



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

TÉ VERDE; APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN  
ALTERACIONES SISTÉMICAS Y EN ODONTOLOGÍA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

NANCY GABRIELA SALINAS ESPINOZA

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

A mi mamá por todo el cariño, esfuerzo y dedicación. Por la paciencia, consejos y apoyo incondicional.

Gracias por ser una gran amiga y un ejemplo para mí. ¡Te quiero!

A mi hermano por todas las bromas y risas. Por ayudarme y apoyarme siempre.

A mi abuelita, mis tíos Marco, Edgar y René, a mis tías Ana, Pawis y Pao,  
y a mi primo Kevin por todo su cariño y apoyo.

A Gabriel, por todo lo que compartimos.

A Magda y Dalia, por estos años llenos de risas.

A mi tutora la CD. Rebeca Acitores Romero, mi asesor CD. Eduardo Andrade Rodríguez y la Esp.  
Luz del Carmen González García.

Por su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la  
Facultad de Odontología por impulsar mi desarrollo académico.

# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Capítulo I. Marco histórico</b> .....	6
<b>Capítulo II. Botánica</b> .....	9
<b>Capítulo III. Compuestos orgánicos</b> .....	14
3.1 Polifenoles.....	14
3.1.1 Catequinas.....	16
3. Alcaloides.....	18
3.3 Carotenoides.....	20
3.4 Otros compuestos.....	20
<b>Capítulo IV. Aplicación terapéutica en alteraciones sistémicas</b> .....	21
4.1 Enfermedades cardiovasculares.....	21
4.1.1 Aterosclerosis.....	21
4.1.2 Hipertensión.....	22
4.1.3 Insuficiencia cardíaca.....	22
4.1.4 Cardiopatía isquémica.....	23
4.1.5 Mecanismo de acción de las catequinas.....	23
4.1.5.1 Actividad anti-oxidante.....	24
4.1.5.2 Actividad anti-inflamatoria.....	25
4.1.5.3 Efecto sobre la disfunción del endotelio vascular.....	28
4.1.5.4 Actividad anti-proliferativa.....	29
4.1.5.5 Actividad anti-trombótica y anti-plaquetaria.....	30
4.1.5.6 Actividad en la hipertensión arterial.....	31
4.1.5.7 Actividad en dislipidemia.....	31
4.2 Cáncer.....	32
4.2.1 Mecanismo de acción de las catequinas.....	33
4.2.1.1 Actividad anti-oxidante.....	34
4.2.1.2 Actividad anti-apoptótica.....	35
4.2.1.3 Inhibición de la angiogénesis.....	35
4.2.1.4 Modulación de resistencia a medicamentos.....	36
4.3 Artritis Reumatoide.....	37
4.3.1 Mecanismo de acción de las catequinas.....	38
4.3.1.1 Efecto en la diferenciación de células T CD4.....	38
4.3.1.2 Efecto sobre el factor nuclear kappa B.....	41
4.3.1.3 Efecto sobre las vías de proteínas cinasas activadas por mitógenos y proteína activada-1.....	42
4.3.1.4 Efecto sobre las vías de transductores de señal y activadores de transcripción.....	43
4.3.1.5 Inhibición de las enzimas degradadoras de la matriz.....	44
4.3.1.6 Inhibición de la producción de iNOS, COX-2 y PGE <sub>2</sub> .....	45

4.3.1.7 Supresión de la diferenciación de osteoclastos.....	45
4.3.1.8 Efecto anti-oxidante.....	46
4.4 Diabetes tipo 2.....	46
<b>Capítulo V. Aplicaciones terapéutica en odontología.....</b>	<b>51</b>
5.1 Caries dental.....	51
5.2 Enfermedades inflamatorias.....	54
5.2.1 Gingivitis.....	54
5.2.2 Periodontitis.....	55
5.2.3 Pericoronitis.....	60
5.2.4 Pulpitis.....	63
5.3 Halitosis.....	65
5.4 Materiales dentales.....	68
5.5 Limpieza de dentaduras.....	71
5.6 Erosión.....	72
5.7 Medio de conservación.....	73
<b>Conclusiones.....</b>	<b>75</b>
<b>Glosario.....</b>	<b>77</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>80</b>



## INTRODUCCIÓN

Desde hace casi 5000 años el té ha sido ampliamente consumido en países como Japón, India y principalmente China, donde se originó. Su consumo, en un principio debido a su sabor agradable y reconfortante, se extendió alrededor del mundo hasta convertirlo en la segunda bebida más consumida en la actualidad.

El aumento en su popularidad se debe, en parte, a las múltiples propiedades benéficas para la salud que se le atribuyen y que son asociadas a los componentes encontrados en sus hojas, las catequinas.

Existen diferentes variedades de té y aunque todas provienen de la misma planta, ***Camellia sinensis***, la diferencia en su sabor y en sus componentes se debe a las variaciones en el proceso de fabricación.

El té verde es la variedad derivada de esta planta con mayor contenido de catequinas. Es por ello que en las últimas décadas se han realizado diversos estudios con la finalidad de comprobar y determinar sus efectos benéficos como anti-oxidante y anti-inflamatorio, entre otros, y evaluar su posible aplicación terapéutica para algunas enfermedades sistémicas asociadas al daño por estrés oxidativo y/o la inflamación.

Además, su uso como tratamiento adjunto para enfermedades inflamatorias en la cavidad oral y sus posibles aplicaciones en la incorporación de diferentes materiales restauradores y productos para el cuidado de la higiene oral ha sido ampliamente investigado.

El presente trabajo detalla los mecanismos de acción que ejercen estos componentes sobre diversos mediadores y vías de señalización y su posible aplicación para el tratamiento de diversas enfermedades.

## Capítulo I. MARCO HISTÓRICO

En la actualidad, el té es la bebida más consumida a nivel mundial después del agua.<sup>1</sup>

Se cree que la planta del té se originó en la masa de tierra que abarca el Tíbet, China occidental y el norte de la India.<sup>2</sup>



Figura 1. China, India y Tíbet, zonas principales del origen del té.<sup>3</sup>

Su descubrimiento en el año 2737 a.C, según una antigua leyenda china, se atribuye al emperador y erudito Shen Nung, quien dispuso como norma que toda el agua para consumo humano se hirviera previamente.<sup>1, 2, 4</sup>

Cuentan que un día, el emperador Shen Nung descansaba cerca de un árbol silvestre cuando una brisa ligera agitó sus ramas haciendo que las hojas



cayeran, accidentalmente, dentro de un recipiente donde hervía agua. Shen Nung probó el agua, encontrando su sabor agradable y reconfortante.<sup>1, 2, 4</sup>

En ese entonces, la infusión se preparaba como medicina o tónico, con hojas tiernas de árboles silvestres. Para ajustar la oferta a una demanda creciente y garantizar una cosecha regular, los granjeros empezaron a cultivar arbustos de té en sus pequeñas propiedades y se fue desarrollando un sistema de desecación y fabricación.<sup>1, 5</sup>

El comercio del té aumentó y los alfareros, plateros y herreros comenzaron la fabricación de artículos para su consumo, que servían como indicador social de sus propietarios.<sup>1</sup>

Durante la dinastía Tang (618-907), las hojas tiernas recolectadas se hervían al vapor, se machacaban y se mezclaban con jugo de ciruela, hasta obtener una pasta compacta que se introducía en moldes, donde se prensaba para formar una especie de pastillas que se horneaban hasta quedar secas. Para preparar una infusión, se tostaba la pastilla hasta ablandarla para poder triturarla y se hervía el polvo resultante. Los sabores más habituales se obtenían añadiendo al agua cebollas dulces, jengibre, clavos o menta.<sup>1</sup>

En esta época el té adquirió tal importancia, que un grupo de comerciantes encargaron al escritor Lu Yu que compilara el primer libro sobre el té, "Su Cha Ching", conocido como el "Libro Sagrado del Té", que muestra claras influencias de la filosofía Zen y del Taoísmo. La forma de preparar el té, tan poética y bellamente expuesta por Lu Yu, quien veía en ella un modelo de orden y de la armonía que reina en todas las cosas, fue la que posteriormente sería introducida en Japón, precisamente por monjes practicantes del budismo Zen.<sup>1</sup>





En el periodo de 960 a 1279 de la dinastía Song, el consumo de té se prefería con los aromas sutiles de los aceites esenciales de jazmín, loto y crisantemo.<sup>1</sup>

Fue en el año 800 cuando se llevan las primeras semillas de té al Japón. En Japón, el té fue principalmente introducido por el monje budista Saicho. Para los japoneses, el té es algo más que una bebida. Desarrollan una ceremonia especial para tomar té, cuyo objetivo es ayudar al espíritu a encontrar la paz, esta práctica ha atravesado siglos y fronteras.<sup>5</sup>

En el año 1280 la historia del té en la India señala cómo Marco Polo, el famoso aventurero veneciano, llevó té de China a la corte del emperador indio Harsha Vardhana.<sup>7</sup>

El té entra en contacto con los europeos por primera vez en la India, cuando los portugueses llegan a ella en 1497, ya que en la India el uso del té estaba muy extendido. El primer cargamento de té debió de llegar a Amsterdam (Holanda) hacia 1610, por iniciativa de la Compañía de las Indias Orientales.<sup>8</sup>

Y en el año de 1650 el té llega al continente americano cuando el gobernador Peter Stuyvesant ordenó que se enviara el primer cargamento de té a los colonos de Nueva Ámsterdam, ciudad que más tarde se convertiría en Nueva York. Así, aunque caro por los aranceles muy altos, el té fue una bebida muy popular entre los ingleses que poblaban las recientes ciudades americanas, especialmente la sofisticada Boston.<sup>9</sup>



## Capítulo II. BOTÁNICA

El té verde se obtiene a partir de las hojas de la planta *Camellia sinensis*. El nombre de *Camellia* fue otorgado por Carlos Linneo en honor del botánico y misionero jesuita del siglo XVII, Jiří Josef Camel (también conocido como Camellus), quien transportó plantas de camelias desde Filipinas a Europa. Y *sinensis* es un epíteto latino geográfico que alude a su localización en China.<sup>10</sup>

La clasificación científica es la siguiente:

Reino: Plantae

Orden: Ericales

Familia: Theaceae

Género: *Camellia*

Especie: *C. sinensis*<sup>11</sup>



Figura 2. Planta *Camellia sinensis*.<sup>13</sup>

Los distintos tipos de té: blanco, verde, negro, oolong y pu-erh; son todos provenientes de *Camellia sinensis*. Siendo las mayores variedades de esta planta *C. sinensis* var. *sinensis* y var. *assamica*.<sup>12</sup>



Figura 3. Hojas frescas.<sup>14</sup>

La planta de té es un arbusto siempre verde o árbol pequeño que se poda usualmente por debajo de dos metros cuando es cultivado por sus hojas. Tiene una raíz primaria. Las flores son amarillo-blanco con un diámetro de 2.5-4 cm y tienen 7 u 8 pétalos. Las hojas son de 4-15 cm de largo y 2-5 cm de ancho.<sup>11</sup>

Las hojas jóvenes de color verde claro son cosechadas preferentemente para la producción de té; tienen pequeñas vellosidades blancas en la parte inferior. Las hojas viejas son verde oscuro. La diferencia de edad de las hojas produce diferentes calidades de té.<sup>11</sup>



Figura 4. Flor.<sup>15</sup>

Se cultiva en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Los mayores países productores de té son China, India, Sri Lanka, Kenia, Indonesia, Vietnam, Turquía y Japón, pero también es cultivado en Argentina, Georgia y otros países.<sup>12</sup>

Para su cultivo se requieren fuertes lluvias de 3000-7000 pies de elevación. Y es cultivada de semillas o clonada a partir de esquejes (fragmentos de plantas separados con una finalidad reproductiva) obtenidos del arbusto madre y enraizada y cultivada en un semillero por uno o dos años. El té verde se cultiva en filas o en terrazas.<sup>12</sup>

El primer paso en la producción del té es la recolección de las hojas. El brote y las primeras dos a tres hojas son cosechadas a mano y el proceso se repite cada una o dos semanas.

En algunas áreas la recolección de las hojas se realiza mecánicamente.<sup>12</sup>



Figura 5. Cultivo de té verde.<sup>16</sup>

Una vez recolectadas, las hojas de té se colocan en bandejas para secarlas con aire caliente a temperaturas entre 95-105°C.

Este paso, denominado marchitado, también puede hacerse colocando las hojas al sol y tiene la finalidad de disminuir la rigidez de las hojas, permitiendo la pérdida de humedad por medio de evaporación.

El enrollado es el siguiente procedimiento durante la manufactura. En él, las hojas, ya ablandadas por el marchitado, se colocan en máquinas en forma de tambores que tienen palas en su interior, estas máquinas mezclan las hojas durante 30 ó 40 minutos y las enrollan sobre sí. Este proceso consigue fraccionar las hojas y facilita la extracción de sus componentes durante la infusión.



Figura 6. Proceso de marchitado.<sup>17</sup>

El tercer paso es el cribado, durante el cual las hojas ya fragmentadas se colocan en tamices que se encargan de separarlas según su tamaño. Posteriormente se secan por medio de hornos, ventiladores, exposición al sol o sartenes de hierro calientes, siendo éste el paso final.



## Capítulo III. COMPUESTOS ORGÁNICOS

Se ha reportado que el té contiene cerca de 4000 compuestos bioactivos de los cuales un tercio está constituido por polifenoles. Otros componentes son alcaloides (cafeína, teofilina y teobromina), aminoácidos, carbohidratos, proteínas, clorofila, compuestos orgánicos volátiles (compuestos que fácilmente producen vapores y contribuyen al olor del té), fluoruro y aluminio.<sup>2, 11, 12</sup>

El té verde también contiene carotenoides, tocoferoles, ácido ascórbico y minerales como el cromo, magnesio, selenio y zinc.<sup>2, 11, 12</sup>

### 3.1 Polifenoles

Los polifenoles son metabolitos de la plantas caracterizados por la presencia de varios grupos fenol, los cuales derivan de la fenilalanina. La más importante clase de polifenoles son los ácidos fenólicos, los cuales incluyen taninos hidrolizables y flavonoides. Los flavonoides incluyen flavonoles, flavones, isoflavones, flavanones, antocianidinas (pigmentos responsables por el color de la mayoría de los frutos) y flavanoles (catequinas).<sup>18, 19</sup>

Los polifenoles son esenciales en un amplio rango de funciones de las plantas. Por ejemplo, proveen la pigmentación de flores, frutos y semillas, por lo tanto atraen polinizadores y dispersores de semillas; promueven la fertilidad de la planta y la fecundación del polen, protegen contra los rayos ultravioleta y tienen otras funciones de defensa. Dos funciones de defensa son importantes en el estudio del efecto de los polifenoles, nombradas, la defensa contra microorganismos patógenos y depredadores de plantas.<sup>18</sup>

- I) Defensa de las plantas contra microorganismos patógenos. Desde el punto de vista de su actividad antimicrobial, los polifenoles pueden



clasificarse en fenoles simples/ácidos fenólicos, flavonoides y taninos. Mecanismos como la producción de peróxido de hidrógeno, inhibición de proteínas y enzimas bacterianas y actividad desinfectante de los ácidos fenólicos han sido documentados. Los ácidos fenólicos son antimicrobianos y están directamente involucrados en la respuesta a microorganismos.<sup>18</sup>

La actividad de los polifenoles contra enzimas y proteínas microbianas es dependiente de la concentración: a bajas concentraciones, los polifenoles interfieren con sitios específicos, mientras que a altas concentraciones causan desnaturalización. Los polifenoles interactúan con las proteínas, enzimas y lípidos de la membrana microbiana, de ese modo alteran la permeabilidad celular y permiten la pérdida de protones, iones y macromoléculas. Los polifenoles que han cruzado la membrana celular bacteriana son activos contra enzimas y proteínas.<sup>18</sup>

- II) Defensa de las plantas contra depredadores. Los polifenoles protegen las hojas, frutos y semillas de las plantas de herbívoros/omnívoros y otros depredadores. Por ejemplo, los taninos incrementan la resistencia del sorgo ante la depredación de las aves y causan pérdida de peso en ratas y pollos. También son tóxicos, causando necrosis de la mucosa gastrointestinal, y falla hepática y renal. Los polifenoles causan disturbios en la digestión y metabolismo de los animales por medio de diversos mecanismos. Uno de éstos es la inhibición de las enzimas digestivas, por el mismo mecanismo usado para inhibir las enzimas y proteínas bacterianas. La desnaturalización de cada enzima interfiere con la digestión y absorción de aminoácidos pero también del almidón y lípidos.<sup>18</sup>





Se sabe poco acerca de la absorción, biodisponibilidad, biodistribución y metabolismo de los polifenoles, aunque hay probablemente una vía común. Los aglicones, que son la forma no conjugada, son generalmente absorbidos intactos en el tracto digestivo. Los microorganismos orales e intestinales también son responsables por la degradación de polifenoles en aglicones.<sup>18</sup>

Los polifenoles son detectados en muchos tejidos, pero principalmente en la mucosa del tracto digestivo y la mucosa oral. Los polifenoles mejor absorbidos son los isoflavones y el ácido gálico, seguido de los flavanones y catequinas. Todos los polifenoles son excretados principalmente en la orina y en la bilis.<sup>18</sup>

### **3.1.1 Catequinas**

Entre los polifenoles presentes, las catequinas, de la familia de los flavanoles, son los componentes activos del té verde a los que se atribuyen, principalmente, sus efectos benéficos.<sup>19, 24</sup>

El nombre de las catequinas deriva de *catechu* que se refiere al jugo o extracto de *Mimosa catechu* (*Acacia catechu*).<sup>19</sup>

Las cuatro catequinas más abundantes en el té son la epicatequina (EC), epicatequina-galato (ECG), epigalocatequina (EGC) y epigalocatequina-galato (EGCG).<sup>2, 11, 12, 18, 19, 24</sup>

