérdida dental por causa periodontal (< 4 piezas). |
| Estadio IV | Mayor severidad y complejidad del estadio III | Pérdida de inserción clínica >8mm | Profundidad de bolsas >8 mm | Mayor pérdida dentaria (>5 23 piezas), puede manifestar una disfunción masticatoria |

Grados de la periodontitis:

El primer grado, Grado A, se caracteriza por una progresión lenta donde la pérdida ósea no progresa en cinco años. La relación entre pérdida ósea/edad es $< 0,25$. Hay abundante presencia de placa y cálculo con poca pérdida ósea. El paciente no presenta factores de riesgo (no fuma ni tiene diabetes).

El Grado B presenta progresión moderada en la cual hay una pérdida ósea < 2 mm en cinco años. La relación de pérdida ósea/edad es de $0,25-1$. Hay acumulación de placa y cálculo que resulta en la pérdida ósea. Además hay presencia de factores de riesgo moderados (fumador <10 cigarros/día, hemoglobina glicosilada HbA1c).

Por último, el Grado C se describe como progresión rápida donde hay una pérdida ósea ≥ 2 mm en cinco años. La relación de pérdida ósea/edad es > 1 . Además hay presencia de factores de riesgo que aumentan la gravedad de la enfermedad (fumadores ≥ 10 cigarros/día y hemoglobina glicosilada HbA1c $\geq 7.0\%$ en diabéticos).

Tabla 2: Grados de la periodontitis; elaboración propia, basado en (39)

| GRADO | PROGRESIÓN | PÉRDIDA ÓSEA | RELACIÓN PÉRDIDA ÓSEA/EDAD | PLACA | FACTORES DE RIESGOS |
|-------|---------------------|---|---|---|--|
| A | Progresión lenta | Pérdida ósea no progresa en cinco años | La relación de pérdida ósea/edad es $< 0,25$ | Abundante placa y cálculo y poca pérdida ósea | El paciente no presenta factores de riesgo (no fuma ni tiene diabetes). |
| B | Progresión moderada | Hay una pérdida ósea < 2 mm en cinco años | La relación de pérdida ósea/edad es de $0,25-1$ | Acumulación de placa y cálculo con pérdida ósea | Presencia de factores de riesgo moderados (fumador <10 cigarros/día y hemoglobina glicosilada (HbA1c). |
| C | Progresión rápida | Pérdida ósea ≥ 2 mm en cinco años | Relación de pérdida ósea/edad es de >1 | | Hay presencia de factores de riesgo que agravan la enfermedad (fumador ≥ 10 cigarros/día y HbA1c $\geq 7.0\%$ en diabéticos). |

5.2.4. ETIOLOGÍA

Como ya descrito anteriormente, aunque las enfermedades periodontales presentan etiología multifactorial, se ha declarado como factor etiológico principal la presencia de una biopelícula subgingival. En los casos de periodontitis, los biofilms pueden presentar diferentes especies de bacterias, aunque *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* son considerados unos patógenos clave, los cuales pueden causar la disbiosis oral al alterar la homeostasis del huésped, manifestándose en enfermedad (40).

Sin embargo, como destacado por Pérez-Chaparro y cols. (41) en una reciente revisión sistemática, la enfermedad periodontal probablemente no sea causada por la presencia de específicas bacterias, sino por unos cambios en los niveles de población de las especies en el microbioma oral .

5.2.5. FACTORES DE RIESGO

La OMS ha descrito cinco factores de riesgo como los más asociados a esta enfermedad: el tabaquismo, el estrés, la diabetes mellitus, la microflora del surco gingival y las condiciones genéticas (42). Además de estos cinco factores, la OMS comenta como la mayoría de las enfermedades bucodentales comparten unos factores de riesgo modificables que son comunes a las cuatro principales enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes), como son el consumo de tabaco y alcohol, junto con dietas malsanas y ricas en azúcares libres (32).

5.2.5.1. HÁBITO DE FUMAR/CONSUMIR TABACO

El tabaco afecta la función y proliferación de las células periodontales, como fibroblastos periodontales y células de ligamentos periodontales, e induce la apoptosis. Como descrito por Chang y cols. (43) un estudio demostró que el hábito de fumar tabaco influye negativamente sobre la EP, como interfiere con la homeostasis redox, un equilibrio

que evita en nuestro organismo reacciones de oxidación no requeridas, alterando así los valores de antioxidantes.

El estudio presentado por Johnson e Hill (44), nos indica que los individuos que fuman tabaco son 3 veces más propensos a tener una forma de enfermedad periodontal grave que las personas no fumadoras; estas presentan un aumento considerable de la pérdida de hueso alveolar junto con una mayor prevalencia de pérdida de dientes y resultados pobres en los tratamientos periodontales (45).

5.2.5.2. ESTRÉS

Un metaanálisis de unos 300 artículos empíricos, como descrito por parte de Segerstrom y cols. han indicado que el estrés es un factor que está relacionado con el sistema inmunológico y diferentes cambios inmunológicos ocurren en respuesta a diferentes eventos estresantes, manteniendo una estricta relación (46). El estrés reduce las secreciones salivales y esto favorece la formación de la placa dental. Nazir presenta un estudio donde comenta que se ha observado una asociación positiva entre picos de estrés y marcadores de estrés salival (cortisol, endorfina beta y alfa amilasa), con pérdida dentaria y profundidad de la sonda de 5-8 mm (47).

5.2.5.3. DIABETES MELLITUS

Wu y cols. (48) en un estudio publicado en el 2020, destaca que hay una relación recíproca entre la diabetes y el desarrollo y progresión de la periodontitis.

La OMS subraya como es importante en nuestra sociedad reconocer que existe un vínculo causal entre el consumo elevado de azúcar y la diabetes, la obesidad y la caries dental (32). La literatura muestra consistentemente que la diabetes mellitus es uno de los factores de riesgo sistémico para las enfermedades periodontales que pueden jugar un papel importante en la iniciación y progresión de la enfermedad (49). En un reciente estudio de metaanálisis (50) se confirma que hay una asociación bidireccional entre EP y Diabetes tipo 2. Como reportado por Chapple y Genco (51), hay un taller propuesto conjuntamente de la EFP y AAP donde identificaron la relación dosis-respuesta entre la

gravedad de la enfermedad periodontal y las consecuencias adversas de la diabetes, donde el tratamiento periodontal en estos casos se ha encontrado tan beneficioso que es comparable como dar un medicamento antidiabético a los pacientes diabéticos.

Además, la literatura científica apoya consistentemente una relación entre la periodontitis y la resistencia a la insulina, como reportado en un estudio reciente publicado en 2022 por parte de Thouvenot y cols. (52).

5.2.5.4. MICROFLORA DEL SURCO GINGIVAL

Torres y cols. describen como el surco gingival se puede considerar como el nicho anaeróbico más completo que hay en el organismo humano, debido a los niveles de oxígeno muy bajos. En condiciones normales el surco es habitado por parte de una gran cantidad de bacterias, sobre todo bacterias Gram negativas, además de bacilos y cocos Gram positivos. Estos microorganismos, están presentes generalmente en constante cantidad, que es la que se conoce como microbiota del surco gingival, pero en la situación en la cual se superan estos niveles de población bacteriana, y especialmente cuando este surco ha sido invadido por bacterias patógenas o hay presencia de una ruptura del equilibrio defensa/carga bacteriana, se desencadena una patología gingival leve, la que puede evolucionar hacia el periodonto aumentado de severidad (53).

5.2.5.5. OTROS FACTORES

Como comentado anteriormente, hay otras enfermedades que son asociadas con la EP como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades metabólicas (obesidad, síndrome metabólico), cánceres, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (54-57). Mariotti y Hefti (58) describieron como, además de las endocrinopatías como la diabetes, hay otras enfermedades que se vinculan a la destrucción del periodonto, como son la inmunosupresión o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los trastornos hematológicos como la neutropenia.

5.2.5.6. EDAD Y HERENCIA

Rheu y cols. (59), de acuerdo con lo encontrado ampliamente en la literatura, sugieren que la edad se considera un factor de riesgo para la pérdida del hueso alveolar y del ligamento, además del aumento en el tiempo de exposición a factores de riesgo que participan en la destrucción tisular. Albandar y Rams (60) refieren que se ha hipotetizado la compleja interacción de los factores genéticos con los factores ambientales y demográficos para demostrar amplias variaciones entre las diferentes poblaciones raciales y étnicas.

5.2.6. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PACIENTES ADULTOS ANCIANOS

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar la relación entre la destrucción del tejido periodontal y la edad avanzada. Como descrito por Hajshengallis en 2010 (61), la hipótesis "acumulativa" indica que un aumento en la destrucción del tejido periodontal podría ser explicada por una exposición prolongada a los efectos de la periodontitis. Siempre el comenta que hay otra hipótesis de "susceptibilidad relacionada con la edad", donde se cree que cuanto más se avance con la edad también aumenta el riesgo de periodontitis por una desregulación del sistema inmunológico. El envejecimiento per se conduce a la pérdida fisiológica de la unión periodontal y del hueso alveolar, pero estos cambios tienen poca importancia clínica, a menos que no haya presencia de inflamación periodontal concomitante, lo que se ha observado en una parte significativa de la población de edad avanzada (62,63). Gaffen junto con Hajshengallis (64) precisan que esto es coherente con lo descrito en la etiología inflamatoria de la enfermedad periodontal, donde el daño a los tejidos es causado por reacciones inflamatorias excesivas a patógenos subgingivales gramnegativos anaerobios.

No obstante, tanto los ancianos como la sociedad en general continúan aceptando el deterioro del aparato masticatorio como un proceso que no se puede evitar en el envejecimiento, cuestión que influye negativamente en la calidad de vida de todos los días (65). El raspado subgingival ha demostrado ser un método eficaz para eliminar la infección subgingival y debe ser el procedimiento de elección frente a las intervenciones quirúrgicas

teniendo en cuenta la capacidad de resistencia física y psicológica del paciente anciano y sobre todo del paciente frágil (66).

5.2.7. TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA

Las modalidades terapéuticas tradicionales en el manejo de enfermedades periodontales implican principalmente limpieza dental, Raspado y alisado radicular (RAR) e higiene oral muy precisa y meticulosa, con el objetivo de reducir los niveles de la población de bacterias patógenas en las bolsas periodontales (67).

Como comentado por Kwon y colaboradores (68-70) en varios estudios, lograr una correcta atención en el hogar es un componente esencial en la prevención, tratamiento y mantenimiento o retención a largo plazo de la dentición, en la enfermedad periodontal.

La importancia de una adecuada atención en el domicilio debe reforzarse frecuentemente tanto durante las fases iniciales como en las fases posteriores de mantenimiento del tratamiento periodontal.

Después de lograr el cuidado adecuado en el hogar o el control del biofilm, se debe realizar una limpieza dental, o en algunos casos RAR en sitios con profundidades de sondaje periodontal de 5 mm o más. En estudios de ensayos clínicos aleatorios, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes (71-74), se notaron una mejoras significativas en tratamientos de RAR cuando los antibióticos se utilizaron sistémicamente como terapia complementaria, donde el beneficio más significativo se observó con amoxicilina y metronidazol (75).

Una vez finalizado el tratamiento periodontal, desde cuatro a seis semanas después de completar el RAR, se debe realizar una reevaluación del caso, actualizando los periodontogramas y determinando el grado de mejora obtenido.

5.3. CORRELACIÓN ENTRE FLAVONOIDES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Como mencionado anteriormente, los flavonoides son compuestos nutraceuticos con propiedades que podrían ayudar a aliviar los síntomas e incluso la progresión de la periodontitis (76); pudiendo estos ser útiles en odontología como profilaxis contra la

infección bacteriana y la formación de placa, o bien como terapias coadyuvantes para la obtención de la curación postoperatoria de tejidos dentales, así como favorecer la preservación y quizás la regeneración de los tejidos amenazados por la periodontitis (77).

Ramesh y cols. (78), comentan que en comparación con personas sanas o que han recibido terapia periodontal, los pacientes que tienen algún tipo de enfermedad periodontal presentan una capacidad antioxidante significativamente menor. El consumo de antioxidantes disminuye el estrés oxidativo obteniendo resultados positivos frente a la enfermedad periodontal (79); por este motivo Palaska y cols. (80) propusieron que la administración de flavonoides, juntos a varios productos dentales de higiene oral o a través de vehículos de entrega locales, podría jugar un papel importante en la terapia periodontal.

Por lo tanto, en la presente revisión, se resumen sistemáticamente los avances recientes en la investigación de flavonoides, centrándose en su posible aplicación en odontología y en el tratamiento de enfermedades periodontales.

6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS:

6.1. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad periodontal es una condición que se presenta como gingivitis caracterizada por sangrado, encías inflamadas y dolor, y si no se trata, progresa a periodontitis que implica la pérdida de la unión periodontal y el hueso de soporte (81). Durante el período 1990-2010, hubo un aumento del 57,3% en la prevalencia mundial de enfermedad periodontal (82) y se espera que la prevalencia mundial de la enfermedad periodontal aumente en los próximos años debido al crecimiento del número de ancianos en la población (83); además la enfermedad periodontal se asoció con un impacto negativo en la calidad de vida, con la periodontitis severa que tiene el impacto más significativo al comprometer aspectos relacionados con la función y la estética (22).

