



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE FLAVONOIDES EN MICROORGANISMOS
CARIOGÉNICOS.

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:

MÓNICA SANTAMARIA RODRÍGUEZ

TUTORA: Dra. GLORIA GUTIÉRREZ VENEGAS



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 Dios por darme la oportunidad de concluir esta etapa, por siempre estar conmigo y llenar mi camino de amor, luz y bondad.

A mis padres, Crescencio y Gabriela, ustedes son la razón de mi vida, gracias por apoyarme en este sueño, acompañarme en el camino y creer en mí, por ser los pilares de mi vida y educación, no me alcanzan las palabras para agradecerles todos los esfuerzos y sacrificios que han hecho para darnos a mi hermana y a mí siempre lo mejor, soy la más afortunada de tenerlos.

Este logro es por y para ustedes. Los amo con el alma. ♡

A mi hermana Ale por ser mi compañera de vida, por estar siempre a mi lado, por ser mi paciente, aunque le de miedo, por haber secado mis lágrimas cuando sentía que no podía más, por todo el apoyo que me ha dado y siempre motivarme a ser mejor. ♡

A mi abuelita Juanita que toda mi vida me ha cuidado, apoyado y consentido. Gracias por tus enseñanzas, las palabras de aliento y tu gran manera de instruirme para afrontar los obstáculos de la vida. Te quiero.

A mi abuelita Sara y a mi tía Sarita, que, aunque hoy no están conmigo para compartir este momento, sé que en donde estén se sentirán orgullosas de mí. Mientras el tiempo me preste sus alas, espero que me guíen con la luz de alguna estrella, las extraño siempre pero el cielo es muy afortunado de tenerlas.

A mis tías Paty, Sol, Chela y Gaby, mis tíos Cayo, Juan y Toño, y a mis primos Jorge, Dani, Omar, Clau, Liz, Gabriel y Simón, que siempre están presentes en los buenos y malos momentos.

A mis amigas Ana y Dal, porque son las mejores amigas que la prepa me pudo dar, han estado a mi lado apoyándome con sus palabras, abrazos, risas y consejos, nos hemos visto crecer como mujeres y profesionistas, me llena el corazón de alegría vernos concluir nuestras metas, y aunque las lágrimas y tristezas han estado presentes a lo largo de estos años, siempre estamos juntas para superarlas. Amigas, las amo. ♡

A mis amigas y colegas Bety y Tania, gracias por los días de estudio, alegrías y lágrimas que compartimos juntas dentro y fuera de nuestra facultad, por todo lo que han hecho por mí, por seguir cosechando logros juntas y porque sé que esta amistad durará por siempre. Las adoro.



A mis amigas de la facultad Eli, Karen, Mafer, y Adri, gracias por permitirme aprender más de la vida a su lado, y por hacer los días de escuela más amenos.

A las personas que formaron parte de este camino y hoy ya no están conmigo, me quedo con sus enseñanzas y los buenos momentos.

A la Dra. Gloria Gutiérrez por su enorme apoyo, su paciencia y porque se ha tomado el arduo trabajo de compartirme sus conocimientos. Es una maravillosa persona y le agradezco enormemente poder ayudarme a lograr esta meta.

A la Facultad de Odontología por recibirme en sus aulas y clínicas, por brindarme el apoyo y recursos para mi formación, por poder aprender de los mejores maestros que me han motivado a seguir en este camino, en ella pasé momentos increíbles y conocí personas asombrosas.

A todos los pacientes de la Facultad que me confiaron su salud bucal, les agradezco el haber formado parte de mi aprendizaje.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas; se ha convertido en mi segunda casa y me ha dado la oportunidad de realizar mis estudios y desarrollarme como profesional y como ser humano. Es un honor y un privilegio formar parte de la Máxima casa estudios. Gracias UNAM, por tanto.

Por mi raza hablará el espíritu. ¡Goya, Universidad! ♡



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO.....	7
1. DEFINICIÓN DE CARIES.....	8
2. ASPECTOS GENERALES SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARIES DENTAL	11
3. BASES HISTOLÓGICAS Y ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LOS TEJIDOS DENTALES	13
3.1 Esmalte	13
3.2 Dentina	14
3.3 Cemento	15
4. ESTRUCTURA INORGÁNICA DE LOS TEJIDOS DENTALES.....	17
4.1 Biomineralización.....	17
5. ETIOPATOGENIA DE LA CARIES DENTAL.....	19
6. TEORÍAS SOBRE EL ORIGEN DE LA CARIES.....	20
7. ALIMENTACIÓN Y GENÉTICA COMO FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD.....	24
7.1 Dieta, el papel protagónico de los carbohidratos Fermentables.....	24
7.2 Genética	26
8. BIOPELÍCULAS EN EL MEDIO AMBIENTE ORAL.....	28



9. BIOMOLÉCULAS ORALES.....	30
9.1 Placa dentobacteriana, una biopelícula.....	30
9.1.1 COLONIZADORES PRIMARIOS.....	31
9.1.2 COLONIZADORES SECUNDARIOS.....	31
10. PAPEL DE LA SALIVA EN EL ECOSISTEMA ORAL.....	34
11. METABOLISMO BACTERIANO DE LA BIOPELÍCULA DENTAL Y BIOQUÍMICA DE LA CARIES DENTAL.....	36
12.1 TRANSPORTE DE AZÚCARES.....	37
12.1 LOS MICROORGANISMOS.....	39
12. PREVENCIÓN DE LA CARIES DENTAL	40
13. FLAVONOIDES	41
14.1 ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN.....	41
14.1 PROPIEDADES TERAPÉUTICAS.....	44
14. EFECTO DE LOS FLAVONOIDES SOBRE LA CARIES DENTAL.....	47
CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61



INTRODUCCIÓN

La palabra caries proviene del latín y significa “destrucción”. Es una de las principales enfermedades de atención en la consulta odontológica. Cuando esta enfermedad se presenta existe una disolución de los tejidos duros que conforman al esmalte y la dentina. Conforme avanza el conocimiento de los mecanismos y procesos por los cuales tiene lugar esta enfermedad se han propuesto distintas teorías sobre su origen, desde la existencia de gusanos dentales hasta los detalles sobre las rutas bioquímicas por los cuales las bacterias responsables pueden producir ácidos orgánicos los cuales erosionan a los órganos dentales.

La importancia del conocimiento sobre los aspectos básicos de bioquímica y biología molecular de este proceso es de suma relevancia para la obtención de medidas terapéuticas dirigidas a su prevención, así mismo como para poder alcanzar terapias encaminadas a su erradicación.

La etiología de la caries dental es multifactorial y la dieta y la nutrición son elementos muy importantes. La dieta y sus consecuencias nutricionales pueden tener una profunda influencia en el desarrollo y la progresión de las enfermedades de la cavidad oral.

Por otra parte, los flavonoides son producto del metabolismo secundario de las plantas, estas moléculas les confieren diferentes ventajas adaptativas entre las que se encuentran la defensa contra patógenos, protección a los rayos UV y por su variada coloración actúan como atrayentes para promover la polinización. Por su efecto de protección ante patógenos, los flavonoides se han utilizado para evaluar sus propiedades antimicrobianas. Los flavonoides son polifenoles que han demostrado tener un gran potencial como agentes preventivos y terapéuticos.



OBJETIVO

Describir las principales propiedades de los flavonoides y cómo estos afectan a los microorganismos causantes de la caries dental, y aportar una base teórica que impulse estudios más detallados acerca de su efecto.



1. DEFINICIÓN DE CARIES

La caries dental se define como una enfermedad infecciosa de los tejidos calcificados del diente provocada por ácidos que resultan de la acción de microorganismos. Entre los factores principales se encuentran, características del hospedador, del cual ahora deben considerarse aspectos genéticos, inmunológicos, anatómicos (superficies dentales susceptibles) y de sobre los hidratos de carbono.¹

Es una enfermedad de origen multifactorial en la que se ha definido clásicamente que existe la interacción de tres comportamientos (medidas inadecuadas de higiene oral), el microbioma bucal constituido principalmente por las bacterias de la placa dentobacteriana y biofilm, su metabolismo, interacciones entre sí, así como el substrato, el cual está formado por carbohidratos y otras moléculas fermentables, que, producto de la ingesta para la alimentación del hospedador, también lo es para las bacterias de la placa dentobacteriana. Además de estos tres factores deberá tenerse en cuenta uno más, el tiempo, el cual deberá ser el adecuado. Para que se forme caries es necesario que las condiciones de cada parámetro sean favorables, es decir, para que haya caries debe haber un huésped susceptible, una flora oral cariogénica y un substrato apropiado que deberá estar presente por un tiempo determinado.²

La caries dental es una enfermedad microbiana que afecta a los tejidos calcificados de los dientes, empezando primero como una disolución localizada de las estructuras inorgánicas en una determinada superficie dental por medio de ácidos de origen bacteriano, hasta llegar finalmente a la desintegración de la matriz orgánica.³



Es una enfermedad normalmente progresiva y, si no se trata, la lesión aumentará de tamaño, hacia la pulpa dentaria, dando por resultado un creciente grado de dolor y la inflamación de esa pulpa. En último lugar se produce necrosis de esta última y pérdida de la vitalidad del diente.³

Levine establece que la caries es un proceso causado por carbohidratos y/o azúcares refinados, así como almidones presentes en la dieta que causan la precipitación de los minerales que conforman a la hidroxiapatita de los órganos dentales. Cuando estos carbohidratos son metabolizados a través de la ruta catabólica glucolisis se da la fermentación de los productos finales (piruvatos) en ácidos orgánicos. Cualquier tejido óseo o dental es disuelto en presencia de ácidos pues la sal de monofosfato de calcio insoluble de la que están hechos es convertida en su forma soluble cuando el pH del medio es menor a 6.2⁴, aunque algunos autores mencionan que el pH crítico cuando esto sucede es 5.5.⁵

De manera similar Taubman y Nash establecen que la caries dental resulta de la disolución de los minerales presentes en esmalte y dentina por los ácidos orgánicos, estos ácidos son el producto final excretado por una microbiota específica que ubicada en el biofilm. Asimismo, reconocen que Clark fue el primero en aislar a la cepa bacteriana que se identificó por primera vez como responsable de este proceso, *Streptococcus mutans* (*S. mutans*).⁶

Un concepto clásico sobre la caries dental es que *S. mutans* es reconocida como un protagonista en la etiología de la enfermedad. Sin embargo, el paradigma ha cambiado a través de las nuevas evidencias que surgen y hoy en día es preciso decir que en el desarrollo de la condición pueden participar distintas bacterias orales que producen ácidos orgánicos y que contribuyen a la organización y arquitectura de la denominada placa dental o biofilm.⁷



La caries dental es una enfermedad multifactorial; numerosos autores han reconocido y descrito el proceso de la caries como dependiente de las relaciones mutuas de tres factores: microbianos, del substrato y propios del sujeto afectado. Se ha de advertir que para que se inicie el proceso de la enfermedad han de intervenir simultáneamente esas tres clases de factores.³