Una taza con 1 g de hojas de té en 100 ml de agua hervida por 3 minutos, usualmente contiene entre 250 y 300 mg de sólidos extraíbles en agua. Las catequinas en el té verde comprenden aproximadamente entre el 30 y el 42% del peso seco de los sólidos. La epigalocatequina-galato (EGCG) es el mayor componente de las catequinas representando entre 48-55%, seguida de epigalocatequina (EGC) y epicatequina-galato (ECG) con un porcentaje entre 9-12% cada una, y epicatequina con un 5-7%.<sup>12, 18, 19</sup>

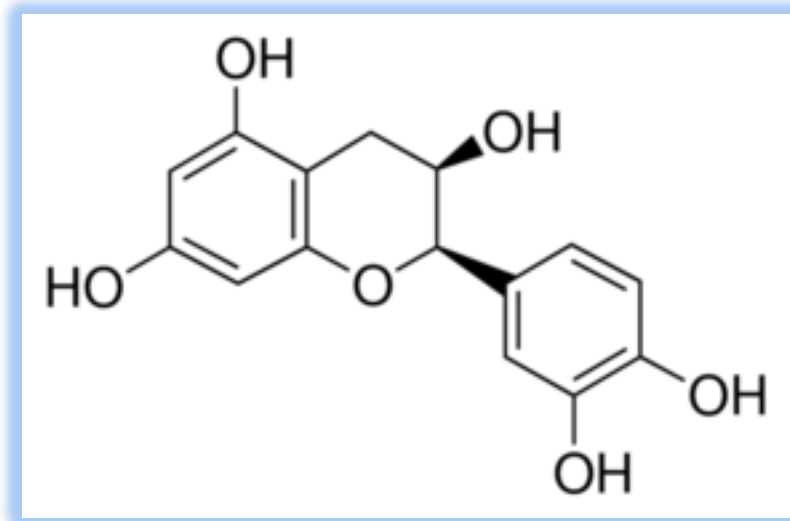


Figura 7. Epicatequina.<sup>20</sup>

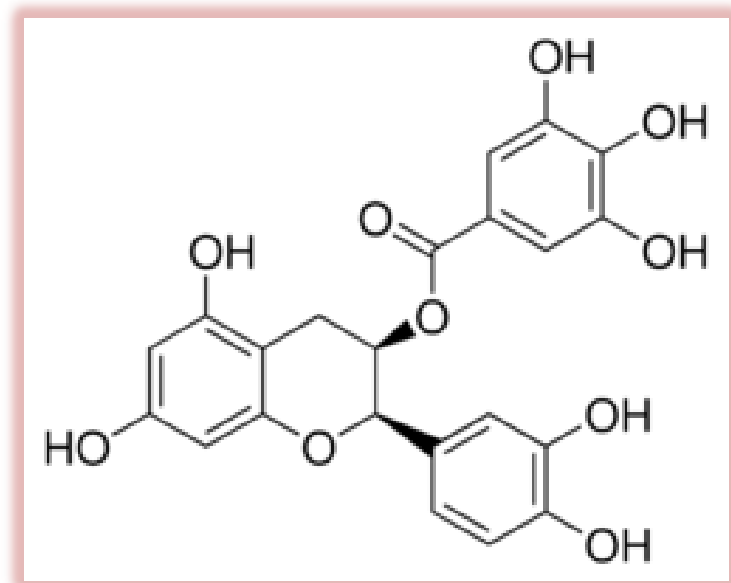


Figura 8. Epicatequina-galato.<sup>21</sup>

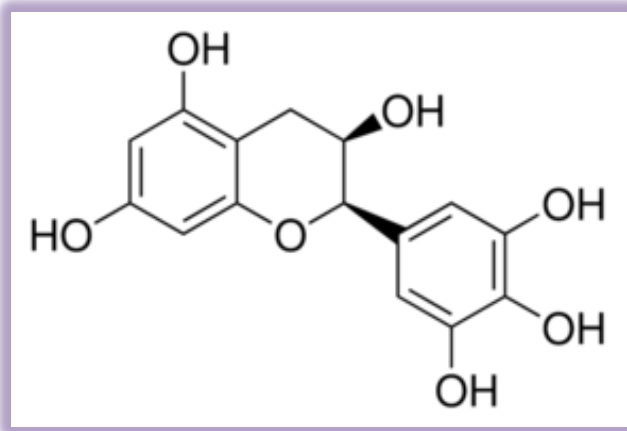


Figura 9. Epigallocatequina.<sup>22</sup>

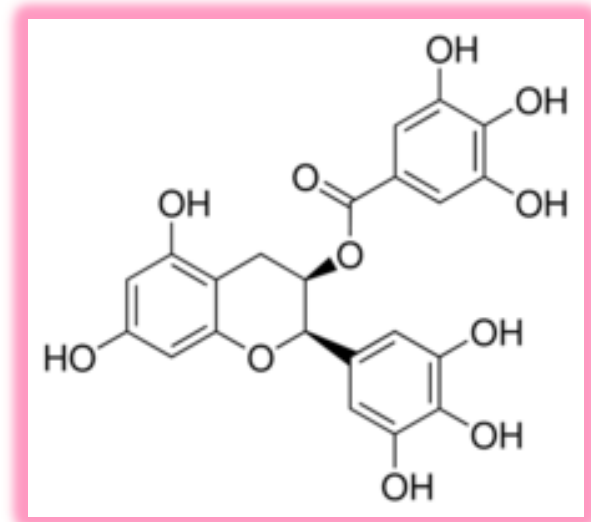


Figura 10. Epigallocatequina-galato.<sup>23</sup>

### 3.2 Alcaloides

Son metabolitos secundarios de las plantas que contienen nitrógeno y se sintetizan a partir de aminoácidos.

De este grupo de compuestos, los sólidos extraíbles del té contienen entre 2-5% de cafeína y pequeñas cantidades de teobromina y teofilina.<sup>12, 24</sup>

Siendo la cafeína el más abundante alcaloide ya que un gramo de té contiene entre 11 y 20 mg de cafeína.<sup>2</sup>



Figura 11. Té verde y cafeína.<sup>25</sup>

Dos componentes benéficos en el té verde, las catequinas y el aminoácido L-teanina, disminuyen el impacto de la cafeína. Cuando el té verde se hierve, la cafeína se combina con las catequinas en el agua, reduciendo la actividad de la cafeína comparada con el café o la cocoa. Además, L-teanina la cual solo se encuentra en las plantas de té y algunos hongos, estimula directamente la producción de ondas en el cerebro, calmando el cuerpo mientras promueve un estado de relajación.<sup>2, 12, 24</sup>

Caffeine-containing product	Caffeine (mg/serving)
<b>Tea</b>	
Green, black, oolong	50 mg/190 ml serving <sup>[2]</sup>
Green (different varieties)	20–45 mg/8 oz serving <sup>[2]</sup>
Black	47 mg/8 oz serving <sup>[4]</sup>
<b>Coffee</b>	
Brewed (filter or percolated)	100–115 mg/190 ml serving <sup>[2]</sup>
Instant	75 mg/190 ml serving <sup>[2]</sup>

Figura 12. Contenido de cafeína.<sup>2</sup>



### **3.3 Carotenoides**

Son pigmentos presentes en los cloroplastos de los organismos fotosintéticos. Desempeñan dos funciones: absorben la energía de la luz para su uso en la fotosíntesis y son componentes importantes del sistema antioxidante de los cloroplastos que protegen el aparato fotosintético del fotodaño.

### **3.4 Otros componentes**

El té verde contiene aproximadamente 17 % de proteínas y aminoácidos. Entre estos aminoácidos se encuentran alanina, arginina, aspargina, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, serina y teanina. Éste último aminoácido representa el 3% de los sólidos extraíbles y además de disminuir el efecto de la cafeína, se asocia con un mejor sabor.<sup>12, 24</sup>

Además, los sólidos extraíbles del té también contienen alrededor de 4% de polisacáridos, 0.15% pectina y 6.5% azúcares (fructosa, glucosa, sucrosa y pequeñas cantidades de maltosa y rafinosa).<sup>12, 24</sup>

El potasio, calcio, magnesio y aluminio son los minerales predominantes encontrados en el té verde y comprenden entre el 10 y 15% de los sólidos solubles en agua. La bebida de té es también una fuente significativa de fluoruro con 1mg.<sup>12, 24</sup>



## **Capítulo IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN ALTERACIONES SISTÉMICAS.**

El daño por estrés oxidativo es asociado al desarrollo de la mayoría de las enfermedades degenerativas relacionadas con la edad. Es por ello que las catequinas presentes en el té verde y su actividad antioxidante, entre otras, podrían ofrecer efectos protectores contra diversas alteraciones sistémicas como cáncer, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide y diabetes.

### **4.1 Enfermedades cardiovasculares**

Las catequinas tienen la habilidad de prevenir enfermedades como aterosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva debido a la disminución del estrés oxidativo, prevención de eventos inflamatorios, reducción de la agregación plaquetaria y la inhibición de la proliferación de células vasculares.<sup>26, 27, 29</sup>

#### **4.1.1 Aterosclerosis**

Es una enfermedad de progresión lenta que se caracteriza por la presencia de placas sobreelevadas compuestas de lípidos, células musculares lisas y un aumento en la matriz extracelular. Estos depósitos, denominados ateromas o placas fibrosas, tienen base en la íntima (capa más interna de una arteria o vena) y protruyen la luz de las arterias de tamaño mediano y grande.

Patogenia: Una lesión endotelial es el iniciador de la aterosclerosis y puede ser causada por hiperlipidemia, alteraciones hemodinámicas, consumo de tabaco, hipertensión, toxinas y agentes infecciosos. Esta lesión produce un aumento de la permeabilidad endotelial, la adhesión de leucocitos y plaquetas, y una activación de la coagulación. Estos acontecimientos liberan y activan mediadores químicos (factores de crecimiento y mediadores inflamatorios),



seguida del reclutamiento y posterior proliferación de las células musculares lisas en la íntima para producir un ateroma.<sup>28</sup>

La aterosclerosis se considera una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial a alguna forma de lesión en la célula endotelial.<sup>28</sup>

Esta enfermedad puede cursar asintomática durante años, hasta manifestarse con alguno de los siguientes mecanismos: estenosis de las luces vasculares, rotura o erosión superficial de la placa (provocando la formación de un trombo que ocluye la luz del vaso), debilitamiento de la pared de un vaso (formación de un aneurisma) y proporcionando origen de émbolos.<sup>28</sup>

#### **4.1.2 Hipertensión arterial**

Es una elevación crónica de la presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o de la presión diastólica superior a 90 mmHg. En la mayoría de los casos la hipertensión es de etiología desconocida (hipertensión primaria o esencial); el resto es secundaria a otra enfermedad.

#### **4.1.3 Insuficiencia cardiaca**

Es un estado patológico en el que la alteración de la función cardiaca da lugar a un corazón incapaz de mantener el gasto suficiente para las necesidades metabólicas del organismo. Se caracteriza por una disminución del gasto cardiaco, la acumulación de sangre en el sistema venoso o ambos.<sup>28</sup>

La mayor parte de las insuficiencias cardiacas son consecuencia del deterioro progresivo de la función contráctil del miocardio, frecuentemente debido a una lesión isquémica o sobrecarga de volumen o presión.<sup>28</sup>



#### **4.1.4 Cardiopatía isquémica**

Comprende un grupo de síndromes relacionados entre sí y que son consecuencia de la isquemia: esencialmente, un desequilibrio entre la demanda cardiaca y el aporte de sangre oxigenada.<sup>28</sup>

Esta isquemia puede deberse principalmente a una reducción de flujo sanguíneo (por aterosclerosis o trombosis) o al aumento de la demanda miocárdica (por taquicardia o hipertrofia).<sup>28</sup>

Las cardiopatías isquémicas pueden ser:

- 1.- Infarto de miocardio: Se produce cuando la isquemia tiene una duración y gravedad suficiente para producir la muerte del músculo cardiaco.<sup>28</sup>
- 2.- Angina de pecho: Produce dolor subesternal aunque la duración de la isquemia no es suficiente para ocasionar un infarto.<sup>28</sup>
- 3.- Cardiopatía isquémica crónica: Puede ser consecuencia de una descompensación cardiaca posterior a un infarto o la degeneración de los miocitos por isquemia. Ocurre principalmente en pacientes ancianos con aterosclerosis de varios vasos.<sup>28</sup>
- 4.- Muerte súbita cardiaca: Es la muerte inesperada en la primera hora del inicio de los síntomas.<sup>28</sup>

#### **4.1.5 Mecanismos de acción de las catequinas**

Las catequinas presentes en el té verde ayudan a prevenir el desarrollo de estas alteraciones cardiovasculares debido a su efecto antioxidante, anti-inflamatorio, anti-proliferativo, anti-plaquetario y anti-trombótico.





#### **4.1.5.1 Actividad anti-oxidante**

El incremento en la formación de especies reactivas del oxígeno (ERO) puede ocasionar daño en los miocitos cardiacos y vasculares debido al estrés oxidativo.

La capacidad de las catequinas de eliminar especies reactivas del oxígeno está asociada a la protección de estas células cardiacas.

Heim et al. demostró que las catequinas ininterrumpidamente producen sus efectos anti-oxidantes por eliminación de ERO, al quelar iones metálicos en transición con actividad redox, y la inhibición de la peroxidación lipídica. Sin embargo, las catequinas también funcionan como un circuito por inhibición de los factores de transcripción sensibles-redox, factor nuclear kappa B y el activador de proteína 1 responsables del estrés oxidativo. Además, las catequinas presentes en el té verde manejan la generación de ERO por inhibición de enzimas pro-oxidantes, como óxido nítrico sintasa, lipooxigenasa, ciclooxigenasa y xantina oxidasa, y por inducción de enzimas anti-oxidantes como superóxido dismutasas (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX).<sup>26</sup>

De acuerdo con la hipótesis oxidativa de la aterosclerosis, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un paso clave en el proceso aterogénico. Basados en esta hipótesis, se realizaron considerables esfuerzos para determinar si los componentes anti-oxidantes que inhiben la oxidación de lipoproteínas de baja densidad pueden prevenir enfermedades cardiovasculares en humanos.<sup>27</sup>

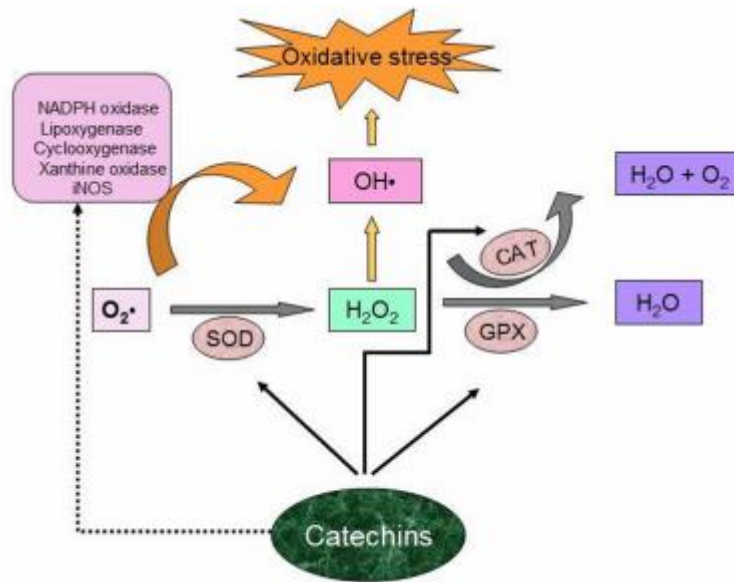


Figura 13. Efecto anti-oxidante.<sup>26</sup>

Varios estudios han demostrado que el consumo del té incrementa la habilidad del plasma para eliminar especies reactivas del oxígeno. Los estudios también han mostrado que la lipoproteína de baja densidad aislada del plasma es menos susceptible a la oxidación después del consumo de té, mientras otros estudios han fallado en demostrar un efecto.<sup>27</sup>

Algunas de las discrepancias en los resultados pueden reflejar diferencias en la preparación del té y la población de estudio.<sup>27</sup>

#### 4.1.5.2 Actividad anti-inflamatoria

Hay fuerte evidencia en modelos experimentales y animales para los efectos anti-inflamatorios del té y sus componentes. Estudios in vitro han demostrado efectos favorables sobre células inflamatorias. Por ejemplo, la EGCG inhibe la migración de neutrófilos a través de la capa de células endoteliales, disminuye la actividad de la neutrófilo elastasa, reduce la producción de ERO y la quimiotaxis de neutrófilos inducida por quimiocinas. La EGCG también inhibe



la adhesión y migración de células T CD8. La EGCG y otras catequinas han demostrado inhibir la expresión de moléculas de adhesión inducidas por citocinas y la adhesión de monocitos en células endoteliales cultivadas.<sup>27</sup>

Potential mechanisms of benefit for tea against cardiovascular disease.

Blood pressure lowering  
Improved dyslipidemia  
Improved insulin sensitivity  
Weight loss  
Antioxidant effects – scavenging reactive oxygen species and preventing oxidation of lipids, proteins, and DNA  
Anti-inflammatory effects  
Improved endothelial function  
Platelet inhibition  
Inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration

Figura 14. Mecanismos benéficos en enfermedades cardiovasculares.<sup>27</sup>

En humanos, estudios epidemiológicos y de intervención han examinado los efectos anti-inflamatorios del consumo de té. Los niveles en suero de la proteína C reactiva y otros marcadores de la inflamación se relacionan fuertemente al riesgo cardiovascular, y varios estudios epidemiológicos examinaron los efectos del consumo del té sobre tales marcadores. Por ejemplo, el consumo de té fue inversamente relacionado a niveles de proteína C reactiva en un grupo de 1031 hombres sanos. Otros estudios no pudieron demostrar tal relación.<sup>27</sup>

Estos efectos anti-inflamatorios de las catequinas del té verde podrían prevenir algunas enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad de depósito de lípidos que involucra una continua respuesta inflamatoria. La adhesión de los monocitos inducida



por inflamación a las células endoteliales, es seguida por la trans migración dentro de la íntima sub-endotelial. Este es uno de los eventos principales en el desarrollo de aterosclerosis.<sup>26</sup>

En condiciones normales, las células endoteliales resisten la adhesión de los leucocitos. Sin embargo, desencadenantes de la aterosclerosis, como una dieta alta en grasas saturadas, fumar, hipertensión, hiperglicemia, obesidad, y resistencia a la insulina, pueden iniciar la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, permitiendo de este modo la fijación de leucocitos en la pared arterial. El factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) regula la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) que juegan un papel importante en la unión de los leucocitos a los sitios de inflamación. Una vez adheridos al endotelio, los leucocitos penetran dentro de la íntima. Las moléculas quimiotácticas, como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), interleucina-8 (IL-8) y E-selectina, son responsables por la migración directa de monocitos dentro de la íntima a los sitios de formación de la lesión. Además, el factor estimulante de colonias de macrófagos (MC-SF) también contribuye a la trans migración de monocitos dentro de la íntima. Una vez en la pared arterial, las células inflamatorias derivadas de la sangre participan y perpetúan la respuesta inflamatoria local. La citocina pro-inflamatoria, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), es importante en la patogenia de la inflamación crónica y la aterosclerosis.<sup>26</sup>

Las catequinas en el té verde previenen la inflamación en la aterosclerosis al suprimir la adhesión de leucocitos al endotelio y su subsecuente trans migración. Además, inhibe factores pro-inflamatorios, incluyendo NF- $\kappa$ B y algunas citocinas.