El estudio de los flavonoides y su posible aplicación en el sector de la odontología está despertando interés entre los investigadores ya que el número de publicaciones sobre

los mismos ha aumentado durante los últimos años donde se ha investigado mucho acerca de una posible relación entre la enfermedad periodontal y los efectos beneficiosos aportados por el empleo de polifenoles y flavonoides. En este estudio se quiere comparar y evaluar la eficacia de los flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal, en particular evaluando la reducción de los parámetros clínicos periodontales.

A pesar de que existen en la literatura revisiones sobre la aplicación de los flavonoides y su aplicación en odontología, se considera que existen algunas carencias en cuanto a revisiones sistemáticas sobre el uso de los flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal, sobretodo en los adultos ancianos, que se consideran como los individuos con más prevalencia de padecerlas; por lo tanto, se cree que es justificada la realización de una revisión sistemática de las publicaciones más importantes encontradas en PubMed, Scopus y WOS, publicadas hasta 17 febrero 2023 con el fin de revisar y extraer conclusiones si, en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal, el empleo y administración de flavonoides proporciona mejoras con una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico).

6.2. HIPÓTESIS:

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio es que el empleo de los flavonoides en comparación con una terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico) proporciona una mayor reducción en los parámetros clínicos periodontales en los pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal.

6.3. OBJETIVOS:

- 6.3.1 Objetivo general:

Evaluar el comportamiento y empleo de los flavonoides en la reducción de parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional (terapia periodontal no quirúrgica) en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal.

Para evaluar este objetivo general, se evaluarán de manera específica los siguientes objetivos.

- 6.3.2 Objetivos específicos:

1. Evaluar la reducción de profundidad clínica de sondaje (PCS).
2. Evaluar la reducción del nivel de inserción clínica (NIC).
3. Evaluar la presencia de sangrado al sondaje (SS).
4. Evaluar la presencia de recesiones gingivales.
5. Evaluar la presencia de movilidad dentaria.
6. Evaluar la existencia de compromiso de furca.
7. Evaluar la reducción del índice de placa.

7. MATERIALES Y MÉTODOS:

La revisión sistemática ha sido realizada siguiendo la guía PRISMA.

7.1. IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO

Se utilizaron las bases de datos Pubmed, Web Of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal y empleo de flavonoides , publicados hasta 17/02/2023.

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO, el formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

PICO → En los pacientes adultos con enfermedad periodontal, ¿el empleo de flavonoides obtiene una mayor reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional?

P → pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal.

I → empleo de flavonoides.

C → terapia convencional (terapia periodontal no quirúrgica).

O → Reducción de los parámetros clínicos periodontales.

- Profundidad clínica de sondaje (PCS).
- Nivel de inserción clínica (NIC).
- Sangrado al sondaje (SS).
- Recesión gingival.
- Movilidad dentaria.
- Compromiso de furca.
- Índice de placa.

7.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Al principio de nuestro estudio se establecieron algunos criterios de inclusión y exclusión.

7.2.1 Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos.
- Estudios con grupo control.
- Idioma: Español, Inglés.
- Límite de tiempo: Publicados hasta 17/02/2023.
- Tipos de muestra

- Pacientes adultos ancianos diagnosticados con enfermedad periodontal de cualquier tipología.
- Tipo de intervención
 - Pacientes a los cuales se ha diagnosticado una enfermedad periodontal a los que se administran o emplean flavonoides.
- Tipo de control
 - Terapia convencional, terapia periodontal no quirúrgica.
- Tipo de variables de resultado
 - Reducción de los parámetros clínicos periodontales
 - Profundidad clínica de sondaje (PCS).
 - Nivel de inserción clínica (NIC).
 - Sangrado al sondaje (SS).
 - Recesión gingival.
 - Movilidad dentaria.
 - Compromiso de furca.
 - Índice de placa.

7.2.2 Criterios de exclusión:

- Artículos editoriales, de opinión, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, proceedings, estudios in vitro, estudios en animales.
- Estudios que no aportan informaciones cuantitativas o datos objetivos medibles cuantificables sobre los parámetros periodontales: Profundidad clínica de sondaje (PCS), nivel de inserción clínica (NIC), sangrado al sondaje (SS), recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca, índice de placa.

7.3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS

Se realizó una búsqueda automatizada en las bases de datos Pubmed, WOS y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal y empleo de flavonoides , publicados hasta 17/02/2023, con las siguientes palabras claves: “flavon*”, “flavan*”, “biophenol*”, “polyphenol*”, “apigenin”, “luteolin”, “quercetin”, “kaempferol”, “phloretin”, “chalcones”, “chalconaringenin”, “cyanidin”, “anthocyanin*”, “delphinidin”, “hesperetin”, “naringenin”, “daidzein”, “isoflavone*”, “genistein”, “periodontal disease”, “periodontal inflammation”, “periodontitis”, “furcation”, “periodontal pockets”, “aged”, “old adults”.

Los operadores booleanos AND; OR; NOT se utilizaron como fue requerido para la estrategia de búsqueda. Los términos “MeSH” fueron empleados en la base de datos de Pubmed; mientras que en Scopus y WOS se utilizaron los descriptores de ciencias de salud.

La estrategia de búsqueda con la base de datos PubMed fue la siguiente:

```
((flavon*) OR (flavan*) OR (biophenol*) OR (polyphenol*) OR (apigenin) OR (luteolin) OR (quercetin) OR (kaempferol) OR (phloretin) OR (chalcones) OR (chalconaringenin) OR (cyanidin) OR (anthocyanin*) OR (delphinidin) OR (hesperetin) OR (naringenin) OR (daidzein) OR (isoflavone*) OR (genistein)) AND (("periodontal disease") OR (periodontal inflammation*) OR (periodontitis) OR (furcation) OR ("periodontal pockets")) AND ((aged) OR ("old adults"))
```

La estrategia de búsqueda con la base de datos Scopus fue la siguiente:

```
(ALL(flavon* OR flavan* OR biophenol* OR polyphenol* OR apigenin OR luteolin OR quercetin OR kaempferol OR phloretin OR chalcones OR chalconaringenin OR cyanidin OR anthocyanin* OR delphinidin OR hesperetin OR naringenin OR daidzein OR isoflavone* OR genistein) AND ALL("periodontal disease" OR "periodontal inflammation" OR periodontitis OR furcation OR "periodontal pockets")) AND ALL(aged OR "old adults"))
```

```
( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT" ) )
```

La estrategia de búsqueda con la base de datos Web of Science fue la siguiente:

(ALL=(flavon* OR flavan* OR biophenol* OR polyphenol* OR apigenin OR luteolin OR quercetin OR kaempferol OR phloretin OR chalcones OR chalconaringenin OR cyanidin OR anthocyanin* OR delphinidin OR hesperetin OR naringenin OR daidzein OR isoflavone* OR genistein)) AND ALL=("periodontal disease" OR "periodontal inflammation" OR periodontitis OR furcation OR "periodontal pockets") AND ALL=(aged OR "old adults")

Se ha aplicado el filtro de Web of Science Categories “Dentistry Oral Surgery Medicine”.

Finalizada esta fase se procedió con una revisión de las referencias utilizadas proporcionadas en cada uno de los estudios con el fin de estudio adicional que en la búsqueda inicial no se encontró.

Por último se llevó a cabo una búsqueda cruzada de algunos artículos que se consideraban importantes para una correcta realización de este estudio.

7.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Se realizó una selección divididas en 3 etapas donde en la primera etapa se revisaron los títulos y los años de publicación de los estudios con el intento de eliminar las publicaciones poco relevantes.

En la segunda etapa se revisaron los abstract/resúmenes de las publicaciones con el fin de eliminar los que no cumplieran con los criterios de inclusión por arriba mencionados.

En la última etapa se llevó a cabo una lectura completa de las publicaciones para confirmar la elegibilidad de los estudios eliminando los artículos duplicados encontrados en las bases de datos.

7.5. EXTRACCIÓN DE DATOS:

La información proviene de los estudios y se dispuso en tablas dividiéndolos en apartados por:

- Autoría
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Número de pacientes participantes
- Tiempo de seguimiento (meses)
- Tipo de terapia empleada (terapia convencional, uso de flavonoides)
- Variables del estudio
 - Profundidad clínica de sondaje (PCS) (en milímetros)
 - Nivel de inserción clínica (NIC) (en milímetros)
 - Sangrado al sondaje (SS) (%)
 - Recesión gingival (en milímetros)
 - Movilidad dentaria (número de dientes)
 - Compromiso de furca (si/no)
 - Índice de placa (índice O'Leary)

7.6. VALORACIÓN DE LA CALIDAD

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Se evaluó la calidad de los artículos utilizando la Guía CASPe, se aplicaron criterios para la evaluar la calidad metodológica del artículo en cuanto a su adecuada realización, estructura del título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones

Las referencias enumeradas en todos los artículos seleccionados después de leer el texto completo fueron revisadas manualmente y se compararon con los criterios de inclusión.

7.7. SÍNTESIS DE DATOS:

Se comparan las variables de resultados entre los diferentes estudios y se agrupan según el grupo que se evalúa. En función del tipo de variable a estudiar las muestras se dividieron en pacientes con enfermedad periodontal tratados con terapia periodontal no quirúrgica y pacientes con enfermedad periodontal tratados con flavonoides.

Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio.

8. RESULTADOS

8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART.

Se obtuvieron un total de 183 artículos del proceso de búsqueda inicial entre las bases de datos PubMed (n= 23), Scopus (n= 137) y Web of Science (n= 23).

De estos estudios, 12 fueron identificadas como publicaciones elegibles mediante el cribado de los títulos y de los resúmenes. Posteriormente fueron evaluados los artículos completos.

Resultaron un total de 6 artículos que cumplían con los criterios de inclusión y se incluyeron en la presente revisión sistemática (Fig. 4).

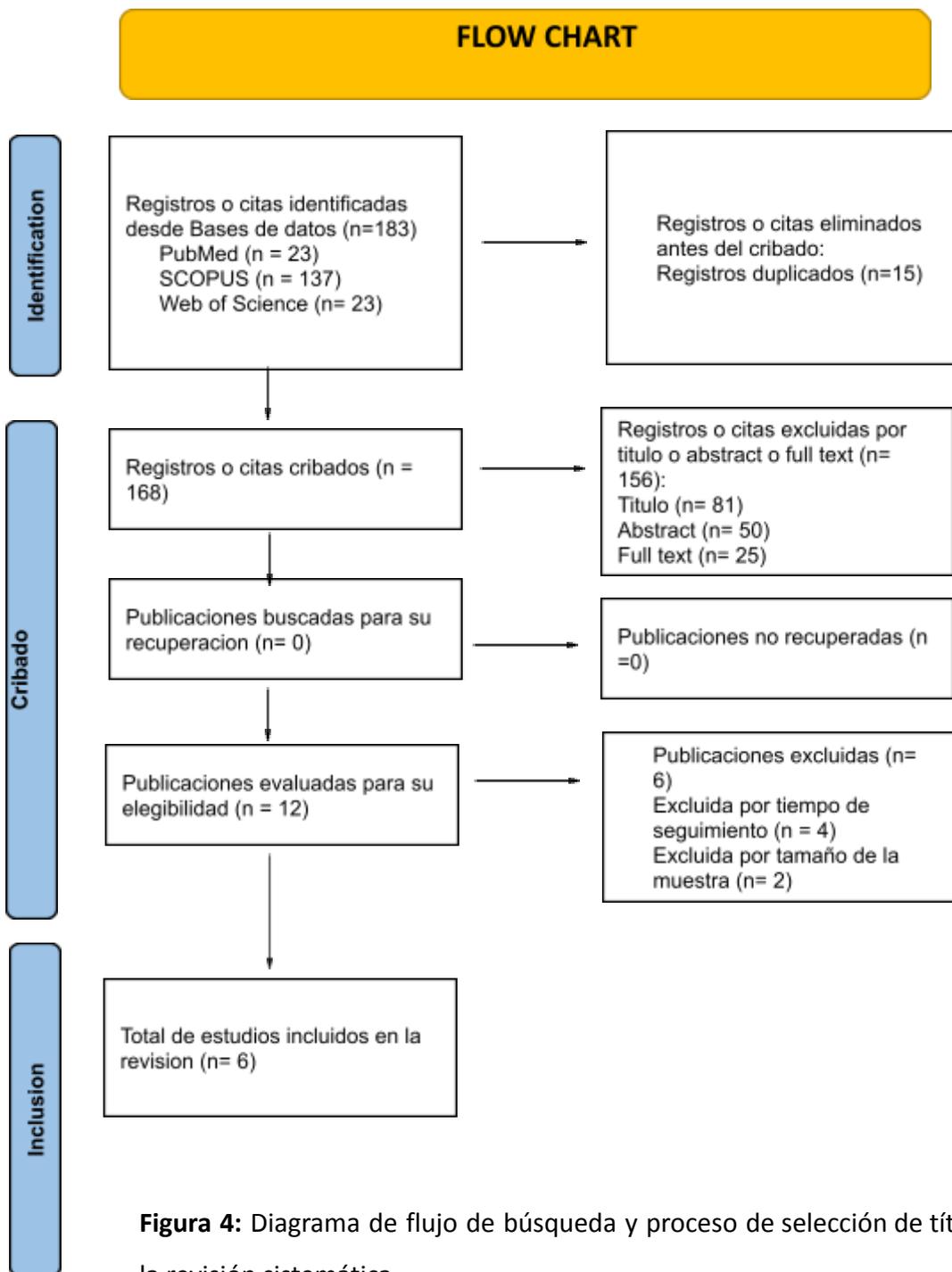


Figura 4: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 3: Artículos excluidos y su motivo de exclusión de la presente revisión sistemática.