2. ASPECTOS GENERALES SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARIES DENTAL

Se puede definir la epidemiología como el estudio de la frecuencia o modelo de ocurrencia y la distribución de una enfermedad que se observa en los grupos de población. La caries dental también se observa a menudo en el reino animal, y generalmente se produce de modo paralelo a la ingesta de alimentos que incluyen carbohidratos fermentables.³

La incidencia de caries dental se mide generalmente por medio de un índice de caries, consiste en un sistema de medida que tiene por objeto registrar el número de dientes o superficies dentales de un individuo que han sido atacados por la caries. El sistema de más comúnmente utilizado implica determinar el número de dientes o superficies dentales cariados (C), perdidos (P) y obturados (O). **CPOD**: Índice de dientes cariados, perdidos y obturados en la dentición permanente.⁸

El índice **CPOD** no identifica las lesiones cariosas en sus fases iniciales, sino una vez que existe cavitación en el diente, lo cual mejora la exactitud de las mediciones, pero tiene la limitante de excluir las lesiones tempranas, lo que se traduce en una subestimación de la prevalencia de caries.⁸

La prevalencia de la caries dental ha ido en aumento a lo largo de la historia, en países europeos al igual que en los Estados Unidos hubo un gran incremento en la prevalencia de caries como consecuencia de la importación azúcares refinados proveniente de los países del Caribe y debido al uso indiscriminado de productos con alto contenido de los mismos. Sin embargo, a partir de los años 1960's los países desarrollados han creado medidas preventivas que han logrado la disminución de sus índices prevalencia de la caries dental.⁹



Una de las medidas principales ha consistido en el aumento de los productos con fluoruros y a partir de los años 1970's se ha logrado estabilizar la prevalencia de la enfermedad en los países desarrollados.¹⁰

En los Estados Unidos el 51.6% de la población infantil entre 5-9 años tienen caries, en la población de adultos mayores de 17 años el 77% tiene o han tenido la enfermedad y se sabe que el nivel socioeconómico representa un factor de riesgo para el aumento de este porcentaje.¹⁰

En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB), reportó que del total de población examinada a través de Servicios de Salud Pública el 92.9% tenía presencia de caries dental. Así mismo se estudió la prevalencia de caries en relación con la edad, encontrándose que en todos los grupos de edad ésta fue elevada, superior a 84.5%, sin embargo, en la población mayor a 45 años la prevalencia fue superior a 95% y, la población entre 20 a 24 años tenía el porcentaje más bajo, 91%. Calculando el estado dental a través de índices de CPOD (Dientes Permanentes Cariados, Perdidos, Obturados) la población estudiada obtuvo un valor de 13.4. Estos estudios sólo representan a una parte de la población que acude a obtener servicios de salud. A pesar de no representar a la población nacional puede servir como una guía sobre la alta frecuencia que esta enfermedad tiene en nuestro país.⁸

Algunos reportes afirman que en la última década ha incrementado ligeramente el índice de caries debido al mal uso de los productos que contienen fluoruro (por ejemplo, no usarlo en la frecuencia adecuada o el rechazo a su consumo) y la disponibilidad de este. Como medida de salud pública en los países desarrollados se han promovido campañas de educación para la salud con el objetivo de reducir la enfermedad.⁸



3. BASES HISTOLÓGICAS Y ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LOS TEJIDOS DENTALES

Para comprender mejor los cambios que produce la caries dental sobre la estructura histológica del esmalte, la dentina y el cemento, se hace necesario manejar ciertos conceptos biológicos básicos propios de las distintas estructuras de estos tejidos.

4.1 Esmalte

Es un tejido de origen ectodérmico y por ello no posee colágena en su estructura. El contenido orgánico, representado por proteínas de alto peso molecular, las enamelinas, representa junto con el agua apenas el 4% en peso de la totalidad del tejido. Por tanto, el esmalte es un tejido altamente mineral donde los cristales de hidroxiapatita representan casi la totalidad del peso restante. Es además el esmalte un tejido inerte en razón de que las células encargadas de su producción son arrastradas de la superficie cuando el diente hace erupción. La casi totalidad de la superficie del esmalte permanece en contacto con el medio bucal a lo largo de toda la vida y su estructura mineral superficial interactúa continuamente con ese medio para con él establecer un intercambio iónico que va a depender en buena parte de las variantes químicas presentes en un momento determinado.³

La estructura básica del esmalte está regida por la presencia de prismas o varillas que lo recorren en dirección aproximadamente perpendicular, desde el límite amelo-dentinario hasta la superficie externa. Tales varillas corresponden aproximadamente al producto de secreción de un ameloblasto.³

Durante el desarrollo, éste primero deposita una matriz orgánica en la que se va a iniciar un proceso de mineralización y maduración que convierte cada segmento segregado en una estructura calcificada. La suma de la actividad de



millones de ameloblastos produce un tejido muy duro cuyas unidades estructurales básicas son esos primas o varillas del esmalte. ³

Todas estas estructuras combinadas con las líneas similares de los prismas vecinos forman las estrías de Retzius. El grado de mineralización es menor en las interfases entre un prisma y otro (vaina del prisma). ³

4.2 Dentina

Es un tejido que forma la mayor parte del diente, tiene origen mesodérmico y es menos mineralizado que el esmalte. Por su origen mesodérmico contiene colágena en su estructura, la proteína propia de los tejidos conjuntivos. ^{3,11}

Para su desarrollo juegan un papel primordial los odontoblastos, las células pertenecientes al ectomesénquima de la papila dentaria, proveniente de la cresta neural. Los odontoblastos, mediante un proceso continuo de aposición, que alterna periodos cortos de descanso y seguidos de mineralización, a medida que van formando la dentina se van retirando hacia el centro de la papila (futura pulpa) y van dejando una prolongación de su cuerpo celular que son las llamadas prolongaciones odontoblásticas alrededor de las cuales la mineralización crea una multitud de tubulillos (alrededor de 20 000 a 45 000 por milímetro cuadrado) que son los canalículos o tubulillos dentinarios.¹¹

La dentina deber ser entonces concebida como un tejido mineralizado que rodea la pulpa en toda su extensión y cuyas células están dispuestas de tal manera que sus cuerpos se encuentran en la periferia pulpar y sus prolongaciones ocupan conductillos finos que atraviesan, al menos inicialmente, todo su espesor.

Como la dentina se forma durante toda la vida, su espesor en condiciones normales se va haciendo mayor a expensas de una disminución del tamaño de la pulpa.



Se denomina dentina primaria, aquella formada desde el inicio del desarrollo dentario hasta que el diente hace erupción y se hace funcional al entrar en contacto con el antagonista. Se llama dentina secundaria a la que se forma en condiciones fisiológicas desde que se inicia la etapa funcional del diente y a lo largo de toda la vida. Se llama dentina terciaria o reparadora a la que se forma en zonas específicas como respuesta a estímulos externos patológicos tales como la caries dental, la abrasión y a erosión.³

Estos tres tipos de dentina presentan diferencias en su estructura, primordialmente en el número de canalículos que poseen que es mayor en la primaria y menor en la terciaria, y en la velocidad de formación que es mayor en la terciaria.^{3, 12}

4.3 Cemento

Es el tejido dentario menos mineralizado y que encontramos recubriendo la dentina radicular, posee colágena en su matriz orgánica y tiene un espesor que varía de 20 a 50 micrómetros de diámetro en su región más delgada a nivel del límite cemento-esmalte hasta 150 a 200 micrómetros a nivel apical.³

Se desarrolla a partir del saco dentario a expensas de los cementoblastos, células que lo depositan desde el límite cemento-dentinario, primero en forma de matriz orgánica, la capa cementoide, que se mineraliza progresivamente a medida que las células se van retirando para quedar en su periferia dentro del ligamento alveolodentinario.^{3, 12}

Dependiendo de la velocidad de aposición, se forman dos tipos de cemento: primero, el cemento acelular que se puede depositar en toda la superficie radicular y que responde a un mecanismo lento de aposición y mineralización, y segundo, el cemento celular que lo encontramos exclusivamente en el tercio apical donde fisiológicamente se requiere una mayor velocidad de formación, lo cual hace que algunos cementoblastos queden encerrados en la matriz que ellos mismos están formando y por tanto se constituyen en cementocitos.¹²



Como el cemento debe cumplir la función de anclar los grupos de fibras colágenas del ligamento alveolodentario al igual que también lo hace el hueso alveolar, siempre encontraremos en él, gruesos de fibras colágenas que lo atraviesan en sentido aproximadamente perpendicular, y que en esa ubicación se conocen como fibras de Sharpey.¹²



4. ESTRUCTURA INORGÁNICA DE LOS TEJIDOS DENTALES

La hidroxiapatita (HAP) es un mineral muy raro, pero es el fosfato de calcio más importante en el reino animal, ha sido uno de los biominerales más estudiados, ya que es el principal componente inorgánico del hueso y órganos dentarios humanos, y de mamíferos, en general. Este biocristal pertenece al grupo de las apatitas y está constituido por átomos de calcio, fósforo, oxígeno e hidrógeno ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).^{13, 14}

Tiene una estructura cristalina hexagonal, cuya celda unitaria está caracterizada por poseer un plano rico en iones calcio con carga positiva y otro plano rico en iones fosfatos e hidroxilos con carga negativa, ambos planos son totalmente específicos para la adsorción de diversas moléculas orgánicas que participan en la regulación de la morfología del cristal.¹⁴

4.1 Biomineralización

Los tejidos mineralizados de los seres humanos se forman gracias a un proceso fisiológico regulado por interacciones de minerales y moléculas extracelulares llamado biomineralización.¹³

Tanto el hueso como los órganos dentarios son tejidos calcificados compuestos principalmente de fosfato de calcio, en forma de hidroxiapatita, dicho mineral es depositado por células diferenciadas, a través de la interacción de las células del ectomesénquima sobre las células epiteliales.¹³

El mecanismo molecular de la mineralización tiene lugar dentro de las vesículas, donde eventualmente precipitan y forman cristales de hidroxiapatita. Estos cristales atraviesan la membrana de las vesículas y dan lugar a los nódulos de calcio en el fluido extracelular. Dichos cristales crecen dentro de la estructura de las fibras de colágena. El grado de maduración y crecimiento de los cristales está determinado por las condiciones extracelulares presentes y



donde influyen de manera importante, el pH, la concentración de iones de fosfato, calcio y la presencia de proteoglicanos y proteínas no colagénicas de la matriz extracelular de cada tejido.¹⁴



5. ETIOPATOGENIA DE LA CARIES DENTAL

En 1882 Miller sostenía que, en la etiopatogenia de la caries dental, el factor más importante era la capacidad del gran número de bacterias bucales de producir ácidos a partir de los hidratos de carbono de la dieta, hipótesis que sustentó experimentalmente al aislar varios grupos de microorganismos bucales que eran cariogénicos.¹⁵

Paul Keyes en 1960, en forma teórica y experimental, establece que la etiopatogenia de la caries obedece a la interacción simultánea de tres elementos o factores principales: un factor “microorganismo” que en presencia de un factor “sustrato” logra afectar a un factor “diente” (también denominado hospedador).¹⁵

La representación esquemática de estos tres factores básicos se conoce como triada de Keyes.

