



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFEECTO REMINERALIZANTE DEL CACAO EN EL  
ESMALTE DENTAL.**

**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:

IRIS RUBÍ TRUJANO NARVÁEZ

TUTORA: Esp. VERÓNICA AMÉRICA BARBOSA AGUILAR



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.

*Agradezco a Dios por siempre estar presente, bendecirme, guiarme, protegerme, por todas las oportunidades que me ha brindado y por la fuerza para superar cada obstáculo, por mi hermosa familia y las maravillosas personas que ha puesto en mi camino.*

*Gracias a mis padres Isabel y Silverio por ser mi ejemplo a seguir, por creer en mí, por apoyarme incondicionalmente, por sus consejos, su amor y por todo el trabajo, el esfuerzo y el sacrificio que han hecho para que esto fuera posible.*

*A mis hermanos Itzayana y Adan, gracias por siempre apoyarme, confiar en mí y ser mis primeros pacientes, hermana te admiro muchísimo, gracias por siempre ayudarme y darme fuerza cuando más lo necesitaba.*

*A mi abue Leo quien es luz y amor en mi vida, por criarme, cuidarme, ser mi mayor ejemplo, gracias por tanto amor incondicional.*

*A mis amigas por acompañarme a lo largo de este camino, por convertir el cansancio en alegrías, por escucharme, cuidarme, ayudarme y enseñarme. Sofia, Pao, Jane, Edith, Beth, Cinthia y Cris estaré siempre agradecida por la amistad que me han brindado.*

*A las doctoras Verónica Barbosa y Alicia Basilio, por su dedicación, sus consejos, su tiempo, apoyo y paciencia para realizar este trabajo. Me siento profundamente bendecida y agradecida por haberlas conocido.*

*A la Facultad de odontología y a mis docentes por todos los conocimientos y valores, por ser parte de mi formación profesional. Es un orgullo pertenecer a la máxima casa de estudios.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>1. ESMALTE DENTAL</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 HISTOLOGÍA DEL ESMALTE</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 UNIDADES ESTRUCTURALES SECUNDARIAS</b> .....	<b>11</b>
<b>2. SALIVA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 COMPONENTES DE LA SALIVA</b> .....	<b>16</b>
2.1.1 PROTEÍNAS DE LA SALIVA .....	<b>16</b>
<b>2.2 FUNCIONES DE LA SALIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>3. DESMINERALIZACIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3 ETIOLOGÍA</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4 PREVENCIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>4. REMINERALIZACIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>5. CACAO</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1 COMPONENTES ACTIVOS DEL CACAO: TEOBROMINA</b> .....	<b>29</b>
5.1.1 EFECTO DEL CACAO SOBRE LA CARIES.....	<b>30</b>
5.1.2 EFECTO REMINERALIZANTE DE LA TEOBROMINA: ESTUDIOS EN CONTRA .....	<b>32</b>
5.1.2 EFECTO REMINERALIZANTE DE LA TEOBROMINA: ESTUDIOS A FAVOR.....	<b>35</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>40</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>42</b>

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una de las enfermedades bucales más comunes en la población mundial, es una enfermedad multifactorial, que depende de la composición única del paciente de factores de riesgo patógenos y factores protectores.

Inicia con la desmineralización de la estructura dental, consecuencia del metabolismo bacterial productor de ácidos, que hace que el pH de la cavidad bucal descienda, creando así un ambiente propicio para la colonización de más bacterias.

En su primera fase es subclínica, pero si continúa la disminución en el pH, la caries se hará clínicamente visible a manera de una lesión o mancha blanca. En su etapa inicial pueden ser revertidas de forma natural por el ciclo de desmineralización y remineralización del esmalte dental, este proceso puede ser apoyado por sustancias que ayuden al medio bucal a mantener un pH adecuado para evitar que las bacterias se desarrollen y metabolicen ácidos o que aporten directamente a la recuperación del mineral perdido bajo cualquier circunstancia ya sea en un medio ácido o no.

La odontología actual busca innovar sus productos para que los tratamientos preventivos e interceptivos brinden mejores resultados clínicos y sean bien tolerados por el paciente. Busca nuevas opciones de origen orgánico, natural y menos tóxico para los tratamientos odontológicos, pero igual o más efectiva que los actuales.

El cacao es un árbol originario de América, su fruto posee almendras ricas en polifenoles, sustancias con características antioxidantes y alcaloides de las cuales destaca la teobromina.

En estudios realizados, se ha demostrado que la teobromina como sustancia remineralizante del esmalte dental, posee mayor ventaja que los productos que contienen flúor o el xilitol, ya que la teobromina tiene un efecto que estimula la formación de hidroxiapatita más resistente y de inhibición del desarrollo del *estreptococo mutans* principal microorganismo presente en la caries dental, haciendo que la tolerancia del diente al medio ácido sea mayor, previniendo la desmineralización o remineralizando áreas previamente desmineralizadas.

Diversos estudios han indicado que la teobromina mejora la cristalinidad y la resistencia a la disolución de la apatita del esmalte. Además, que la aplicación tópica de esta puede conducir a la formación de precipitados en la superficie del esmalte humano, lo que indica una mayor protección, también se ha demostrado que puede aumentar el potencial del medio para remineralizar las lesiones cariosas comparables a las del fluoruro en condiciones de ciclos de pH.

Por otro lado, también existe investigaciones que demuestran que la teobromina no parece ofrecer ningún beneficio contra la caries.

Se realizó esta revisión bibliográfica con el objetivo de conocer el efecto de la teobromina sobre la superficie del esmalte dental desmineralizado. Además, el presente trabajo busca conocer la existencia de un agente remineralizante de origen botánico, que al ser natural no posee efectos nocivos para las personas.

## 1. ESMALTE DENTAL

El esmalte, también llamado tejido adamantino o sustancia adamantina, de naturaleza ectodérmica, es aquel que cubre a la dentina a manera de casquete en su porción coronaria, ofreciendo protección al tejido conectivo subyacente.