| Autores | Publicación | Motivo de exclusión |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| Chapple IL, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, Carter K, Askey K, Dallal GE, De Spirt S, Sies H, Patel D, Matthews JB. (84) | J Clin Periodontol. 2012 | Tiempo de seguimiento |
| Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, Moradkhani S, Dastan D. (85) | J Ethnopharmacol. 2019 | Tiempo de seguimiento |
| Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. (86) | Int J Dent Hyg. 2016 | Tiempo de seguimiento |
| Yaghini J, Naghsh N, Sadeghi SM, Soltani S. (87) | The Open Dentistry Journal. 2019 | Tiempo de seguimiento |
| Chopra A, Thomas BS, Sivaraman K, Prasad HK, Kamath SU. (88) | Oral Health Prev Dent. 2016 | Tamaño de la muestra |
| Kushiya M, Shimazaki Y, Murakami M, Yamashita Y. (89) | J Periodontol. 2009 | Tamaño de la muestra |

8.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

De los seis artículos incluidos en la presente revisión, dos estudios empleaban flavonoides en gel el día de la cita para averiguar los parámetros en las citas de seguimiento, uno con aplicación de flavonoides en gel en cada citas de revisión: a los 7 días, 14 días, 1 mes y 3 meses, uno con aplicación de flavonoides en gel de manera domiciliaria, uno en el uso de enjuagues con flavonoides y uno con dietas ricas en flavonoides durante el periodo de estudio.

En la presente revisión se incluyeron un total de seis artículos donde se analizaron los parámetros clínicos al final del primer día de tratamiento y a los 3 meses, todos los estudios presentaban datos sobre la PCS, tres sobre NIC, tres sobre SS, uno en recesiones gingivales, uno en movilidad dentaria, ninguno en compromiso de furca y cuatro en índice de placa.

8.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO

Para los seis estudios fue evaluado el riesgo de sesgo utilizando la guía CASPe y en la totalidad de los artículos se encontró un bajo riesgo de sesgo.

Tabla 4: medición del riesgo de sesgo según la guía CASPe.

| Criterios | Verma y cols. (90) | Rattanasuwan y cols.(91) | Das y cols. (92) | Agarwal y Chaudhary. (93) | Sparrow y cols. (94) | Giammarinaro y cols. (95) |
|---|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? | Si | Si | Si | Si | No | Si |
| ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Se mantuvo el cegamiento | No sé | Si | Si | Si | No | Si |
| ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? | | | | | | |
| ¿Cuál es la precisión de este efecto? | Buena | Buena | Buena | Buena | Buena | Buena |
| ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| ¿Los beneficios justifican los riesgos y los costes? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |

8.4 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los artículos utilizados en el estudio fueron valorados por el año de publicación, el tipo de estudio, el tamaño de la muestra en número de pacientes, tiempo de seguimiento, tipo de terapia empleada y los parámetros clínicos periodontales como PCS, NIC, SS, recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca e índice de placa.

Los estudios fueron todos ensayos clínicos, con una muestra de un mínimo de 30 participantes a un máximo de 75; las edades de los pacientes varían según el estudio entre 18 y 74 años de edad.

Todos los estudios presentan resultados al día 0 y a los 3 meses desde el primer encuentro.

La PCS, NIC y recesión gingival se expresaron en milímetros (mm), el SS en porcentaje, el compromiso de furca en presencia o meno del mismo, la movilidad dentaria se describió en número de piezas mientras que el índice de placa se expresó en grado O'Leary (0-5); en el estudio publicado por Sparrow y cols. (94) las medidas del SS se expresaron como número de sitios y de la PCS como número de sitios con profundidad de bolsas ≥ 4 mm, mientras que en el estudio de Giammarinaro y cols. (95) se expresa el índice de placa en porcentaje.

Tabla 5: Resultados de año de publicación, tipo de estudio, tiempo de seguimiento y tipología de terapia empleada (CHX: Clorhexidina, MTC: *Matricaria chamomilla*.)

| Autores | Año de publicación | Tipo de estudio | Tamaño muestra | Seguimiento | Terapia empleada |
|---------------------------|--------------------|---|--|----------------------------------|---|
| Verma y cols. (90) | 2022 | Ensayo clínico aleatorizado | 30 pacientes entre los 25 y 65 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | El gel fue preparado y puesto en una jeringa de insulina para inyectar en las bolsas el día de la cita. Gel con <i>Acmella oleracea</i> 1% (Grupo 1). Gel con <i>Acacia catechu</i> 1% (Grupo 2). Grupo control. |
| Rattanasuwan y cols.(91) | 2014 | Ensayo clínico controlado con doble ciego | 48 pacientes entre los 34 y 74 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Aplicación de gel en las citas de control al día, 7 días, 14 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses. Green tea gel y RAR. Grupo de control placebo y RAR. |
| Das y cols. (92) | 2021 | Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego | 72 pacientes entre los 18 y 50 años con una edad media de 39,2±8,6 | Desde el día 0 hasta los 3 meses | El gel fue preparado y puesto en una jeringa de insulina para inyectar en las bolsas el día de la cita. Gel y RAR. Grupo control solo RAR. |
| Agarwal y Chaudhary. (93) | 2020 | Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego | 75 pacientes entre los 32 y 65 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Enjuagues a utilizar en casa cada día. CHX. MTC. Grupo control placebo. |
| Sparrow y cols. (94) | 2020 | Ensayo clínico | 43 pacientes con edad media de 58± 12 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Dieta rica en flavonoides desde el día de la cita. |
| Giammarinaro y cols. (95) | 2018 | Ensayo clínico aleatorizado | 40 pacientes entre los 18 y 70 años con una edad media de 35±10,2 | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Aplicación de gel cada día durante la higiene oral. Clorhexidina gel. Propolis gel. |

Tabla 6: Resultados de los parámetros clínicos periodontales.

| Autores | Profundidad clínica de sondaje (PCS) | Nivel de inserción clínica (NIC) | Sangrado al sondaje (SS) | Recesión gingival | Movilidad dentaria | Compromiso de furca | Índice de placa |
|---------------------------|--|---|---|--|--------------------|---------------------|---|
| Verma y cols. (90) | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 5,52 Grupo 2: 6,25 Grupo 3: 5,93</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 3,32 Grupo 2: 3,50 Grupo 3: 3,60</p> | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 7,2 Grupo 2: 8,25 Grupo 3: 7,95</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 5,29 Grupo 2: 5,50 Grupo 3: 5,64</p> | | | | | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 2,55 Grupo 2: 2,33 Grupo 3: 2,26</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 1,32 Grupo 2: 1,05 Grupo 3: 1,17</p> |
| Rattanasuwan y cols.(91) | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 5,84 ± 1,11 Control: 5,50 ± 0,91</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,19 ± 1,11 Control: 3,02 ± 1,05</p> | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 6,08 ± 1,68 Control: 5,78 ± 1,36</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,87 ± 1,60 Control: 3,74 ± 1,63</p> | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 87,92 ± 14,81 Control: 88,51 ± 16,22</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 7,93 ± 8,74 Control: 24,79 ± 24,11</p> | | | | |
| Das y cols. (92) | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 5,31 Control: 5,38</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,31 Control: 4,13</p> | | | | | | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 3,31 Control: 2,75</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 1,94 Control: 1,56</p> |
| Agarwal y Chaudhary. (93) | <p><u>Día 0:</u> CHX: 7,12±1,36 MTC: 7,16±1,40 Control: 7,32±1,41</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 3,76±0,44 MTC: 3,48±0,65</p> | <p><u>Día 0:</u> CHX: 8,44±1,96 MTC: 7,16±1,40 Control: 8,48±1,90</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 5,72±1,24 MTC: 5,36±1,11 Control: 6,32±1,11</p> | | <p><u>Día 0:</u> CHX: 1,32±0,69 MTC: 1,20±0,50 Control: 1,20±0,71</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 1,96±1,02 MTC: 1,88±0,83</p> | | | <p><u>Día 0:</u> CHX: 2,32±0,25 MTC: 2,35±0,23 Control: 2,31±0,22</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 0,48±0,39 MTC: 0,40±0,09 Control: 0,68±0,17</p> |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|-----------------------|------------------------|--|--|
| | Control: 4,84±0,80 | | | Control: 1,48±0,77 | | | |
| Sparrow y cols. (94) | <u>Día 0:</u> 92 ± 38 <u>3 meses:</u> 14 ± 13 | | <u>Día 0:</u> 71 ± 45 <u>3 meses:</u> 5 ± 7 | | <u>Día 0:</u> 4 ± 5 | | |
| Giammarinaro y cols. (95) | <u>Día 0:</u> CHX: 2,73±0,25 Propolis: 2,90±0,17 <u>3 meses:</u> CHX: 2,56±0,12 Propolis: 2,49±0,11 | | <u>Día 0:</u> CHX: 60±46% Propolis: 55±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01 Propolis: 0% | | | | <u>Día 0:</u> CHX: 60±46% Propolis: 50±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01% Propolis: 0% |

9. DISCUSIÓN

9.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En los últimos años los flavonoides han tenido un impacto significativo en la Odontología moderna, tanto que se han convertido en objeto de estudio para muchos autores.

La presente revisión aporta información basada en evidencia científica sobre los resultados obtenidos acerca del uso de los flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar si el empleo de los flavonoides en comparación con una terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico) proporciona una mayor reducción en los parámetros clínicos periodontales en los pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal. Otros objetivos de la presente revisión fueron la evaluación de PCS, NIC, SS, recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca e índice de placa.

9.2 PROFUNDIDAD CLÍNICA DE SONDAJE (PCS)

La mayoría de los autores concuerdan con resultados positivos en el uso de compuestos flavonoides para la enfermedad periodontal, describiendo resultados significativos a distancia de 3 meses en los grupos que tomaban flavonoides.

En el estudio de Verma y cols. (90) se aprecian cambios en los valores de profundidad de sondaje en todos los grupos analizados, como encontrado también en el estudio de Rattanasuwan y cols. (91); de la misma manera es lo que reportaron también Das y cols. (92) y Agarwal y Chaudhary (93) solo que los valores de los grupos con flavonoides eran más exitosos con parámetros mucho más reducidos.

Sparrow y cols. (94) averiguaron como a los 3 meses había una reducción significativa de las profundidades de bolsas después de una dieta equilibrada rica en flavonoides.

Por otro lado, Giammarinaro y cols. (95) no presentaron diferencias significativas entre los grupos analizados, sólo una ligera preferencia del gel con Própolis sin ser ésta estadísticamente significativa.

Los resultados destacados en la presente revisión sistemática son de acuerdo con la literatura, en el estudio de Dodington y cols. (96), hubo una asociación entre menor número de sitios con PCS < 4 mm y el consumo de al menos cinco porciones de frutas y verduras al día, sugiriendo la relación positiva entre el uso de flavonoides y la salud periodontal; en línea con esto fueron los resultados encontrados por parte de Hirasawa y cols. (97) los cuales reportan una reducción significativa de la profundidad clínica sondaje de bolsas periodontales a las 8 semanas en el grupo en tratamiento mecánico de RAR junto con la colocación de tiras de catequina cada semana durante 7 semanas en el grupo de control con placebo, aunque este artículo se basa en una muestra limitada de 3 sujetos en cada grupo.

Por otro lado, a soportar los resultados encontrados por Giammarinaro y cols. (95), los cuales no presentaron diferencias significativas entre los grupos analizados, Hattarki y

cols. (98) reportaron una reducción no significativa de la profundidad de sondaje entre el grupo en tratamiento adyuvante de catequinas y el grupo placebo a las 5 semanas; resultados similares se encontraron en un estudio publicado por Paknejad y cols. (99) cuando compararon los efectos de la clorhexidina 0,2% y matrica en pacientes con periodontitis crónica en bolsas de 3-6 mm, lo que demuestra que la clorhexidina fue más efectiva para reducir la profundidad de la bolsa que la matrica, mientras que la matrica fue más eficaz en la reducción de sangrado gingival.