Posteriormente se ha agregado el factor tiempo de interacción de los microorganismos, así como diversas variables e interrelaciones que inciden como modificadores de este proceso (fig. 1).¹⁵

Al factor tiempo se le incluyen, a partir de los años 80, los denominados “factores de riesgo”. Estos son los modificadores externos e internos del proceso de caries dental.¹⁵

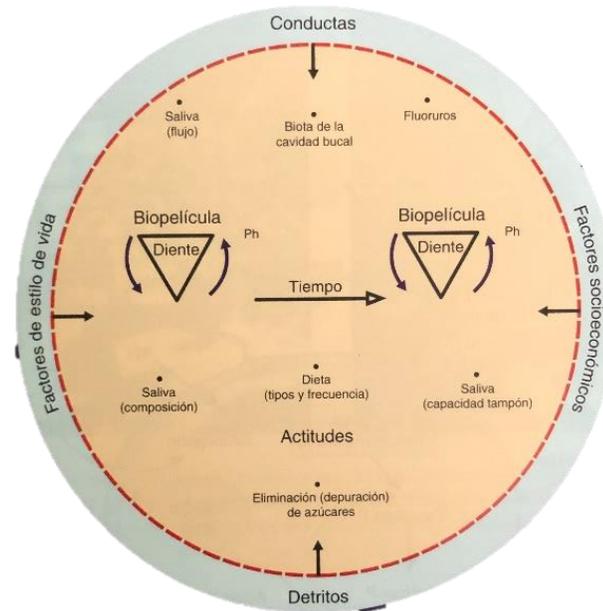


Fig. 1 Esquema de la etiología de la caries dental. Todos los factores del hospedador y del medio, que favorecen la transmisión de los microorganismos cariogénicos, crean ventajas ecológicas para su establecimiento en la biopelícula y pueden ser definidos como factores de riesgo para el desarrollo de la caries.

6. TEORÍAS SOBRE EL ORIGEN DE LA CARIES

Han sido relativamente numerosas las teorías, que, a lo largo de la historia han intentado explicar el origen de la caries. Sin embargo, las teorías microbianas empiezan a aparecer al final siglo XIX, coincidiendo lógicamente con el desarrollo inicial de la microbiología.

Gusanos: Es la teoría más antigua, y en ella se atribuía al gusano el cual bebía la sangre del diente y se alimentaba con las raíces en los maxilares y así causaba la destrucción del diente y el dolor de la muela. Esta teoría fue recogida en una leyenda asiria del siglo VII a.C., la idea de que la caries era causada por un gusano fue una creencia casi universal y tuvo vigencia hasta el siglo XIX.¹⁶



Teorías endógenas: Los antiguos griegos, achacaron todas las enfermedades, entre ellas la caries, a un desequilibrio entre los humores o líquidos elementales del cuerpo: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Esta es la llamada teoría humoral. A finales del siglo XVIII, la teoría vital consideraba que la caries se originaba en el propio diente, de forma análoga a la gangrena de los huesos.¹⁶

Teoría quimiparasitaria de Miller: Esta teoría se desarrolló a finales del siglo XIX, y puede considerarse como la unificación de las teorías anteriores. La teoría quimiparasitaria señala que la causa de la caries son los ácidos producidos por los microorganismos de la boca. La teoría de Miller se debe en parte a la influencia de otros científicos de la época. Las características esenciales de la teoría quimiparasitaria son las siguientes:

- Los microorganismos de la boca descomponen los hidratos de carbono fermentables para formar ácidos.
- Los hidratos de carbono de la dieta alojados sobre las superficies dentinarias son la fuente del ácido que desmineraliza los dientes.
- Diferentes bacterias orales invaden la dentina cariada.
- La destrucción final de la dentina se produce por la secreción de enzimas proteolíticas que dirigen la parte orgánica de la misma.

Miller resumió su teoría: la caries dental es un proceso quimiparasitario, que consiste en dos etapas, descalcificación o reblandecimiento de los tejidos y disolución del tejido reblandecido.¹⁶

Teoría proteolítica: Gottlieb, en 1994 sostuvo que el ataque inicial que sufría el esmalte era proteolítico las bacterias invadían el componente orgánico del esmalte, y por acción proteolítica inician la caries. Actualmente esta teoría ha sido desechada y, aunque se acepta, que puede producirse la proteólisis de la



materia orgánica de la dentina después del proceso de desmineralización, es improbable que sea el mecanismo inicial en el proceso de la enfermedad.¹⁶

Cambio de paradigmas de Fitzgerald y Keyes a Fejerskow: La teoría de Fitzgerald y Keyes quienes, a partir de lo observado en animales de experimentación, hámsters, en condiciones experimentales y trabajando con una cepa de *S. mutans* identificada bioquímica y serológicamente como *S. mutans* 6715, serotipo C, inoculada en animales gnotobióticos concluyen, luego de las experiencias, que la caries dental es una **enfermedad infecciosa de naturaleza multifactorial**, porque cumple con los postulados de Koch-Henle (1884).^{15, 16}

Los postulados de Koch-Henle se basan en la presencia de un microorganismo específico asociado con la enfermedad.¹⁵

En 1998, S. Falkow propone una versión molecular de los postulados de Koch-Henle que son aplicables en los casos donde un gen o sus productos son necesarios para su virulencia.¹⁵

Paradigma actual, Fejerskow: En el marco del actual paradigma se considera a la caries dental como una **enfermedad infecciosa, no clásica, compleja, transmisible y multifactorial** en la que un amplio grupo de **factores biológicos, socioeconómicos y culturales** interactúan directa o indirectamente en el establecimiento y desarrollo de los microorganismos cariogénicos incluidos en la comunidad microbiana de la película dental. Se origina como la consecuencia de los **cambios ecológicos que se producen en la mencionada biopelícula**.¹⁶

Han aparecido pacientes que desarrollan caries aún en ausencia de *S. mutans* y se han aislado numerosas bacterias del interior de la biopelícula, con



capacidad para producir ácidos a partir de los hidratos de carbono provenientes de la dieta.

Los ácidos producidos por la fermentación bacteriana en la biopelícula disuelven la matriz mineral de las piezas dentarias lo que da lugar a la lesión. La enfermedad caries dental, finalmente surge del desequilibrio fisiológico, entre el mineral de las piezas dentarias y los constituyentes de la biopelícula.

Es posible a partir de este conocimiento, generar actividades para manejar el control y prevención de la enfermedad, con nuevas estrategias interdisciplinarias, considerando al paciente como una unidad biopsicosocial.

15



7. ALIMENTACIÓN Y GENÉTICA COMO FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

7.1 Dieta: el papel protagónico de los carbohidratos fermentables.

Los denominados comúnmente azúcares son una forma de carbohidratos (polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas) que pueden ser simples o complejos y cuya función es muy relevante pues son fuente de energía de células bacterianas y animales, así como sustrato para la formación de otras moléculas (fig. 2).¹⁸

Su digestión al ser consumidos empieza en la cavidad bucal cuando son hidrolizados a través de la enzima glucosidasa alfa-amilasa salival, la cual cataliza su conversión a formas más simples como maltosas, dextrinas y oligosacáridos y de manera subsecuente estos pueden ser fermentados por bacterias bucales. El objetivo de esta enzima al empezar la digestión de estos carbohidratos a formas más simples es porque más adelante serán reducidos todavía más y absorbidos en el intestino delgado del individuo, sin embargo, parte de estos carbohidratos son sustrato de las bacterias presentes en la cavidad bucal. Se sabe que una vez consumidos los carbohidratos el tiempo que tarda para disminuir el pH por debajo de su valor crítico es entre dos a cinco minutos.^{17, 18}

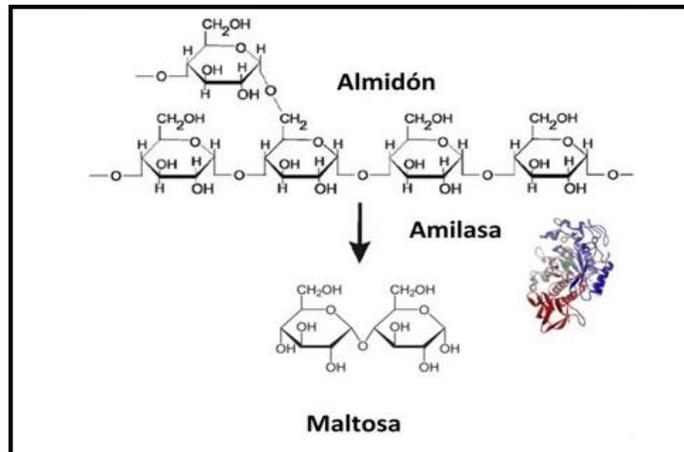


Fig. 2 Estructura y degradación del carbohidrato almidón. El almidón está conformado por glucosa unidas a través de enlaces alfa-1,4 glucosídicos y puntos de ramificación formados por enlaces alfa-1,6 glucosídicos. Este polisacárido es degradado por la enzima amilasa (hidrolasa) la cual puede cortar solo a los enlaces alfa-1,4 glucosídicos. Siempre que la enzima degrada el almidón genera como productos maltosas, oligosacáridos más simples y dextrinas límite.

Sacáridos simples como glucosa, así como disacáridos conformados por la unión de dos monosacáridos y polisacáridos como el almidón que se encuentran en múltiples fuentes (tabla 1) pueden ser metabolizados por las bacterias sacarolíticas e ingresados a rutas metabólicas con el fin de obtener energía, pero con la consecuencia de la producción de desechos ácidos que pueden lesionar al tejido duro que constituye a los órganos dentarios. Es por esto, que, a partir de la revolución industrial, cuando se incrementó la producción de estos alimentos, también se incrementó drásticamente la incidencia de la enfermedad.¹⁸



CARBOHIDRATO	FUENTE
Monosacáridos: Glucosa o dextrosa, fructosa, galactosa	Frutas, miel, bebidas azucaradas
Disacáridos: Sacarosa, melaza, lactosa, maltosa	Leche, cerveza, remolacha, caña de azúcar
Polisacárido: Almidón	Papas, granos, arroz, legumbres, maíz

Tabla 1 Carbohidratos (monosacáridos, disacáridos y polisacáridos) relacionados a la caries dental y la fuente a partir de la cual se pueden obtener en la dieta.¹⁷

La evidencia sobre la participación de los carbohidratos como eje fundamental en el desarrollo de la caries dental ha provenido tanto desde una perspectiva experimental como a través de la evidencia epidemiológica.