Es el tejido más duro en el cuerpo debido a su organización estructural de millones de prismas mineralizados que determinan su dureza y elasticidad. El conjunto de prismas del esmalte en bloques, son matrices densas de alargados cristales de apatita organizados en una estructura entretejida. <sup>1, 2</sup>

El esmalte se forma antes de que el diente entre en erupción, entre la dentina y una capa celular superpuesta de ameloblastos, donde ocurrirán varios eventos químicos y físicos que formarán el tejido adamantino. En los seres humanos, el desarrollo del esmalte comienza en el tercer trimestre de embarazo, completando su mineralización a los seis meses después del nacimiento. <sup>2, 3</sup>

La superficie externa del esmalte está en relación directa con el medio bucal, en los dientes erupcionados está recubierta por una película primaria (último producto de la secreción ameloblástica) que ejerce una acción protectora, que desaparece al entrar en oclusión; posteriormente se cubre con una película secundaria exógena de origen salival "película adquirida" que puede ser colonizada por microorganismos patógenos formando la placa dental que conduce a la desmineralización.

Después de la erupción del diente se produce un proceso de maduración del esmalte que lo hace más resistente a la desmineralización, consistente en la deposición de minerales a partir de los fluidos orales en espacios interprismáticos que antes estaban llenos de agua. Se ha demostrado que el esmalte inmaduro tiene solo el 30% de las sales minerales que se encuentran en el esmalte maduro o calcificado. <sup>1, 2, 3</sup>

El esmalte funciona como una cubierta protectora que posee características físicas y químicas que le permiten proteger a los demás tejidos (dentina y pulpa) de las fuerzas que ejercemos durante la masticación y de irritantes. <sup>1, 2, 3</sup>

## **1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS**

El conocimiento de las propiedades mecánicas de los dientes, como la dureza y el módulo de elasticidad, puede conducir a una mejor comprensión del comportamiento de los dientes. <sup>1</sup>

**Dureza:** Es la resistencia a la deformación permanente o a la penetración. Presenta una dureza que corresponde a cinco en la escala de Mohs (es una escala de uno a diez que determina la dureza de ciertas sustancias) y equivale a la apatita. La dureza adamantina decrece desde la superficie libre a la conexión amelodentinaria, es decir, que está en relación directa con el grado de mineralización. <sup>2, 3</sup>

**Elasticidad:** Es muy baja debido a la cantidad de agua y de sustancia orgánica que posee. Por ello, es susceptible a micro y macrofracturas cuando no tiene un apoyo dentinario. La elasticidad es mayor en la zona del cuello y vaina de los prismas por el mayor contenido en sustancia orgánica. <sup>1, 2, 4</sup>

**Color y transparencia:** El esmalte es translúcido, es decir, entre opaco que bloquee totalmente la luz y transparente que permite su paso. El grado de translucidez es proporcional al grado de mineralización, el color dependerá del grosor del esmalte y del color de las estructuras subyacentes, en especial de la dentina; generalmente el esmalte variará de un blanco amarillento a un blanco grisáceo. Los dientes temporales al tener menor nivel de calcificación tendrán una apariencia más blanca, a diferencia de los permanentes que por su mayor calcificación y por lo tanto mayor mineralización tendrán mayor translucidez y un color más oscuro y amarillo. <sup>2, 5, 6</sup>

Permeabilidad: Es escasa, el esmalte puede actuar como una membrana semipermeable, permitiendo la difusión de agua y de algunos iones presentes en el medio bucal. Se ha sugerido que existen vías submicroscópicas de transporte molecular; el agua actuaría como agente transportador de iones en la matriz adamantina. Se aprovecha este sistema submicroscópico de poros para llevar a cabo el primer nivel de prevención, con el aporte de fluoruros en gel o en pastas.

La permeabilidad del esmalte en los dientes deciduos es mayor que en los permanentes, lo que sugiere mayor porosidad y probablemente hipomineralización. Estudios in vitro demuestran que la progresión de caries es significativamente más alta en el esmalte de los dientes deciduos que en el de los permanentes.<sup>1, 2, 4, 5, 6</sup>

## **1.2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS**

El esmalte está constituido químicamente por de 92 a 96% de matriz inorgánica o mineral la cual le proporciona su dureza; de un 1 a 2% de una matriz orgánica y de un 3 a 5% de agua.<sup>2</sup> La matriz orgánica es de naturaleza proteica, siendo un sistema de multiagregados polipeptídicos, constituidos por proteínas tales como:

Las enamelinas que son moléculas hidrofílicas y glicosiladas, ricas en serina, aspártico y glicina, que se localizan en la periferia de los cristales formando las proteínas de cubierta, aunque algunos autores afirman que pueden encontrarse también en el seno de las estructuras cristalinas. Representan de 2 a 3% de la matriz orgánica del esmalte.

Las meloblastinas o amelinas las cuales inmunohistoquímicamente se localizan en las capas superficiales del esmalte y en la periferia de los cristales. Representan 5% del componente orgánico.<sup>2, 3</sup>

La tuftelina la cual se localiza en la zona de unión amelodentinaria al comienzo del proceso de formación del esmalte. Representa 1-2% del componente orgánico.

La parvalbúmina una proteína identificada en el polo distal del proceso de Tomes del ameloblasto secretor. Su función está asociada al transporte de calcio del medio intracelular al extracelular.

La fase mineral está constituida por sales minerales cálcicas, básicamente fosfatos y carbonatos. Dichas sales se depositan en la matriz del esmalte, dando origen rápidamente a un proceso de cristalización que transforma la masa mineral en cristales de hidroxiapatita. Existen también sales minerales de calcio como: carbonatos y sulfatos y oligoelementos: potasio, magnesio, hierro, flúor, manganeso, cobre, etcétera. Los iones flúor pueden sustituir a los grupos hidroxilos (uno cada cuarenta) en el cristal de hidroxiapatita y convertirlo en un cristal de fluorhidroxiapatita que lo vuelve resistente (menos soluble) a la acción de los ácidos y, por ende, más resistentes a la caries.<sup>2,3</sup>

Los cristales de sales minerales en el esmalte son más voluminosos que los existentes en la dentina y tejido óseo. En relación con la morfología de los cristales éstos presentan forma de hexágonos elongados cuando se seccionan perpendicularmente al eje longitudinal del cristal.