9.3 NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA (NIC)

Rattanasuwan y cols. (91) presentan resultados positivos en todos los grupos mientras que había una diferencia significativa en los grupos con flavonoides encontrados en los estudios Verma y cols. (90) e Agarwal y Chaudhary (93).

En la literatura se encuentran resultados similares como propuesto por Singhal y cols. (100) en un estudio donde comenta una reducción significativa en la PCS y ganancia en NIC con el uso de la goma A. arabica como coadyuvante al RAR en el tratamiento de la periodontitis crónica, y por parte de Hrishi y cols. que destacaron que el uso de dentífrico a base de té verde mostró mejoras estadísticamente significativas en niveles de NIC en las comparaciones intragrupos e intergrupos a las 4 semanas de tratamiento (86).

9.4 SANGRADO AL SONDAJE (SS)

El sangrado al sondaje, como comentado por Rattanasuwan y cols. (91), ha mostrado diferencias significativas en los valores de todos los grupos a los 3 meses, con una mayor eficacia en el grupo con administración de gel con flavonoides, de acuerdo con los resultados de Sparrow y cols. (94) y Giammarinaro y cols. (95).

El porcentaje de sitios con sangrado al sondaje encontrados por Rattanasuwan y cols. (91) se redujo de 87,92 % al principio de tratamiento al 7,93 % en el tercer mes consiguiendo una reducción del 80 % en el grupo de ensayo y del 88,51 % al principio de

tratamiento a 24,79 % en el tercer mes con una reducción del 64 % en el grupo de control, resultados apoyados por estudios anteriores que comentan la reducción de los sitios con sangrado al sondaje (101, 102).

9.5 RECESIÓN GINGIVAL

Solo el estudio de Agarwal y Chaudhary (93) comenta mediciones de recesiones gingivales, con una reducción de los valores poco significativa entre *Matricaria chamomilla* (MTC) y clorhexidina (CHX).

9.6 MOVILIDAD DENTARIA

El estudio Sparrow y cols. (94) aporta datos sólo en la fase pre RAR y luego no confiere datos estadísticos significativos.

9.7 COMPROMISO DE FURCA

Ninguno de los estudios aportaba informaciones acerca de compromiso de furca en alguna pieza dentaria.

9.8 ÍNDICE DE PLACA.

En los estudios de Verma y cols. (90), Das y cols. (92) y Agarwal y Chaudhary (93) los autores encontraron una reducción significativa de los valores del índice de placa a los 3 meses del comienzo del tratamiento en todos los grupos; por lo contrario Giammarinaro y cols. (95) no destacó diferencias de valores entre grupos.

En la literatura el efecto positivo sobre el índice de placa y la reducción del sangrado se pueden atribuir a estos compuestos ricos en flavonoides (87). Los resultados del presente estudio están en línea con los resultados reportados por Sargolzai y cols.

(103), que examinaron los efectos del té verde de *áloe vera* y los enjuagues bucales de clorhexidina en los índices de inflamación gingival, donde ambos enjuagues bucales disminuyeron significativamente el índice de placa. La mejora del índice de placa y los índices de sangrado después del uso de enjuague bucal a base de té verde es consistente con informes anteriores de Hamilton y cols. en 2001 (104) y Pistorius y cols. en 2003 (105).

9.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Durante la realización de la revisión, se observaron limitaciones en la literatura existente acerca del tema tratado. Se evidencia la necesidad de llevar a cabo investigaciones acerca del empleo de flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal en adultos ancianos.

En la presente investigación, se identificaron limitaciones en los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros periodontales.

Un motivo de posible limitación del estudio es la muestra relativamente reducida de artículos y el tipo de terapia empleada, como no todos los artículos administraban flavonoides de la misma manera.

Por este motivo se cree oportuno evaluar y confirmar con ulteriores investigaciones la reducción de parámetros clínicos periodontales con empleo de flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

10. CONCLUSIONES

10.1 CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

Se evidenció una reducción de profundidad clínica de sondaje con el uso de flavonoides para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Se evidenció una reducción del nivel de inserción clínica con el uso de flavonoides para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Se evidenció una reducción de sangrado al sondaje con el uso de flavonoides para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Se evidenció una reducción en las recesiones gingivales con el uso de flavonoides para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

No se pudo evidenciar una reducción de movilidad dentaria por la presencia de datos insuficientes en los estudios analizados.

No se pudo evidenciar una reducción de existencia de compromiso de furca por la falta de datos en los estudios analizados.

Se evidenció una reducción del índice de placa con el uso de flavonoides para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

10.2 CONCLUSION GENERAL

El empleo de flavonoides proporciona una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bertelli A, Biagi M, Corsini M, Bains G, Cappellucci G, Miraldi E. Polyphenols: From Theory to Practice. *Foods*. 2021;10(11):2595.
2. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr*. 2018; 5:87.
3. Li Y, Chemat F. Food, Cosmetics and Drugs. In *Plant Based "Green Chemistry 2.0": Moving from Evolutionary to Revolutionary*; Springer: Singapore. 2019; 197–235.
4. Dini I, Seccia S, Senatore A, Coppola D, Morelli E. Development and Validation of an Analytical Method for Total Polyphenols Quantification in Extra Virgin Olive Oils. *Food Anal. Methods*. 2020; (13) 457–464.
5. Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects, *Curr. Opin. Food Sci*. 2016; (8): 33-42
6. Cerda B, Tomas-Barberan FA, Espin JC. Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: identification of biomarkers and individual variability. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(2):227–35.
7. Gross G, Jacobs DM, Peters S, Possemiers S, van Duynhoven J, Vaughan EE, y cols. In vitro bioconversion of polyphenols from black tea and red wine/grape juice by human intestinal microbiota displays strong interindividual variability. *J Agric Food Chem*. 2010;58(18):10236–46
8. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1415-1422
9. Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)*. 2010;2010:bap024.

10. Cavalcante GM, da Silva Cabral A.E, Silva CC. Leishmanicidal Activity of Flavonoids Natural and Synthetic: A Minireview. *Mintage J Phar. Med Sci.* 2018; (7)25–34
11. Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids--food sources and health benefits. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014;65(2):79-85.
12. Zhao L, Yuan X, Wang J, y cols. A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. *Bioorg Med Chem.* 2019;27(5):677-685
13. Zhao K, Yuan Y, Lin B, y cols. LW-215, a newly synthesized flavonoid, exhibits potent anti-angiogenic activity in vitro and in vivo. *Gene.* 2018; 642:533-541.
14. Camero CM, Germanò MP, Rapisarda A, D'Angelo V, Amira S, Benchikh F, Braca, A, De Leo M. Anti-angiogenic activity of iridoids from *Galium tunetanum*. *Rev Bras de Farmacogn.* 2018; (28) 374–377.
15. Patel K, Kumar V, Rahman M, Verma A, Patel DK. New insights into the medicinal importance, physiological functions and bioanalytical aspects of an important bioactive compound of foods 'Hyperin': Health benefits of the past, the present, the future, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences.* 2018; (7) 1:31-42
16. Mazidi M, Katsiki N, Banach M. A higher flavonoid intake is associated with less likelihood of nonalcoholic fatty liver disease: Results from a multiethnic study. *J Nutr Biochem.* 2019; 65:66–71.
17. Aguiar LM, Geraldi MV, Cazarin CBB, Junior MRM. Functional Food Consumption and Its Physiological Effects. In *Bioactive Compounds*; Campos, M.R.S., Ed.; Woodhead Publishing: Sawston, UK. 2019; 205–225.
18. Havsteen B. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther.* 2002; 96, 67–202
19. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016; 5: e47.
20. Andrés-Lacueva CA, Medina-Remon A, Llorach R, Urpi-Sarda M, Khan N, Chiva-Blanch G, y cols. Phenolic compounds: chemistry and occurrence in fruits and vegetables. In: de la Rosa LA, Álvarez-Parrilla E, González-Aguilar GA, editors. *Fruit and Vegetable*

Phytochemicals: Chemistry, Nutritional Value and Stability. Ames, IA: Blackwell Publishing. 2009; 53–88.

21. Zanoaga O, Braicu C, Jurj A, Rusu A, Buiga R, Berindan-Neagoe I. Progress in Research on the Role of Flavonoids in Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4291.
22. Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodont Res.* 2017.
23. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000.* 2013; 62:203–217
24. Patini R, Staderini E, Lajolo C, y cols. Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(18):5775-5788.
25. Lang, NP, Bartold, PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(Suppl 20): S9– S16
26. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito, GA, Shapira L, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S74–S84.
27. Benjamin RM. Oral health: The silent epidemic. *Public Health Rep.* 2010; 125:158-9
28. Matesanz-Pérez P, Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Enfermedades gingivales: una revisión de la literatura. *Avanc. en Perio.* [Internet]. 2008. [citado 2023 Feb 15] ; 20 (1): 11-25.
29. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, y cols. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20: S162-S170.

30. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017; 44, S94–S105.
31. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045-1053.
32. World Health Organization. Salud bucodental [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
33. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17038
34. Schätzle M, Loe H, Bürgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis [published correction appears in *J Clin Periodontol.* 2004 Sep;31(9):813]. *J Clin Periodontol.* 2003;30(10):887-901.
35. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32-38.
36. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, y cols. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20: S1-S8.
37. Graetz C, Mann L, Krois J, y cols. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2019;46(9):908-917.
38. Valenzuela PC, Gastelum DAG, González EV, González JCC, Galván GZ, Calderón AGG. Main Diagnostic Criteria of the New Classification of Conditions and Periodontal Diseases. *International J Odontostomat.* 2021; 15(1): 175-180.
39. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S159-S172
40. Martínez M, Postolache TT, García-Bueno B, y cols. The Role of the Oral Microbiota Related to Periodontal Diseases in Anxiety, Mood and Trauma- and Stress-Related Disorders. *Front Psychiatry.* 2022; 12:814177

41. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, y cols. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res.* 2014;93(9):846-858.
42. Fonseca Vázquez Maidelys, Ortiz Sánchez Yurisel, Martínez Sánchez Nilber, Téllez Velázquez Yanger Luis, Rosales Ortiz Arianna. Factores de riesgos asociados a la aparición de enfermedad periodontal. *Multimed [Internet].* 2021. [citado 2023 Feb 15]; 25(3): e2253.
43. Chang CH, Han ML, Teng NC, y cols. Cigarette Smoking Aggravates the Activity of Periodontal Disease by Disrupting Redox Homeostasis- An Observational Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):11055
44. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 2004;75(2):196-209.
45. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease-scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *Eur Heart J Suppl.* 2010; 12 Suppl B: B3-12
46. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004;130(4):601-630.
47. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2):72-80
48. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, y cols. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):204
49. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J.* 2014;217(8):433-437.
50. Stöhr J, Barbaresco J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2021;11(1):13686.
51. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl): S106-S112.

52. Thouvenot K, Turpin T, Taïlé J, Clément K, Meilhac O, Gonthier MP. Links between Insulin Resistance and Periodontal Bacteria: Insights on Molecular Players and Therapeutic Potential of Polyphenols. *Biomolecules*. 2022;12(3):378.
53. Torres DME, Guevara GKR, Lerna LS. Bacterias anaerobias presentes en surco gingival de pacientes con prótesis parcial fija. *Nova*. 2008; 6(9):14-19.
54. Lopez-de-Andrés A, Vazquez-Vazquez L, Martinez-Huedo MA, y cols. Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:3435-3445.
55. Bascones Martínez A, Bascones Ilundain J, Bascones-Ilundain C. Medicina periodontal (III). Enfermedad cardiovascular y Síndrome Metabólico. *Avances en Periodoncia*. 2017;29(3): 109-119.
56. Roa I, del Sol M. Obesidad, glándulas salivales y patología oral. *Colomb Med*. 2018; 49(4):280-287.
57. Peña Lage M, Manresa Reyes L, Rodríguez Legrá E. Enfermedad periodontal y síndrome metabólico. *CCM*. 2014; 18(2):324-326
58. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health*. 2015;15(Suppl 1): 6
59. Rheu GB, Ji S, Ryu JJ, y cols. Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in Korean adults. *J Adv Prosthodont*. 2011;3(1):25-32.
60. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002; 29:7-10.
61. Hajishengallis G. Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Mol Oral Microbiol*. 2010; 25(1):25–37
62. Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):475S-483S
63. Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist*. 2009;29(4):149-155
64. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008;87(9):817-828.

65. Berenguer GM. La salud bucodental en la tercera edad. Rev. MEDISAN. 1999; 3(4):53-6.
66. Holm-Pedersen P, Muller F. Enfermedades periodontales y su tratamiento en los pacientes ancianos. Quintessence int. 2011; 24(6): 275-283
67. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2002;29 Suppl 3:92-162.
68. Kwon T, Levin L. Cause-related therapy: a review and suggested guidelines. Quintessence Int. 2014;45(7):585-591.
69. Kwon T, Salem DM, Levin L. Nonsurgical periodontal therapy based on the principles of cause-related therapy: rationale and case series. Quintessence Int. 2019;50(5):370-376.
70. Kwon T, Kim DM, Levin L. Successful nonsurgical management of post-orthodontic gingival enlargement with intensive cause-related periodontal therapy. N Y State Dent J. 2015;81(2):21-23.
71. Liaw A, Miller C, Nimmo A. Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial. Aust Dent J. 2019;64(2):145-152.
72. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, y cols. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. J Clin Periodontol. 2017;44(8):822-832.
73. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Periodontol. 2018;45(1):56-67.
74. Nibali L, Koidou VP, Hamborg T, Donos N. Empirical or microbiologically guided systemic antimicrobials as adjuncts to non-surgical periodontal therapy? A systematic review. J Clin Periodontol. 2019;46(10):999-1012.

75. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:257-281.
76. Chen YY, Chen JC, Lin YC, y cols. Endogenous molecules induced by a pathogen-associated molecular pattern (PAMP) elicit innate immunity in shrimp. *PLoS One.* 2014;9(12): e115232.
77. Sankari SL, Babu NA, Rani V, Priyadharsini C, Masthan KM. Flavonoids - Clinical effects and applications in dentistry: A review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1): S26-S29.
78. Ramesh A, Varghese SS, Doraiswamy JN, Malaiappan S. Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2016;5(1):92-96.
79. Reyes JVM, Chacón RP, Ruisánchez YEG. Estrés oxidativo en las enfermedades bucales. *Revista Cubana de Estomatología.* 2016; 53 (4): 256-267
80. Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2013;720(1-3):77-83.
81. World Health Organization. *Oral Health.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
82. Jin L., Lamster I., Greenspan J., Pitts N., Scully C., Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Diseases.* 2016;22(7):609–619. doi: 10.1111/odi.12428.
83. Tonetti M. S., Bottenberg P., Conrads G., et al. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing—consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries be. *Journal of Clinical Periodontology.* 2017;44(18):S135–s144.
84. Chapple IL, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, Carter K, Askey K, Dallal GE, De Spirt S, Sies H, Patel D, Matthews JB. Adjunctive daily supplementation with encapsulated fruit, vegetable and berry juice powder concentrates and clinical periodontal outcomes: a double-blind RCT. *J Clin Periodontol.* 2012;39(1):62-72.

85. Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, Moradkhani S, Dastan D. Clinical, in vitro and phytochemical, studies of *Scrophularia striata* mouthwash on chronic periodontitis disease. *J Ethnopharmacol.* 2019;239:111872.
86. Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients - A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg.* 2016. (3):178-83.
87. Yaghini J, Naghsh N, Sadeghi SM, Soltani S. Gingival Inflammatory Indices and Dental Stain Index after Using Aloe Vera-Green Tea Mouthwash, Matrica Mouthwash, or 0.2% Chlorhexidine Mouthwash Compared with Placebo in Patients with Gingival Inflammation. *The Open Dentistry Journal.* 2019.
88. Chopra A, Thomas BS, Sivaraman K, Prasad HK, Kamath SU. Green Tea Intake as an Adjunct to Mechanical Periodontal Therapy for the Management of Mild to Moderate Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2016;14(4):293-303.
89. Kushiya M, Shimazaki Y, Murakami M, Yamashita Y. Relationship between intake of green tea and periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):372-7.
90. Verma K, Dhruvakumar D, Pande M. A clinical and microbiological study to assess the efficacy of *Acmella oleracea* and *Acacia catechu* herbs as local drug delivery in treatment of chronic generalized periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol.* 2022;26(3):254-261
91. Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Sangalungkarn V, Komoltri C. Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Odontology.* 2016;104(1):89-97.
92. Das M, Das AC, Panda S, Greco Lucchina A, Mohanty R, Manfredi B, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, Mortellaro C, Satpathy A, Del Fabbro M. Clinical efficacy of grape seed extract as an adjuvant to scaling and root planing in treatment of periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2 Suppl. 1):89-96.

93. Agarwal A, Chaudhary B. Clinical and microbiological effects of 1% Matricaria chamomilla mouth rinse on chronic periodontitis: A double-blind randomized placebo controlled trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2020;24(4):354-361.
94. Sparrow TV, Dodington DW, Yumol JL, Fritz PC, Ward WE. Higher intakes of flavonoids are associated with lower salivary IL-1 β and maintenance of periodontal health 3-4 years after scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):461-469.
95. Giammarinaro E, Marconcini S, Genovesi A, Poli G, Lorenzi C, Covani U. Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol.* 2018;67(5):183-188.
96. Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE. Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *J Nutr.* 2015;145(11):2512-9.
97. Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: a clinical pilot study. *J Periodontal Res.* 2002;37(6):433-8.
98. Hattarki SA, Pushpa SP, Bhat K. Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planing in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(2):204-9.
99. Paknejad M, Jafarzadeh T, Shamloo A. Comparison of the efficacy of matrica and %0.2 chlorhexidine mouthwashes on 3-6 mm pockets in patients with chronic periodontitis. *J Islamic Dental Assoc Iran* 2006; 18(3): 92-7. [JIDA].
100. Singhal R, Agarwal V, Rastogi P, Khanna R, Tripathi S. Efficacy of Acacia arabica gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Saudi Dent J.* 2018;30(1):53-62.
101. Chambrone LA, Chambrone L. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol.* 2006;33(10):759-64.

102. McGuire MK. Prognosis versus actual outcome: a long-term survey of 100 treated periodontal patients under maintenance care. *J Periodontol.* 1991;62(1):51-8.
103. Sargolzai N, Rajabi O, Arab H, Esmalee H, Ehteshamfar A. Comparative evaluation of green tea-aloeVera mouthwash and chlorhexidine 0.2% on gingival indices (A randomized clinical trial). *J Dental Mater Techniq* 2016; 5(1): 31-5
104. Hamilton-Miller JM. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *J Med Microbiol* 2001; 50(4): 299-302.
105. Pistorius A, Willershausen B, Steinmeier E-M, Kreislert M. Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation. *J Periodontol* 2003; 74(5): 616-22.

12. ANEXOS

Prisma 2020 Checklist

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|----------------------|--------|--|---------------------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review. | Portada |
| ABSTRACT | | | |
| Abstract | 2 | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist. | 3 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge. | 22 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses. | 22 |
| METHODS | | | |
| Eligibility criteria | 5 | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses. | 23 |
| Information sources | 6 | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted. | 25 |
| Search strategy | 7 | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used. | 26 |
| Selection process | 8 | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 27 |

| | | | |
|-------------------------------|-----|--|----|
| Data collection process | 9 | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 27 |
| Data items | 10a | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect. | |
| | 10b | List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information. | 27 |
| Study risk of bias assessment | 11 | Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 27 |
| Effect measures | 12 | Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results. | 28 |
| Synthesis methods | 13a | Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)). | 28 |
| | 13b | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions. | 28 |
| | 13c | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses. | 28 |
| | 13d | Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used. | 28 |
| | 13e | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression). | |
| | 13f | Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results. | |
| Reporting bias assessment | 14 | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases). | 28 |

| | | | |
|-------------------------------|-----|--|----|
| Certainty assessment | 15 | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome. | |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 16a | Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram. | 28 |
| | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded. | 28 |
| Study characteristics | 17 | Cite each included study and present its characteristics. | 30 |
| Risk of bias in studies | 18 | Present assessments of risk of bias for each included study. | 31 |
| Results of individual studies | 19 | For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots. | |
| Results of syntheses | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies. | |
| | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | 33 |
| | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results. | |
| | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results. | |
| Reporting biases | 21 | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed. | |
| Certainty of evidence | 22 | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed. | |
| DISCUSSION | | | |
| Discussion | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. | 36 |

| | | | |
|--|-----|--|-------|
| | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review. | 40 |
| | 23c | Discuss any limitations of the review processes used. | 40 |
| | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research. | 36-40 |
| OTHER INFORMATION | | | |
| Registration and protocol | 24a | Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered. | |
| | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared. | |
| | 24c | Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol. | |
| Support | 25 | Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review. | |
| Competing interests | 26 | Declare any competing interests of review authors. | |
| Availability of data, code and other materials | 27 | Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review. | |

Flavonoides en el control de la enfermedad periodontal en adultos ancianos: revisión sistemática

Título corto: Flavonoides en el control de la enfermedad periodontal en adultos ancianos

Autores:

Andrea Moro¹, Daniel Lopez Malo², Beatriz Prieto Moure².

¹ Estudiante del 5to año de odontología en la Universidad Europea de Valencia, Paseo de la Alameda 7, 46010, Valencia, España.

² Profesor de Odontología, Universidad Europea de Valencia, Paseo de la Alameda 7, 46010, Valencia, España.

Correspondencia:

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com

RESUMEN:

Introducción: Los flavonoides son metabolitos secundarios que presentan una variedad de funciones biológicas tanto que se propone su posible aplicación en odontología. Una enfermedad periodontal es una infección inflamatoria crónica que induce a la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes, con pérdida progresiva de la unión del tejido conectivo y reabsorción ósea. Las terapias tradicionales en manejo de enfermedades periodontales implican principalmente limpieza dental, raspado y alisado radicular e higiene oral, con el objetivo de reducir los niveles de bacterias patógenas en las bolsas periodontales. El objetivo de la presente revisión sistemática es averiguar si en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal, la administración de flavonoides proporciona mejoras con una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico).

Materiales y métodos: Se utilizaron las bases de datos Pubmed, Web Of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal y empleo de flavonoides.

Resultados: De 168 artículos analizados sólo 6 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y evaluaron el empleo de flavonoides en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal. Los parámetros clínicos a los 3 meses desde el principio del tratamiento enseñan una reducción estadísticamente significativa de profundidad clínica de sondaje, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje, recesiones gingivales y del índice de placa. No se pudo evidenciar una reducción en la movilidad dentaria y en compromiso de furca.

Conclusión: El empleo de flavonoides proporciona una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal. Se evidenció una reducción de PCS, del NIC, de SS, de recesiones gingivales y del índice de placa pero no se pudo evidenciar una reducción en la movilidad dentaria y en compromiso de furca.

INTRODUCCIÓN:

Los polifenoles son compuestos orgánicos sintetizados abundantemente en la naturaleza que recientemente han generado el interés de los investigadores acerca de sus usos en fármacos, cosméticos, suplementos y alimentos funcionales (1). Se clasifican como flavonoides y no flavonoides (2), los primeros presentan una gran variedad de funciones biológicas y han sido ampliamente utilizados como agentes anticancerígenos, antitumorales, antiangiogénicos, antioxidantes, antimaláricos, neuroprotectores, antimicrobianos y antivirales (3-6). La enfermedad periodontal es caracterizada por infección inflamatoria crónica que induce a la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes y se presenta con pérdida progresiva de la unión del tejido conectivo y reabsorción ósea (7); empieza con gingivitis, una inflamación localizada reversible de las encías que es inducida por bacterias en la placa dental, esta biopelícula microbiana se forma en los dientes y las encías (8). Sin embargo, si esta condición persiste, la gingivitis se hace crónica, pudiendo progresar a periodontitis, que es irreversible (9). Las modalidades terapéuticas tradicionales en el manejo de enfermedades periodontales implican principalmente limpieza dental, Raspado y alisado radicular (RAR) e higiene oral muy precisa y meticulosa, con el objetivo de reducir los niveles de la población de bacterias patógenas en las bolsas periodontales (10). Palaska y cols. (11) propusieron que la administración de flavonoides, juntos a varios productos dentales de higiene oral o a través de vehículos de entrega locales, podría jugar un papel importante en la terapia periodontal. El objetivo de la presente revisión sistemática es averiguar si en pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal, la administración de flavonoides proporciona mejoras con una reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional (tratamiento periodontal no quirúrgico).

MATERIAL Y MÉTODO:

La revisión sistemática ha sido realizada siguiendo la guía Prisma.

Pregunta PICO:

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO, el formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

PICO → En los pacientes adultos con enfermedad periodontal, ¿el empleo de flavonoides obtiene una mayor reducción de los parámetros clínicos periodontales con respecto a la terapia convencional?

P → pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal.

I → empleo de flavonoides.

C → terapia convencional (terapia periodontal no quirúrgica).

O → Reducción de los parámetros clínicos periodontales: profundidad clínica de sondaje (PCS), nivel de inserción clínica (NIC), sangrado al sondaje (SS), recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca, índice de placa.

Criterios de elegibilidad:

Tipo de estudio: Ensayos clínicos, estudios con grupo control, estudios en español o inglés, publicados hasta 17/02/2023

Tipo de muestra: Pacientes adultos ancianos diagnosticados con enfermedad periodontal de cualquier tipología.

Tipo de intervención: Pacientes a los cuales se ha diagnosticado una enfermedad periodontal a los que se administran o emplean flavonoides.

Tipo de control: Terapia convencional, terapia periodontal no quirúrgica.

Tipo de variables de resultado: Reducción de los parámetros clínicos periodontales, profundidad clínica de sondaje (PCS), nivel de inserción clínica (NIC), sangrado al sondaje (SS), recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca, índice de placa.