7.2 Genética

Desde principios del siglo XX diferentes investigadores han realizado investigaciones sobre caries dental en gemelos (homocigotos y heterocigotos) con el objetivo encontrar las mismas características genotípicas, la finalidad de estos estudios es observar y determinar la influencia genética que tiene esta enfermedad, pues estos participantes aparte de tener las características genéticas se encuentran un medio ambiente similar. En uno de los primeros estudios se evaluaron 301 pares de gemelos de los cuales 130 eran monocigotos y 171 heterocigotos, se comparó la incidencia de caries y los resultados demostraron que los gemelos monocigotos tenían una incidencia de caries más similar a diferencia de los heterocigotos, e incluso los gemelos



heterocigotos de diferente sexo era aún más pronunciada la diferencia en incidencia.¹⁹

Para conocer la evidencia que sustenta que el aporte genético puede jugar un papel como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad Opal y cols.¹⁹ hicieron una revisión de artículos indexados donde se analizaba el papel que juega la herencia, asimismo se revisaron estudios de asociación y ligamiento, artículos sobre genes que participan en el desarrollo dental, en el sentido del gusto, en la inmunidad y sobre la saliva y su participación para la protección y desarrollo de la enfermedad. Por lo que establecen un modelo integral tomando en cuenta todos estos aspectos.

Como conclusión establecen que a pesar de los estudios hechos hasta el momento aún se requiere mayor conocimiento para establecer de manera clara hasta qué punto el componente genético contribuye al desarrollo de la enfermedad, pero con los datos actuales podemos establecer que la genética nunca va a estar aislada del componente medioambiental siendo un participante protagonista en el establecimiento de la enfermedad.¹⁹



8. BIOPELÍCULAS EN EL MEDIO AMBIENTE ORAL

Las biopelículas son estructuras microbianas fascinantes y complejas. Una biopelícula es un ensamblaje constituido por células microbianas que están envueltas en una matriz compuesta de polisacáridos principalmente. Este ensamblaje provee protección a la comunidad microbiana de la predación de otras células, de la perturbación física y de la presencia de sustancias tóxicas como los antibióticos. ¹

Formación de las biopelículas

La colonización secuencial y la formación de las biopelículas son procesos altamente organizados.

La cavidad bucal es un espacio que está en constantes cambios, ya sea de temperatura por el hecho de tomar bebidas frías o calientes, la ingesta de múltiples y diferentes clases de alimentos que proporcionan una fuente de energía para los microorganismos, incluso los cambios de pH por bebidas como refrescos. Por lo anteriormente mencionado los microorganismos se han adaptado y desarrollado un complejo mecanismo para el asentamiento, formación y maduración de biofilm en la cavidad oral. La formación de biofilm se puede identificar por tres etapas. ^{1, 15}

- Fijación: Esta primera etapa es representada por microorganismos que se adhieren a la superficie, en el caso de los biofilm dentales a la superficie dental, estos microorganismos se van acomodando de acuerdo a las interacciones de los mismos, suelen ser los colonizadores primarios, la fijación de estas bacterias esta mediada por las proteínas, carbohidratos que están en la cavidad bucal y en la película adherida. La adhesión en esta etapa es muy débil. ¹⁵



- Maduración: En esta etapa una vez asentada el biofilm se forman micro colonias de bacterias, esto da paso a un cambio de metabolismo del biofilm, este cambio permite una adhesión más específica y más resistente. En esta etapa se forma la matriz polimérica extracelular, que es donde está embebido Z.L., el biofilm, la cual está constituida por exopolisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas.^{1, 15}
- Dispersión: Una vez maduro el biofilm, la demanda de recursos y competencia por los mismos obliga a las bacterias a moverse para poder obtener los nutrientes que necesitan.¹⁵



9. BIOPELÍCULAS ORALES

La cavidad oral de un adulto presenta un área aproximada de 215 cm² con diversas superficies que pueden ser colonizadas por microorganismos. Los primeros estudios que describieron la colonización bacteriana en la cavidad oral fueron los pioneros en proveer evidencia científica de la marcada selectividad que tienen los microorganismos por diferentes tejidos y superficies. Estos tejidos, ya sea duros como los dientes o blandos como la mucosa yugal, son bañados constantemente por un fluido muy importante en la cavidad oral que es la saliva. Hoy en día se sabe que el microbioma oral humano comprende un poco más de 700 especies bacterianas, de las cuales 200 de ellas representan la población dominante.²⁰

9.1 Placa dentobacteriana, una biopelícula

Una de las biopelículas más importantes y complejas presentes en la cavidad oral es la placa dentobacteriana. La formación y la composición de esta biopelícula es altamente orquestada, y es bien sabido que las asociaciones de las bacterias que componen esta biopelícula dental no son hechas al azar.²⁴ Al inicio de la década de 1990 se dio un avance significativo en el conocimiento de la composición y organización de la biopelícula dental, a partir de los estudios realizados por Socransky y *cols.* Este investigador desarrolló una técnica molecular llamada de “*checkboard*” la cual permite la identificación simultánea de múltiples especies bacterianas en un gran número de muestras con mezclas complejas de microorganismos, como la biopelícula dental. A través de esta técnica pudo determinar que existen asociaciones específicas entre las bacterias presentes en las biopelículas dentales, las cuales denominó **complejos bacterianos**.^{21, 22, 24}

9.1.1 COLONIZADORES PRIMARIOS.

La adhesión de los primeros microorganismos a la superficie dentaria no es un evento casual, se ha encontrado que los colonizadores tempranos tienen características que les permiten ser los primeros en adherirse. Socransky realizó una pirámide donde divide a los diferentes grupos de microorganismos de la placa dental (fig 3). Entre los colonizadores tempranos encontramos Actinomyces, complejo amarillo, complejo verde, complejo morado.²⁵

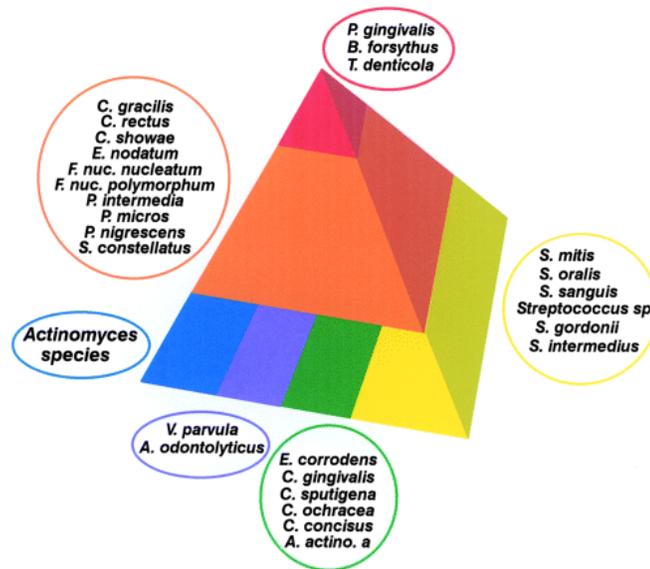


Fig. 3 Diagrama de grupo de especies en la placa dentobacteriana. Asociación normal entre las bacterias de la placa dentobacteriana, en la parte superior de la pirámide encontramos a los colonizadores secundarios y en la base a los colonizadores tempranos.

9.1.2 COLONIZADORES SECUNDARIOS

Una vez creada una primera superficie de microorganismos que se han asentado en la superficie dental, estos colonizadores comienzan a adherirse, por ellos los colonizadores se encuentran en la parte más superficial de la placa dentobacteriana. Podemos encontrar que los colonizadores secundarios



pertenecen a los complejos naranja y rojo. Estos complejos están fuertemente relacionados con la enfermedad periodontal.^{23, 24}

El desarrollo de la comunidad microbiana oral implica la competencia y la cooperación entre las 500 especies que componen esta comunidad. Algunas de esas especies orales se muestran en la fig. 4 en un diagrama que ilustra la competencia y la cooperación entre los colonizadores tempranos y tardíos de la superficie del diente.^{25,26}

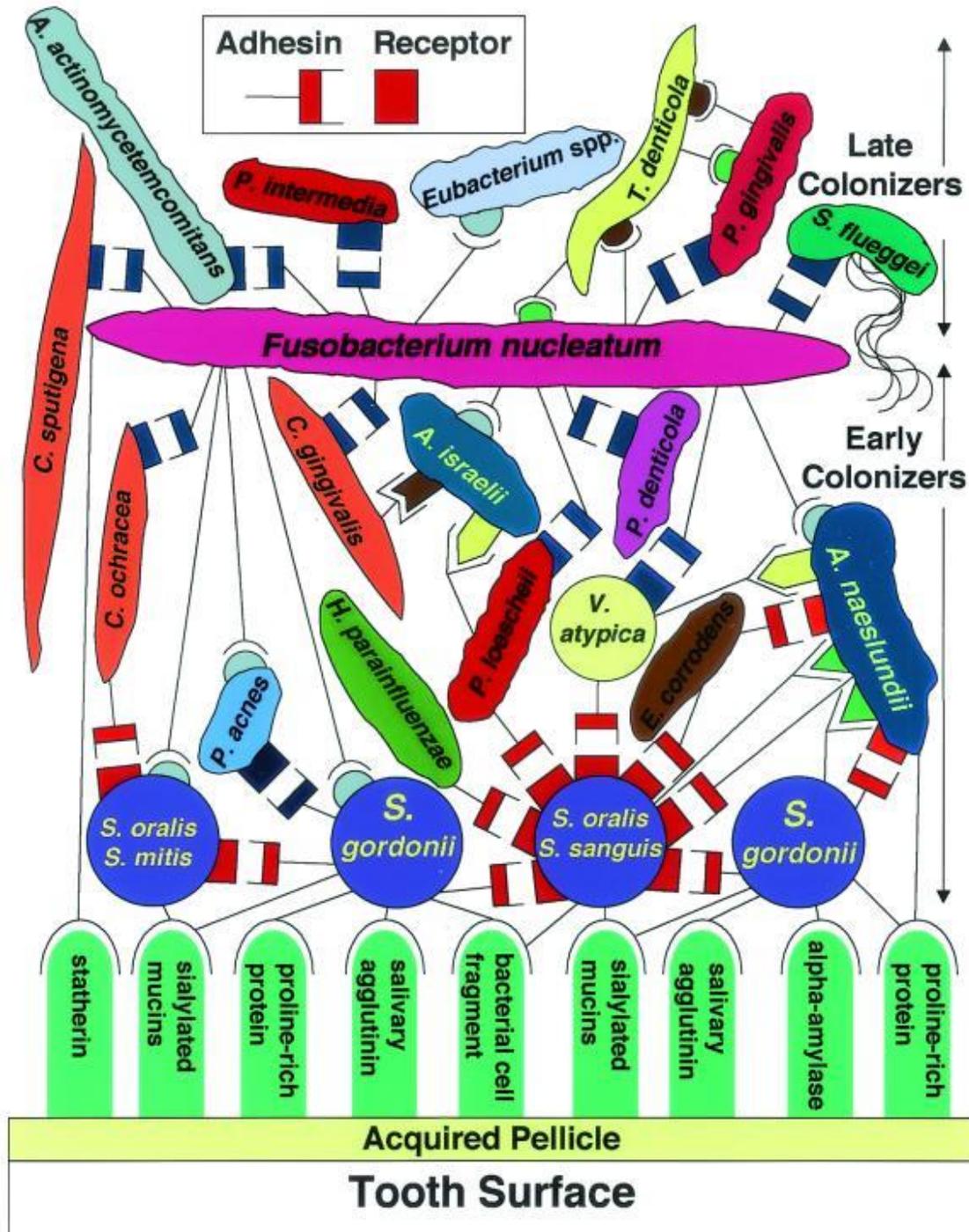


Fig. 4 Modelo espaciotemporal de colonización bacteriana oral. Muestra el reconocimiento de los receptores de la película salival por bacterias colonizadoras tempranas y coagregaciones entre colonizadores tempranos, fusobacterias y colonizadores tardíos de la superficie del diente.