En el esmalte superficial existen dos componentes: el flúor y los carbonatos, que desde el punto de vista clínico son muy importantes debido a que desempeñan un papel antagónico. El flúor incorporado a los cristales incrementa su resistencia al ataque de caries, mientras que un mayor porcentaje de carbonatos lo torna más susceptible al inicio de ésta.<sup>3,7</sup>

El tercer elemento de la composición química del esmalte es el agua. Se localiza en la periferia del cristal y constituye la denominada capa de

hidratación o capa de agua absorbida, la cual se va perdiendo progresivamente con la edad. <sup>3,7</sup>

### **1.3 HISTOLOGÍA DEL ESMALTE**

La estructura histológica del esmalte está constituida por el prisma o varilla del esmalte y por las estructuras secundarias que se originan a partir de la anterior; recorre la corona dentaria desde el límite amelodentinario hacia la superficie, por lo general, los prismas son más alargados en zona oclusal y más cortos en zona cervical, formados desde un inicio capa por capa. Son estructuras alargadas, varían su longitud y trayecto en distintas zonas del diente. <sup>5,7</sup>

Los prismas están constituidos por un conjunto de cristales de hidroxiapatita a escala nanométrica dentro de una matriz orgánica lo que forma una estructura con diferentes propiedades mecánicas. Estos cristales de hidroxiapatita están unidos formando haces longitudinales de hasta mil cristales de 50 nm de diámetro aproximadamente, dentro de su espacio interprismático fluye constantemente gran cantidad de agua e iones.

Los cristales de hidroxiapatita aumentan de tamaño durante el envejecimiento debido a la incorporación de iones de la saliva por la mineralización de iones de calcio, fosfato y de los productos ácidos bacterianos.

El conjunto de prismas del esmalte forma el esmalte prismático que constituye la mayor parte de esta matriz extracelular mineralizada. En la periferia de la corona y en la conexión amelodentinaria (CAD) existe el denominado esmalte aprismático en el que la sustancia adamantina mineralizada no constituye ni configura prismas. <sup>8,9</sup>

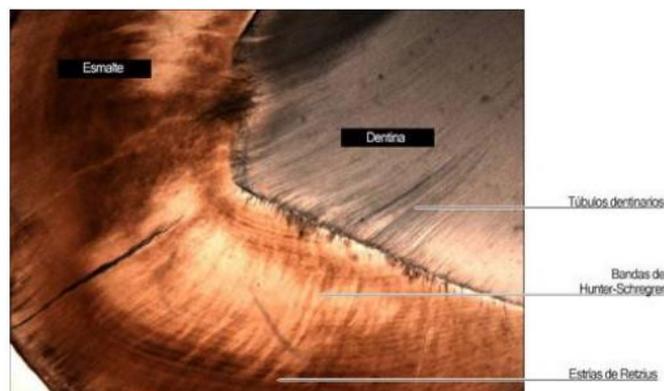
El esmalte aprismático es material adamantino carente de prismas. Se localiza en la superficie externa del esmalte prismático. Está presente en todos

los dientes primarios (en la zona superficial de toda la corona) y en un 70% de los dientes permanentes. En estos últimos se encuentra ubicado en mayor medida en las regiones cervicales y en zonas de fisuras y microfisuras y, en menor medida en las superficies cuspídeas.<sup>8,9</sup>

#### 1.4 UNIDADES ESTRUCTURALES SECUNDARIAS

Las unidades estructurales secundarias se forman como resultado de diferentes eventos durante la formación o disposición del esmalte; es así que el diferente grado de mineralización del esmalte, origina consecuentemente las estrías de Retzius y los penachos de Linderer; el cambio en el recorrido de los prismas forman las denominadas bandas de Hunter-Schreger y el esmalte nudoso y la interrelación entre el esmalte y la dentina subyacente, forma la unión amelodentinaria, husos adamantinos, periquimatías, las líneas de imbricación de Pickerill y laminillas del esmalte.<sup>10</sup> (Figura 1)

**Estrías de Retzius:** Estas estructuras también llamadas líneas incrementales, marcan la sucesiva aposición de capas de tejido durante la formación del esmalte y se relacionan a periodos de reposo en la mineralización, retraso en la producción de matriz o trastornos en el sitio de la mineralización, indicando ser zonas menos mineralizadas. Aparecen en forma de bandas de color parduzco o castaño siendo características distintivas del esmalte de un individuo a otro y más numerosas en la región cervical.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Corte longitudinal de los prismas del esmalte.<sup>10</sup>

Penachos adamantinos o de Linderer: Son estructuras muy semejantes a las microfisuras del esmalte. Se extienden en el tercio interno del esmalte y se despliega desde el límite amelodentinario en forma de arbusto o ramificaciones. Se cree que los penachos de Linderer se forman debido a cambios bruscos en la dirección en grupos de prismas debido a la orientación de algunos ameloblastos en la amelogénesis y a que los penachos están formados por tejido poco mineralizado, amorfo o granular y rico en matriz orgánica.<sup>2, 11</sup>

Bandas de Hunter- Shreger: Son bandas claras (parazonas) u oscuras (diazonas), dependiendo del plano de corte de los prismas del esmalte, transversal o longitudinal respectivamente. Se encuentra en todos los dientes permanentes ocupando 4/5 partes del esmalte interno; se sugiere que la aparición de este tipo de estructuras está relacionada con el entrecruzamiento sincrónico de los prismas del esmalte en el plano horizontal probablemente causado por la reflexión de la luz por el material interprismático.<sup>12</sup>

Esmalte nudoso: Se localiza en regiones de cúspides dentarias y bordes incisales, formada por el entrecruzamiento de los prismas, lo cual aumentaría la resistencia del esmalte en zonas expuestas a fuerzas masticatorias.

Conexión amelodentinaria: Es la zona de relación entre el esmalte y la dentina, constituida por concavidades orientadas hacia el esmalte que dan una imagen festoneada en cortes microscópicos. La nitidez de la misma se debe al diferente origen embrionario del esmalte y la dentina. Representa la interacción biológica entre el esmalte y la dentina y constituye además una importante frontera morfológica y funcional a la extensión y el progreso del proceso carioso. Es posible la interdigitación de los cristales de ambos tejidos. Este límite cumple la función de anclaje del esmalte.<sup>11, 12</sup>

Husos adamantinos: Son prominencias con forma de clavav irregulares con fondo ciego. Se originan por los procesos odontoblásticos remanentes

(extensiones de túbulos dentinarios que atraviesan la unión amelodentinaria). Se originan en la unión amelodentinaria y se extienden hacia el interior del esmalte, se ubican en bordes incisales o cúspides y se los observa en cortes longitudinales. La función de los mismos se relaciona con la transmisión de estímulos. Estos pequeños túbulos pueden contener una prolongación viva del odontoblasto, que posiblemente contribuye a la vitalidad de la unión amelodentinaria. (Figura 2)