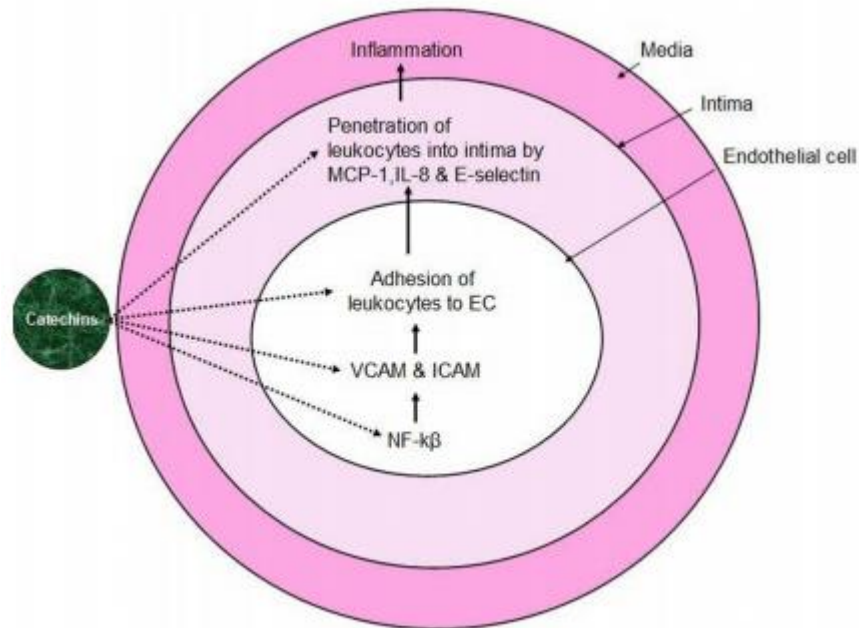


Figura 15. Efecto de las catequinas en mediadores pro-inflamatorios.<sup>26</sup>

#### 4.1.5.3 Efecto sobre la disfunción del endotelio vascular

El endotelio es el mayor regulador de la homeostasis vascular y controla el tono arterial, trombosis, composición de la pared arterial, e inflamación local por producción de varios factores, incluyendo óxido nítrico.<sup>27</sup>

Las células endoteliales conservan el tono vascular manteniendo un balance en las sustancias vasoconstrictoras, como endotelina-1 (ET-1), prostaglandinas, angiotensina II (Ang-II) y sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO), prostaciclina y varios factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHFs). La disfunción del endotelio vascular es una patología sistémica permanente del endotelio, y puede definirse como un desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. La disfunción del endotelio vascular está involucrada en la patogénesis de varias enfermedades cardiovasculares.<sup>26</sup>



El óxido nítrico (NO) es un factor determinante para el mantenimiento de las funciones vasculares y es generado por la acción de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La disfunción del endotelio vascular es ocasionada por el estrés oxidativo, que al provocar una disminución en la regulación e inactivación de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), disminuye la producción y biodisponibilidad de NO.<sup>26</sup>

Inicialmente los investigadores hipotetizaron que los flavonoides del té pueden eliminar especies reactivas del oxígeno y prevenir la “inactivación” del óxido nítrico, pero hay poca evidencia de que las concentraciones en plasma de los flavonoides alcanzadas después del consumo de té son lo suficientemente altas para actuar a través de este mecanismo. Estudios más recientes indican que los extractos del té y los polifenoles individuales del té, incluyendo la EGCG, estimulan la fosforilación de óxido nítrico sintasa endotelial en la serina 1177. Una respuesta que incrementa la producción de óxido nítrico.<sup>27</sup>

Este óxido nítrico, producido por las catequinas del té verde a través de la activación de la enzima óxido nítrico sintasa, tiene la habilidad de mejorar la disfunción endotelial vascular. La EGCG es capaz de modular la producción de especies reactivas del oxígeno y la activación de eNOS, de ese modo incrementa la producción de óxido nítrico.<sup>26</sup>

#### **4.1.5.4 Actividad anti-proliferativa**

Otro mecanismo que puede afectar las enfermedades cardiovasculares es el observado efecto anti-proliferante y anti-migratorio de los componentes de té en las células del músculo liso vasculares. La EGCG inhibe la activación y proliferación de las células de músculo liso vasculares por el factor de crecimiento derivado de plaquetas. También inhibe la migración de las células de músculo liso vasculares a través de una barrera de membrana basal



reconstituida en un modelo in vitro que es relevante para la aterogénesis. Aunque actualmente no hay evidencia en humanos de tales efectos, las propiedades anti-proliferativas de la EGCG han llevado a los investigadores a considerar el desarrollo de stents poliméricos liberadores de EGCG para prevenir la re-estenosis después de una angioplastia, un proceso que es primariamente conducido por la proliferación y migración de las células de músculo liso vasculares.<sup>27</sup>

En una aterosclerosis temprana, las células de músculo liso vasculares (VSMCs) pueden contribuir al desarrollo de un ateroma a través de la producción de mediadores inflamatorios, como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM) y metaloproteinasas de matriz (MMPs). El factor de crecimiento de fibroblastos, liberado de las células vasculares muertas, puede iniciar la proliferación, mientras el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) puede inducir la subsecuente migración, así como la proliferación, de células musculares lisas vasculares hacia la íntima. La angiotensina II está involucrada en la proliferación de las células musculares lisas vasculares que resulta en aterosclerosis.<sup>26</sup>

La actividad anti-proliferativa que proporciona el té verde se debe a que las catequinas previenen la expresión de metaloproteinasas de matriz-2 (MMP-2), esto, a su vez, inhibe la invasión de células musculares lisas vasculares inducidas por trombina.<sup>26</sup>

#### **4.1.5.5 Actividad anti-trombótica y anti-plaquetaria**

La ruptura de la placa o daño al endotelio ocasiona la activación y agregación de plaquetas en la zona lesionada. Esta agregación plaquetaria promueve la formación de un coágulo y la subsecuente oclusión vascular. El tromboxano



A2, derivado del ácido araquidónico e involucrado en la activación de la agregación plaquetaria, puede ser inactivado debido a la acción inhibitoria de las catequinas sobre la tromboxano A2 sintasa y el ácido araquidónico.<sup>26</sup>

Además de estos efectos, el té verde previene enfermedades cardíacas por la disminución del nivel de colesterol y mantener la presión arterial baja por represión de la angiotensina, que conduce a una presión elevada.<sup>2</sup>

#### **4.1.5.6 Actividad en la hipertensión arterial**

Estudios epidemiológicos y de intervención proporcionan evidencia de que el consumo de té y otros alimentos con contenido de polifenoles disminuyen la presión arterial. En un gran estudio epidemiológico que involucró a más de 20,000 participantes noruegos, la presión sistólica fue 2.1 y 3.5 mmHg menos en hombres y mujeres, respectivamente, quienes consumían cinco o más tazas de té al día. Si bien estos cambios absolutos en la presión arterial pueden parecer pequeños, cambios de esta magnitud sobre una base poblacional resultaría en la prevención de muchos eventos cardiovasculares. Yang et al. examinó la incidencia de hipertensión en un grupo de 1507 hombres y mujeres en Taiwán y observó una reducción en el riesgo de desarrollar nueva hipertensión en individuos que consumen más de 120 ml de té verde u oolong por día después de ajustar por otros factores de riesgo, estilo de vida, consumo de sodio y consumo de café. Por otra parte varios grandes estudios no han mostrado ninguna relación entre el consumo de té y la presión arterial.<sup>27, 29</sup>

#### **4.1.5.7 Actividad en la dislipidemia**

Mejorar el perfil de lípidos en suero es otro mecanismo que explicaría un efecto benéfico del té sobre las enfermedades cardiovasculares, y varios estudios observacionales sugieren que el té puede tener tal efecto. Kono et al. reportó que el colesterol total en suero fue 8 mg/dl menor en 1306 hombres japoneses





consumiendo 9 o más tazas de té verde por día. Por otra parte, varios estudios observacionales no mostraron relación entre el consumo de té verde o negro y los niveles totales de colesterol o lipoproteínas de baja densidad.<sup>27</sup>

La cuestión sobre el efecto hipolipemiante del té también se ha examinado en los estudios de intervención aleatorizados que permitan el control de posibles variables de confusión. En un grande y bien diseñado estudio cruzado aleatorio, Maron et al. observó comparables reducciones en colesterol LDL con consumo de té verde enriquecido en flavina por 12 semanas. Varios estudios de intervención han mostrado efectos de disminución de colesterol en el té verde y negro así como en los extractos del té. Otros estudios no han mostrado un efecto.<sup>27</sup>

Hay evidencia de que el consumo de té puede tener un efecto favorable sobre los lípidos post-prandiales, los cuales son particularmente aterogénicos.<sup>27</sup>

En un extenso meta análisis involucrando 133 estudios de intervención examinando los efectos de varios alimentos con contenido de flavonoides, Hooper et al. concluyó que el consumo de té verde tiene un significativo aunque modesto efecto de disminución de lipoproteínas de baja densidad.<sup>27</sup>

## **4.2 Cáncer**

Un tumor es una masa de tejido anormal, con un crecimiento prácticamente autónomo que excede al de los tejidos normales. Este crecimiento anormal persiste después del cese de los estímulos que iniciaron el cambio. Los tumores se clasifican en dos grandes categorías: benignos y malignos.<sup>28</sup>

Los tumores malignos reciben la denominación de cánceres.<sup>28</sup>

La distinción entre los tumores benignos y malignos se basa en el aspecto (morfología) y, en último término, en la conducta (curso clínico), para lo cual



se utilizan criterios como el cambio maligno (transformación), ritmo de crecimiento, invasión local y metástasis a distancia.<sup>28</sup>

La diferenciación es el grado en que las células tumorales se asemejan a las células normales comparables. Las células del interior de la mayoría de los tumores benignos remedan a las células normales correspondientes. Aunque las neoplasias malignas son, en general, menos diferenciadas que las de los tumores malignos, pueden oscilar entre bien diferenciadas y mal diferenciadas.<sup>28</sup>

Las neoplasias malignas también se caracterizan por un ritmo de crecimiento rápido, son invasivos e infiltrativos, destruyen los tejidos circundantes y tienen la capacidad de producir metástasis.

#### **4.2.1 Mecanismos de acción de las catequinas**

Las propiedades quimiopreventivas de las catequinas se demostraron al interferir en la señal de transducción de vías asociadas con la muerte y supervivencia celular. Esta clase de flavanoles puede promover la selectiva apoptosis y supresión de crecimiento tumoral mediante la inhibición de angiogénesis o influenciando la producción de interleucinas.<sup>19</sup>

La aparición y progresión del cáncer es un proceso de múltiples etapas que comprende: supervivencia, proliferación incontrolada, invasión a órganos adyacentes y metástasis. La identificación de mecanismos involucrados en estas interacciones puede contribuir al desarrollo de nuevos métodos para tratar el cáncer. Estudios en modelos animales han demostrado que las catequinas naturales pueden inhibir la carcinogénesis en todas las etapas (inicio, promoción y progresión). Esta multifacética inhibición de los procesos tumorigénicos es atribuida a la combinación de sus efectos anti-oxidantes, anti-proliferativos y pro-apoptóticos. Un interesante fenómeno que ha sido



observado en diferentes laboratorios es la mayor susceptibilidad de las células cancerígenas al efecto inhibitorio de las catequinas comparado con las células normales y no transformadas.<sup>19</sup>

Un estudio con 8552 residentes, representativos de la población de Japón probó sí el té verde era un efectivo anti-carcinógeno. Los resultados mostraron una disminución del riesgo relativo de la incidencia de cáncer para los que consumen más de 10 tazas, comparado con los que consumen menos de tres tazas de té verde por día. El riesgo disminuyó en 57% para mujeres, 54% para hombres y 59% para ambos sexos. Además, un incremento en el consumo fue asociado con un significativo retraso en el inicio de cáncer.<sup>11</sup>

En general, las catequinas inducen la inhibición de la proliferación de células tumorales por afectación de vías moleculares asociadas con la apoptosis, ciclo celular, angiogénesis, invasión y la proliferación relacionada con factores de crecimiento. Los mecanismos que sustentan los efectos benéficos de los flavanoles incluyen: las propiedades anti-oxidante, anti-inflamatorio, anti-proliferativo, anti-trombótico y anti-angiogénico. Los flavanoles son capaces de modular la expresión de proteínas involucradas en la desintoxicación, enzimas anti-oxidantes, proteínas cinasas, diferentes factores de crecimiento o factores de transcripción y moléculas de adhesión.<sup>19</sup>

#### **4.2.1.1 Actividad anti-oxidante**

El mecanismo molecular de su efecto anti-proliferante puede también involucrar la inhibición de procesos pro-oxidantes que causan la promoción tumoral. En general se cree que la formación de ERO es un mayor catalizador de la promoción y progresión tumoral que después de la etapa inicial, incluye la activación metabólica de carcinógenos. Los efectos dañinos del proceso oxidativo en organismos vivos puede ser reducido por la ingesta alimentaria



de flavanoles a través de la inhibición de enzimas pro-oxidantes. Estas enzimas son activadas por varios agentes promotores de tumores, incluyendo micotoxinas, ésteres forbol o enzimas del metabolismo del ácido araquidónico, ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX). Para contrarrestar esto, las catequinas inhiben la xantina oxidasa, COX y LOX.<sup>19</sup>

#### **4.2.1.2 Actividad anti-apoptótica**

La apoptosis es el proceso de muerte celular programada inducida por estímulos extracelulares o vías de señalización interna y juega un importante papel en la eliminación de daño o células no deseadas. Las catequinas han mostrado que modulan la apoptosis en varios puntos del proceso, por alteración de la expresión de genes anti y pro-apoptóticos.<sup>19</sup>

Las catequinas pueden tener efectos duales sobre la apoptosis dependiendo de la dosis usada. A bajas concentraciones induce inmediatamente la expresión del anti-apoptótico bcl-xL y/o bcl-2 mientras que la expresión de Bax es reducida.<sup>19</sup>

En contraste, un patrón pro-apoptótico de la expresión de gen fue observada a altas concentraciones de los anti-oxidantes. Este patrón incluyó la alta regulación de las caspasas 3 y 10.<sup>19</sup>

#### **4.2.1.3 Inhibición de la angiogénesis**

Las células cancerosas inducen un desbalance de los factores pro y anti-angiogénicos, causando la contracción y proliferación de células endoteliales.<sup>19</sup>

Estudios recientes indican que el receptor tirosina cinasa (RTKs) es uno de los blancos críticos de la EGCG para inhibir el crecimiento de células cancerígenas. La EGCG inhibe la activación de RTKs, incluyendo receptores



VEGF, IGF-1, EGFR (erbB1), HER2 (neu/erbB2) y también HER3 (neu/erbB3), en varios tipos de células cancerosas humanas. La EGCG altera la organización de los lípidos de la membrana y por lo tanto impide la dimerización y activación de EGFR. La señalización de RTKs y vías de señalización relacionadas con las catequinas del té verde puede demostrar ser una prometedora estrategia para la prevención de cáncer en humanos.<sup>19</sup>

La EGCG puede suprimir la producción inducida por oxidación de la citocina pro-angiogénica interleucina 8 (IL-8) e IL-12. También inhibe la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un mayor factor inductor de la angiogénesis, a las células epiteliales. La estimulación inducida por VEGF de la fosforilación de tirosina de VEGFR-2 en células endoteliales es inhibida en una manera dependiente de dosis y tiempo por las catequinas del té verde. Esta catequina puede reducir la vinculación de VEGF a sus receptores y por lo tanto afecta la señalización a la baja. Se reportó que la formación de vasos inducida por VEGF es inhibida por el anticuerpo anti-VE-caderina en una manera dependiente de dosis por las catequinas del té verde. La inhibición de la formación del vaso por EGCG es en parte mediada a través de la supresión de la fosforilación de tirosina VE-caderina y la inhibición de la activación de Akt durante la formación del vaso inducida por VEGF. Por lo tanto, VE-caderina y Akt, proteínas conocidas por ser reguladoras a la baja de la cascada de señalización mediada por VEGF-2, son las proteínas a través de las cuales las catequinas del té verde pueden inhibir la angiogénesis.<sup>19</sup>

#### **4.2.1.4 Modulación de la resistencia a medicamentos**

Las catequinas son potencialmente usadas en la terapia de dos maneras: por incremento del efecto anti-tumoral de agentes quimioterápicos clásicos o por la disminución de la dosis requerida. Recientes investigaciones muestran que las catequinas del té verde aumentan la actividad antitumoral de doxorubicina