10. PAPEL DE LA SALIVA EN EL ECOSISTEMA ORAL

La saliva es un fluido biológico viscoso con pH cercano a la neutralidad, que se produce en las glándulas salivales y se secreta hacia la cavidad oral. Aunque más del 95% de su composición es agua, también tiene elementos orgánicos e inorgánicos como proteínas, péptidos, lípidos y minerales, que le otorgan la capacidad de mantener la homeostasis del ecosistema oral al cumplir funciones del agente lubricante, amortiguador, participar en la colonización bacteriana mediante la formación de biopelículas y aportar propiedades antimicrobianas contra los microorganismos presentes en la cavidad oral (bacterias, virus y hongos).¹³

En la saliva están presentes más de tres mil cuatrocientas proteínas y péptidos que forman parte normal de su contenido, aunque de la mayoría de este tipo de moléculas, aún no es elucidada completamente tanto su estructura como su función.

Dentro de las proteínas más abundantes se encuentran la amilasa salival, proteínas ricas en prolina, cistatina, mucina, sIgA (Inmunoglobulina A secretoria), estaterina, anhidrasa carbónica, histatina y lisozima.^{13, 27}

Muchas de las proteínas y péptidos salivales tienen diferentes funciones en relación al microbioma oral con el que interactúan. Dichas funciones pueden variar o incluso ser opuestas, ya que por un lado pueden ser fuente de nutrientes para los microorganismos orales, así como un medio por el cual obtenerlos, y por otro, algunos componentes pueden tener actividad antimicrobiana, con efectos a diferentes niveles, como degradación de las paredes celulares, opsonización y aglutinación entre otras. Estas propiedades mantienen un equilibrio entre los “habitantes naturales” de la cavidad oral al proveerles de los medios, nutrientes y mecanismos que les permiten una adecuada supervivencia y que, a su vez, limiten o prevengan la invasión de otros microorganismos oportunistas, que podrían afectar de manera negativa



la homeostasis de la cavidad oral (dientes, mucosas y superficies) e incluso de otros sistemas y órganos distantes.²⁷

La alteración de la función salival puede tener consecuencias importantes dentro del ecosistema oral, ocasionando un aumento en la incidencia de ciertas patologías orales como caries dental, enfermedad periodontal, gingivitis, erosión, ulceración, mucositis, queilitis angular y candidiasis oral, entre otras.

Es importante conocer el papel de la saliva dentro del ecosistema oral, para entender sus interacciones con los microorganismos presentes y las modificaciones que podrían afectar el buen funcionamiento de diferentes órganos y tejidos.^{13, 22}

11. METABOLISMO BACTERIANO DE LA BIOPELÍCULA DENTAL Y BIOQUÍMICA DE LA CARIES DENTAL

Las bacterias presentes en la biopelícula dental utilizan azúcares para obtener energía principalmente mediante una ruta metabólica conocida como glucólisis.

Una vez que se generan los productos de dicha ruta, se puede terminar el proceso de fermentación donde se da la síntesis de compuestos como ácidos orgánicos, los cuales deben ser expulsados al exterior de la célula bacteriana con el objetivo de no comprometer su supervivencia. ¹

Este fenómeno puede presentar un problema cuando se sintetizan una gran cantidad de ácidos, pues entran en contacto con las superficies minerales del diente y reaccionan con la hidroxiapatita, produciendo su disolución (fig. 5).¹

Si se sobrepasa la capacidad y protección contra dicho daño, se conduce al establecimiento de la caries dental, que, desde una perspectiva bioquímica, es una enfermedad producida por la pérdida del balance en el metabolismo de la biopelícula. ¹

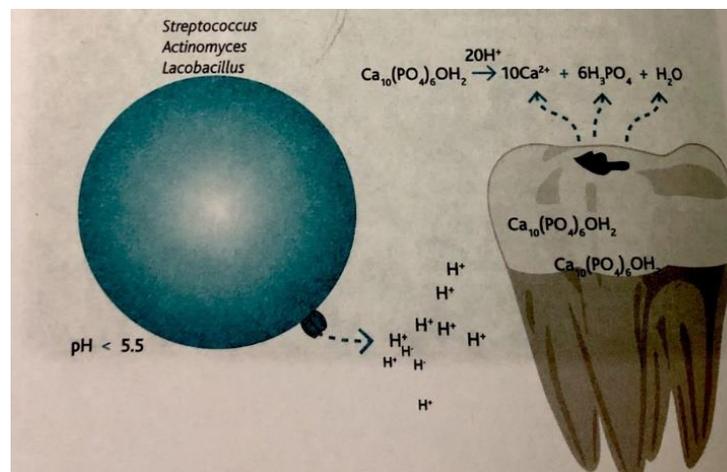


Fig. 5 Esquema general del proceso de desmineralización. Se muestra la reacción que tiene lugar al entrar en contacto los iones de hidrógeno con la hidroxiapatita, así como el pH crítico de la placa dentobacteriana donde ocurre este proceso.



11.1 Transporte de azúcares

La mayor parte de la sacarosa que ingresa en la cavidad bucal es utilizada como fuente energética por los microorganismos. Dentro de las células, la sacarosa es desdoblada por la acción de la enzima invertasa en glucosa y fructosa, y debido a su fosforilación, se convierte en glucosa 6 fosfato (G6P). A partir de la sacarosa 6 fosfato hidrolasa se originan glucosa 6 fosfato y fructosa, a las que por la vía del ciclo Embden-Meyerhof-Parnas van a dar lactato y pequeñas cantidades de formato, acetato y etanol.^{1, 15}

Las bacterias orales tienen presente en su superficie dos sistemas transportadores de azúcares: el sistema fosfotransferasa dependiente de fosfoenolpiruvato (PEP-PTS) y el sistema de transporte de unión a proteína (BPTS).

El PEP-PTS tiene un dominio específico de azúcar y un dominio de fosforilación -no específico de azúcar. Cuando los azúcares son transportados, inmediatamente son fosforilados transfiriendo un grupo fosfato a partir de fosfoenolpiruvato, el cual es un compuesto de alta energía que proviene de glucólisis.

Por su parte el BPTS es un transportador que para llevar a cabo su función requiere de energía proveniente del ATP y los azúcares transportados por este sistema deben ser fosforilados al interior de la bacteria.^{1, 15}

Polisacáridos extracelulares. Antes de que la sacarosa penetre en la célula, un porcentaje de ella es transformado por exoenzimas de *S. mutans* que la rompen y transfieren cada fracción hexosa a una molécula receptora y forman polímeros que se difunden en el medio vecino o permanecen asociados a la célula.



Estos polímeros son:

- **Glucanos solubles, con predominio de enlaces alfa (1-6): dextranos.**
- **Glucanos insolubles, con predominio de enlaces alfa (1-3): mutanos.**
- **Fructanos: solubles, uniones beta (2-6) y (1-2): levanos.**

La formación de estos polímeros se debe a enzimas extracelulares (glucosiltransferasas-[Gtf] y fructosiltransferasas- [Ftf]) que parten la molécula de sacarosa en monosacáridos; los grupos glucósidos y fructosídicos son transferidos a receptores de glucanos y fructanos, respectivamente.

Los glucanos solubles en agua parecen funcionar como un reservorio extracelular de azúcares, estos son hidrolizados por otras exoenzimas denominadas **dextranasas**.

Los mutanos son difíciles de degradar, y más adhesivos, favorecen la unión a las proteínas fijadoras de las células y estimulan los fenómenos de agregación y adhesión bacteriana.

S. mutans, *S. salivarius* y *A. viscosus* producen un polímero homofructosa o fructano a partir de la sacarosa que se denomina **levano**.^{1, 15}

Polisacáridos intracelulares. Una vez que la glucosa o la fructosa penetran en la célula su destino es ser catabolizadas por la vía glucolítica.

Los excesos de azúcares derivan en un compuesto que almacena reservas de energía para ser utilizada en los momentos donde disminuye el aporte de nutrientes.

La formación de este polisacárido está encadenada con la vía glucolítica y los niveles celulares de ATP.¹



11.2 Los microorganismos

Los principales microorganismos relacionados con la caries dental son aquellos que participan en el desarrollo inicial de la enfermedad y en la progresión de las lesiones establecidas.

Desarrollo inicial de la enfermedad: Numerosos estudios han demostrado que *S. mutans* está relacionado con la biopelícula de placa cariogénica y asociado con su comienzo; al mismo tiempo, en la saliva hay un aumento significativo de estos microorganismos antes de la formación de la caries dental. *S. sobrinus* es la segunda especie de importancia.^{1, 15}

Progresión de las lesiones establecidas: Se incluyen *Lactobacilos spp*, *Actinomyces spp* y otros microorganismos, capaces de sobrevivir y proliferar en medios ácidos.¹

Otros microorganismos: *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. anginosus*, *S. oralis* y *S. sanguinis* se consideran como estreptococos no *mutans* con baja capacidad para descender el pH.¹⁵



12. PREVENCIÓN DE LA CARIES DENTAL

El uso de productos naturales para tratar afecciones dentales ha sido común a lo largo de la historia y en distintas culturas. Con base en la creencia de que existen en la naturaleza compuestos antimicrobianos por descubrir, existe gran interés en la posibilidad de identificar sustancias anticaries en alimentos, plantas e incluso insectos. Los tipos de compuestos que se han explorado se agrupan en categorías generales, que más a menudo se relacionan con sus propiedades químicas.⁵

Los inhibidores del crecimiento comprenden una amplia gama de metabolitos vegetales como ácidos fenólicos, antraquironas, flavonoides y alcaloides. Los mecanismos por los cuales estos compuestos afectan la proliferación de bacterias varían, aunque los más comunes son alteración de la membrana celular e inhibición de procesos metabólicos.^{1, 15, 5}



13. FLAVONOIDES

Los flavonoides comprenden un vasto grupo de compuestos polifenólicos que se encuentran en frutos y vegetales, así como en el té negro, cerveza, vino tinto, los flavonoides son resultado del metabolismo secundario de las plantas, se ha demostrado ampliamente que tienen efectos positivos para la salud del ser humano.