Los criterios de exclusión fueron: artículos editoriales, de opinión, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, proceedings, estudios in vitro, estudios en animales, estudios que no aportan informaciones cuantitativas o datos objetivos medibles cuantificables sobre los parámetros periodontales: profundidad clínica de sondaje (PCS), nivel de inserción clínica (NIC), sangrado al sondaje (SS), recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca, índice de placa.

Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos:

Se realizó una búsqueda automatizada en las bases de datos Pubmed, WOS y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes adultos ancianos con enfermedad periodontal y empleo de flavonoides , publicados hasta 17/02/2023, con las siguientes palabras claves: “flavon*”, “flavan*”, “biophenol*”, “polyphenol*”, “apigenin”, “luteolin”, “quercetin”, “kaempferol”, “phloretin”, “chalcones”, “chalconaringenin”, “cyanidin”, “anthocyanin*”, “delphinidin”, “hesperetin”, “naringenin”, “daidzein”, “isoflavone*”, “genistein”, “periodontal disease”, “periodontal inflammation”, “periodontitis”, “furcation”, “periodontal pockets”, “aged”, “old adults”. Los operadores booleanos AND; OR; NOT se utilizaron como fue requerido para la estrategia de búsqueda. Los términos “MESH” fueron empleados en la base de datos de Pubmed; mientras que en Scopus y WOS se utilizaron los descriptores de ciencias de salud. Finalizada esta fase se procedió con una revisión de las referencias utilizadas proporcionadas en cada uno de los estudios con el fin de estudio adicional que en la búsqueda inicial no se encontró. Por último se llevó a cabo una búsqueda cruzada de algunos artículos que se consideraban importantes para una correcta realización de este estudio.

Proceso de selección de los estudios:

Se realizó una selección divididas en 3 etapas llevada a cabo por medio de 3 revisores (AM, DLM, BPM) donde en la primera etapa se revisaron los títulos y los años de publicación de los estudios con el intento de eliminar las publicaciones poco relevantes. En la segunda etapa se revisaron los abstract/resúmenes de las publicaciones con el fin de eliminar los que no cumplieran con los criterios de inclusión por arriba mencionados.

En la última etapa se llevó a cabo una lectura completa de las publicaciones para confirmar la elegibilidad de los estudios eliminando los artículos duplicados encontrados en las bases de datos.

Extracción de datos:

La información proviene de los estudios y se dispuso en tablas dividiéndolos en apartados por: autores, año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes participantes, tiempo de seguimiento (meses), tipo de terapia empleada (terapia convencional, uso de flavonoides), variables del estudio como profundidad clínica de sondaje (PCS) (en milímetros), nivel de inserción clínica (NIC) (en milímetros), sangrado al sondaje (SS) (%), recesión gingival (en milímetros), movilidad dentaria (número de dientes), compromiso de furca (si/no), índice de placa (índice O'Leary).

Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Se evaluó la calidad de los artículos utilizando la Guía CASPE, se aplicaron criterios para evaluar la calidad metodológica del artículo en cuanto a su adecuada realización, estructura del título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Las referencias enumeradas en todos los artículos seleccionados después de leer el texto completo fueron revisadas manualmente y se compararon con los criterios de inclusión.

Síntesis de datos:

Se comparan las variables de resultados entre los diferentes estudios y se agrupan según el grupo que se evalúa. En función del tipo de variable a estudiar las muestras se dividieron en pacientes con enfermedad periodontal tratados con terapia periodontal no quirúrgica y pacientes con enfermedad periodontal tratados con flavonoides. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio.

RESULTADOS:

Selección de estudios. flow chart.

Se obtuvieron un total de 183 artículos del proceso de búsqueda inicial entre las bases de datos PubMed (n= 23), Scopus (n= 137) y Web of Science (n= 23). De estos estudios, 12 fueron identificadas como publicaciones elegibles mediante el cribado de los títulos y de los resúmenes. Posteriormente fueron evaluados los artículos completos. Resultaron un total de 6 artículos que cumplían con los criterios de inclusión y se incluyeron en la presente revisión sistemática.

Análisis de las características de los estudios revisados:

De los seis artículos incluidos en la presente revisión, dos estudios empleaban flavonoides en gel el día de la cita para averiguar los parámetros en las citas de seguimiento, uno con aplicación de flavonoides en gel en cada citas de revisión: a los 7 días, 14 días, 1 mes y 3 meses, uno con aplicación de flavonoides en gel de manera domiciliaria, uno en el uso de enjuagues con flavonoides y uno con dietas ricas en flavonoides durante el periodo de estudio. En la presente revisión se incluyeron un total de seis artículos donde se analizaron los parámetros clínicos al final del primer día de tratamiento y a los 3 meses, todos los estudios presentaban datos sobre la PCS, tres sobre NIC, tres sobre SS, uno en recesiones gingivales, uno en movilidad dentaria, ninguno en compromiso de furca y cuatro en índice de placa.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo:

Para los seis estudios fue evaluado el riesgo de sesgo utilizando la guía CASPe y en la totalidad de los artículos se encontró un bajo riesgo de sesgo.

Síntesis de resultados:

Los artículos utilizados en el estudio fueron valorados por el año de publicación, el tipo de estudio, el tamaño de la muestra en número de pacientes, tiempo de seguimiento, tipo de terapia empleada y los parámetros clínicos periodontales como PCS, NIC, SS, recesión gingival, movilidad dentaria, compromiso de furca e índice de placa. Los estudios fueron

todos ensayos clínicos, con una muestra de un mínimo de 30 participantes a un máximo de 75; las edades de los pacientes varían según el estudio entre 18 y 74 años de edad. Todos los estudios presentan resultados al día 0 y a los 3 meses desde el primer encuentro. La PCS, NIC y recesión gingival se expresaron en milímetros (mm), el SS en porcentaje, el compromiso de furca en presencia o meno del mismo, la movilidad dentaria se describió en número de piezas mientras que el índice de placa se expresó en grado O'Leary (0-5); en el estudio publicado por Sparrow y cols (94) las medidas del SS se expresaron como número de sitios y de la PCS como número de sitios con profundidad de bolsas ≥ 4 mm, mientras que en el estudio de Giammarinaro y cols (95) se expresa el índice de placa en porcentaje.

Tabla 1: Resultados del año de publicación, tipo de estudio, tiempo de seguimiento y tipología de terapia empleada (CHX: Clorhexidina, MTC: *Matricaria chamomilla*.)

| Autores | Año de publicación | Tipo de estudio | Tamaño muestra | Seguimiento | Terapia empleada |
|---------------------------|--------------------|---|--|----------------------------------|---|
| Verma y cols. (12) | 2022 | Ensayo clínico aleatorizado | 30 pacientes entre los 25 y 65 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | El gel fue preparado y puesto en una jeringa de insulina para inyectar en las bolsas el día de la cita. Gel con <i>Acmella oleracea</i> 1% (Grupo 1). Gel con <i>Acacia catechu</i> 1% (Grupo 2). Grupo control. |
| Rattanasuwan y cols.(13) | 2014 | Ensayo clínico controlado con doble ciego | 48 pacientes entre los 34 y 74 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Aplicación de gel en las citas de control al día, 7 días, 14 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses. Green tea gel y RAR. Grupo de control placebo y RAR. |
| Das y cols. (14) | 2021 | Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego | 72 pacientes entre los 18 y 50 años con una edad media de 39,2±8,6 | Desde el día 0 hasta los 3 meses | El gel fue preparado y puesto en una jeringa de insulina para inyectar en las bolsas el día de la cita. Gel y RAR. Grupo control solo RAR. |
| Agarwal y Chaudhary. (15) | 2020 | Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego | 75 pacientes entre los 32 y 65 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Enjuagues a utilizar en casa cada día. CHX. MTC. Grupo control placebo. |
| Sparrow y cols. (16) | 2020 | Ensayo clínico | 43 pacientes con edad media de 58± 12 años | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Dieta rica en flavonoides desde el día de la cita. |
| Giammarinaro y cols. (17) | 2018 | Ensayo clínico aleatorizado | 40 pacientes entre los 18 y 70 años con una edad media de 35±10,2 | Desde el día 0 hasta los 3 meses | Aplicación de gel cada día durante la higiene oral. Clorhexidina gel. Propolis gel. |

Tabla 2: Resultados de los parámetros clínicos periodontales.

| Autores | Profundidad clínica de sondaje (PCS) | Nivel de inserción clínica (NIC) | Sangrado al sondaje (SS) | Recesión gingival | Movilidad dentaria | Compromiso de furca | Índice de placa |
|---------------------------|--|---|---|--|--------------------|---------------------|---|
| Verma y cols. (12) | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 5,52 Grupo 2: 6,25 Grupo 3: 5,93</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 3,32 Grupo 2: 3,50 Grupo 3: 3,60</p> | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 7,2 Grupo 2: 8,25 Grupo 3: 7,95</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 5,29 Grupo 2: 5,50 Grupo 3: 5,64</p> | | | | | <p><u>Día 0:</u> Grupo 1: 2,55 Grupo 2: 2,33 Grupo 3: 2,26</p> <p><u>3 meses:</u> Grupo 1: 1,32 Grupo 2: 1,05 Grupo 3: 1,17</p> |
| Rattanasuwan y cols.(13) | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 5,84 ± 1,11 Control: 5,50 ± 0,91</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,19 ± 1,11 Control: 3,02 ± 1,05</p> | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 6,08 ± 1,68 Control: 5,78 ± 1,36</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,87 ± 1,60 Control: 3,74 ± 1,63</p> | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 87,92 ± 14,81 Control: 88,51 ± 16,22</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 7,93 ± 8,74 Control: 24,79 ± 24,11</p> | | | | |
| Das y cols. (14) | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 5,31 Control: 5,38</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 3,31 Control: 4,13</p> | | | | | | <p><u>Día 0:</u> Intervención: 3,31 Control: 2,75</p> <p><u>3 meses:</u> Intervención: 1,94 Control: 1,56</p> |
| Agarwal y Chaudhary. (15) | <p><u>Día 0:</u> CHX: 7,12±1,36 MTC: 7,16±1,40 Control: 7,32±1,41</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 3,76±0,44 MTC: 3,48±0,65</p> | <p><u>Día 0:</u> CHX: 8,44±1,96 MTC: 7,16±1,40 Control: 8,48±1,90</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 5,72±1,24 MTC: 5,36±1,11 Control: 6,32±1,11</p> | | <p><u>Día 0:</u> CHX: 1,32±0,69 MTC: 1,20±0,50 Control: 1,20±0,71</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 1,96±1,02 MTC: 1,88±0,83</p> | | | <p><u>Día 0:</u> CHX: 2,32±0,25 MTC: 2,35±0,23 Control: 2,31±0,22</p> <p><u>3 meses:</u> CHX: 0,48±0,39 MTC: 0,40±0,09 Control: 0,68±0,17</p> |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|-----------------------|------------------------|--|--|
| | Control: 4,84±0,80 | | | Control: 1,48±0,77 | | | |
| Sparrow y cols. (16) | <u>Día 0:</u> 92 ± 38 <u>3 meses:</u> 14 ± 13 | | <u>Día 0:</u> 71 ± 45 <u>3 meses:</u> 5 ± 7 | | <u>Día 0:</u> 4 ± 5 | | |
| Giammarinaro y cols. (17) | <u>Día 0:</u> CHX: 2,73±0,25 Propolis: 2,90±0,17 <u>3 meses:</u> CHX: 2,56±0,12 Propolis: 2,49±0,11 | | <u>Día 0:</u> CHX: 60±46% Propolis: 55±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01 Propolis: 0% | | | | <u>Día 0:</u> CHX: 60±46% Propolis: 50±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01% Propolis: 0% |

DISCUSIÓN:

Profundidad clínica de sondaje (PCS):

La mayoría de los autores concuerdan con resultados positivos en el uso de compuestos flavonoides para la enfermedad periodontal, describiendo resultados significativos a distancia de 3 meses en los grupos que tomaban flavonoides. En el estudio de Verma y cols (12) se aprecian cambios en los valores de profundidad de sondaje en todos los grupos analizados, como encontrado también en el estudio de Rattanasuwan y cols (13); de la misma manera es lo que reportaron también Das y cols (14) y Agarwal y Chaudhary (15) solo que los valores de los grupos con flavonoides eran más exitosos con parámetros mucho más reducidos. Sparrow y cols (16) averiguaron como a los 3 meses había una reducción significativa de las profundidades de bolsas después de una dieta equilibrada rica en flavonoides. Por otro lado, Giammarinaro y cols (17) no presentaron diferencias significativas entre los grupos analizados, sólo una ligera preferencia del gel con Própolis sin ser ésta estadísticamente significativa.

Nivel inserción clínica (NIC):

Rattanasuwan y cols (13) presentan resultados positivos en todos los grupos mientras que había una diferencia significativa en los grupos con flavonoides encontrados en los estudios Verma y cols (12) e Agarwal y Chaudhary (15). En la literatura se encuentran resultados similares como propuesto por Singhal y cols. (18) en un estudio donde comenta una reducción significativa en la PCS y ganancia en NIC con el uso de la goma A. arábica como coadyuvante al RAR, y por parte de Hrishy y cols que destacaron que el uso de dentífrico a base de té verde mostró mejoras estadísticamente significativas en niveles de NIC. (19).