(DOX) en modelos de ratones con cáncer de hígado quimioresistente. El efecto quimiosensibilizante de las catequinas puede ocurrir directa o indirectamente a través de la reversión de la resistencia a múltiples medicamentos, involucrando la supresión de la expresión de MDR1, o mejorando la acumulación de DOX intracelular involucrando la inhibición de la bomba de salida de la glicoproteína-P. La EGCG y EGC fueron probadas en líneas celulares de sarcoma murino resistente a DOX y carcinoma de colon humano. Ambas sustancias mostraron un efecto sensibilizante sobre las líneas celulares después del tratamiento con doxorubicina. Estos resultados sugieren que la proteína cinasa C puede ser inhibida por la EGCG y EGC, dando lugar a una reducción de la expresión de proteínas relacionadas a la resistencia a medicamentos.<sup>19</sup>

El tamoxifen (TAM) es una droga ampliamente usada en el tratamiento y prevención de cáncer de seno. El tamoxifen causa un colapso en el potencial de membrana mitocondrial. El efecto inhibitorio de la catequinas sobre el daño por oxidación inducido por el tamoxifen sugiere que esto puede tener potencial benéfico en la prevención de enfermedades humanas donde las especies reactivas del oxígeno tienen un papel como agentes causantes. Otro estudio describe la interacción del té verde con las vías de receptores de estrógeno proporcionando nueva evidencia de que la combinación de té verde y tamoxifen puede ser más potente que otro agente solo en la supresión del crecimiento de cáncer de seno.<sup>19</sup>

### **4.3 Artritis reumatoide**

La autoinmunidad es definida como una desregulación del sistema inmune del huésped que ataca sus propios tejidos. Una variedad de enfermedades autoinmunes son manifestaciones de desórdenes autoinmunes en diferentes sistemas, órganos y tejidos. La etiología de estos desórdenes no está clara



para algunas de ellas, sin embargo, las células T claramente juegan un papel crítico en su patogénesis. Estas enfermedades son por lo tanto denominadas como enfermedades autoinmunes mediadas por células T incluyendo la artritis reumatoide.<sup>30</sup>

La inflamación es un evento central en enfermedades autoinmunes, ya sea como una respuesta primaria innata o como una reacción subsecuente a la activación de células T. La EGCG es ampliamente vista como un agente anti-inflamatorio basado en su efecto sobre mediadores de la inflamación así como sus reguladores, los cuales fueron, de hecho, el foco de la mayoría de los estudios reportados hasta ahora.<sup>30</sup>

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y un desorden sistémico caracterizado por la infiltración celular y proliferación sinovial, llevando a la destrucción progresiva de las articulaciones a través de la interacción entre células infiltrativas y los mediadores que producen. Está asociada con una excesiva producción de moléculas pro-inflamatorias, las cuales cambian el balance entre la síntesis y destrucción de los componentes de la matriz resultando en la destrucción progresiva del tejido articular.<sup>30, 31</sup>

#### **4.3.1 Mecanismos de acción de las catequinas**

Resultados en un limitado número de estudios en animales sugieren que el té verde y su ingrediente activo, EGCG, puede ser efectivo en mejorar los síntomas y condiciones patológicas de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la información es todavía muy limitada al respecto.<sup>30</sup>

##### **4.3.1.1 Efecto en la diferenciación de células T CD4**

Las células T CD 4 juegan un papel central en el sistema de defensa del cuerpo debido a su gran impacto sobre la función de las células del sistema inmune

innato. Por otro lado, las células T CD4 también son reconocidas como factores claves en el desarrollo de las principales enfermedades autoinmunes mediadas por células T.<sup>30</sup>

Las células T CD4 pueden ser clasificadas dentro de, por lo menos, cuatro grupos funcionalmente distintos, llamados Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg). La diferenciación de células T CD4 naïve (células vírgenes, no han sido presentadas a un antígeno) en diferentes células efectoras es iniciada por el receptor de células T (TCR) comprometido y coestimulado en la presencia de citocinas específicas producidas por el sistema inmune innato al encontrarse con patógenos particulares. El desarrollo de Th1 es promovido por IL-12 e IL-8, Th2 por IL-4, Th17 por TGF- $\beta$  plus, IL-6 o IL-21, y Treg por TGF- $\beta$ .<sup>30</sup>

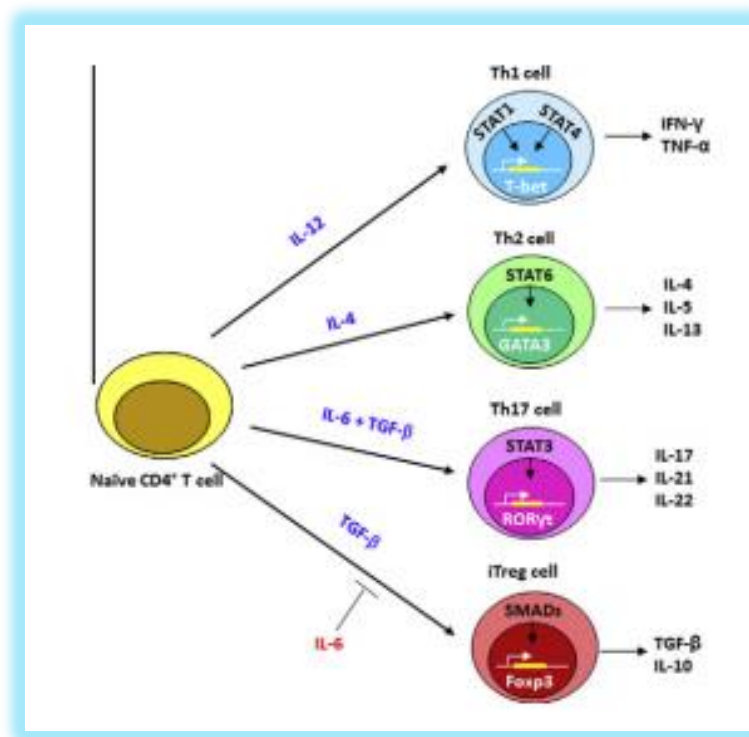


Figura 16. Diferenciación de células T CD4.<sup>30</sup>





Las células Th1 son principalmente responsables por la inmunidad a patógenos intracelulares mientras las células Th2 actúan contra patógenos extracelulares. La reciente identificación de células Th17 se cree que juegan un papel crítico en el aclaramiento de bacterias y hongos extracelulares, particularmente los que no fueron defendidos por la inmunidad de Th1 y Th2. La función de las células Treg principalmente es mantener la auto-tolerancia y regulación de la respuesta inmune.<sup>30</sup>

La activación anormal de células Th1 y Th2 y la reducción en la función de las células Treg son asociadas con enfermedades autoinmunes de órganos específicos.<sup>30</sup>

En estudios previos se encontró que la EGCG inhibe la proliferación de células T CD4 y la producción de INF- $\gamma$ . Estos resultados indican que la EGCG puede suprimir específicamente la respuesta de Th1, lo cual puede explicar su efecto protector reportado en algunas enfermedades mediadas por células T.<sup>30</sup>

La EGCG regula a la baja la diferenciación de Th1 y Th17 y regula a la alta la diferenciación de iTREG (células Treg inducidas).<sup>30</sup>

Haqqi et al. fueron los primeros en reportar que los polifenoles del té verde (en gran parte siendo EGCG), dados en el agua potable a ratones, reducen la incidencia de artritis inducida por colágeno junto con una reducción en la expresión de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y ciclooxigenasa-2, así como el total de IgG y la IgG específica de colágeno tipo 2 en las articulaciones artríticas.<sup>30</sup>

La producción alterada de la citocina inflamatoria IL-6 puede ser otro factor mediador del efecto protector de la EGCG en la artritis reumatoide. El papel patológico de la IL-6 en el desarrollo de la artritis ha sido bien documentado. Pacientes con RA tienen niveles más altos de IL-6 en suero y fluido sinovial. Y esta elevación de IL-6 es correlacionada con actividad de la enfermedad.<sup>30</sup>



La IL-6 conduce la diferenciación de Th17 e inhibe la diferenciación de TREG por lo tanto, modulando la actividad de IL-6 se espera afectar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. A lo largo de esta línea, Ahmed et al. reportó que la administración de EGCG (100 mg/kg por día) a ratones durante el inicio (día 7-17 después de la inducción) de artritis inducida por adyuvante disminuyó los niveles de IL-6 en suero y articulaciones, con mejora concomitante de ratas con artritis inducida por adyuvante. También se encontró que el tratamiento con EGCG disminuye la expresión de proteína gp130 ligada a la membrana (un componente de los receptores de IL-6 para la transmisión de señales) en las articulaciones homogeneizadas y mejora la síntesis de gp130 soluble, un inhibidor endógeno de la señalización y trans-señalización de IL-6. Además, el tratamiento con EGCG inhibe la actividad de metaloproteinasa-2 de matriz inducida por el receptor IL-6 e IL-6 soluble en fibroblastos sinoviales de RA y articulaciones homogeinizadas regulando a la alta la proteína gp130 soluble.<sup>30</sup>

#### **4.3.1.2 Efecto sobre el factor nuclear $\kappa$ B**

El NF- $\kappa$ B actúa como un interruptor controlador para la regulación de genes importantes en la respuesta celular, inflamación, inmunidad innata y artritis. Se sabe que la inflamación y la degeneración de cartílago es resultado del incremento en los mediadores del catabolismo y una disminución en la actividad anabólica. Los efectos anti-artríticos de EGCG son importantes no solamente en la reducción de la producción de mediadores pro-inflamatorios, también en el mejoramiento de la actividad anabólica.<sup>31</sup>

También se reportó que EGCG inhibe la activación de NF- $\kappa$ B mediada por LPS y el TNF- $\alpha$  inhibiendo la fosforilación de I $\kappa$ B- $\alpha$ .<sup>31</sup>



Además inhibe la fosforilación de proteína cinasa C delta inducida por IL-1, la activación de NF- $\kappa$ B y la translocación nuclear suprimiendo la producción de quimiocinas y colagenasas en los fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide. La EGCG no solo induce la apoptosis, mejora la susceptibilidad de los fibroblastos sinoviales a la apoptosis inducida por TNF- $\alpha$  por supresión de Akt y las vías de NF- $\kappa$ B.<sup>31</sup>

#### **4.3.1.3 Efecto sobre las vías de proteínas cinasas activadas por mitógeno y proteína activadora- 1**

Las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) son una parte esencial del mecanismo de señales de transducción involucrada en la regulación de la inflamación asociada con la expresión de genes, supervivencia celular, proliferación, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), la expresión de citocinas y la producción de colagenasa. Las MAPKs se mostraron expresadas y activadas en condrocitos y tejido sinovial de pacientes con RA.<sup>31</sup>

Por lo tanto, la inhibición de MAPKs puede representar un blanco terapéutico para el tratamiento de RA. La EGCG ejerce una marcada inhibición de la fosforilación de MAPKs tanto basal como estimulada por IL-1 a una concentración de 50  $\mu$ M en condrocitos. También se reportó que suprime la activación de la vía JNK (una clase de MAPKs) inducida por RANKL.<sup>31</sup>

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con EGCG inhibe la fosforilación de ERK1/2, p38 y JNK (clases de MAPKS) inducida por TNF- $\alpha$  en fibroblastos sinoviales de RA.<sup>31</sup>

La supresión mediada por EGCG del TGF- $\alpha$  inducido por la producción de MMPs en los fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide fue dependiente de la inhibición de la vía de Ap-1.<sup>31</sup>

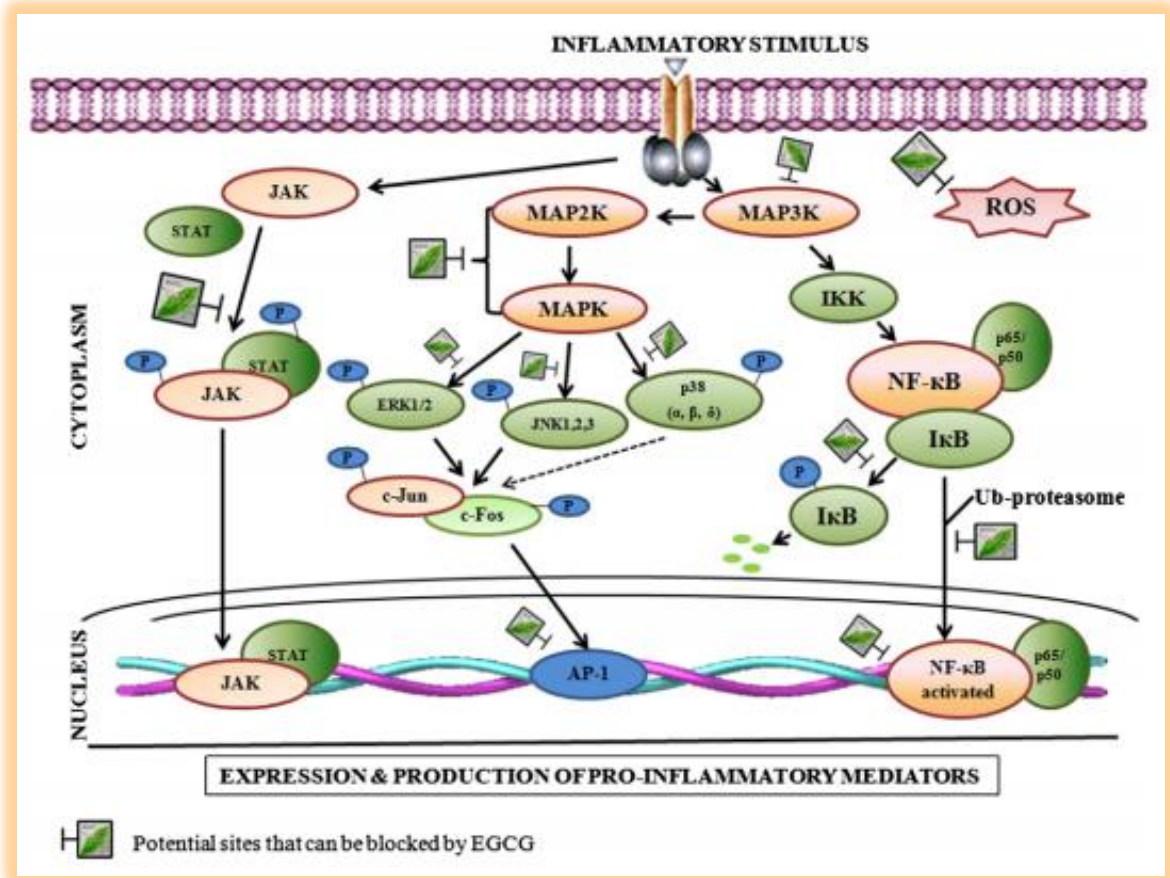


Figura 17. Efecto de EGCG sobre las vías de transducción de señales.<sup>31</sup>

#### 4.3.1.4 Efecto sobre las vías de transductores de señal y activadores de transcripción (STAT)

Las proteínas STAT están involucradas en la modulación de respuesta celular a citocinas pro-inflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$ , así como de factores de crecimiento y proteínas inmunomoduladoras, incluyendo IFN- $\gamma$ .<sup>30, 31</sup>

STAT-1 ha mostrado ser fuertemente activado en tejido sinovial de pacientes con RA. Por lo tanto, STAT-1 puede representar un nuevo blanco



molecular de los medicamentos anti-inflamatorios. Estudios han demostrado que EGCG ejerce un potente y específico efecto inhibitorio sobre la activación de STAT 1 suscitada por IFN-  $\gamma$ .<sup>30, 31</sup>

#### **4.3.1.5 Inhibición de enzimas degradadoras de la matriz**

Muchas de las señales inflamatorias son organizadas dentro del microambiente tisular externo a la célula. Una super familia de proteasas llamadas metzincinas (metalopeptidasas dependientes de zinc) incluye MMPs, una desintegrina y metaloproteinasa (ADAM) y la ADAM secretada con trombospondina motif (ADAMTS). Agrecanasa 1 y 2 (ADAMTS 4 y 5) son las proteasas principales involucradas en la degradación de agrecanos y se encontró que estaban incrementadas en la RA. El mayor componente del cartílago de las articulaciones es el colágeno el cual es susceptible a la degradación proteolítica por MMPs. Esto sugiere que MMPs y agrecanasas son blancos prometodores para inhibir las patogénesis de la RA.<sup>31</sup>

La EGCG inhibe la degradación de proteoglicanos en el cartílago humano y el colágeno tipo II y selectivamente inhibe las ADAMTS- 1,-4 y -5 que se conoce escinden agrecanos.<sup>31</sup>

Se encontró también que la EGCG es efectiva en la supresión de la producción de MMP-1 y MMP-3 inducida por TNF- $\alpha$  en los fibroblastos sinoviales en la RA.<sup>31</sup>

Estudios también han documentado que la EGCG no solamente disminuye los niveles de la producción de MMPs, también incrementa la expresión de inhibidores tisulares de MMPs-1 in vitro.<sup>31</sup>



En general, el consumo de té verde o de la EGCG puede inhibir las actividades de MMPs involucradas en la degradación de la matriz y esto puede tener un efecto supresor sobre la degradación de articulaciones en la artritis.<sup>31</sup>

#### **4.3.1.6 Inhibición de la producción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)**

Uno de los sellos de las citocinas inflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  es la regulación a la alta de la producción de óxido nítrico (NO) y PGE<sub>2</sub> por la estimulación de la expresión o actividades de iNOS, COX-2 y PGE sintasa-1 microsomal (mPGES-1) en blancos celulares. Altos niveles de nitratos/nitritos han sido encontrados en el fluido sinovial y suero de pacientes con RA., lo cual es correlacionado con el incremento en los niveles de expresión de iNOS.<sup>30, 31</sup>

Huang et al. demostraron regulación a la baja de COX-2 y PGE<sub>2</sub> en fibroblastos sinoviales estimulados por IL-1 $\beta$ . Este efecto inhibitorio de EGCG sobre la expresión y actividad de COX-2 sugiere que EGCG o componentes derivados de ésta pueden ser desarrollados para inhibir selectiva y efectivamente la sobreexpresión de COX-2 sin los eventos adversos asociados.<sup>30, 31</sup>

#### **4.3.1.7 Supresión de la diferenciación de osteoclastos**

La erosión de hueso local es uno de las presentaciones patológicas esenciales de la RA y los osteoclastos parecen jugar un papel importante en la erosión de hueso de las articulaciones.<sup>31</sup>

El factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y los fibroblastos sinoviales en la RA producen RANKL que es una citocina esencial para el desarrollo de osteoclastos. Por lo tanto, inhibir el desarrollo de osteoclastos o suprimir M-CSF o la expresión de RANKL en una articulación inflamada puede



ser un abordaje óptimo para reducir la erosión de hueso en las articulaciones con RA.<sup>31</sup>

La EGCG ha demostrado ser un potente inhibidor del desarrollo de osteoclastos in vitro e in vivo por supresión de la expresión de mRNA de las moléculas relacionadas a osteoclastos tales como receptor de calcitonina, catepsina H, integrinas  $\alpha$ v y  $\beta$ 3. También regula selectivamente a la baja RANKL inducido por el factor nuclear de células T activadas c1 (NF-ATc1), un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de osteoclastos.<sup>31</sup>

#### **4.3.1.8 Efecto anti-oxidante**

Se sabe que los leucocitos infiltrados en las lesiones artríticas son la mayor fuente de producción de NO y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y esto puede crear estrés oxidativo en los tejidos del microambiente. Exposición de diferentes tipos celulares a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> activa las MAPKs y la activación de MAPKS inducida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fue inhibida cuando estas células fueron pre-tratadas con EGCG indicando que EGCG tiene potencial para inhibir la fosforilación mediada por estrés oxidativo y activación de MAPKs en tipos celulares directamente relevantes para la inflamación. También se considera que la EGCG incrementa la expresión de genes para las actividades de catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa.<sup>14</sup>

#### **4.4 Diabetes tipo 2**

La diabetes mellitus no es una enfermedad única sino un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica común de la hiperglicemia. La hiperglicemia en la diabetes se debe a defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o ambas.<sup>28</sup>



No hay duda que el estrés oxidativo, en adición a la anormal alta concentración de glucosa, juega un papel crucial en la patogénesis de diabetes mellitus y sus complicaciones. El incremento en la generación de ERO y nitrógeno mitocondrial contribuye al establecimiento y mantenimiento del estrés oxidativo, que en adipocitos deteriora las señales de insulina y disminuye la insulina estimulada por captación de glucosa, conduciendo a la resistencia a la insulina y alteración de la células beta pancreáticas. Los pacientes con diabetes no solamente tienen un incremento en los niveles de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (daño inducido por marcadores circulantes de radicales libres), también reducen las defensas anti-oxidantes.<sup>32, 33</sup>

Spadiene et al. llevaron a cabo un estudio con la finalidad de evaluar los efectos del extracto de *Camellia sinensis* (ECs) en pacientes con diabetes tipo 2 mediante la medición del estado total de antioxidantes y la cantidad de marcadores del estrés oxidativo. No encontraron efectos estadísticamente significativos del té verde en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con el grupo placebo ya sea después de 9 meses o después de 18 meses de seguimiento. Sin embargo, había algunos cambios notables dentro de los grupos. La actividad de SOD incrementó significativamente en el grupo ECs después de 9 meses, mientras los cambios de otras enzimas anti-oxidantes fueron insignificante y numéricamente pequeños.<sup>32</sup>

Estas diferencias pueden ser debido al daño total del cuerpo por la larga duración de la diabetes y las complicaciones rápidamente progresivas de la misma, así como una larga duración de los efectos agotadores del estrés oxidativo.<sup>32</sup>

De acuerdo con otros estudios, estos datos muestran un efecto benéfico de ECs sobre el daño oxidativo por reducción de la cantidad de marcadores de la peroxidación lipídica. Una disminución de los marcadores de estrés oxidativo





LOOH (hidroperóxidos lípidos) y MDA (malondialdehído) fue observada en el grupo ECs en comparación con el grupo placebo, los cambios en marcadores de la peroxidación lipídica no fueron estadísticamente significantes. Porque ECs tuvo fuertes propiedades anti-oxidantes, se esperaba ver más diferencias entre el grupo ECs y el grupo placebo. Supuestamente, esto fue influenciado por la avanzada edad de los pacientes, las ya existentes y significativas complicaciones, y la duración del estudio, pero una exploración más profunda tiene que hacerse para evaluar los efectos de los extractos del té verde.<sup>32</sup>

Los hallazgos en este estudio no son benéficos en pacientes con complicaciones diabéticas más agudas.<sup>32</sup>

En otro estudio, Yan et al. elaboraron una investigación en ratones KK-ay obesos y diabéticos, ratas con obesidad inducida por dieta y adipocitos 3T3.L1 para detectar la mejora en la señales de insulina y la mejora de captación de glucosa por las catequinas del té verde a través de la mejora del estrés oxidativo.<sup>33</sup>

Los resultados del estudio mostraron que el contenido de ERO en el suero sanguíneo de los ratones se incrementó debido al estrés oxidativo y que estas especies secretadas por los adipocitos incrementaron el contenido total de MDA en suero sanguíneo. La alimentación con catequinas del té verde disminuyó el contenido de ERO y MDA en suero. Estos datos sugieren que las catequinas reducen el contenido de ERO adiposas y la secreción de éstas. Además, se observó que la fosforilación de JNK en adipocitos y músculos induce resistencia a la insulina y que el estrés oxidativo suprime la expresión de GLUT-4 y la traslocación a membrana plasmática por activación de JNK. La alimentación con catequinas reduce la fosforilación de JNK en tejido adiposo y como resultado, incrementa la expresión de GLUT-4. También incrementa GLUT-4 contenido en la membrana plasmática, lo que significa que



la traslocación de GLUT-4 ha sido mejorada. Estos datos sugieren que las catequinas incrementan la susceptibilidad a la insulina por supresión de la vía de JNK.<sup>33</sup>

En las ratas con obesidad inducida por dieta, las catequinas disminuyeron el contenido de glucosa y redujeron la producción de ERO en el suero sanguíneo. Esto sugiere que la alimentación con catequinas incrementa la absorción de glucosa y disminuye el contenido de ERO en animales con obesidad inducida por dieta.<sup>33</sup>

Los hallazgos de este estudio sugieren que la ingesta de catequinas de té verde podría tener un efecto benéfico en los pacientes con diabetes tipo 2, sin embargo en un estudio realizado por Park et al. se asoció el consumo de catequinas de té verde, principalmente aquellas con porción galato, con una resistencia a la insulina.<sup>32, 33</sup>

Se sabe que la captación de glucosa celular en varios tejidos es deteriorada en el estado de resistencia a la insulina, haciendo que las células beta secreten más insulina y causando un temprano agotamiento de las células beta durante toda la vida. El deterioro en la captación de glucosa por EGCG puede ser observado en concentraciones menores a 10 $\mu$ M de EGCG. Park et al. también demostró que EGCG inhibe la captación de glucosa celular a 100nM en miocitos, adipocitos y células beta, y 1 $\mu$ M en hepatocitos, lo cual es fácilmente alcanzado en el plasma humano por ingesta oral de dos a tres tazas de té verde. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en otros tejidos por observaciones previas, sugiriendo que la mayoría de los tejidos que poseen cualquiera de varios GLUTs pueden ser obstaculizados con el uso de glucosa en la presencia de EGCG. La adipocina RBP-4 es secretada desde los adipocitos maduros cuando detectan una deficiente captación de glucosa.



En estado de ayuno, la secreción de RBP-4 estimula la salida de glucosa del hígado e inhibe la captación de glucosa muscular, probablemente para reponer los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, el incremento anormal en la expresión y secreción de RBP-4 puede provocar resistencia a la insulina. Sería difícil normalizar los niveles de glucosa en sangre por insulina, durante el periodo posprandial, si la EGCG en plasma obstaculiza la mayoría de los tejidos para captar glucosa. Esta acción de EGCG sobre los GLUTs puede ser relacionado con su fracción galato, porque ECG también tienen un efecto bloqueador hacia los GLUTs y ECG es la más potente. El mecanismo de EGCG para inhibir la captación de glucosa celular puede ser ya sea bloqueando la señalización de insulina o compitiendo directamente con la glucosa por los GLUTs.<sup>33, 34</sup>

Park et al. concluyen que los datos en animales considerando el efecto de EGCG sobre la obesidad y la diabetes no pueden ser reproducidos en humanos debido a la diferente biodisponibilidad oral entre las especies. La ingesta de té verde para ejercer efectos intestinales benéficos eleva suficientemente los niveles de EGCG en sangre para inhibir la captación de glucosa celular. Por lo que el bloqueo de la absorción de las catequinas galato en el té verde puede ser una pista para el uso del té verde contra la diabetes y obesidad.<sup>34</sup>

	IG ingestion of EGCG	Blood concentrations	Refs
Rat	75 mg/kg	35nM	21
Mouse	75 mg/kg	280nM	22
Human	2 mg/kg	170nM	20
	525 mg in GTE/man	4.4 $\mu$ M	19

\* A cup of green tea contains approximately 100 mg EGCG in 1 g GTE. EGCG, (-)-epigallocatechin-3-gallate; GTE, green tea extract; IG, intragastric.

Figura 18. Variación de la cantidad de EGCG presente en la circulación después de la ingesta.<sup>34</sup>



## Capítulo V. APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN ODONTOLOGÍA

Además de los efectos ya mencionados, los polifenoles presentes en el té verde pueden ser de utilidad en la odontología para el cuidado de la higiene bucal, prevención de caries y como tratamiento adjunto para enfermedades inflamatorias como periodontitis.

### 5.1 Caries dental

La caries dental es una enfermedad multifactorial que se origina principalmente por la interacción de la flora oral, la susceptibilidad del huésped y los factores dietéticos. Su etiología está asociada con el metabolismo bacteriano de carbohidratos, permitiendo la acidificación de la placa y desmineralización de los tejidos duros. Factores como la virulencia bacteriana contribuyen a la iniciación y progresión de la caries dental que consiste en tres componentes: formación de biofilm estable, producción eficiente de ácido y adaptación al estrés ambiental. El *Streptococcus mutans*, es uno de los agentes etiológicos primarios de la caries dental. Esta bacteria cariogénica se adhiere a la superficie del diente y produce glucosiltransferasas (GTFs) que sintetizan polisacáridos intracelulares (IPS) y extracelulares (EPS). Los EPS, especialmente los glucanos insolubles en agua, median la adherencia inicial del *Streptococcus mutans* y otras bacterias orales sobre la superficie dental y facilitan la formación de placa dental madura. Cuando los ácidos orgánicos son producidos por las bacterias presentes en la placa dental, éstos comienzan a difundirse a través del esmalte y el cemento. Mientras los ácidos se difunden en la estructura del diente, pueden encontrar minerales ácido solubles deficientes en calcio y ricos en carbonato, y comienzan a disolverlos. Cuando este proceso progresa el tiempo suficiente y alcanza la dentina, el resultado final es la cavitación del diente.<sup>35, 36, 37</sup>



Se ha reportado que el consumo de té verde puede disminuir la caries dental en humanos y en estudios de laboratorio con animales. Se encontró que los polifenoles presentes en el té pueden inhibir la producción de ácido desde las bacterias en la placa dental, mientras muestra una actividad antimicrobial contra el *Streptococcus mutans*. Además, la EGCG demostró inhibir las actividades de metaloproteinasas de matriz presentes en la dentina (MMP-2 y MMP-9) y su asociación con la progresión de la caries dental.<sup>38, 37</sup>

Ferrazzano et al. mostró que una semana de enjuague con té verde (1.6 g. de té verde pulverizado en 40 ml. de agua destilada, tres veces al día) fue capaz de reducir significativamente los niveles salivales de los patógenos cariogénicos virulentos *Streptococcus mutans* y lactobacilos. Tal reducción de los niveles de patógenos es muy probable que disminuya la susceptibilidad a caries dental.<sup>38</sup>

En un estudio realizado por Xu et al. se demostró que la EGCG exhibe un amplio rango de efectos fisiológicos sobre el *Streptococcus mutans*, particularmente sobre sus factores de virulencia asociados con su acidogenicidad y aciduria. La EGCG fue capaz de inhibir la adhesión inicial dependiente de sacarosa del *Streptococcus mutans* permitiendo por lo tanto la inhibición de la subsecuente formación de biofilm maduro. Esto debido al efecto supresor de la EGCG (en una concentración mínima de 7.8-31.25 µg/ml.) en los genes GTFs, que están asociados con la formación de polisacáridos extracelulares de dicha bacteria.<sup>35, 37, 38</sup>

Y aunque el promedio de concentración de catequinas en una típica taza de té (230ml) es de aproximadamente 1mg/ml, inmediatamente después del consumo de té, la EGCG puede concentrarse lo suficiente en la cavidad oral para inhibir la actividad de los genes GTFs, y por lo tanto reducir la formación de biofilm por *S. mutans*. Sin embargo una disminución gradual en la



concentración de EGCG de la concentración mínima inhibitoria puede ocurrir debido a la dilución por saliva.<sup>35</sup>

Otro efecto de las catequinas del té verde sobre el *Streptococcus mutans* es la inhibición de crecimiento. Un estudio in vitro realizado por Araghizadeh et al. demostró que aislamientos de *S. mutans* fueron sensibles al extracto de té verde a concentraciones de 6.25, 12.5, 25 y 50 mg/ml. y exhibieron inhibición de crecimiento. Este estudio también mostró que la EGCG suprime las actividades de la amilasa, concordando con el estudio realizado por Hara et al. donde mostraron que la EGCG inhibe la actividad de alfa-amilasa por inhibición no competitiva, indicando que esta catequina es efectiva al inhibir la formación de carbohidratos fermentables involucrados en la formación de caries.<sup>37, 38.</sup>

Otros estudios no pudieron demostrar el efecto antibacterial de las catequinas del té verde sobre el *Streptococcus mutans*.<sup>38</sup>

Además, el consumo de té disminuye el potencial cariogénico de alimentos con contenido de almidón como galletas y pasteles. Esto puede conducir a menos liberación de maltosa que causa agotamiento mineral del esmalte dental. En un estudio que comprobó la producción de ácido de las bacterias en la placa dental humana, se encontró que el extracto de EGCG dado antes de la administración de sacarosa, causa reducción en la producción de ácido y deterioro en la disminución de pH por un mecanismo inhibitorio de la enzima lactato deshidrogenasa que conduce a la formación de ácido láctico del piruvato. Este marcado efecto sobre el pH en saliva y placa dental permite mantener el valor en un rango normal (7.2-7.4), que no es una condición favorable para el *S. mutans*.<sup>38, 39</sup>



## **5.2 Enfermedades inflamatorias**

### **5.2.1 Gingivitis**

Es la inflamación de la encía cuyos cambios patológicos están relacionados con la presencia de microorganismos bucales insertados en el diente y quizás en el surco gingival o cerca de él.<sup>40</sup>

El control mecánico de la placa dental es una importante medida de higiene para prevenir el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, los métodos mecánicos de control de placa requieren tiempo, motivación y destreza manual. Las rutinas diarias de higiene (cepillado y uso del hilo dental) no son practicadas consistentemente ni se realizan por una adecuada cantidad de tiempo para remover a fondo la placa dental, además, no son 100% exitosas debido a características anatómicas, apiñamiento y alineación dental en la arcada. Estas limitaciones en el cuidado oral en casa sugieren la necesidad de otras estrategias, como el uso de enjuagues bucales, que complementen y mejoren la eliminación de placa.<sup>39</sup>

Kaur et al. realizaron un estudio comparativo de la efectividad del enjuague bucal con catequinas del té verde (0.25%) y la clorhexidina (0.12%) para el control de placa. El estudio registro y promedió el índice de placa de todas las superficies dentales de 30 pacientes sanos que, divididos en dos grupos de 15 participantes cada uno, usaron los enjuagues durante una semana. Los resultados no mostraron diferencias significativas, esto sugiere que los dos enjuagues, té verde y clorhexidina, muestran una eficacia clínica similar en la eliminación de placa por un periodo de 7 días.<sup>39</sup>

En otro estudio realizado por Jenabian et al, se valoró la eficacia del enjuague de té verde como tratamiento para gingivitis crónica generalizada asociada a placa dental en 50 estudiantes entre 14-16 años. Las estudiantes fueron



divididas en dos grupos de estudio: el grupo control recibió agua salina como placebo mientras al segundo grupo se le administró enjuague con extracto de té verde al 5%. Y aunque en los resultados las diferencias no fueron muy significativas, esta investigación apoyó el efecto benéfico del té verde para mejorar los índices inflamatorios periodontales después de 5 semanas de tratamiento.<sup>41</sup>

La aplicación del té verde como tratamiento para la gingivitis no solo está asociada a la disminución de su principal factor etiológico, también se debe al efecto sobre mediadores pro-inflamatorios como las citocinas, interleucina IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  y a la presencia de taninos y vitamina K que pueden mejorar el índice de sangrado.<sup>41, 42</sup>

### **5.2.2 Periodontitis**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología bacteriana, respuesta inmunológica y destrucción de tejidos. Un desbalance entre los niveles de patógenos bacterianos y la respuesta inmune del huésped a la infección contribuye a la iniciación o progresión de la periodontitis, así como varios factores del huésped y ambientales. En una lesión periodontal, los leucocitos polimorfonucleares producen especies reactivas del oxígeno (ERO) como una respuesta inicial de defensa del huésped e induce la oxidación de lípidos y proteínas, contribuyendo al daño tisular (estrés oxidativo).<sup>43, 44, 45</sup>

En un periodonto sano; el surco gingival, un espacio entre las encías y el margen del diente, normalmente contiene un amplio número de microorganismos, la mayoría de los cuales son anaerobios. En la enfermedad periodontal, este espacio se alarga y forma una bolsa que, junto con la





destrucción del hueso alveolar y la consecuente pérdida dental, caracterizan la enfermedad.<sup>36, 43</sup>

La ingesta diaria de té verde se asoció significativamente con sangrado al sondaje, profundidad de bolsa y pérdida clínica de unión, de tal manera que los sujetos que con mayor frecuencia bebieron té verde, tuvieron una mejor condición periodontal.<sup>2, 41</sup>

En un estudio en que el autor involucró 940 hombres y examinó su profundidad de sondaje, sangrado y pérdida de unión, la relación entre la ingesta de té verde y los parámetros periodontales fue examinada. La ingesta de té verde fue definida como el número de tazas por día. Los resultados mostraron que la ingesta de té verde se relacionó inversamente con las medidas de profundidad, pérdida de unión y sangrado al sondaje.<sup>2, 41</sup>