**Figura 2.** Husos adamantinos. <sup>12</sup>

Periquematías y líneas de imbricación de Pickerill: Las líneas de imbricación son surcos profundos que existen en la superficie del esmalte, generalmente en la porción cervical; no son más que estrías de Retzius observadas desde la superficie del esmalte. Las periquematías son los rodetes o crestas bajas que se hallan entre las líneas de imbricación en la superficie del esmalte. Son más marcadas en dientes permanentes recién erupcionados, y tienden a desaparecer con la edad como consecuencia del desgaste. <sup>11, 12</sup>

Laminillas o microfisuras del esmalte: Son estructuras parecidas a fallas geológicas, como fisuras en la superficie del esmalte, muy delgada, perpendicular al espesor del esmalte, que se extienden desde la conexión amelodentinaria hasta la superficie externa del esmalte pudiendo penetrar en

la dentina. La fase mineral de estas estructuras es muy pequeña o está ausente. A menudo se hallan bifurcadas o presentan finas conexiones o entrecruzamientos. (Figura 3)



**Figura 3.** Laminilla del esmalte. <sup>12</sup>

Existen dos tipos de microfisuras: Las primarias producidas antes de la erupción del diente, están constituidas por matriz de esmalte no mineralizadas o por células que proceden del órgano del esmalte y las secundarias originadas una vez producida dicha erupción, son generadas por traumas y cambios rápidos de temperatura en ese lugar. La hendidura es ocupada por materia orgánica proveniente de la saliva. <sup>11, 12</sup>

## **2. SALIVA**

La saliva es un fluido corporal producto de la secreción de las glándulas salivales mayores en un 93%, el 7% restante lo ocupan las glándulas menores, secundarias o accesorias. <sup>13, 14, 15</sup> (Figura 4)

El fluido salival es estéril cuando sale de las glándulas salivales, pero deja de serlo inmediatamente cuando se mezcla con el fluido crevicular, restos

de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa oral, etc. lo que cambia su composición. <sup>13</sup>



**Figura 4.** Imagen animada de la disposición de las glándulas salivales mayores. <sup>16</sup>

La composición de la saliva varía en la boca de cada individuo, por diferentes situaciones, y cambia según la hora del día y la proximidad a las horas de las comidas. El mayor volumen se produce antes, durante y después de las comidas, alcanza su pico máximo alrededor de las 12 del mediodía y disminuye de forma considerable por la noche, durante el sueño. <sup>17</sup>

La secreción diaria oscila entre 500 y 700 ml, con un volumen medio en la boca de 1.1 ml. En reposo, oscila entre 0.25 y 0.35 ml/mn y procede sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales. Ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, llega hasta 1.5 ml/mn. <sup>13</sup>

En estado saludable, el pH de la saliva se mantiene en un estrecho rango entre 6.7 y 7.4, al aumentar los niveles de bicarbonato en esta, no solo se verá aumentado su pH y la capacidad amortiguadora para facilitar la remineralización, sino que ejercerá también efectos ecológicos sobre la flora oral. Específicamente, un mayor pH salival eliminará la tendencia al crecimiento de los microorganismos acidúricos (tolerantes al ácido), en particular los *Streptococos Mutans cariogénicos* y la *Candida albicans*. <sup>14, 17</sup>

La saliva es el principal agente remineralizante natural ya que contiene fosfato que interviene en el proceso de remineralización del esmalte. Además, controla el pH del medio bucal manteniendo de manera fisiológica el equilibrio del mismo siempre buscando invertir el daño causado por la desmineralización dental. La saliva atenúa los H<sup>+</sup> que producen las bacterias de forma que cuando el pH llegue a 5.5 inicie naturalmente la remineralización. <sup>15, 16, 17</sup>

## **2.1 COMPONENTES DE LA SALIVA**

El volumen de la saliva está compuesto en un 99% de agua, la cual sirve como solvente para otros componentes de esta, y el 1% por moléculas orgánicas e inorgánicas como: calcio, fosfatos y flúor. Además, contiene mucina, proteínas, sales, enzimas, además de bacterias que normalmente residen en la cavidad bucal. <sup>13</sup>

Si bien la cantidad de saliva es importante, también lo es la calidad de la misma. Por ello es importante conocer los componentes de la saliva y sus funciones en el mantenimiento de la salud oral, los principales factores causales que alteran la secreción salival y la importancia de la saliva en el proceso de desmineralización y remineralización. <sup>15, 17</sup>

### **2.1.1. PROTEÍNAS DE LA SALIVA**

Las proteínas juegan un rol muy importante en la dinámica de la cavidad bucal puesto que se les atribuyen propiedades antimicrobianas y antifúngicas, participan en la lubricación y mantenimiento de la integridad de la mucosa, contribuyen a aumentar la capacidad buffer y promueven la remineralización, además de participar en los procesos fisiológicos de deglución, digestión, fonación y gusto.

Sirven de protección a los tejidos bucales contra la desecación, las agresiones del medio ambiente, y el mantenimiento del balance ecológico. <sup>2, 17</sup>

Las proteínas ricas en prolina (PRP) constituyen del 25-30% de todas las proteínas de la saliva. Tienen la capacidad de unir con fuerza al calcio, indicando que pueden ser importantes en la formación de la película y el mantenimiento del calcio iónico en relación con los iones de fosfato de la saliva.

Las estaterinas permiten que los iones se precipiten sobre la superficie del esmalte de manera controlada, participando en la función de remineralización de la saliva. <sup>15</sup>

Las mucinas son glicoproteínas con residuos de oligosacáridos cortos en cada molécula; éstas enlazan agua que es esencial para mantener la hidratación y lubricación de la mucosa oral, además, tienen efecto sobre la viscosidad de la saliva; al disminuir el agua aumenta la viscosidad de la misma. Las sulfomucinas son mucinas de peso molecular bajo que ayudan a limpiar la cavidad oral de bacterias al unirse con microorganismos y al aglutinarlos.

Las histatinas son proteínas ricas en histidina (aminoácido), que inhiben el crecimiento de *Cándida Albicans* y *Streptococo Mutans*. <sup>2, 13, 15</sup>

La lactoferrina es una glicoproteína que tiene afinidad por unir iones férricos y por eso impide que las bacterias obtengan el nutriente esencial de hierro, posee una potente actividad bacteriostática y bactericida contra las bacterias Gram positivas y Gram negativos.