Por sus fuentes de origen, los flavonoides se encuentran comúnmente en la dieta diaria. Los flavonoides se han estudiado recientemente por su potencial terapéutico, preventivo y de tratamiento contra algunas enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. Las propiedades terapéuticas de los flavonoides más reconocidas son: anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana. Los compuestos fenólicos en hortalizas y frutos comprenden el grupo con mayor acción antioxidativa en la naturaleza. ²⁸

13.1 Estructura y clasificación

Los flavonoides se pueden clasificar en seis subfamilias con base en su estructura molecular (tabla 2). Se han identificado más de 8000 compuestos, todos tienen la característica de un esqueleto base de 15 carbonos, C₆-C₃-C₆, que consiste en dos anillos bencénicos (A y B) unidos mediante un anillo heterocíclico derivado de pirano (C). La actividad de los flavonoides como antioxidantes depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la relación estructural entre las diferentes partes de la estructura química. Esta estructura básica permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C (fig. 6).^{28,29}

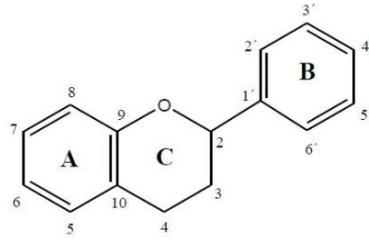


Fig. 6 Estructura básica de los flavonoides

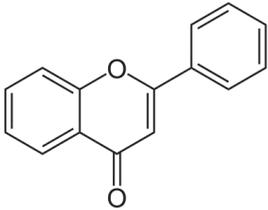
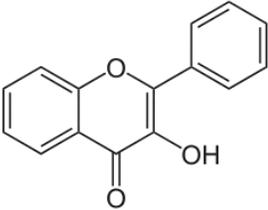
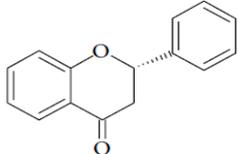
Los flavonoides se clasifican a partir de sus variaciones estructurales. Dentro del grupo de los flavonoides propiamente dicho, los más destacables por su interés farmacológico son las flavonas, flavonoles, flavanonas y sus correspondientes heterósidos.²⁹

- **Flavonas:** Son compuestos derivados de la benzo-pirona. Algunas drogas cuyo efecto terapéutico está relacionado a su contenido en flavonas son la tila (*Tilia cordata*) y la pasiflora (*Passiflora incarnata*), que entre otros principios activos contienen hesperidina. Las hojas del ginkgo (*Ginkgo biloba*) también contienen flavonas, además de otros flavonoides.^{28,29}
- **Flavonoles:** Los flavonoles más destacables son el rutósido o rutina y la silimarina. El rutósido es un ramnoglucósido de la quercetina (flavonol) y tiene acción venotónica, antiespasmódica, antihemorrágica y antirreumática. Forma parte de numerosas especialidades vasoprotectoras y venotónicas, y se puede obtener a partir de diferentes drogas como las hojas del trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*), las flores de sófora (*Sophora japonica*) y de las hojas de algunas especies de eucalipto (*Eucalyptus macrorrhyncha*).

La silimarina no es una única sustancia, sino una mezcla de flavanolignanos. Se encuentra en el fruto del cardo mariano (*Silybum marianum*).²⁹

- **Flavanonas:** Algunos de los compuestos del grupo de las flavanonas más importantes son el liquiritósido e isoliquiritósido, que se encuentran en las raíces y rizomas del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), y los denominados citroflavonoides, que proceden del pericarpo de diversos cítricos (*Citrus sp.*). En general, los citroflavonoides son subproductos de la industria de zumos de frutas, empleándose en especialidades vasoprotectoras. ²⁹

CLASIFICACIÓN DE LOS FLAVONOIDES

GRUPO	ESTRUCTURA BASE	EJEMPLO
Flavonas		Luteolina Apigenina Crisina
Flavonoles		Quercetina Kaempferol Galagina
Flavanonas		Heperitina Naringina

Continúa...

CLASIFICACIÓN DE LOS FLAVONOIDES

GRUPO	ESTRUCTURA BASE	EJEMPLO
Flavanonoles		Taxifolin
Isoflavonas		Genisteína Diadzeína
Flavan 3-oles		Catequina Epicatequina

Tabla 2 . Diferentes grupos de flavonoides y sus estructuras químicas.

13.2 Propiedades terapéuticas

La relevancia de los flavonoides radica en la importancia de las propiedades biológicas que han demostrado como agentes terapéuticos y de prevención de algunas enfermedades. Algunas de las propiedades terapéuticas que han demostrado son:

- Antioxidante: La gran cantidad de radicales libres en el organismo están disponibles a oxidar biomoléculas, generando daño tisular, muerte celular, enfermedades como cáncer, desordenes neuróticos. El efecto antioxidante depende del arreglo de los grupos funcionales sobre la estructura nuclear. La captación, sustitución o el número total de



hidroxilo influyen en la eliminación de radicales y moléculas de iones quelantes.^{28, 29}

- Antibacteriana: La resistencia de ciertos agentes patógenos microbianos ante antibióticos se ha vuelto cada vez más importante desde el punto de vista de salud pública a nivel mundial. Se ha encontrado que los flavonoides tienen un gran potencial de acción antibacteriana en una amplia gama de bacterias. Esto posiblemente se debe a que tienen varios objetivos celulares, como a la adhesión a la membrana plasmática de las bacterias, además de que logran desactivar ciertas enzimas, adhesinas microbianas, interferencia en la síntesis de DNA y proteínas de transporte.

Los flavonoides no solo han demostrado tener propiedades contra bacterias si no también; estudios muestran como diferentes tipos de flavonoides tienen efecto antifúngico contra *Candida albicans* que es el principal patógeno en la candidiasis oral.³⁰

- Antiinflamatoria: Ciertos flavonoides han demostrado tener propiedades antiinflamatorias y analgésicas, se ha sugerido que los flavonoides inhiben cinasas debido a la competencia de unión con ATP de los flavonoides a los sitios catalizadores de las enzimas. Se ha reportado que los flavonoides pueden inhibir la expresión de óxido nítrico, ciclooxigenasa y lipooxigenasa que son esenciales para la producción de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos.^{28,29}
- Anticancerígena: Los flavonoides han demostrado tener un efecto potencial terapéutico como prevención contra diferentes tipos de cáncer, así como el desarrollo de los mismos durante la carcinogénesis. Se han sugerido muchas vías de acción de los flavonoides contra el cáncer las más reconocidas son: Inhibición de p53 mutada, arresto del



ciclo celular, inhibición de tirosin-cinasa, inhibición de proteínas de choque térmico, capacidad de unión a receptores de estrógeno, inhibición de la expresión de proteínas RAS44. ^{28,31}

- Actividad antiviral: Se ha demostrado que ciertos flavonoides tienen actividad antiviral contra algunos virus como el virus herpes simple (HSV). Se ha propuesto como mecanismo de acción la inhibición de la polimerasa viral y la unión al ácido nucleico ²⁹

Por todas las propiedades terapéuticas que presentan los flavonoides es que en la medicina actual los compuestos de origen natural juegan un papel tan importante en el desarrollo de nuevas técnicas y nuevos tratamientos. Actualmente muchos microorganismos son resistentes a antibióticos, esto se da más en pacientes con inmunosupresión, en donde se busca tratamientos menos invasivos, los flavonoides pueden ser la respuesta ante esta necesidad de salud pública.



14. EFECTO DE LOS FLAVONOIDES SOBRE LA CARIES DENTAL

La placa dental se ha implicado como el principal factor etiológico en la caries dental, la gingivitis y la enfermedad periodontal. Es una comunidad de biopelículas bacterianas complejas para la cual la composición se rige por factores como la adherencia celular, la coagregación y el crecimiento y la supervivencia en el medio ambiente. Las bacterias de la placa utilizan los carbohidratos fácilmente fermentables en las superficies de los dientes para producir ácidos que promueven y prolongan el desafío cariogénico para los dientes, lo que lleva a la desmineralización del esmalte y la caries.⁸

El desarrollo y la progresión de la caries dental dependen de la cantidad de partículas de alimentos que quedan atrapadas en las superficies de los dientes que pueden servir como fuentes listas de carbohidratos fermentables, promoviendo así la producción de ácido por las bacterias de la placa.⁷

Hasta la fecha, la eliminación mecánica de placa con diversos dispositivos sigue siendo el medio principal y más ampliamente aceptado para mantener una buena higiene oral y controlar las enfermedades mediadas por placa.

En los últimos años, se ha prestado mucha atención a la investigación y educación relacionadas con la identificación de componentes de alimentos y el desarrollo de productos alimenticios con beneficios para la salud y para la promoción de la salud de los "alimentos funcionales". Numerosos componentes naturales en los alimentos y las verduras se ha demostrado que promueven la salud y reducen los riesgos de muchas enfermedades comunes. A pesar de estos avances, el público en general parece menos consciente de los alimentos que promueven la salud bucal. Se cree que los compuestos antimicrobianos derivados de plantas pueden servir como alternativas a los químicos comúnmente utilizados para el control de la placa dental y la enfermedad oral.



Si bien se ha demostrado que las medidas preventivas actuales, que incluyen la administración de fluoruro y los antimicrobianos de amplio espectro, junto con la reducción de la ingesta de sacarosa y los hábitos de higiene oral eficaces, disminuyen la prevalencia de caries, la caries dental sigue siendo una de las enfermedades más prevalentes en los seres humanos. La caries dental se inicia mediante la desmineralización de la superficie del diente a través de la producción de ácido. *Streptococcus mutans* es considerado el principal patógeno cariogénico y desempeña un papel decisivo en el desarrollo de la caries dental. Se han desarrollado varias medidas para contrarrestar el inicio o la progresión de la caries dental. Un método preventivo es el uso de agentes antimicrobianos, como la clorhexidina, para limitar el crecimiento y la formación de biopelículas de microorganismos cariogénicos, especialmente *S. mutans*, en la cavidad oral.³²

La hipótesis es que las plantas superiores y los alimentos seleccionados poseen fitoquímicos antimicrobianos capaces de suprimir los factores de crecimiento y virulencia de los patógenos orales, lo que beneficia la salud bucal. Los alimentos estudiados incluyeron miel, té, arándanos, pasas, ciruelas secas, semillas de uva y otros. Muchos de los compuestos activos inhiben el crecimiento, el metabolismo, los factores de virulencia, la acidogenicidad y la acumulación de bacterias en la placa dental. Recientemente, también se han investigado los efectos de estos fitoquímicos en la remineralización in vitro de las lesiones de caries dental.³²

Los polifenoles son uno de los grupos más comunes y generalizados de sustancias producidas en las plantas y se sabe desde hace mucho tiempo que tienen una amplia gama de actividades que promueven la salud, incluida la actividad antimicrobiana.³³



Varios estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los polifenoles son capaces de interferir selectivamente con los rasgos de virulencia específicos de *S. mutans* y prevenir la adherencia a las superficies dentales.³⁴

Propóleos: El propóleo ha atraído un mayor interés debido a su actividad antimicrobiana contra una amplia gama de microorganismos patógenos. Los principales constituyentes de los propóleos son los flavonoides, ácidos orgánicos, fenoles, diversos tipos de enzimas, vitaminas y minerales. Se probó que el extracto de etanol de propóleo de Túnez tiene efectos anticariogénicos y antibiofilm en un experimento *in vitro*.