Las catequinas presentes en el té inhiben el crecimiento de *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Prevotella nigrescens*. Un estudio realizado por Araghizadeh et al., reveló que el extracto de té verde en concentraciones de 12.5, 25 y 50 mg/ml. inhibió el crecimiento de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*, aisladas clínicamente. También se ha demostrado que la adherencia y colonización de *P. gingivalis* sobre las células del epitelio bucal fue completamente inhibida en la presencia de EGCG a concentraciones de 250-500 µg/ml mientras otros componentes polifenólicos no eran tan efectivos como EGCG a esta concentración.<sup>2, 36, 39, 42</sup>

La EGCG ha demostrado causar una ruptura irreversible de la membrana de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y también inhibe la ADN girasa bacteriana previniendo el super enrollamiento del ADN y conduciendo a la muerte celular bacteriana. También neutraliza los tóxicos y metabolitos



bacterianos como las colagenasas de bacterias periodontopáticas, que causan destrucción del tejido gingival y progresión de la periodontitis.<sup>2, 36, 44, 39, 41</sup>

Debido a estas propiedades antimicrobianas y a su efecto anti-inflamatorio, se desarrolló un estudio para evaluar la eficacia del té verde como tratamiento adjunto del raspado y alisado radicular. Hattarki et al. colocaron tiras de hidroxipropil metilcelulosa con contenido de catequinas como un sistema de administración local de fármacos en sitios seleccionados con bolsas periodontales mayores a 5 mm. En este estudio se observó una reducción significativa tanto en el índice de placa como en el índice gingival a la quinta semana.<sup>44</sup>

Y la medida de profundidad de bolsa mostró una reducción de 1.6 mm desde la línea base a la quinta semana. Esto era de conformidad con el estudio hecho por Hirasawa et al. donde usaron catequinas del té verde como un sistema de administración local de fármacos por 8 semanas y reportaron una reducción de 1.3 mm en la profundidad de bolsa.<sup>42, 44</sup>

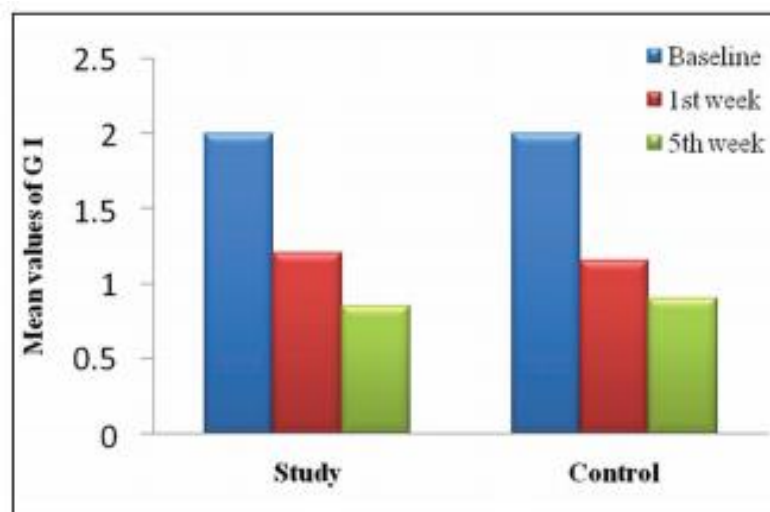


Figura 19. Reducción del índice gingival.<sup>44</sup>

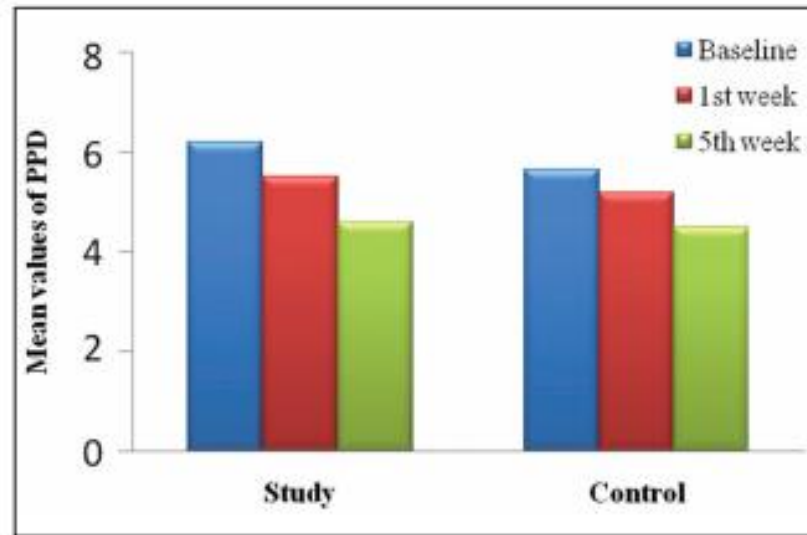


Figura 20. Reducción en la profundidad de bolsa. <sup>44</sup>

Maruyama et al. realizaron un estudio en ratones para examinar el efecto de la pasta dental con contenido de catequinas de té verde sobre el estrés oxidativo gingival y la inflamación periodontal. Se indujo periodontitis con aplicación de polisacáridos y proteasas y posteriormente se colocaba pasta dental con contenido de catequinas en el grupo de estudio y pasta dental sin catequinas en el grupo control. Los resultados mostraron que en el grupo que recibió pasta dental con catequinas hubo una disminución, aunque no significativa, de la distancia entre la unión cemento-esmalte, el número de leucocitos polimorfonucleares (PMNs) y en la distancia entre la unión cemento-esmalte y la cresta del hueso alveolar, además de una supresión del TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B, comparado con el grupo control.<sup>45</sup>

Otro estudio desarrollado por Gadagi et al. evaluó el efecto del extracto de té verde como un agente antimicrobiano local usando hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en pacientes con periodontitis crónica asociada o no a diabetes mellitus. Todos los pacientes (25 pacientes sanos y 25 pacientes con diabetes)



fueron sometidos a raspado supragingival y se seleccionaron dos sitios en cada uno para la colocación de las tiras con contenido de catequinas (sitios de estudio) y placebo (sitios control).<sup>42</sup>

Time in minutes	Concentration in µg/ml	% Drug release
30	2.826	10.67
60	6.669	35.98
90	10.485	75.61
120	8.688	108

Figura 21. Patrón de liberación de las catequinas contenidas en tiras de HPMC.<sup>42</sup>

Los resultados mostraron una reducción significativa en la inflamación gingival y profundidad de bolsa en los sitios de estudio de ambos grupos de pacientes, siendo más rápida en los pacientes no diabéticos. Esto debido al efecto antioxidante e inhibitorio de las catequinas sobre lipooxigenasas, ciclooxigenasas, metaloproteinasas de matriz (MMP-1), IL-1, 6 y 8.<sup>39, 42</sup>

El aumento en el nivel de inserción clínica observado en los sitios de estudio fue de 1.33 mm. en pacientes no diabéticos y 1.43 mm. en pacientes diabéticos, consistente con el reporte de Yun et al y Makimura et al. Ellos observaron que las catequinas del té verde pueden inhibir la actividad colagenasa y prevenir la reabsorción de hueso alveolar, lo que puede ayudar a prevenir la progresión de la periodontitis.<sup>3, 22, 25, 27.</sup>

La reabsorción de hueso alveolar es una característica de la enfermedad periodontal e involucra la remoción tanto de los constituyentes orgánicos como minerales de la matriz de hueso, un proceso llevado a cabo principalmente por osteoclastos o metaloproteinasas de matriz (MMPs).<sup>2, 39, 43</sup>



Recientemente, EGCG ha demostrado inhibir la actividad y expresión de colagenasa o gelatinasa (metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9). Estudios sugieren que EGCG causa reducción en las actividades de MMP por inhibición de genes de expresión de MMP-2 y MMP-9 al suprimir la fosforilación de señales extracelulares reguladas por cinasa (ERK). Esta proteína pertenece a las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK), familia de enzimas que regula la expresión de MMP. Además, varios estudios han proporcionado evidencia sugiriendo que EGCG inhibe MAPK, resultando en una regulación a la baja de MMPs. Además, la EGCG tiene la habilidad de inhibir la formación de osteoclastos e inducir su apoptosis. Por lo tanto limitan la destrucción de tejido.<sup>2, 39, 43</sup>

Estos estudios revelan que las catequinas de té verde son también un agente efectivo que previene el daño oxidativo gingival y la inflamación periodontal y que la suplementación de estos anti-oxidantes en pastas dentales, enjuagues o tiras podría ofrecer una opción benéfica para la mejora y prevención de la inflamación periodontal.<sup>39, 42, 43, 44, 45</sup>

### **5.2.3 Pericoronitis**

La pericoronitis es una inflamación del tejido que rodea la corona de un diente mientras está erupcionando en la cavidad oral o está impactado en tejido suave. Esta inflamación es desencadenada por la acumulación de restos de comida bajo el capuchón de encía que cubre un diente impactado y favorece un ambiente apropiado para el crecimiento bacteriano. Está caracterizada por un dolor severo, inflamación del capuchón de encía, trismus, halitosis y secreción.<sup>46, 47</sup>

El tratamiento de la pericoronitis incluye debridación e irrigación de la superficie bajo el capuchón. Convencionalmente el enjuague de clorhexidina



se prescribe durante la primera semana después del debridamiento por sus propiedades antibacterianas.<sup>47</sup>

Un estudio realizado por Shahakbari et al. evaluó el efecto del enjuague de té verde en comparación al enjuague de clorhexidina en pacientes con pericoronitis aguda. En 97 pacientes se consideraron parámetros como dolor, presencia de trismus y medida de apertura máxima después de la debridación y el uso de los enjuagues. En los resultados el dolor reportado (basado en la escala visual análoga) y el número de analgésicos tomados fueron menores en el grupo de té verde en comparación al grupo que recibió clorhexidina.<sup>47</sup>

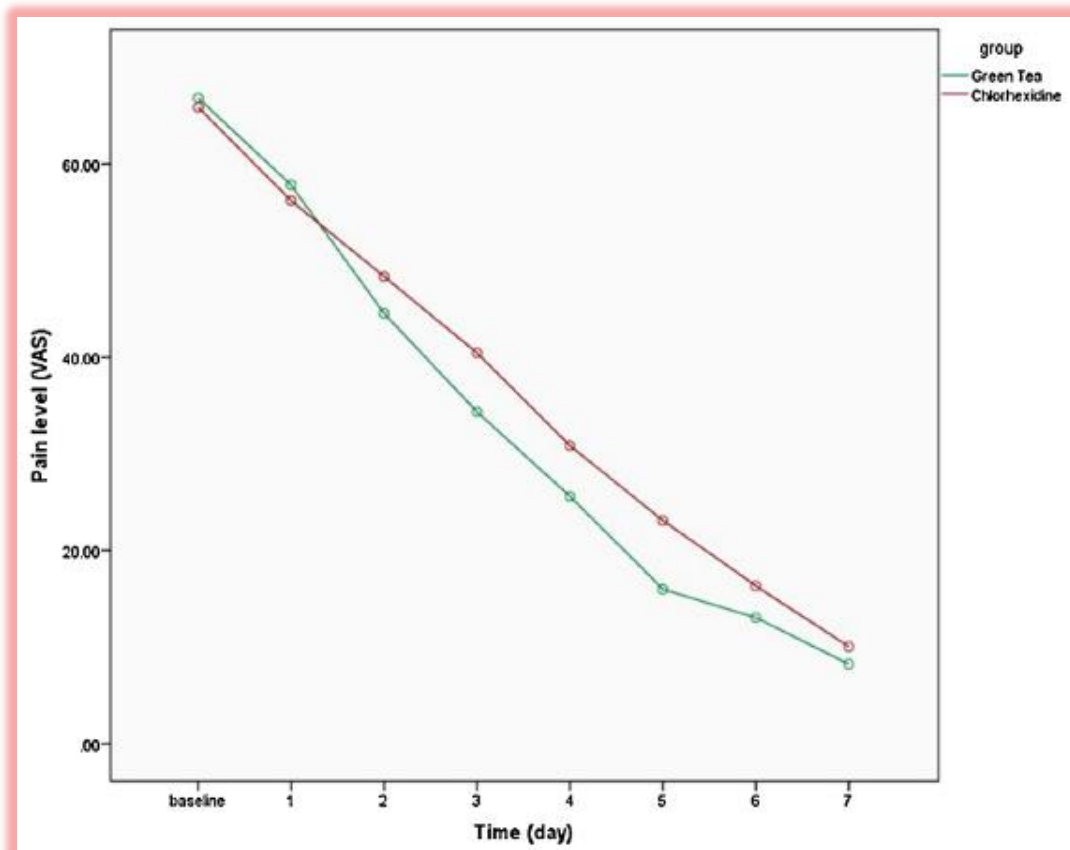


Figura 22. Cambios en el nivel de dolor durante el estudio.<sup>47</sup>

La medida máxima de apertura fue significativamente mayor para los pacientes a quienes se administró té verde y el número de pacientes que presentaron trismus fue más bajo que en el grupo de clorhexidina aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>47</sup>

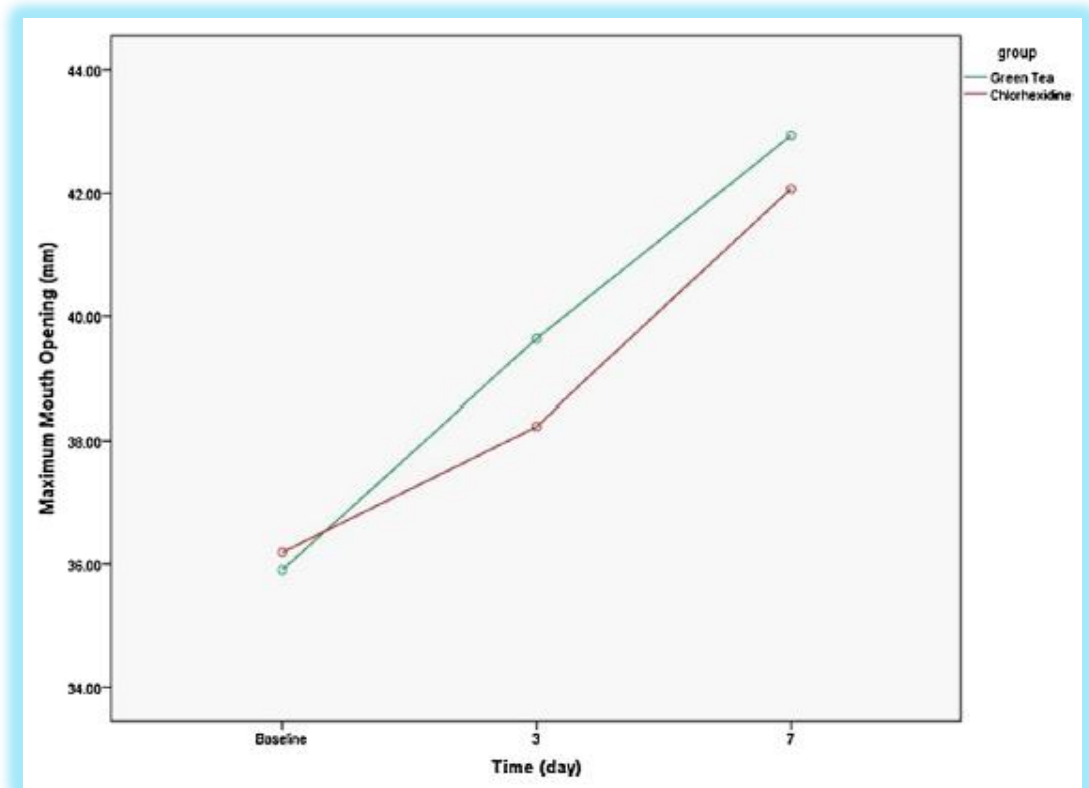


Figura 23. Cambios en la medida de apertura máxima.<sup>47</sup>

La actividad bacteriana bajo el capuchón de encía conduce a la liberación de mediadores bioquímicos (incluyendo citocinas) en el tejido gingival, esto es responsable por el severo dolor e inflamación en la pericoronitis aguda. El incremento en niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e IL-1b se ha identificado en el fluido crevicular del diente adyacente a la pericoronitis.<sup>47</sup>



El té verde puede reducir estos marcadores bioquímicos en el tejido gingival que rodea el diente afectado, conduciendo a una disminución en los niveles de dolor y la inflamación. Este efecto anti-inflamatorio, agregado a su actividad antibacteriana, puede explicar la efectividad del té en el tratamiento de pericoronitis comparado con la clorhexidina.<sup>47</sup>

#### **5.2.4 Pulpitis**

La progresión intradentinal de las bacterias en el proceso de la caries induce eventos inflamatorios e inmunes que desarrollan pulpitis. Esta inflamación está caracterizada por cambios en el flujo de sangre y la función celular inmunocompetente. Varios mediadores incluyendo histamina, prostaglandinas y neuropéptidos están involucrados en uno o más de estos procesos, mientras todos los pasos involucran óxido nítrico (NO).<sup>48, 49</sup>

NO tiene una vida corta, es un radical libre altamente reactivo que es sintetizado por la acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual tienen un papel significativo en la patogenia de la pulpitis. Las células pulpares dentales humanas (HDPC) expresan eNOS e iNOS. La enzima eNOS es una isoforma constitutiva que puede sintetizar rápidamente pequeñas cantidades de NO y la enzima iNOS está principalmente involucrada en los procesos inflamatorios. La producción exagerada de NO puede ser tóxica para los tejidos pulpares. Además, la excesiva vasodilatación y el incremento en la permeabilidad vascular provocada por NO localmente alta puede aumentar la presión intrapulpar, esto puede deteriorar la perfusión pulpar y provocar una necrosis.<sup>48</sup>