La amilasa es una enzima que descompone féculas y glicógenos en componentes más pequeños, como las dextrinas límite y la maltosa; también descompone carbohidratos complejos, que pueden adherirse a los dientes, lo cual le otorga un papel protector limitado. <sup>2, 15, 17, 18</sup>

La inmunoglobulina A (IgA) es un componente importante de las proteínas salivales, y es capaz de aglutinar las bacterias e impedir la adhesión a la superficie dental. <sup>2, 15</sup>

La albúmina salival actúa como un marcador de la gravedad de la enfermedad subyacente y la inflamación y tiene un efecto inhibitor sobre la caries dental al prevenir la desmineralización del esmalte al penetrar en los poros del esmalte.

La concentración de proteínas en el fluido salival es alrededor de 200mg/mL, lo cual representa cerca del 3% de la concentración de proteínas del plasma. Este porcentaje incluye enzimas inmunoglobulinas, glicoproteínas y albúminas. <sup>15, 17, 18</sup>

## **2.2 FUNCIONES DE LA SALIVA**

El fluido salival posee variadas funciones dentro de la cavidad oral, muchas de ellas indispensables para realizar las actividades de nuestra vida cotidiana. <sup>12</sup>

Lubrica los tejidos orales, que facilitan la deglución de los alimentos y el habla. Es auxiliar en la digestión de los alimentos, por acción de la amilasa, lipasa, proteasas y nucleasas. <sup>13</sup>

Ayuda al sentido del gusto, al actuar como solvente para los iones, y mantener la salud de la mucosa oral mediante la proteína gustina. También ayuda a diluir y limpiar restos de material alimenticio en la cavidad oral mediante una acción mecánica, a través del flujo salival, realizando la limpieza de las superficies bucales en conjunto con la actividad muscular de las mejillas, labios, lengua y la masticación, lo cual produce la eliminación de los microorganismos. <sup>12, 14, 15</sup>

Previene la erosión de la superficie del esmalte, amortigua los ácidos de la placa dental de los alimentos y bebidas ingeridos, produciendo un

equilibrio del pH para evitar la acción del ácido por medio del bicarbonato o ácido carbónico, función conocida como “acción buffer”.<sup>14, 17, 18</sup>

Este fluido es el principal protector de los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal, ya que sirve como depósito y suministro de iones (calcio, fósforo, fluoruro, magnesio, sodio, potasio, y cloruro) que intervienen en la remineralización del esmalte.<sup>12, 14, 15, 17, 18</sup>

La saliva juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad de los tejidos y en el proceso de desmineralización/remineralización. Cuando los dientes están en el proceso de erupción, no se encuentran cristalográficamente completos, por lo que la saliva proporciona los minerales necesarios para que el esmalte pueda completar su maduración, logrando que la superficie del esmalte sea más dura y menos permeable al medio bucal.<sup>16</sup>

El sitio de distribución de las lesiones de caries y erosión dental, demuestra el nivel de protección ofrecida por la película salival. Los sitios de predilección para caries y erosión dental son aquellos en donde la exposición a la saliva es limitada, tales como fisuras y sitios proximales, seguidos por superficies cervicales para caries dental.<sup>14</sup>

### **3. DESMINERALIZACIÓN**

La desmineralización es un ciclo continuo y variable que causa la destrucción localizada de los tejidos duros dentales debido a la pérdida de los minerales que componen los cristales de hidroxiapatita en el esmalte dental causado por los subproductos ácidos de la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta. El metabolismo bacteriano emite H<sup>+</sup> que hace que el pH del medio bucal descienda y se pierda calcio y fósforo de la superficie del diente. Esta disminución es importante porque en el esmalte inicia la desmineralización con un pH de entre 5.0 y 5.5 (pH crítico).<sup>4, 5, 7</sup>

La lesión de mancha blanca es la primera expresión clínica de desmineralización que ocurre sobre la superficie del esmalte, resultando de alteraciones en el pH del biofilm del diente provocado por el metabolismo bacteriano y son consideradas las precursoras de las caries. Está caracterizada por un color blanquizco y una apariencia opaca localizada en regiones de acumulación de placa.<sup>19, 20</sup>

Las manchas blancas en superficies lisas, aparentemente se remineralizan bajo condiciones naturales más fácilmente que las lesiones en fosas y fisuras. Las lesiones de mancha blanca generalmente preceden a una cavitación en un período de dos años. Si esta mancha blanca no se cavita en el periodo de dos años, existen pocas posibilidades que ocurra la cavitación. Se sabe que únicamente la mitad de las lesiones cariosas tempranas interdentes, diagnosticadas radiográficamente progresan hasta cavitarse, mientras que, en fosas y fisuras, de acuerdo con algunos autores, se cavitan más rápidamente.<sup>1, 19</sup>

La destrucción del esmalte, se da principalmente por disolución ácida, no siendo éste el único proceso que ocurre en una lesión cariosa. Los mecanismos de resistencia y reparación ocurren de manera dinámica. Lo que es consistente con hallazgos clínicos, donde ciertas lesiones en el esmalte no solamente se detienen, sino que son reversibles.<sup>8</sup>

El progreso de estas lesiones creadas por desmineralización, puede ser detenido y revertido por los minerales presentes en la saliva de calcio, fosfato y fluoruro, que se difunden de nuevo sobre la región subsuperficial porosa de la lesión de caries y forman nuevas capas en el esmalte, este proceso es llamado remineralización.<sup>20</sup>

Este balance de los daños y la reparación se produce de forma natural, constantemente en curso y varias veces al día, pero en ocasiones hay un

desequilibrio en este proceso, lo cual conduce a la formación de las lesiones de mancha blanca.<sup>1, 8, 19, 20</sup>

### **3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La desmineralización puede observarse como un área aplanada, pequeña, oval, opaca y blanca en una o ambas superficies interproximales. También pueden observarse opacidades blancas semejantes en la porción supragingival, en las superficies vestibular y lingual. Esta mancha contrasta con el aspecto traslúcido del esmalte sano adyacente.<sup>21</sup>

### **3.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS**

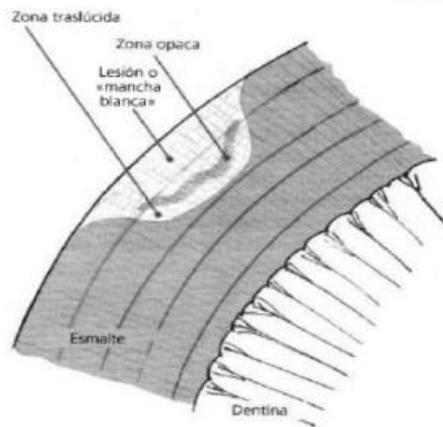
La lesión de caries se subdivide en zonas histológicas que se pueden observar con un microscopio de luz y microradiografía:

I. Zona translúcida: Se observa a causa de los espacios o poros, creados en el tejido en esta primera etapa de la caries de esmalte, que se localiza en los límites de los prismas y en otros sitios de unión.