El componente eficaz del propóleo podría inhibir tanto las actividades de la glucosiltransferasa como el crecimiento bacteriano.³²

Cacao: Bilgin G. et al. estudiaron que *S. mutans* produce glucosiltransferasas y sintetiza el glucano insoluble en agua, lo que provoca que los organismos se adhieran firmemente a la superficie del diente. Los granos de cacao son el ingrediente principal del chocolate (este es rico en flavonoides) y contiene actividad antiglucosiltransferasa. Ooshima et al. informaron que la cáscara de frijol de cacao tiene un efecto anticancerígeno en *S. mutans* y *S. sobrinus* en ratas, informando que el extracto puede ser una sustancia anticaries como agente quimioproláctico leve. Descubrieron que el extracto de cáscara podría cambiar una flora cariogénica a no cariogénica sin destruir el equilibrio ecológico dentro de la cavidad bucal, ya que reduce notablemente la tasa de crecimiento de *S. mutans*, pero no afecta fuertemente a los otros estreptococos orales. Encontraron que la cáscara de frijol de cacao tiene compuestos polifenólicos de peso molecular más alto y ácidos grasos libres insaturados para acciones cariostáticas. Los primeros estudios demostraron antiglucosiltransferasa y la actividad antibacteriana posterior contra *S. mutans*.



Percival et al. observó que los polifenoles del cacao pueden inhibir la formación de biopelículas y la producción de ácido por *S. mutans*.

Más recientemente, se ha encontrado que los productos de cacao contienen inhibidores de la enzima dextranasa, responsables de la formación de los polisacáridos extracelulares en placa a partir de la sacarosa

Los estudios realizados en estas últimas décadas han apoyado el papel antibacteriano de los polifenoles del cacao, el café y el té, pero en la actualidad su uso potencial en el control de bacterias responsables de la cariogénesis todavía está bajo escrutinio.³²

Té: El té es considerado como una de las bebidas más consumidas en el mundo.

Los componentes efectivos del té verde se atribuyen principalmente a sus contenidos de polifenol, comúnmente denominados catequinas.

El té verde podría estar relacionado con una menor incidencia de algunas afecciones patológicas, como el cáncer oral, la caries dental, el derrame cerebral, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad. Varios artículos revelaron los efectos anticaries de los extractos de té a través de experimentos in vitro e in vivo. Se ha informado que los contenidos de polifenoles del té verde inhiben variedades de crecimiento bacteriano patógeno, incluyendo *S. mutans* y *S. sobrinus*.³²

Uvas: Uvas (*Vitis vinifera*) y los extractos de semilla de uva se han considerado agentes anticaries eficaces. Las fracciones fenólicas de un número limitado de variedades de uva, incluidas las variedades híbridas interespecíficas *V. vinifera* y *Vitis* pueden disminuir significativamente la actividad enzimática de *S. mutans*.



Se cree que las proantocianidinas en los extractos de semillas de uav son los componentes efectivos para inhibir la caries dental. Las proantocianidinas podrían inhibir las actividades glucosiltransferasa y F-ATPasa adsorbidas en la superficie, y la producción de ácido por *S. mutans*.³²

Las uvas pasas son uvas secas, frutos de *Vitis vinifera* L. (Vitaceae). Hoy en día, la mayoría de las pasas se producen a partir de uvas Thompson sin semillas, que fueron introducidas en California en 1862 por William Thompson. Esta variedad está clasificada como una uva tipo pasa que produce una fruta verde sin semillas. Aunque domina la producción de pasas, también se usa ampliamente para consumo fresco y también para hacer jugo concentrado y vino.

Como un aperitivo popular, las pasas contienen polifenoles, flavonoides, hierro, minerales, potasio, calcio y ciertas vitaminas B que pueden beneficiar a la salud humana en general. Las pasas no tienen colesterol ni grasa, son ricas en antioxidantes y son una buena fuente de fibra. Las pasas consisten en aproximadamente 60% de azúcares en peso y su dulzor se debe principalmente a la glucosa y la fructosa, mientras que no se detecta sacarosa. Como se describió anteriormente, la sacarosa, el azúcar principal de la dieta, sirve como un sustrato para la síntesis de glucanos adherentes en la placa dental humana, el agente etiológico de la caries dental y la enfermedad periodontal. Los diversos fitoquímicos reportados en las pasas incluyen triterpenos, ácidos grasos, flavonoides, aminoácidos, ácidos hidroxicinámicos y 5-hidroxi-2-furaldehído. Aunque se han realizado varios estudios in vitro para investigar el modo de acción de estos fitoquímicos y sus efectos sobre las funciones corporales, se ha prestado mucha menos atención a sus efectos sobre la salud oral y la prevención de enfermedades.^{30, 32}



Los compuestos antimicrobianos presentes en las pasas capaces de suprimir las propiedades de crecimiento y/o virulencia de los patógenos orales se han fraccionado e identificado.

Las uvas Thompson sin semillas cuya fracción soluble en hexano del extracto crudo de metanol demostró una actividad inhibidora del crecimiento contra 2 patógenos orales, *S. mutans* cariogénicos y *Porphyromonas gingivalis* periodontopática.

El desarrollo y la progresión de la caries dental dependen tanto de su frecuencia de consumo de carbohidratos cariogénicos como de la cantidad de partículas de alimentos que quedan atrapadas en la superficie de los dientes. Ambos sirven como fuentes listas de carbohidratos fermentables que promueven la producción de ácido por las bacterias de la placa. Sin embargo, la frecuencia de consumo de carbohidratos cariogénicos desempeña un papel mucho mayor en la progresión de la caries que la cantidad de partículas de alimentos atrapadas en las superficies de los dientes.³⁰

Se ha demostrado que las pasas poseen un potencial cariogénico de moderado a alto en ratas de laboratorio. Los estudios de pH de la placa dental en humanos clasificaron las pasas como acidogénicas. Algunos profesionales de la salud creen que los alimentos dulces y pegajosos como las pasas son más cariogénicos porque son difíciles de limpiar las superficies de los dientes. Los estudios han demostrado que los alimentos pegajosos no son necesariamente todos retentivos y pueden eliminarse relativamente rápido de la cavidad oral. Las propiedades de depuración oral varían notablemente entre los individuos y dependen de factores como el flujo salival, el metabolismo de los microorganismos y la degradación por la placa y las enzimas salivales.^{34,}



Kashket et al. no encontraron correlación entre la adherencia y la retención de alimentos en los dientes. También informaron una correlación deficiente entre las calificaciones de adherencia de los alimentos de los consumidores y sus tasas reales de eliminación de las superficies de los dientes. Entre los alimentos evaluados, las pasas se eliminaron casi completamente de las superficies de los dientes 5 minutos después de masticar y tragar.³⁴

La dulzura de las pasas las convierte en un aditivo popular para los bocadillos y los cereales, entre los cuales el cereal con salvado de pasas es un buen ejemplo. Los estudios han demostrado que los copos de salvado eran acidogénicos y contribuyeron a los altos niveles de carbohidratos totales en la saliva. Utreja et al. investigaron los efectos de las pasas y el cereal de salvado de pasas en la acidogenicidad de la placa in vivo en niños pequeños. La hipótesis subyacente era que las pasas o los cereales que contienen pasas sin azúcar añadido no eran más acidogénicos que los cereales sin pasas para reducir el pH de la placa de los niños pequeños. Cuando las pasas se mezclaron con hojuelas de salvado sin azúcar adicional, la combinación no es más acidogénica que las hojuelas de salvado solas.³⁵

La proantocianidina (PA) es un metabolito vegetal que se encuentra en forma natural y está disponible en frutas, verduras, nueces, semillas, flores y corteza.

De uso general como antioxidantes naturales y eliminadores de radicales libres, se ha demostrado que la PA es segura en diversas aplicaciones clínicas y como suplementos dietéticos. El extracto de semilla de uva es una fuente rica de PA, que se ha informado que fortalece los tejidos a base de colágeno mediante el aumento de enlaces cruzados de colágeno. La PA de arándanos inhibió las glucosiltransferasas adsorbidas en la superficie y la producción de ácido por *S. mutans*. Los estudios también han demostrado que el PA aumentó la síntesis de colágeno y aceleró la conversión del colágeno soluble



en colágeno insoluble durante el desarrollo. Se demostró que las matrices de colágeno tratadas con PA no son tóxicas y resisten la digestión de enzimas in vitro e in vivo. Xie et al. realizaron un estudio para examinar el efecto del extracto de semilla de uva en la remineralización y desmineralización del tejido de la raíz rico en colágeno de los dientes humanos.^{34, 35}

Los polifenoles del vino tinto, el orujo de uva y la semilla de uva inhibieron tanto la formación de biopelículas multiespecíficas compuestas de bacterias orales (*S. mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*), y la síntesis de glucano insoluble.^{34, 36}

Café: El café, otra bebida popular en todo el mundo, combate algunas enfermedades, incluida la caries dental. La capacidad antibacteriana también se debió a los polifenoles. Un artículo reciente ha demostrado el efecto antibacteriano del extracto de *Coffea canephora* contra *S. mutans*, y también se observaron sus efectos inhibidores de la desmineralización del esmalte dental en condiciones de biopelículas. Se considera el modo de acción que *C. canephora* causó la lisis bacteriana y, en consecuencia, la liberación de calcio en el medio. Una de las ventajas del café es que normalmente se consume en forma concentrada.³²

Se muestra a continuación en la tabla 3 un resumen de los alimentos estudiados y sus efectos contra benéficos en la salud oral.³²



COMPUESTO (S)	ALIMENTO	PAPEL PROTECTOR EN LA SALUD ORAL
Extracto de proantocianidina de semilla de uva	Uvas	Efecto inhibitorio sobre la expresión de lipopolisacáridos de <i>P. gingivalis</i> .
Extracto de <i>Vitis vinifera</i>	Uvas	Actividad antimicrobiana contra <i>S. mutans</i> y <i>P. gingivalis</i> de ácido oleanólico, sal sódica de ácido oleanólico, ácido linoleico y 5- (hidroximetil) -2- furfural.
	Vino tinto, vino tinto desalcoholizado y extracto de vino tinto	Actividad antimicrobiana de todas las soluciones enriquecidas con extracto de semilla de uva <i>F. nucleatum</i> , <i>S. oralis</i> y <i>A. oris</i> . Actividad antimicrobiana del vino tinto y vino tinto desalcoholizado contra <i>F. nucleatum</i> y <i>S. oralis</i>
Extracto fenólico (catequinas y epicatequinas)	Semillas de uva	Efecto bacteriostático sobre <i>P. gingivalis</i> y <i>F. nucleatum</i> . Inhibición de la formación de un biofilm conformado por los dos anaerobios más <i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>A. viscosus</i> y <i>L. rhamnosus</i> .
Extractos fenólicos	Vino tinto y orujo	Inhibición de la actividad de <i>S. mutans</i> GTF y F-ATPasa (relacionada con la acidez).
Proantocianidinas	Vino tinto desalcoholizado	Actividades antimicrobianas y antiadhesivas; Inhibición de la formación de biopelículas de <i>S. mutans</i> .