Park et al. realizaron un estudio para investigar el efecto de la EGCG sobre la apoptosis inducida por NO en HDPC. Los resultados revelaron que la proporción alterada de la familia de proteínas Bcl-2 pro y anti-apoptóticas es





significativa en determinar si la apoptosis ocurre. En este estudio, la proporción Bax/BcL-2 fue incrementada significativamente por el tratamiento con SNP (una sustancia farmacológicamente activa que libera NO in vivo e in vitro) y fue atenuada por el pre-tratamiento con EGCG. Sugiriendo que la acción anti-apoptótica de EGCG puede ocurrir por regulación de la expresión de la familia BcL-2. Esta familia juega un papel importante en la regulación de la liberación del citocromo c de la mitocondria en el citosol y la activación de caspasas. Por lo tanto, la modulación de la familia BcL-2 por la EGCG puede bloquear la vía de apoptosis. Además, el incremento de caspasas-3 y 9 (que son detonadores importantes para la ejecución de la apoptosis) inducido por SNP, fue inhibido completamente por el pre-tratamiento de las HDPC con 50  $\mu$ M de EGCG.<sup>48</sup>

Esto sugiere que la EGCG es capaz de inhibir la apoptosis de las células pulpares inducida por NO.<sup>48</sup>

En otro estudio, desarrollado por Hirao et al. se evaluó si las catequinas pueden inhibir mediadores pro-inflamatorios inducidos por *Streptococcus* o por la estimulación de PAMP (patrón molecular asociado a patógenos) en los fibroblastos pulpares dentales humanos (HDPF).<sup>49</sup>

Recientemente se reportó que TLR2 y NOD2 son receptores funcionalmente predominantes que estimulan la producción de mediadores pro-inflamatorios, tales como IL-8, IL-6, MCP-1 y PGE<sub>2</sub> en HDPF. En este estudio se demostró que tanto ECG como EGCG pueden inhibir la producción de IL-8 en HDPF estimulados con caries en relación a *Streptococcus*. Además, los resultados mostraron que ECG y EGCG pueden inhibir la producción de IL-8 en fibroblastos pulpares estimulados con PAMPs, como LPS (lipopolisacáridos). También se demostró que la ECG inhibe PGE<sub>2</sub> y que la EGCG regula la inflamación mediada por COX-2. Los hallazgos en esta investigación también proponen una cascada de señalización entre la vía MAPK y la expresión de



mediadores pro-inflamatorios inducidos por el ligando TRL-2. Recientemente, las catequinas han mostrado inhibir la vía MAPK y la actividad de NF- $\kappa$ B. Consisten con estos reportes, los hallazgos de este estudio sugieren que la inhibición de la activación de MAPK y la actividad de NF- $\kappa$ B pueden ser una buena estrategia terapéutica para la inflamación pulpar inducida por PAMP, y propone que el efecto inhibitorio sobre la expresión de mediadores pro-inflamatorios con PAMPs o caries relacionada a estimulación bacteriana es mediado por el bloqueo de la vía MAPK con subsecuente inhibición de la actividad de NF- $\kappa$ B en HDPF.<sup>49</sup>

### 5.3 Halitosis

La halitosis es causada principalmente por compuestos volátiles de sulfuro (VSCs) como H<sub>2</sub>S y CH<sub>3</sub>SH producidos en la cavidad oral. Los microorganismos de la cavidad oral degradan los compuestos proteínicos a cisteína y metionina, que son convertidos en VSCs. Debido a que los polifenoles presentes en el té verde han mostrado tener efecto antimicrobiano y desodorante, se ha investigado si el té puede reducir los VSCs en boca y se ha comparado su efectividad con la de otros alimentos.<sup>2, 38.</sup>

Inmediatamente después de la administración, el té verde muestra una gran reducción en la concentración de H<sub>2</sub>S y CH<sub>3</sub>SH, especialmente de CH<sub>3</sub>SH, que ha demostrado una mayor relación con la intensidad de olor que H<sub>2</sub>S; sin embargo, la reducción no fue observada a 1, 2 y 3 horas después de su administración. En un estudio in vitro, la pasta dental, mentas y té verde inhibieron fuertemente la producción de VSCs.<sup>2, 38</sup>

En un estudio desarrollado por Lodhia et al. se encontró que el polvo de té verde logró abatir la creación de estos compuestos de sulfuro y consecuentemente la halitosis por una hora. Zeng et al. demostraron que el



extracto de té verde fue capaz de remover los olores producidos por los compuestos de sulfuro.<sup>38</sup>

Kaneko et al. encontró que un régimen de cuatro semanas de enjuague bucal con una solución de catequinas diluidas reduce la halitosis asociada con enfermedad periodontal.<sup>39, 43</sup>

En consecuencia, algunos productos para el tratamiento del mal aliento, tales como goma de mascar y spray bucal contienen polifenoles del té.<sup>38</sup>



Figura 24. Estudios sobre el efecto del té verde en la salud bucal.<sup>38</sup>

Type of study	Compound	Dose & duration	Results	Reference
<b>Protection from dental caries</b>				
In situ	Green tea extract mouthwash	0.61% 10 ml, 4 times a day during 5 days	Protection from tooth dentine erosion and abrasion	Magalhaes et al. [7]
In vivo	Green tea extract mouthwash	1.6 g in 40 ml, 3 times a day for a week	Reduction of the virulent cariogenic pathogens <i>Streptococcus mutans</i> and lactobacilli	Ferrazzano et al. [8]
In vitro	EGCG and ECG	50 µg/ml for each separately	No antibacterial effect on <i>Streptococcus mutans</i>	Hirao et al. [9]
In vivo	Green tea extract (Tannins removed)	2 g in 100 ml given after cracker chewing	Reduction of α-amylase activity in human saliva and less maltose release	Zhang et al. [10]
In vivo	EGCG extract mouthwash	2 mg/ml in 10 ml, given before sucrose mouth rinsing	Inhibition of the enzyme lactate dehydrogenase and reduction in acid production as a consequent	Hirasawa et al. [12]
<b>Abolition of halitosis</b>				
In vivo	Green tea powder	670 mg under the tongue	Reduction of volatile sulphur compounds and halitosis for an hour	Lodhia et al. [16]
In vitro	Green tea powder	30 mg for 1 ml saliva during 5 min	Reduction of volatile sulphur compounds	Lodhia et al. [16]
In vitro	Green tea extract	1 mg/ml for 5 min	Removal of odorant sulphur	Zeng et al. [17]
<b>Protection from oral oxidative stress and inflammation</b>				
In vivo	Green tea polyphenols containing dentifrice	1% for 4 weeks after induction of inflammation	Reduction of LPS and proteases induced gingival oxidative stress and inflammation in rats	Maruyama et al. [18]
In vitro	EGCG and ECG	50 µg/ml for each separately for 1 h	Suppression of inflammatory transcription factor NF-κB activation in human pulp cells	Hirao et al. [9]
<b>Oral malignancy prevention and regression</b>				
In vivo	Green tea polyphenols	1.5% and 0.6% as sole source of drinking	Reduced pathological changes and smaller oral malignant tumours in hamsters exposed to the carcinogen DMBA	Li et al. [33,34]
In vivo	Green tea polyphenols	200 mg/kg for 12 weeks	Decrease number and volume of oral tumours in rats exposed to the carcinogen 4-NQO	Srinivasan et al. [35]
In vitro	EGCG	15–200 µM for various exposure times	High dose EGCG causes ROS formation and apoptosis only in oral cell carcinoma but not in normal epithelial cells	Yamamoto et al. [36]
In vivo	Green tea extract	750 and 1000 mg/m <sup>2</sup> for 12 weeks	High dose extract has significant positive clinical and histological outcomes in high risk oral premalignant lesions	Tsao et al. [38]
Observation	Green tea	Intake of 5 or more cups vs less than 1 cup per day for 10.3 years	Positive trend in 29,671 Japanese women consuming high dose towards protection from oral cancer	Ide et al. [39]
In vitro	EGCG	10–20 µM for 24 h	Inhibition of human tongue SCC invasion, probably through down regulation of MMPs and u-PA	Chen et al. [40]
In vivo	EGCG	Intra-peritoneal injection of 25, 50, 75 mg/kg. Animals sacrificed after 22 days	Dose-dependent tumour growth inhibition in C3H/HeJ mice injected with SCC	Koh et al. [41]
In vitro	EGCG	10 and 50 µM for 48 h	Inhibition of HGF induced tumour growth and invasion through suppression of HGF signalling pathway in KB oral cancer cell lines	Koh et al. [41]
Abbreviations: EGCG, epigallocatechin 3 gallate; ECG, epicatechin 3 gallate; LPS, lipopolysaccharide; NF-κB, nuclear factor kappa B; DMBA, 7,12-dimethylbenz (a) anthracene; 4-NQO, 4-nitroquinoline 1-oxide; ROS, reactive oxygen species; SCC, squamous cell carcinoma; MMPs, matrix metalloproteinases; u-PA, urokinase-plasminogen activator; HGF, hepatocyte growth factor.				





## 5.4 Materiales dentales

El cemento de ionómero de vidrio (GIC) ha sido ampliamente usado en la clínica dental debido a sus ventajas únicas, como liberación de fluoruro, propiedades anti-cariogénicas y adhesión directa con la estructura dental. Aunque incluye estas ventajas, su uso como material restaurador ha sido cuestionado por caries secundaria y bajas propiedades mecánicas.<sup>50</sup>

Debido a estas desventajas se han realizado diversas investigaciones para modificar sus propiedades.<sup>50</sup>

Hu et al. evaluaron el efecto de la adición de EGCG sobre las propiedades físicas y antibacteriales del cemento de ionómero de vidrio. Este estudio comparó la resistencia a la flexión, efecto anti-placa y liberación de fluoruro en muestras de cemento de ionómero de vidrio sin agregados, con EGCG y con clorhexidina.<sup>50</sup>

En los resultados, la colonización bacteriana fue observada sobre la superficie de todas las muestras, pero en mayor medida en el grupo GIC, seguido del grupo GIC-EGCG y fue de menor en el grupo GIC-CHX a las 4 y 24 horas.<sup>50</sup>

La incorporación de EGCG en el cemento incrementó significativamente la resistencia a la flexión comparado con el grupo GIC. Los datos para la microdureza superficial muestran un incremento significativo en la dureza para el grupo GIC-EGCG, seguido por una insignificante reducción de la microdureza superficial en el grupo GIC-CHX. La liberación de fluoruro no tuvo una diferencia significativa entre los grupos.<sup>50</sup>

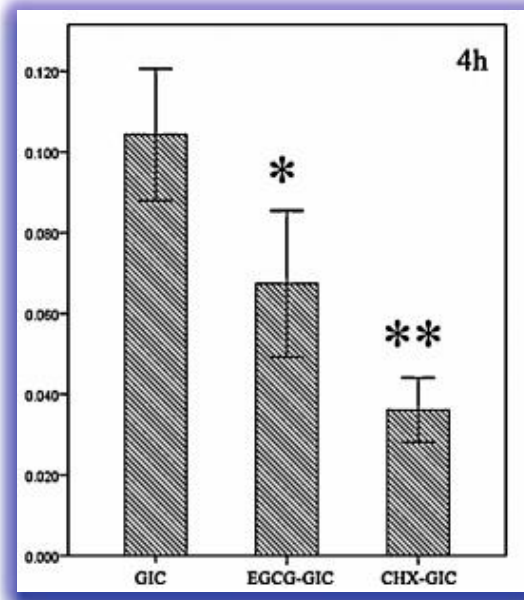


Figura 25. Colonización bacteriana presente en las muestras a las 4 horas.<sup>50</sup>

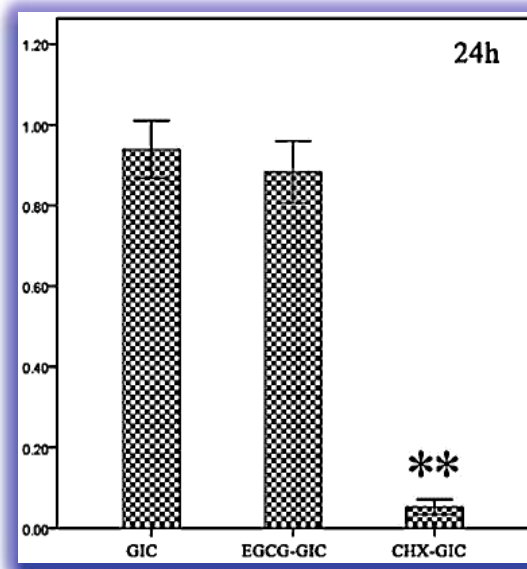


Figura 26. Colonización bacteriana a las 24 horas.<sup>50</sup>

La evaluación reveló que la adición de EGCG al cemento de ionómero de vidrio incrementó la actividad antibacteriana en las primeras 4 horas. Las propiedades físicas, resistencia a la flexión y microdureza de superficie, fueron más altas después de la incorporación de EGCG. Como desventaja, las muestras con EGCG presentaron una decoloración.<sup>50</sup>

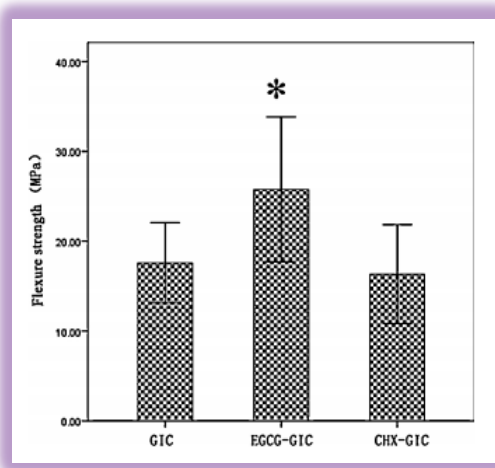


Figura 27. Incremento en la resistencia a la flexión.<sup>50</sup>

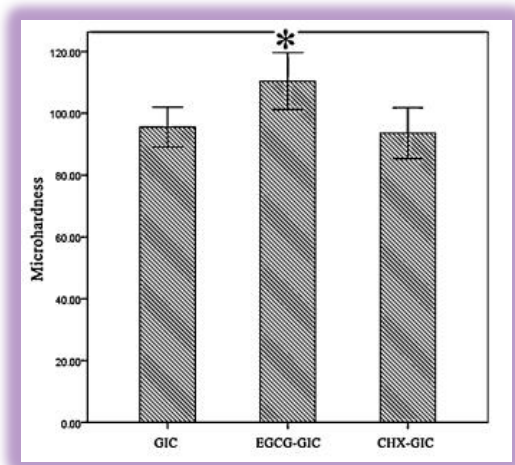


Figura 28. Incremento en la microdureza superficial.<sup>50</sup>



Un estudio previo de los mismos autores encontró que EGCG incorporada en adhesivos dentales en una concentración de 200  $\mu\text{g/ml}$ . proporcionó una función antimicrobiana satisfactoria contra *S. mutans*.<sup>50</sup>

Mankovskaia et al. examinó la actividad antimicrobiana de EGCG cuando se compara con clorhexidina, contra *S. mutans* después de ser liberado por copolímeros dentales. Se prepararon muestras de resinas sin material agregado, con EGCG y con clorhexidina. Estas muestras se sumergieron dentro de una suspensión bacteriana de *S. mutans*, que imita mejor las condiciones in vivo. Además, estas condiciones permitieron que las muestras absorbieran agua y la droga difundiera hacia la solución que lo rodea desde todas las superficies. Los resultados demostraron que las resinas polimerizadas pueden liberar efectivamente clorhexidina y EGCG, y que ambas drogas conservan su actividad antimicrobiana una vez incorporadas en los copolímeros. No hubo una diferencia significativa en la inhibición de crecimiento bacteriano entre los grupos.<sup>37</sup>

Esto sugiere que la modificación de materiales dentales como el cemento de ionómero de vidrio, adhesivos dentales y resinas con EGCG, puede ser efectivo para mejorar las propiedades físicas y antibacterianas.<sup>37, 50</sup>

## 5.5 Limpieza de dentaduras

La mayoría de la personas mayores tiene dificultades motoras que pueden interferir con la limpieza de los dientes o de las dentaduras. La alteración en el medio bucal con el uso de dentaduras completas puede inducir la proliferación de varios patógenos, como *Candida albicans*.<sup>51</sup>

Antunes et al. evaluaron la eficacia del extracto de té verde acuoso (2g en 180 ml.) contra el enjuague Listerine® Zero™ sobre la formación de biofilm de *Candida albicans* en muestras de resina acrílica.<sup>51</sup>





Las muestras fueron contaminadas con *Candida albicans* y posteriormente se sumergieron en 10 ml de las soluciones durante 15 minutos. Los resultados mostraron que ambas sustancias fueron capaces de reducir el número de colonias formadas en las muestras y aunque el enjuague Listerine® Zero™ mostró una mayor eficacia, ambas sustancias pueden ser alternativas factibles para la prevención de estomatitis protésica asociada a *Candida albicans*.<sup>51</sup>

## 5.6 Erosión

La erosión dental es definida como la pérdida de la sustancia por ácidos exógenos o endógenos sin involucración de bacterias. La erosión del esmalte es predominantemente un fenómeno de superficie con un proceso de disolución mineral centrípeta hasta que la dentina es expuesta.<sup>52</sup>

Previos estudios in vitro muestran que la remoción enzimática de la matriz orgánica por colagenasas incrementa significativamente el proceso de desmineralización.<sup>52</sup>

La degradación orgánica de la dentina también puede ser afectada por enzimas derivadas del huésped, tales como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que están presentes en la saliva y en los tejidos duros del diente.<sup>52</sup>

Magalhães et al. realizaron un estudio para analizar si la aplicación de posibles inhibidores de MMP afectan indirectamente la progresión de la erosión. Los resultados mostraron que tanto la solución de clorhexidina (0.06%) como el extracto de té verde fueron capaces de reducir la erosión bajo condiciones clínicas y fueron menos efectivas que 250 ppm de fluoruro.<sup>52</sup>



	Green tea extract solution <sup>a</sup>	0.12% chlorhexidine <sup>a</sup>	250 ppm F <sup>a</sup>	Control <sup>b</sup>
ERO <sup>A</sup>	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	2.0 ± 0.6
ERO + ABR <sup>B</sup>	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.5	2.4 ± 0.8

Distinct upper case letters indicate significant difference between the conditions. Distinct lower case letters indicate significant differences among the solutions.