II. Zona oscura: Es la segunda zona de alteración del esmalte normal y yace justamente superficial a la zona translúcida. Los microporos de esta zona son consecuencia de la desmineralización o la abertura de los sitios específicos en el esmalte que no han sido atacados en la zona anterior.

III. Zona de la lesión: Es la porción más grande del esmalte carioso en la lesión pequeña, es la totalidad del área colocada exteriormente a la zona oscura y profunda en relación a la superficie relativamente infectada a la lesión.<sup>21</sup>

IV. Zona superficial: El mayor grado de desmineralización ocurre a nivel de la subsuperficie, de modo que la lesión pequeña permanece cubierta por una capa superficial que al parecer se conserva relativamente sin ser afectada por un ataque de la enfermedad. Esta zona se conserva con un nivel de desmineralización baja a lo largo de la formación y progreso de la lesión. <sup>21</sup> (Figura 5)



**Figura 5.** Zonas de la caries dental. <sup>2</sup>

### 3.3 ETIOLOGÍA

Existen factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de lesiones de mancha blanca como bajo volumen de saliva y dieta alta en azúcares refinados, los cuales promueven la proliferación y actividad de la placa bacteriana; aumento de la duración del tratamiento de ortodoncia; falta de uso de suplementos de flúor; descensos de pH, cambios rápidos en la flora bacteriana y usar el método de ligación de arco. <sup>19, 20</sup>

Los cambios en la flora bacteriana aumentan los niveles de bacterias acidogénicas, principalmente de *Streptococcus* y *Lactobacillus*. El *S. mutans* es el microorganismo que da inicio al proceso carioso ya que por sus propiedades acidúricas, en un pH bajo tiene la capacidad de desmineralizar el

esmalte y la dentina por su parte los Lactobacillus, por su producción de ácido láctico, continúan el proceso de desmineralización ya iniciado.

Los ácidos producidos por las bacterias de la placa bacteriana inferiores al pH local de 6,8 producen la disolución de la hidroxiapatita y la formación de caries dental o lesiones de mancha blanca.<sup>19, 20</sup>

### **3.4 PREVENCIÓN**

Hoy en día, el principal método para controlar la placa dental es la acción mecánica por medio del cepillo dental, el cepillo interproximal y la seda dental pues además de proporcionar fluoruros para la cavidad bucal, también remueve el biofilm adherido a la superficie de los dientes, el cual es responsable por el desarrollo de la caries.<sup>20, 22</sup>

También se utilizan agentes químicos como los enjuagues y como geles, barnices, espumas, soluciones de enjuague y pastas dentales con la finalidad de proporcionar fluoruros para la cavidad bucal para el control de la caries dental. Como complemento, todos los pacientes deben realizarse una limpieza profesional cada 6 meses.

La utilización de fluoruro ya sea en pasta o barniz, ha demostrado ser útil para reducir la prevalencia de placa bacteriana en comparación con los pacientes que no usan fluoruro.<sup>23, 24</sup>

En la década de 1980, estaba bien establecido que el flúor puede controlar la lesión de caries ya que causa la remineralización del esmalte desmineralizado. Posteriormente, Fazzi en 1997 demostró que el fluoruro se une permanentemente al cristal del esmalte para formar cristales de fluorapatita. En 2001, Duggal y col., han demostrado que la reducida solubilidad en ácido de la fluorapatita puede atribuirse al menor contenido de carbonato que contiene. Sin embargo, altas cantidades de fluoruro en

dentífricos y fluoruros sistémicos han mostrado signos de toxicidad que luego llevaron al desarrollo de alternativas de fluoruro no tóxicas como agentes remineralizantes.<sup>20, 22, 23, 24</sup>

Uno de los componentes que surgió como alternativa al fluoruro es la teobromina, un componente que se encuentra en el cacao y que ha demostrado tener propiedades remineralizantes.

La teobromina es un miembro de la familia de las xantinas, que se encuentra en el cacao (240 mg / taza) y el chocolate (1,89%), y se ha demostrado que mejora el crecimiento cristalino del esmalte. En una evaluación comparativa del potencial remineralizante de la teobromina y el dentífrico con fluoruro de sodio realizada por Amaechi y col., se observó una ganancia de mineral significativamente mayor con la pasta de dientes con teobromina y fluoruro en comparación con la saliva artificial. Grace Syafira y col. Han mostrado un aumento de la microdureza del esmalte después del tratamiento con teobromina en la superficie del esmalte.<sup>23</sup>

Sin embargo, la prevención es una medida viable, pero difícil de promover, debido a que ésta depende casi absolutamente de la responsabilidad del paciente, es decir, de su cuidado bucal mediante una buena higiene, así como el cumplimiento en el uso continuo de agentes remineralizantes para contrarrestar la aparición de manchas blancas.<sup>24</sup>

#### **4. REMINERALIZACIÓN**

La remineralización es el resultado de un proceso fisiológico que se da en el medio oral y busca reparar las lesiones en el esmalte dental provocadas por la pérdida de mineral (iones) tiene como objetivo la recuperación de los cristales de hidroxiapatita perdidos en la desmineralización, por medio del depósito de materia calcificada sobre la superficie dental el cual ocurre mediante un proceso físico-químico que consiste en la sobresaturación de la

sustancia adyacente al diente con iones de calcio y fosfato, la formación de núcleos y el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita.<sup>7, 20</sup>

La hidroxiapatita del esmalte se disolverá y se producirá la desmineralización del esmalte. Cuando se acumulan iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) e hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ), la desmineralización se ralentiza hasta el momento en que la saliva alcanza la saturación. Cuando el pH sube, los iones comienzan a formar enlaces y a deshidratarse, formando núcleos sólidos que luego se van a agrupar formándose los cristales en aquellos espacios del esmalte que han estado desmineralizados (remineralización).<sup>25, 26</sup>