Sangrado al sondaje (SS):

El sangrado al sondaje, como comentado por Rattanasuwan y cols (13), ha mostrado diferencias significativas en los valores de todos los grupos a los 3 meses, con una mayor eficacia en el grupo con administración de gel con flavonoides, de acuerdo con los resultados de Sparrow y cols (16) y Giammarinaro y cols (17). El porcentaje de sitios con sangrado al sondaje encontrados por Rattanasuwan y cols (13) se redujo de 87,92 % al principio de tratamiento al 7,93 % en el tercer mes consiguiendo una reducción del 80 % en el grupo de ensayo y del 88,51 % al principio de tratamiento a 24,79 % en el tercer mes con una reducción del 64 % en el grupo de control, resultados apoyados por estudios anteriores que comentan la reducción de los sitios con sangrado al sondaje (20, 21).

Recesión gingival:

Solo el estudio de Agarwal y Chaudhary (15) comenta mediciones de recesiones gingivales, con una reducción de los valores poco significativa entre *Matricaria chamomilla* (MTC) y clorhexidina (CHX).

Movilidad dentaria:

El estudio Sparrow y cols (16) aporta datos sólo en la fase pre RAR y luego no confiere datos estadísticos significativos.

Compromiso de furca:

Ninguno de los estudios aportaba informaciones acerca de compromiso de furca en alguna pieza dentaria.

Índice de placa:

En los estudios de Verma y cols (12), Das y cols (14) y Agarwal y Chaudhary (15) los autores encontraron una reducción significativa de los valores del índice de placa a los 3 meses del comienzo del tratamiento en todos los grupos; por lo contrario Giammarinaro y cols (95) no destacó diferencias de valores entre grupos. Durante la realización de la revisión, se observaron limitaciones en la literatura existente acerca del tema tratado. Se evidencia la necesidad de llevar a cabo investigaciones acerca del empleo de flavonoides en el tratamiento de la enfermedad periodontal en adultos ancianos. En la presente investigación, se identificaron limitaciones en los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros periodontales. Un motivo de posible limitación del estudio es la muestra relativamente reducida de artículos y el tipo de terapia empleada, como no todos los artículos administraban flavonoides de la misma manera.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Li Y, Chemat F. Food, Cosmetics and Drugs. In Plant Based “Green Chemistry 2.0”: Moving from Evolutionary to Revolutionary; Springer: Singapore. 2019; 197–235.
2. Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database (Oxford). 2010;2010:bap024.
3. Zhao L, Yuan X, Wang J, y cols. A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. Bioorg Med Chem. 2019;27(5):677-685
4. Zhao K, Yuan Y, Lin B, y cols. LW-215, a newly synthesized flavonoid, exhibits potent anti-angiogenic activity in vitro and in vivo. Gene. 2018; 642:533-541.

5. Camero CM, Germanò MP, Rapisarda A, D'Angelo V, Amira S, Benchikh F, Braca, A, De Leo M. Anti-angiogenic activity of iridoids from *Galium tunetanum*. *Rev Bras de Farmacogn*. 2018; (28) 374–377.
6. Patel K, Kumar V, Rahman M, Verma A, Patel DK. New insights into the medicinal importance, physiological functions and bioanalytical aspects of an important bioactive compound of foods 'Hyperin': Health benefits of the past, the present, the future, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2018; (7) 1:31-42
7. Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodont Res*. 2017.
8. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17038
9. Schätzle M, Loe H, Bürgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30(10):887-901.
10. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:92-162.
11. Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):77-83.
12. Verma K, Dhruvakumar D, Pande M. A clinical and microbiological study to assess the efficacy of *Acmella oleracea* and *Acacia catechu* herbs as local drug delivery in treatment of chronic generalized periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(3):254-261..
13. Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Sangalungkarn V, Komoltri C. Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Odontology*. 2016;104(1):89-97.
14. Das M, Das AC, Panda S, Greco Lucchina A, Mohanty R, Manfredi B, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, Mortellaro C, Satpathy A, Del Fabbro M. Clinical efficacy of grape seed extract as an adjuvant to scaling and root planing in treatment of periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(2 Suppl. 1):89-96.

15. Agarwal A, Chaudhary B. Clinical and microbiological effects of 1% Matricaria chamomilla mouth rinse on chronic periodontitis: A double-blind randomized placebo controlled trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2020;24(4):354-361.
16. Sparrow TV, Dodington DW, Yumol JL, Fritz PC, Ward WE. Higher intakes of flavonoids are associated with lower salivary IL-1 β and maintenance of periodontal health 3-4 years after scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):461-469.
17. Giammarinaro E, Marconcini S, Genovesi A, Poli G, Lorenzi C, Covani U. Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol.* 2018;67(5):183-188.
18. Singhal R, Agarwal V, Rastogi P, Khanna R, Tripathi S. Efficacy of Acacia arabica gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Saudi Dent J.* 2018;30(1):53-62.
19. Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients - A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg.* 2016;14(3):178-83.
20. Chambrone LA, Chambrone L. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol.* 2006;33(10):759-64.
21. McGuire MK. Prognosis versus actual outcome: a long-term survey of 100 treated periodontal patients under maintenance care. *J Periodontol.* 1991;62(1):51-8.

Flavonoids in the control of periodontal disease in elderly adults: systematic review

Running title: Flavonoids in the control of periodontal disease in elderly adults

Authors:

Andrea Moro¹, Daniel Lopez Malo², Beatriz Prieto Moure².

¹ *5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.*

² *Professor Faculty of Health Science, European University of Valencia, Paseo de la Alameda 7, 46010, Valencia, Spain.*

Corresponding and reprints author:

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com

ABSTRACT:

Introduction: Flavonoids are secondary metabolites that have a variety of biological functions and can be used as anticancer agents, antitumor, antiangiogenic, antioxidant, antimalarial, neuroprotective, antimicrobial, antiviral. Periodontal disease is a chronic inflammatory infection that induces the destruction of the supporting tissues of the teeth and occurs with progressive loss of connective tissue binding and bone resorption. Traditional therapeutic modalities in the management of periodontal diseases involve mainly dental cleaning, SRP (scaling and root planing) and oral hygiene, aiming to reduce the levels of pathogenic bacteria population in periodontal pockets. The aim of the present systematic review is to find out if in elderly patients with periodontal disease, the administration of flavonoids provides improvements with a reduction of periodontal clinical parameters with respect to conventional therapy (non-surgical periodontal treatment).

Materials and methods: The Pubmed, Web Of Science and Scopus databases were used to search for indexed articles on elderly adult patients with periodontal disease and the use of flavonoids.

Results: Of 168 articles analyzed, only 6 studies met the inclusion criteria and evaluated the use of flavonoids in elderly adult patients with periodontal disease. Clinical parameters at 3 months from the beginning of treatment present a statistically significant reduction of PCS, CIN, SS, gingival recessions and plaque index. There was no evidence of a reduction in dental mobility and furca involvement.

Conclusion: The use of flavonoids provides a reduction of periodontal clinical parameters with respect to conventional therapy in elderly patients with periodontal disease. A reduction in PCS, CIN, SS, gingival recessions and plaque index was evident but no reduction in dental mobility and furcation involvement could be evidenced.

INTRODUCTION:

Polyphenols are organic compounds synthesized abundantly in nature that have recently generated interest from researchers about their uses in drugs, cosmetics, supplements and functional foods (1). They are classified as flavonoids and not flavonoids (2), the former have a wide variety of biological functions and have been widely used as anticancer agents, antitumor, antiangiogenic, antioxidant, antimalarial, neuroprotectors, antimicrobial and antiviral (3-6). Periodontal disease is characterized by chronic inflammatory infection that induces destruction of the supporting tissues of the teeth and presents with progressive loss of connective tissue binding and bone resorption (7); it begins with gingivitis, a localized reversible inflammation of the gums that is induced by bacteria in the dental plaque, this microbial biofilm forms in the teeth and gums (8). However, if this condition persists, gingivitis becomes chronic, and may progress to periodontitis, which is irreversible (9).

Traditional therapeutic modalities in the management of periodontal diseases involve mainly dental cleaning, root scraping and straightening (RAR) and very precise and meticulous oral hygiene, with the aim of reducing the levels of pathogenic bacteria in the periodontal pockets (10). Palaska et al. (11) They proposed that the administration of flavonoids, together with various dental oral hygiene products or through local delivery vehicles, could play an important role in periodontal therapy. The objective of the present systematic review is to find out if in elderly patients with periodontal disease, the administration of flavonoids provides improvements with a reduction of periodontal clinical parameters with respect to conventional therapy (non-surgical periodontal treatment).

MATERIALS AND METHODS:

The systematic review was carried out following the Prisma guide.

Focus question:

This study question was established according to the PICO structured question, the question format was established as follows:

PICO → In adult patients with periodontal disease, does the use of flavonoids result in a greater reduction of periodontal clinical parameters compared to conventional therapy?

P → elderly adult patients with periodontal disease.

I → use of flavonoids.

C → conventional therapy (non-surgical periodontal therapy).

O → Reduction of periodontal clinical parameters: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival recession, dental mobility, furca involvement, plaque index.

Eligibility criteria:

Type of study: Clinical trials, control group studies, studies in Spanish or English, published until 17/02/2023. Type of sample: Elderly adult patients diagnosed with periodontal disease of any type. Type of intervention: Patients who have been diagnosed with

periodontal disease who are given or employed flavonoids. Type of control: Conventional therapy, non-surgical periodontal therapy.

Outcomes: Reduction of periodontal clinical parameters: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival recession, dental mobility, furca involvement, plaque index. The exclusion criteria were: editorial articles, opinion, bibliographic reviews, systematic reviews, meta-analysis, proceedings, in vitro studies, animal studies, studies that do not provide quantitative information or measurable quantifiable data on periodontal parameters

Information sources and data search:

An automated search was performed in the databases Pubmed, WOS and Scopus to perform a search for indexed articles on elderly patients with periodontal disease and flavonoid use, published until 17/02/2023, with the following keywords: "flavon*", "flavan*", "biophenol*", "polyphenol*", "apigenin", "luteolin", "quercetin", "kaempferol", "phloretin", "chalcones", "chalconaringenin", "cyanidin", "anthocyanin*", "delphinidin", "hesperetin", "naringenin", "daidzein", "isoflavone*", "genistein", "periodontal disease", "periodontal inflammation", "periodontitis", "furcation", "periodontal pockets", "aged", "old adults". Boolean operators AND; OR; NOT were used as required for the search strategy. The terms "MeSH" were used in the Pubmed database; while health sciences descriptors were used in Scopus and WOS. After this phase, we proceeded with a review of the references provided in each of the studies for the purpose of additional study that was not found in the initial search. Finally, a cross-search was carried out for some articles that were considered important for the proper conduct of this study.

Search strategy:

A selection divided into 3 stages was carried out by means of 3 reviewers (AM, DLM, BPM) where in the first stage the titles and the years of publication of the studies were reviewed with the attempt to eliminate the irrelevant publications. In the second phase, the abstracts/summaries of publications were revised to remove those that do not meet the above inclusion criteria. In the last stage, a complete reading of the publications was

carried out to confirm the eligibility of the studies by eliminating duplicate articles found in the databases.

Extraction data:

The information comes from the studies and was prepared in tables dividing them into sections by: authors, year of publication, type of study, number of patients participating, follow-up time (months), type of therapy used (conventional therapy, use of flavonoids), study variables as probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival recession, dental mobility, furca involvement, plaque index.

Quality and risk of bias assessment:

The evaluation of the risk of bias was evaluated in order to analyze the methodological quality of the articles included. The quality of the articles was evaluated using the CASPE Guide, criteria were applied to evaluate the methodological quality of the article in terms of its proper execution, title structure, summary, introduction, methods, results, discussion and conclusions. The references listed in all selected articles after reading the full text were manually checked and compared with the inclusion criteria.

Data synthesis:

The outcome variables are compared between the different studies and grouped according to the group being evaluated. Depending on the type of variable to be studied, the samples were divided into patients with periodontal disease treated with non-surgical periodontal therapy and patients with periodontal disease treated with flavonoids.

This was done for all the analyzed outcome variables and for each of the study groups.

RESULTS:

Study selection:

A total of 183 articles were obtained from the initial search process between PubMed (n= 23), Scopus (n= 137) and Web of Science (n= 23). Of these studies, 12 were identified as eligible publications by screening the titles and summaries. The full articles were then evaluated. A total of 6 articles that met the inclusion criteria were included in this systematic review.

Study characteristics:

Of the six articles included in the present review, two studies used gel flavonoids on the day of appointment to find out the parameters in follow-up appointments, one with application of gel flavonoids at each review appointment: at 7 days, 14 days, 1 month and 3 months, one with application of flavonoids in gel at home, one in the use of flavonoid rinses and one with diets rich in flavonoids during the study period. The present review included a total of six articles that analyzed clinical parameters at the end of the first day of treatment and at 3 months, all studies presented data on PCS, three on CIN, three on SS, one on gingival recessions, one in dental mobility, none in furca compromise and four in plaque index.