Figura 29. Medida de la pérdida de dentina.<sup>52</sup>

## 5.7 Medio de almacenamiento

La avulsión dental es uno de los principales problemas en traumatología dental debido a su condición de lesión dental severa.<sup>53</sup>

El tratamiento consiste en la reimplantación inmediata del diente pero su éxito depende de la conservación de la vitalidad de las células del ligamento periodontal.<sup>53</sup>

Cuando un diente es reimplantado después de 15 minutos, el daño en las células del ligamento periodontal causa reabsorción parcial de la raíz. Una reimplantación a los 30 minutos puede causar daño fatal a las células, y 60 minutos de retraso en una condición seca puede causar necrosis del ligamento periodontal, conduciendo a una extensa reabsorción de la raíz. El mejor pronóstico para una reimplantación se obtiene cuando el tiempo extra-alveolar no excede los cinco minutos. Sin embargo, la falta de conocimiento o la situación de los pacientes, o sus tutores, puede llevar a una falla de la reimplantación en un tiempo adecuado.<sup>53</sup>

Hoy en día existen varios medios de almacenamiento para un diente avulsionado que permiten mantener la viabilidad de las células del ligamento periodontal por más tiempo.<sup>53</sup>

Hwang et al. realizaron un estudio para evaluar in vitro la posibilidad de usar té verde como medio de almacenamiento para un diente avulsionado. Además,



se estimó la viabilidad de las células del ligamento periodontal en diferentes medios de almacenamiento.<sup>53</sup>

Un medio de almacenamiento debe ser capaz de preservar la viabilidad celular y la capacidad de adherencia, además de estar disponible y permitir un rápido acceso en el momento de la avulsión. En este estudio se comparó la eficacia de la solución salina de Hank (HBSS), agua de grifo, leche, té verde comercial (GT) y extracto de té verde (GTE).<sup>53</sup>

Los resultados indicaron que HBSS, GTB y la leche fueron los más efectivos en mantener la viabilidad celular. Especialmente, HBSS y GTE que preservaron una viabilidad de 93% y 97%, respectivamente, durante un periodo de 24 horas.<sup>53</sup>

Experimental groups	Storage time						
	0 h	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	
HBSS	1	94.6 ± 1.5 <sup>a</sup>	95.1 ± 3.2 <sup>a</sup>	94.3 ± 1.6 <sup>a</sup>	96.0 ± 1.8 <sup>a</sup>	92.9 ± 2.9 <sup>a</sup>	93.3 ± 8.2 <sup>a</sup>
Tap water	2	90.2 ± 6.0 <sup>a</sup>	48.6 ± 11.8 <sup>c</sup>	7.4 ± 12.8 <sup>c</sup>	10.0 ± 17.3 <sup>c</sup>	0.0 ± 0.0 <sup>d</sup>	0.0 ± 0.0 <sup>d</sup>
Milk	3	93.6 ± 2.1 <sup>a</sup>	60.4 ± 11.4 <sup>bc</sup>	55.8 ± 18.8 <sup>b</sup>	43.2 ± 4.3 <sup>b</sup>	45.0 ± 11.6 <sup>b</sup>	35.1 ± 1.8 <sup>b</sup>
GT	4	93.6 ± 2.9 <sup>a</sup>	79.1 ± 18.1 <sup>ab</sup>	32.6 ± 24.1 <sup>bc</sup>	19.8 ± 7.8 <sup>c</sup>	19.6 ± 4.2 <sup>c</sup>	22.2 ± 9.7 <sup>c</sup>
GTE	1	94.6 ± 3.6 <sup>a</sup>	99.0 ± 1.6 <sup>a</sup>	100.0 ± 0.0 <sup>a</sup>	100.0 ± 0.0 <sup>a</sup>	98.8 ± 2.0 <sup>a</sup>	97.2 ± 4.9 <sup>a</sup>

Figura 30. Conservación de viabilidad de las células del ligamento periodontal.<sup>53</sup>

Buttke y Trope sugirieron que el almacenamiento de un diente avulsionado en un medio que contenga uno o más componentes antioxidantes puede incrementar la tasa de éxito de la reimplantación. Esto podría explicar la efectividad del extracto de té verde al conservar las células del ligamento.<sup>53</sup>



## CONCLUSIONES

Las catequinas presentes en el té verde, principalmente EGCG, han demostrado en diversos estudios in vitro e in vivo ejercer efectos benéficos para la salud. Sus acciones como la eliminación de radicales libres, la inhibición de mediadores pro-inflamatorios, bloqueo de vías de señalización, inhibición de la angiogénesis, actividad anti-proliferativa, anti y pro-apoptóticas, entre otros, podrían ofrecer un posible tratamiento para la prevención de enfermedades sistémicas como la artritis, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, estos resultados encontrados en las diferentes investigaciones muestran variaciones e incluso, algunos otros no han podido demostrar estos efectos y posible utilidad, tal vez debido a las dosis utilizadas, las poblaciones de estudio, la absorción y la poca biodisponibilidad, que varía en los estudios en animales y humanos; y que representa una dificultad para alcanzar los niveles óptimos en sangre para ejercer sus efectos sobre estas enfermedades sistémicas.

Debido a esto, el desarrollo de nuevas investigaciones que ayuden a delimitar dosis óptimas y seguras y el efecto en pacientes, es necesaria para determinar si su aplicación como tratamiento terapéutico en enfermedades sistémicas es posible.

Por otro lado, los resultados obtenidos en las investigaciones para su aplicación en odontología muestran, en su mayoría, ser favorables. Su adición a materiales dentales como adhesivos, cementos y resinas incrementa de manera significativa sus propiedades. Además, su uso como enjuague bucal para la eliminación de placa dental y el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la gingivitis, periodontitis y pericoronitis ha demostrado ser comparable con agentes de primera elección y en algunos casos, debido a su



actividad anti-inflamatoria y antibacterial y la ausencia de efectos secundarios, obtuvo mejores resultados.

Debido a esta reciente adición de la catequinas del té a diferentes productos destinados para el cuidado e higiene de la cavidad oral, es importante como odontólogos conocer los mecanismos e interacciones que se llevan a cabo y que permiten estos efectos benéficos.



## GLOSARIO

<b>ADAM</b>	Proteína desintegrina y metaloproteínasa
<b>ADAMTS</b>	Proteína desintegrina y metaloproteínasa secretada con trombospondina motif
<b>Akt</b>	Tipo de proteína cinasa B
<b>Ang-II</b>	Angiotensina II
<b>Ap-1</b>	Proteína activadora-1
<b>Bax</b>	Proteína miembro de la familia Bcl-2
<b>Bcl-2</b>	Familia de proteínas reguladoras de apoptosis
<b>Bcl-xl</b>	Proteína miembro de la familia Bcl-2
<b>CAT</b>	Catalasa
<b>CH<sub>3</sub>SH</b>	Metilmercaptano
<b>COX</b>	Ciclooxigenasas
<b>EC</b>	Epicatequina
<b>ECG</b>	Epicatequina-galato
<b>ECs</b>	Extracto de <i>Camellia sinensis</i>
<b>EDHFs</b>	Factores hiperpolarizantes derivados del endotelio
<b>EGC</b>	Epigalocatequina
<b>EGCG</b>	Epigalocatequina-galato
<b>EGFR</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
<b>eNOS</b>	Óxido nítrico sintasa endotelial
<b>EPS</b>	Polisacáridos extracelulares
<b>erbB1</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
<b>ERK</b>	Señales extracelulares reguladas por cinasa
<b>ERK1/2, p38 y JNK</b>	Tipos de proteínas cinasas activadas por mitógenos
<b>ERO</b>	Especies reactivas del oxígeno



<b>ET-1</b>	Endotelina-1
<b>GLUT</b>	Transportadores de glucosa
<b>GPX</b>	Glutación peroxidasa
<b>GTFs genes</b>	Factores de transcripción general
<b>GTFs</b>	Glucosiltransferasas
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno
<b>H<sub>2</sub>S</b>	Sulfuro de hidrógeno
<b>HDPC</b>	Células pulpares dentales humanas
<b>HDPF</b>	Fibroblastos pulpares dentales humanos
<b>HER-2 y 3</b>	Receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano
<b>ICAM-1</b>	Molécula de adhesión intercelular-1
<b>IFN-γ</b>	Interferón gama
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IκB-α</b>	Proteína inhibidora del factor nuclear kappa B
<b>IL</b>	Interleucina
<b>iNOS</b>	Óxido nítrico sintasa inducible
<b>IPS</b>	Polisacáridos intracelulares
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LOOH</b>	Hidroperóxidos lípidos
<b>LOX</b>	Lipooxigenasas
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>MAPKs</b>	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
<b>M-CSF</b>	Factor estimulador de colonias de macrófagos
<b>MC-SF</b>	Factor estimulante de colonias de macrófagos
<b>MDA</b>	Malondialdehído



<b>MDR1</b>	Proteína de resistencia a múltiples fármacos
<b>MMPs</b>	Metaloproteinasas de matriz
<b>Motif</b>	Secuencia o patrón de nucleótidos en ADN o secuencia de aminoácidos en proteína
<b>mPGES-1</b>	Prostaglandina E sintasa-1 microsomal
<b>NF-ATc1</b>	Factor nuclear de células T activadas c1
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor nuclear kappa B
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>NOD2</b>	Proteína conocida como dominio regulador de caspasa
<b>PAMP</b>	Patrón molecular asociado a patógenos
<b>PDGF</b>	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>RANKL</b>	Ligando de receptor activador para el factor nuclear $\kappa$ B
<b>RBP-4</b>	Proteína de unión a retinol 4.
<b>RTKs</b>	Receptor tirosina cinasa
<b>SOD</b>	Peróxido dismutasas
<b>TCR</b>	Receptor de células T
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor de crecimiento transformante beta
<b>TLR2</b>	Toll-like receptor 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VCAM-1</b>	Molécula de adhesión de células vasculares-1
<b>VE-caderina</b>	Caderina vascular endotelial
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VEGFR-2</b>	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VSMCs</b>	Células de músculo liso vasculares





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.biomanantial.com/historia-del-a-23-es.html>
2. Chatterjee A, Saluja M, Agarwal G, Alam M. **Green tea: A boon for periodontal and general health.** Journal of Indian Society of Periodontology 2012; 16: 161-167.
3. [http://astroboy-en-multiverso.blogspot.mx/2012/09/tibet\\_10.html](http://astroboy-en-multiverso.blogspot.mx/2012/09/tibet_10.html)
4. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te-3000-ac-0.html>
5. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te-0-500.html>
6. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te-500-1000.html>
7. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te-1000-1500.html>
8. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te.html>
9. <http://te.innatia.com/c-historia-te/a-historia-te-1600-1700.html>
10. [http://es.wikipedia.org/wiki/Camellia\\_sinensis](http://es.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis)
11. Namita P, Mukesh R, Vijay K. **Camellia Sinensis (Green Tea): A Review.** Global Journal of Pharmacology 2012; 6 (2): 52-59.
12. Engelhardt U. **Chemistry of tea.** Alemania: Elsevier, 2013.
13. [http://en.wikipedia.org/wiki/Camellia\\_sinensis#mediaviewer/File:Camellia\\_sinensis\\_-\\_K%C3%B6hler%E2%80%93s\\_Medizinal-Pflanzen-025.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis#mediaviewer/File:Camellia_sinensis_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-025.jpg)
14. <http://misremedios.com/sustancias/te-camellia-sinensis/>
15. <http://teverdey.com/camellia-sinensis-el-nombre-del-te/>
16. <http://blog.casapia.com/en-que-ayuda-el-te-verde-la-memoria/>
17. <http://hemom.home.xs4all.nl/hans/Sri%20Lanka/2012-08-01%20Sri%20Lanka.html>
18. Petti S, Scully C. **Polyphenols, oral health and disease: A review.** Journal of dentistry 2009; 37: 413-423.
19. Braicu C, Ladomery M, Chedea V, Irimie A, Berindan-Neagoe J. **The relationship between the structure and biological actions of green**



- tea catechins**. Food chemistry 2013; 141: 3282-3289.
20. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/e1753?lang=es&region=MX>
  21. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/e3893?lang=es&region=MX>
  22. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/e3768?lang=es&region=MX>
  23. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/fluka/50299?lang=es&region=MX>
  24. Sang S, Lambert J, Ho C, Yang C, **The chemistry and biotransformation of tea constituents**. Pharmacological Research 2011; 64: 87-99.
  25. <http://es.wikihow.com/minimizar-la-cafe%C3%ADna-del-t%C3%A9-verde>
  26. Bhardwaj P, Khanna D. **Green tea catechins: defensive role in cardiovascular disorders**. Chinese Journal of Natural Medicines 2013; 11 (4): 345-353.
  27. Deka A, Vita J. **Tea and cardiovascular disease**. Pharmacological Research 2011; 64: 136-145.
  28. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N. **Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional**. 7ª ed. España: Elsevier, 2007.
  29. Hodgson J, Croft K. **Tea flavonoids and cardiovascular health**. Molecular Aspects of Medicine 2010; 31: 495-502.
  30. Wu D, Wang J, Pae M, Nikbin S. **Green tea EGCG, T cells, T cell-mediated autoimmune diseases**. Molecular Aspects of Medicine 2012; 33: 107-118.
  31. Singh R, Akhtar N, Haqqi T. **Green tea polyphenol epigallocatechi-3-gallate: Inflammation and arthritis**. Life Sciences 2010; 86: 907-918.



32. Spadiene A, Savickiene N, Ivanauskas L, Jakstas V, Skesters A, Silova A, Rodovicius H. ***Antioxidant effects of Camellia sinensis L. extract in patients with type 2 diabetes.*** Journal of Food and Drug analysis 2014; XXX: 1-7.
33. Yan J, Zhao Y, Suo S, Liu Y, Zhao B. ***Green tea catechins ameliorate adipose insulin resistance by improving oxidative stress.*** Free Radical Biology & Medicine 2012; 52: 1648-1657.
34. Park J, Bae J, Im S, Song D. ***Green tea and type 2 diabetes.*** Integr Med Res 2014; 3: 4-10.
35. Xu X, Zhou X, Wu C. ***Tea catechin epigallocatechin gallate inhibits Streptococcus mutans biofilm formation by suppressing gtf genes.*** Archives of Oral Biology 2012; 57: 678-683.
36. Araghizadeh A, Kohanteb J, Mehdi M. ***Inhibitory Activity of Green Tea (Camellia sinensis) Extract on Some Clinically Isolated Cariogenic and Periodontopathic Bacteria.*** Med Princ Pract 2013; 22: 368-372.
37. Mankovskaia A, Lévesque C, Prakki A. ***Catechin-incorporated dental copolymers inhibit growth of Streptococcus mutans.*** J Appl Oral Sci. 2013; 21: 203-207.
38. Narotzki B, Reznick A, Aizenbud D, Levy Y. ***Green tea: A promising natural product in oral health.*** Archives of Oral Biology 2012; 57: 429-435.
39. Kaur H, Jain S, Kaur A. ***Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate.*** Journal of Indian Society of Periodontology 2014; 18: 178-182.
40. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. ***Carranza. Periodontología Clínica.*** 10ª ed. México: McGraw Hill Interamericana Editores, 2010.



41. Jenabian N, Moghadamnia A, Karami E, Mir P. ***The effect of Camellia Sinensis (green tea) mouthwash on plaque-induced gingivitis: a single-blinded randomized controlled clinical trial.*** DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2012; 20: 1-6.
42. Gadagi J, Chava V, Reddy V. ***Green tea extract as a local drug therapy on periodontitis patients with diabetes mellitus: A randomized case-control study.*** Journal of Indian Society of Periodontology 2013; 17: 198-203.
43. Nujala B, Namasi A, Emmadi P, Krishna P. ***Role of green tea as an antioxidant in periodontal disease: The Asian Paradox.*** Journal of Indian Society of Periodontology 2012; 16: 313-316.
44. Hattarki S, Pushpa S, Bhat K. ***Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planning in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: A clinical and microbiological study.*** Journal of Indian Society of Periodontology 2013; 17: 204-209.
45. Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. ***Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation.*** Archives of Oral Biology 2011; 56: 48-53.
46. Gay C, Berini L. ***Cirugía Bucal.*** 1ª ed. Madrid: Ed. Ergon, 1999.
47. Shahakbari R, Eshghpour M, Rajaei A, Rezaei N, Golfakhrabadi P, Nejat A. ***Effectiveness of green tea mouthwash in comparison to chlorhexidine mouthwash in patients with acute pericoronitis: a randomized clinical trial.*** Int. J. of Oral & Maxillofac. Surg. 2014; 1-5.
48. Park S, Jeong Y, Kim S, Jung J, Kim W. ***Epigallocatechin gallate protects against nitric oxide-induced apoptosis via scavenging ROS and modulating the Bcl-2 family in human dental pulp cells.*** J. Toxicol. Sci. 2013; 38: 371-378.



49. Hirao K, Yumoto H, Nakanishi, Mukai K, Takahashi, Takegawa D, Matsuo T. ***Tea catechins reduce inflammatory reactions via mitogen-activated protein kinase pathways in toll-like receptor 2 ligand-stimulated dental pulp cells.*** Life Sciences 2010; 86: 654-660
50. Hu J, Du X, Huang C, Fu D, Ouyang X, Wang Y. ***Antibacterial and physical properties of EGCG-containing glass ionomer cements.*** Journal of Dentistry 2013; 41: 927-934.
51. Antunes D, Salvia A, Araújo R, Nicoló R, Koga C, Araujo M. ***Effect of green tea extract and mouthwash without alcohol on Candida albicans biofilm on acrylic resin.*** Gerodontology 2014; 1-5.
52. Magalhães A, Wiegand A, Rios D, Hannas A, Attin T, Rabelo M. ***Chlorhexidine and green tea extract reduce dentin erosion and abrasion in situ.*** Journal of Dentistry 2009; 37: 994-998.
53. Hwang J, Choi S, Park J, Kang S. ***The Use of Green Tea Extract as a Storage Medium for the Avulsed Tooth.*** JOE 2011; 37: 962-966.