El proceso de remineralización es un mecanismo de reparación natural para restaurar los minerales nuevamente, en formas iónicas, a la red cristalina de hidroxiapatita (HAP). Ocurre en condiciones de pH fisiológico casi neutro en las que los iones minerales de calcio y fosfato se vuelven a depositar dentro de la lesión de caries a partir de la saliva y el líquido de la placa, lo que da como resultado la formación de cristales de HAP más nuevos, que son más grandes y más resistentes a la disolución ácida.<sup>8, 7</sup>

En un proceso de remineralización, la estructura de los prismas no se rehace en las formas originales. La cantidad de mineral en el área alterada esta aumentada por el crecimiento de los cristales que se encuentran o por precipitación de estos en los poros del esmalte existentes.<sup>25</sup>

El concepto de la remineralización del esmalte y la dentina fue desarrollado en la década de los años 70, demostrándose que el tejido mineral del diente, si se encuentra en un ambiente en el que no hay ataque ácido y existiendo una sobresaturación de calcio en la saliva, las lesiones cariosas pueden cicatrizar.<sup>26</sup>

El gran avance en el estudio de este proceso ha logrado comprender mejor sus aspectos bioquímicos, microbiológicos, medioambientales y

especialmente el papel que juega la saliva, lo que ha permitido diseñar medidas que disminuyen, detienen las lesiones y en la actualidad se pueden «cicatrizan» lesiones incipientes de caries en el esmalte. <sup>8, 7</sup>

Dada la alta prevalencia de caries que según la OMS es más del 70% en promedio mundial, existe una necesidad urgente de encontrar métodos más eficientes para impedir la desmineralización, inhibir la adherencia bacteriana y facilitar la remineralización. <sup>7, 20</sup>

En la actualidad las medidas preventivas anticaries que, agregadas al cepillado dental, son consideradas como las más eficientes, son el uso de fluoruros, la estimulación del calcio en la saliva, el xilitol presente en gomas de mascar y el Recaldent® y la teobromina presente en pastas dentales. Éstos son agentes preventivos científicamente comprobados que proporcionan mayor reducción en el índice de lesiones cariosa y favorecen la remineralización. <sup>19, 20, 25</sup>

## **5. CACAO**

El nombre científico del árbol de cacao se atribuye al botánico sueco Carl Von Linné al denominarlo *Theobroma cacao*. El nombre resulta de mezclar las palabras del griego θεός /teos/ dios + βρώμα /broma/ alimento *Theobroma* que en griego significa “alimento de los dioses” y cacao que era el vocablo de la lengua náhuatl usado en Mesoamérica para denominar a la semilla y a la bebida que la tenía como base. <sup>27</sup> (Figura 6)

Existen básicamente tres variedades de cacao a partir de las cuales se desprenden los híbridos y clones que hoy se siembran en el mundo: los Criollos, Forasteros y Trinitarios, este último es un híbrido del Criollo y del Forastero. <sup>28</sup>



**Figura 6.** Planta de cacao. <sup>28</sup>

Los árboles de cacao Criollo son relativamente raros sus granos son blanco marfil, es caracterizado por mazorcas alargadas, que son verdes y rojas cuando el grano este inmaduro y conforme se maduran se tornan amarillas y rojo-naranja, los granos de cacao del árbol Criollo son deseables debido a su sabor almendrado y afrutado, son muy aromáticos, basados en estas cualidades, los granos Criollos se designan como “cacao fino”. <sup>29</sup> (Figura7)



**Figura 7.** Almendra de cacao. <sup>29</sup>

Por su parte los árboles de cacao Forasteros o Amazónicos, tienen mazorcas que se tornan violetas durante la maduración, son estriadas y

ligeramente ásperas y los granos son aplanados; el chocolate elaborado con cacao Forastero tiene un sabor básico.<sup>28, 29</sup>

Finalmente, el cacao Trinitario, tiene una calidad intermedia; hoy su cultivo está ampliamente extendido en América (entre los países se encuentra México) y en algunos países de África; representa alrededor del 15% de la producción mundial, sus granos bien procesados junto a los provenientes de cacaos criollos son reconocidos en el mercado por su calidad.<sup>27, 29</sup>

El cacao se cultiva principalmente en África del Oeste, América Central, Sudamérica y Asia. Siendo el mayor productor Costa de Marfil; México se posiciona en el treceavo lugar a nivel mundial en producción de cacao con 26 mil 969 toneladas.

En México el consumo de cacao es de 0.5kg por persona, de los cuales el consumo de chocolates es apenas de 700 g. por persona al año, derivado de mitos que se le atribuyen como generador de obesidad y sobrepeso, a pesar de su importancia gastronómica, social y cultural; contrario a Estados Unidos, Francia, Bélgica y Suiza que tienen una ingesta de 10 kg o más por habitante.<sup>27, 30, 31</sup>

El consumo moderado de chocolate brinda beneficios a la salud ya que posee compuestos como teobromina, cafeína, azúcares reductores, polifenoles y otros que poseen propiedades antioxidantes, las cuales previenen el estrés oxidativo en las células, también contienen propiedades antiinflamatorias, promueve una mejor concentración y procesamiento de información, así como también reducción en la fatiga mental.<sup>28, 29, 31</sup>

Hemos de tener en cuenta que el cacao es un producto natural, por lo cual su composición no es exacta y constante, sin embargo, de manera general químicamente el cacao está constituido por: Grasa (53.05%), agua

(3.65%), nitrógeno total (2.28%), nitrógeno proteico (1.50%), teobromina (1.71%), cafeína (0.085%). Carbohidratos: Glucosa (0.30%), sacarosa (1.58%), almidón (6.10%), pectinas (2.25%), fibra (2.09%). Polifenoles (7.54%). Ácidos: Acético libre (0.014%), oxálico (0.29%).<sup>29, 30, 32</sup>

## 5.1 COMPONENTES ACTIVOS DEL CACAO: TEOBROMINA

La teobromina, es un alcaloide de la familia de las metilxantinas. Es un polvo cristalino, de color blanco e inodoro, con un punto de fusión de 357°C, poco soluble en agua y prácticamente insoluble en benceno, éter y cloroformo. Es el principal alcaloide del grano de cacao, que contiene 0.8–1.3% de teobromina. Woskresensky descubrió la teobromina en granos de cacao en 1841 y E. Fischer la sintetizó en 1882.<sup>29, 32</sup> (Figura 8)