Risk of bias:

For the six studies, the risk of bias was evaluated using the CASPe guide and a low risk of bias was found in all the articles.

Synthesis of results:

The articles used in the study were evaluated by the year of publication, the type of study, the sample size in number of patients, follow-up time, type of therapy used and periodontal clinical parameters such as PCS, CIN, SS, gingival recession, dental mobility, furca involvement and plaque index. The studies were all clinical trials, with a sample of a minimum of 30 participants to a maximum of 75; the ages of patients vary by study between 18 and 74 years of age. All studies show results on day 0 and at 3 months from the first meeting. The PCS, NIC and gingival recession were expressed in millimeters (mm), the SS in percentage, the commitment of furca in presence or less of it, the tooth mobility was described in number of parts while the plaque index was expressed in grade O'Leary (0-5); in the study published by Sparrow et al (94) the SS measures were expressed as the number of sites and the PCS as the number of sites with bags depth 4 mm, while in the study of Giammarinaro et al (95) the plate index is expressed in percentage.

Table 1: Results about authors, year of publication, study type, population, follow up, type of therapy. (CHX: Clorhexidina, MTC: *Matricaria chamomilla*.)

| Autors | Publicatio n year | Study type | Patients | Follow up | Therapy type |
|-------------------|----------------------|--|--|-------------------------|--|
| Verma et al. (12) | 2022 | Randomized controlled clinical trial | 30 patients between 25 and 65 years old | Baseline to 3 months | The gel was prepared and put into an insulin syringe to inject into the bags on the day of the appointment. Gel with <i>Acmella oleracea</i> 1% (Group 1). Gel with <i>Acacia catechu</i> 1% (Group 2). Control group. |

| | | | | | |
|-----------------------------|------|--|---|----------------------|--|
| Rattanasuwan et al.(13) | 2014 | Double-blind, placebo-controlled clinical trial | 48 patients between 34 and 74 years old | Baseline to 3 months | Gel application at check appointments a day, 7 days, 14 days, 1 month, 3 months, 6 months. Green tea gel and SRP. Placebo and SRP control group. |
| Das et al. (14) | 2021 | Randomized, parallel design, double blinded, clinical trial | 72 patients between 18 and 50 with mean age of 39,2±8,6 | Baseline to 3 months | The gel was prepared and put into an insulin syringe to inject into the bags on the day of the appointment. Gel and SRP. Control group only SRP. |
| Agarwal and Chaudhary. (15) | 2020 | Randomized, double-blind, three arms longitudinal, placebo-controlled clinical trial | 75 patients between 32 and 65 years old | Baseline to 3 months | Rinses to use at home every day. CHX. MTC. Placebo control group. |
| Sparrow et al. (16) | 2020 | Clinical study | 43 patients with mean age of 58± 12 | Baseline to 3 months | Diet rich in flavonoids since the day of the appointment. |
| Giammarinaro et al. (17) | 2018 | Clinical study | 40 patients between 18 and 70 with mean age 35±10,2 | Baseline to 3 months | Gel application every day during oral hygiene. Chlorhexidine gel. Propolis gel. |

Table 2: Results of clinical periodontal parameters.

| Autors | Probing depth (PD) | Clinical attachment level (CAL) | Bleeding on probing (BOP) | Gingival recession | Tooth mobility | Furcation | Plaque index |
|-------------------|--|---|---------------------------|--------------------|----------------|-----------|--|
| Verma et al. (12) | <u>Baseline:</u> Group 1: 5,52 Group 2: 6,25 Group 3: 5,93 <u>3 months:</u> Group 1: 3,32 Group 2: 3,50 Group 3: 3,60 | <u>Baseline:</u> Group 1: 7,2 Group 2: 8,25 Group 3: 7,95 <u>3 months:</u> Group 1: 5,29 Group 2: 5,50 Group 3: 5,64 | | | | | <u>Baseline:</u> Group 1: 2,55 Group 2: 2,33 Group 3: 2,26 <u>3 months:</u> Group 1: 1,32 Group 2: 1,05 Group 3: 1,17 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|---------------------------|--|--|
| | | | | | | | |
| Rattanasuwan et al. (13) | <u>Baseline:</u> Test: 5,84 ± 1,11 Control: 5,50 ± 0,91 <u>3 months:</u> Test: 3,19 ± 1,11 Control: 3,02 ± 1,05 | <u>Baseline:</u> Test: 6,08 ± 1,68 Control: 5,78 ± 1,36 <u>3 months:</u> Test: 3,87 ± 1,60 Control: 3,74 ± 1,63 | <u>Baseline:</u> Test: 87,92 ± 14,81 Control: 88,51 ± 16,22 <u>3 months:</u> Test: 7,93 ± 8,74 Control: 24,79 ± 24,11 | | | | |
| Das et al. (14) | <u>Baseline:</u> Test: 5,31 Control: 5,38 <u>3 months:</u> Test: 3,31 Control: 4,13 | | | | | | <u>Baseline:</u> Test: 3,31 Control: 2,75 <u>3 months:</u> Test: 1,94 Control: 1,56 |
| Agarwal and Chaudhary. (15) | <u>Baseline:</u> CHX: 7,12±1,36 MTC: 7,16±1,40 Control: 7,32±1,41 <u>3 months:</u> CHX: 3,76±0,44 MTC: 3,48±0,65 Control: 4,84±0,80 | <u>Baseline:</u> CHX: 8,44±1,96 MTC: 7,16±1,40 Control: 8,48±1,90 <u>3 months:</u> CHX: 5,72±1,24 MTC: 5,36±1,11 Control: 6,32±1,11 | <u>Baseline:</u> CHX: 1,32±0,69 MTC: 1,20±0,50 Control: 1,20±0,71 <u>3 months:</u> CHX: 1,96±1,02 MTC: 1,88±0,83 Control: 1,48±0,77 | | | | <u>Baseline:</u> CHX: 2,32±0,25 MTC: 2,35±0,23 Control: 2,31±0,22 <u>3 months:</u> CHX: 0,48±0,39 MTC: 0,40±0,09 Control: 0,68±0,17 |
| Sparrow et al. (16) | <u>Baseline:</u> 92 ± 38 <u>3 meses:</u> 14 ± 13 | | <u>Baseline:</u> 71 ± 45 <u>3 meses:</u> 5 ± 7 | | <u>Baseline:</u> 4 ± 5 | | |
| Giammarinaro et al. (17) | <u>Baseline:</u> CHX: 2,73±0,25 Propolis: 2,90±0,17 <u>3 meses:</u> CHX: | | <u>Baseline:</u> CHX: 60±46% Propolis: 55±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01 Propolis: 0% | | | | <u>Baseline:</u> CHX: 60±46% Propolis: 50±30% <u>3 meses:</u> CHX: 0,01±0,01% Propolis: 0% |

| | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | 2,56±0,12 Propolis: 2,49±0,11 | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|

DISCUSSION:

Probing depth (PD):

Most authors agree with positive results in the use of flavonoid compounds for periodontal disease, describing significant results at a distance of 3 months in groups taking flavonoids. In the study of Verma and cols (12), changes in the depth of holes in all the analyzed groups were observed, as also found in the study of Rattanasuwan and cols (13); in the same way, Das and cols (14) and Agarwal and Chaudhary (15) also reported only that the values of the groups with flavonoids were more successful with much smaller parameters. Sparrow et al (16) found out how at 3 months there was a significant reduction in the depths of bags after a balanced diet rich in flavonoids. On the other hand, Giammarinaro et al (17) did not present significant differences between the analyzed groups, only a slight preference of gel with Propolis without being statistically significant.

Clinical attachment level (CAL):

Rattanasuwan et al (13) presented positive results in all groups while there was a significant difference in the flavonoid groups found in the studies Verma et al (12) e Agarwal and Chaudhary (15). Similar results are found in the literature as proposed by Singhal et al. (18) in a study commenting on a significant reduction in PD and gain in CAL with the use of A. arabica gum as an adjunct to SRP, and by Hrishi et al that highlighted that the use of green tea-based toothpaste showed statistically significant improvements in CAL levels. (19).

Bleeding on probing (BOP):

Probing bleeding, as commented by Rattanasuwan et al (13), has shown significant differences in the values of all groups at 3 months, with greater efficacy in the group with flavonoid gel administration, according to the results of Sparrow et al (16) and Giammarinaro et al (17). The percentage of sites with probing bleeding found by Rattanasuwan et al (13) was reduced from 87.92% at the beginning of treatment to 7.93% in the third month, achieving an 80% reduction in the trial group and 88.51% at the beginning of treatment to 24.79% in the third month with a 64% reduction in the control group, results supported by previous studies commenting on the reduction of bleeding sites to probing (20, 21).

Gingival recession:

Only the study of Agarwal and Chaudhary (93) commented on measurements of gingival recessions, with a reduction in the values between Matricaria chamomilla (MTC) and chlorhexidine (CHX).

Dental mobility:

Sparrow et al (94) study provides data only in the pre RAR phase and then does not provide significant statistical data.

Commitment of furca:

None of the studies provided information about furca involvement in any dental piece.

Plaque index:

In the studies of Verma and cols (90), Das and cols (92) and Agarwal and Chaudhary (93) the authors found a significant reduction in plaque index values at 3 months from the start of treatment in all groups; conversely Giammarinaro et al (95) did not highlight differences in values between groups. During the review, limitations were observed in the existing literature on the subject. The need to carry out research on the use of flavonoids in the treatment of periodontal disease in elderly adults is evident. In the present investigation, limitations were identified in the results obtained in the evaluation of periodontal

parameters. One possible limitation of the study is the relatively small sample of articles and the type of therapy used, as not all articles administered flavonoids in the same way.

BIBLIOGRAPHY

1. Li Y, Chemat F. Food, Cosmetics and Drugs. In Plant Based “Green Chemistry 2.0”: Moving from Evolutionary to Revolutionary; Springer: Singapore. 2019; 197–235.
2. Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database (Oxford). 2010;2010:bap024.
3. Zhao L, Yuan X, Wang J, y cols. A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. Bioorg Med Chem. 2019;27(5):677-685
4. Zhao K, Yuan Y, Lin B, y cols. LW-215, a newly synthesized flavonoid, exhibits potent anti-angiogenic activity in vitro and in vivo. Gene. 2018; 642:533-541.
5. Camero CM, Germanò MP, Rapisarda A, D’Angelo V, Amira S, Benchikh F, Braca, A, De Leo M. Anti-angiogenic activity of iridoids from Galium tunetanum. Rev Bras de Farmacogn. 2018; (28) 374–377.
6. Patel K, Kumar V, Rahman M, Verma A, Patel DK. New insights into the medicinal importance, physiological functions and bioanalytical aspects of an important bioactive compound of foods ‘Hyperin’: Health benefits of the past, the present, the future, Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. 2018; (7) 1:31-42
7. Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. J Periodont Res. 2017.
8. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17038
9. Schätzle M, Loe H, Bürgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis [published correction appears in J Clin Periodontol. 2004 Sep;31(9):813]. J Clin Periodontol. 2003;30(10):887-901.

10. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:92-162.
11. Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):77-83.
12. Verma K, Dhruvakumar D, Pande M. A clinical and microbiological study to assess the efficacy of *Acmella oleracea* and *Acacia catechu* herbs as local drug delivery in treatment of chronic generalized periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(3):254-261.
13. Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Sangalungkarn V, Komoltri C. Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Odontology*. 2016;104(1):89-97.
14. Das M, Das AC, Panda S, Greco Lucchina A, Mohanty R, Manfredi B, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, Mortellaro C, Satpathy A, Del Fabbro M. Clinical efficacy of grape seed extract as an adjuvant to scaling and root planing in treatment of periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(2 Suppl. 1):89-96.
15. Agarwal A, Chaudhary B. Clinical and microbiological effects of 1% *Matricaria chamomilla* mouth rinse on chronic periodontitis: A double-blind randomized placebo controlled trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(4):354-361.
16. Sparrow TV, Dodington DW, Yumol JL, Fritz PC, Ward WE. Higher intakes of flavonoids are associated with lower salivary IL-1 β and maintenance of periodontal health 3-4 years after scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):461-469.
17. Giammarinaro E, Marconcini S, Genovesi A, Poli G, Lorenzi C, Covani U. Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol*. 2018;67(5):183-188.
18. Singhal R, Agarwal V, Rastogi P, Khanna R, Tripathi S. Efficacy of *Acacia arabica* gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Saudi Dent J*. 2018;30(1):53-62.

19. Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients - A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg.* 2016;14(3):178-83.
20. Chambrone LA, Chambrone L. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol.* 2006;33(10):759-64.
21. McGuire MK. Prognosis versus actual outcome: a long-term survey of 100 treated periodontal patients under maintenance care. *J Periodontol.* 1991;62(1):51-8.