Continúa...



COMPUESTO(S)	ALIMENTO	PAPEL PROTECTOR EN LA SALUD ORAL
Ácidos (ácido succínico, málico, láctico, tartárico, cítrico y acético) Extracto fenólico	Vino tinto y vino blanco Semillas de uva	Actividad antimicrobiana contra <i>S. pyogenes</i> y estreptococos orales. En combinación con un fluoruro de amina, es capaz de actuar como un agente antiplaca, reportando un efecto sinérgico.
Extracto rico en proantocianidina	Semillas de uva	El extracto promovió la remineralización de la dentina radicular en una lesión de caries. De manera similar, las proantocianidinas también pudieron prevenir la desmineralización en la caries del esmalte.
Extracto rico en proantocianidina	Semillas de uva	Previene la biodegradación del colágeno en la superficie de la dentina / adhesivo cuando se aplica en el adhesivo de dentaduras artificiales.
Bebidas fenólicas	Vino tinto, jugo de uva, té negro, té verde.	Todas las bebidas ensayadas redujeron la formación de biopelículas en sujetos bovinos. Entre ellos, el vino tinto mostró los valores más bajos de bacterias adherentes.
Teaflavina	Té negro	Atenuación de la respuesta inflamatoria mediada por MMP inducida por <i>P. gingivalis</i> .
Fracción rica en polifenoles monoméricos	Extracto de té de oolong	Actividad antimicrobiana en estreptococos orales, incluidos <i>S. mutans</i> y <i>S. sobrinus</i> .
Galato de epigallocatequina	Té verde	Inhibición de la producción de ácido y reducción de <i>S. mutans</i> en placa dental.

Continúa...



COMPUESTO (S)	ALIMENTO	PAPEL PROTECTOR EN LA SALUD ORAL
Enjuague bucal	Té verde	Reducción <i>in vivo</i> de sangrado, placa y índice gingival.
Infusiones	Café, té, café de cebada y vino.	Reducción de estreptococos y lactobacilos, y formación de placa.
Elagitaninos, flavanoles y flavonoles glicosilados de la fracción fenólica.	Té de hierbas	Reducción de la colonización bacteriana inicial del esmalte, alteración de la película y actividad antimicrobiana contra <i>S. mutans</i> .
Flavonoides	Arándanos rojos	Actividad antimicrobiana e inhibición de la formación de biopelículas de ciertas fracciones ricas en flavonoides del extracto de arándanos rojos contra <i>S. mutans</i> y <i>F. nucleatum</i> .
Constituyentes de alta masa molecular	Jugo de arándano	Inhibición de la adherencia de estreptococos, formación de biopelículas y disminución de la hidrofobicidad.
Flavonoles (glucósidos de quercetina) proantocianidinas (oligómeros tipo A de epicatequina)	Arándanos rojos	Inhibición de las actividades de GTF y F-ATPasas y producción de ácido por <i>S. mutans</i> . Interrupción del desarrollo de biopelículas.
Extracto fenólico	Propóleos	Actividad antimicrobiana, inhibición de la adherencia celular e inhibición de la formación de glucanos insolubles en agua de <i>C. albicans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. cricetus</i> , <i>S. mutans</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. viscosus</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. endodontalis</i> y <i>P. denticola</i> .
Extracto	Cocoa	Reducción del desarrollo de caries y acumulación de placa en ratas.

Continúa...



COMPUESTO (S)	ALIMENTO	PAPEL PROTECTOR EN LA SALUD ORAL
Extracto	Grano de café	Actividad antimicrobiana contra <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> y <i>A. actinomycetemcomitans</i> .
Cáscara de extracto crudo	Granada	Inhibición de la producción de ácido, reducción de la formación de biopelículas y la reducción de la producción de polisacáridos extracelulares insolubles en la biopelícula y la forma planctónica de <i>S. mutans</i> .

Tabla 3 Efectos benéficos sobre la salud oral de los alimentos ricos en polifenoles.



CONCLUSIONES

Después de revisar los informes de casos y la literatura documentada previamente citada en este trabajo, se puede concluir que se necesitan más investigaciones para incluir los extractos herbales activos o fitoquímicos en regímenes de tratamiento existentes. Además, también es crucial evaluar la seguridad y la eficacia de los extractos de plantas, los fitoquímicos purificados y los aceites esenciales en los ensayos clínicos en curso que pueden ayudar a reducir la carga general de las enfermedades bucales en todo el mundo.

Los flavonoides tienen actividad antibacteriana. Esta actividad depende de la procedencia de los propóleos, y de la especie bacteriana sobre las cual se usan estos compuestos.

Los enfoques antibacterianos tradicionales están perdiendo popularidad debido a la mayor incidencia de organismos resistentes y las terapias dirigidas contra la virulencia están ganando mayor interés. Dado que ya se sabe mucho sobre los rasgos críticos de virulencia de *S. mutans*, los investigadores pueden centrarse en cómo manejar la caries encontrando formas de atacar las enzimas de virulencia, como las GTF y las F-ATPasas. Los productos naturales descubiertos a partir de plantas medicinales han proporcionado numerosos medicamentos utilizados clínicamente y existe una gran cantidad de evidencia de que los compuestos naturales, especialmente de los alimentos que ya consumimos, pueden tener un potencial terapéutico en el manejo de la caries. Una vez que se ha propuesto una posible terapia basada en plantas, se deben tener en cuenta ciertos factores, como el costo, la sostenibilidad de la fuente, la eficacia en comparación con (así como en conjunto con) el fluoruro y la posible toxicidad para los seres humanos.



Esta revisión es una descripción general de los artículos de investigación sobre la actividad antibiofilm de los flavonoides de plantas seleccionadas que figuran en las bases de datos científicas como SciFinder, Science Direct, PubMed, etc. Numerosos compuestos fenólicos de plantas ya han revelado sus actividades antimicrobianas y antibiofilm, sin embargo, falta mucha investigación y desarrollo con los flavonoides por lo que no se puede descartar su uso como agentes terapéuticos contra enfermedades de la cavidad bucal como lo es la caries dental.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almaguer Flores A., Villagómez Olea J.G., Ecología oral. 1a. ed. México. Editorial Manual Moderno. 2017.
2. Riley P., Moore D., Ahmed F., Sharif MO., Worthington HV. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 26: 3.
3. Seif R T., Bóveda Z C., Cariología: prevención diagnóstico y tratamiento contemporaneo de la caries dental. 1a. ed. España. Editorial Actualidades médico-odontológicas Latinoamérica, C. A., 1997.
4. Martin, L., Topics in Dental Biochemistry. 1a. ed. E.U.A. Editorial Springer Science & Business Media, 2010.
5. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process- the need for new approaches. Adv Dent Res. 2009; 21: 4-7.
6. Taubman M.A., Nash D.A. The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries. Nat Rev Immunol. 2006 ;6: 555-63.
7. Zijngé V., Van Leeuwen M.B., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R., Harmsen H.J., Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS One. 2010; 24; 5: e9321.
8. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológicas de Patologías Bucales (SIVEPAB) 2017, pp 30-62, Ciudad de México.
9. Portilla J., Pinzón M.E., Huerta E.R., Obregón A., Conceptos actuales e investigaciones futuras en el tratamiento de la caries dental y control de la placa bacteriana. Revista odontológica mexicana, 2010; 14: 218-225.
10. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray CJ., Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. J Dent Res. 2015 ;94; 650-8.



11. Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N., Periodontología clínica e implantología odontológica. 6a. ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2017.
12. Gómez de Ferraris, M. E.; Campos Muñoz, A. Histología, Embriología e Ingeniería tisular bucodental. 3a. ed. España. Editorial Médica Panamericana 2009.
13. Jenkins G. N. Fisiología y bioquímica bucal. 1a. ed. México: Editorial Limusa; 1983.
14. Williams D., Bioquímica dental básica y aplicada. México. 1a. ed. Editorial El Manual Moderno; 1990.
15. Negroni., Microbiología Estomatológica. 3a. ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2018.
16. Bibby, B.G., Gustafson, G. y Davies. A critique of theories of caries attack. *Int. Dent. J.*, 1958; 8: 685-695.
17. Touger-Decker, R. and C. Van Loveren, Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr.* 2003 ;78: 881S-892S.
18. Bowen W.H., The Stephan Curve revisited. *Odontology.* 2013; 101: 2-8.
19. Opal S., Garg S., Jain J., Walia I., Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J.* 2015; 60: 2-11.
20. Mager D.L., Ximenez-Fyvie L.A., Haffajee A.D., Socransky S.S., Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 644-54.
21. Zhang Y., Wang X., Li H., Ni C., Du Z., Yan F., Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother.* 2018; 99: 883-893.
22. Socransky S.S., Haffajee AD., Dental biofilms: difficult therapeutic targets., *Periodontol 2000.* 2002; 28:12-55.
23. Marsh P.D, Zaura E., Dental biofilm: ecological interaction in health and disease., *J Clin Periodontol* 2017; 44 (Suppl. 18): S12–S22.



24. Lisgarten M.A, The structure of dental plaque. *Periodontol* 2000. 1994 Jun; 5: 52- 65.
25. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L., Jr., Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134–144.
26. Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Blehert D.S, Egland P.G., Foster J.S., Palmer R.J Jr., Communication among oral bacteria., *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002 ;66: 486-505.
27. L.U., *Microbiología Oral*. 2a ed., España. Editorial Mc Graw Hill.2002.
28. Manjinder S., Maninder K., Om S., Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry., *Eur J Med Chem.* 2014; 84: 206-39.
29. Shashank K., Abhay K. P., Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Scientific World Journal.* 2013 29: 16-50.
30. Barbieri R, Coppo E, Marchese A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi S et al. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. *Microbiol. Research.* 2017; 196:44-68.
31. Michael Stavri Laura J. V. Piddock Simon Gibbons., Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 1247-60.
32. Esteban-Fernández A., Zorraquín-Peña I., González de Llano D., Begoña B., M., Moreno-Arribas., The role of wine and food polyphenols in oral health. *Trends in Food Science & Technology.* 2017; 69: 118-130.
33. Veloz JJ., Antimicrobial and Antibiofilm Activity against Streptococcus mutans of Individual and Mixtures of the Main Polyphenolic Compounds Found in Chilean Propolis. *BioMed Research International.* 2019; 60: 7.
34. Kokubu E., Inhibitory Effects of Lingonberry Extracto on Oral Streptococcal Biofilm Formation and Bioactivity *Bull. Tokyo Dent Coll* 2019; 60: 1-9.



35. Oswal R, Charantimath S., Herbal therapy in dentistry: a review. *Innov J Med Health Sci* 2011; 1: 1–4.
36. Khalid Rehman H., Waseem Mohammed A., Mohd Muzzammil H., *Oral Health and Herbal Medicine*. 1a. ed. Arabia Saudita. Editorial Springer. 2018.