**Figura 8.** Aspecto físico de la teobromina.<sup>29</sup>

La teobromina es la sustancia más activa en el cacao, responsable de la sensación de placer que sentimos al consumir el chocolate. A la teobromina se la emplea en el área farmacológica como un estimulante cardiaco, relajante muscular, vaso dilatador y diurético siendo su uso seguro ya que posee menos efecto en el sistema nervioso que la cafeína.<sup>29</sup>

Aproximadamente el contenido de teobromina disponibles en los granos de cacao es de 240 mg por taza y en el chocolate 1,89%. En la masa de cacao

podemos llegarla a encontrar en concentraciones de aproximadamente 1.2 % mientras que, de forma líquida, es decir en la bebida de chocolate azucarado usualmente encontraremos 0.1 gramos de teobromina. <sup>32, 33</sup>

El consumo de chocolate como un producto que contiene azúcar, se lo ha asociado a la caries dental, sin embargo, algunos estudios indican que la masa de cacao y el chocolate, contienen sustancias que inhiben la caries. <sup>34</sup>

(Figura 9)



**Figura 9.** Derivados del cacao. <sup>29</sup>

### 5.1.1 EFECTO DEL CACAO SOBRE LA CARIES: PRIMEROS ESTUDIOS

En 1954 Gustafsson y col. llevaron a cabo un estudio en el hospital de Suecia en el cual valoraba el efecto que tenían diferentes carbohidratos sobre la actividad criogénica, durante este estudio observaron que durante el periodo de consumo de chocolate la actividad de caries fue menor de que esperaban lo que llevo a sugerir que el chocolate podría tener alguna sustancia que inhibiera la caries. <sup>35</sup>

Posteriormente Gustafsson observo que el consumo de granos de cacao fermentados producía una disminución en la producción de ácido en la saliva, sin embargo, señalo que la producción de chocolate comprende

diversos procedimientos durante los cuales el cacao se calienta y cambia por lo que se duda que el chocolate procesado tenga este efecto en la saliva.

Rozeik en 1956 investigo el efecto del cacao en la caries de hámster en diferentes formas: cacao fresco, tostado, prensado, extracto de agua, extracto de alcohol y ceniza de cacao en grano. Al incorporar a la dieta cacao fresco, tostado y prensado hubo disminución de caries, sin embargo, los extractos no mostraron una inhibición significativa contrario a la ceniza del cacao la cual tuvo una reducción de caries muy marcada.<sup>35</sup>

En 1966 Strålfors realizó un estudio del efecto del cacao en polvo entero, sin grasa y de la manteca de cacao sobre la caries de hámster. El cacao en polvo sin grasa inhibió la caries en un 87%, mientras que el que contenía grasa la inhibió en un 79% con respecto al grupo control. Por el contrario, la manteca de cacao incremento la actividad de caries significativamente. Esto llevo a la teoría de que la sustancia capaz de inhibir la caries se encuentra presente en el polvo de cacao sin grasa.<sup>35, 36</sup>

En el mismo año mediante otra investigación demostró que al lavar el polvo de caco este, aunque menor, aún tenía un factor anticaries, este mismo efecto también lo presentaba el agua con la que había sido lavado; lo que le llevo a concluir que el polvo de cacao podría tener dos sustancias inhibidoras de caries, una soluble al agua y otra insoluble.<sup>37</sup>

Finalmente, en 1976, comparo la capacidad de impedir la caries del chocolate con leche y del chocolate amargo, ya que el segundo no lleva leche el contenido de cacao sin grasa es superior al primero. La intención de dicho análisis era averiguar si el efecto anticaries del cacao se observaba incluso en el chocolate procesado. Se concluyo que había reducción de caries del 35 por ciento en con el chocolate con leche y del 73 por ciento con el chocolate amargo. Debido a que el proceso de fabricación del chocolate es muy diverso

se sugirió que merece la pena la elaboración de mas estudios para explorar más a fondo este efecto anticaries.

Nakamoto en los años 90's al estudiar el efecto de la cafeína sobre la mineralización de los dientes, encontró que la cafeína disminuye el tamaño de los cristales en el esmalte, lo que conduce a un aumento de la caries dental en ratas, a medida que el tamaño del cristal es más pequeño aumentaba la disolución de los minerales. Sin embargo, durante este estudio de cafeína, se descubrió por casualidad que la teobromina, que es la misma familia de las xantinas, mostraba propiedades completamente opuestas, es decir, la teobromina aumenta la cristalinidad.<sup>38</sup>

### 5.1.2 EFECTO REMINERALIZANTE DE LA TEOBROMINA: ESTUDIOS EN CONTRA

La remineralización del esmalte lesionado por caries se asocia con el aumento de la microdureza de su superficie, en lesiones cariosas incipientes se produce de forma natural en el ambiente bucal cuando disminuye el factor cariogénico. Se puede lograr por la exposición del esmalte desmineralizado a soluciones que contengan iones de calcio y fosfato.<sup>39</sup>

A pesar de que la mayoría de los estudios que revisados apoyan la teoría de que la teobromina posee la capacidad de mejorar el potencial de remineralización, existen otros que sustentan lo contrario, es decir no encontraron que la presencia de teobromina tuviera un efecto significativo en el proceso de desmineralización-remineralización.<sup>40, 41, 42</sup>

Uno de dichos estudios que no encontró un efecto remineralizante en la teobromina fue el realizado por Frank L. en 2017 el cual tuvo como objetivo investigar los efectos del flúor, el estroncio, la teobromina y sus combinaciones

sobre el endurecimiento y la fluoración de las lesiones de caries (EFU) en condiciones de ciclos de pH.

Se utilizaron muestras de esmalte humano las cuales se desmineralizaron a 37°C durante 24 h usando una solución de pH 5,0 que contenía ácido láctico 50 mM y Carbopol 907 al 0,2% que estaba saturado al 50% con respecto a hidroxiapatita. Las lesiones se asignaron a nueve grupos de tratamiento según la longitud de la indentación de la microdureza de la superficie.

Las soluciones acuosas fueron: placebo, 11,9 mM de fluoruro de sodio (F), 23,8 mM de fluoruro de sodio, 1,1 mM de cloruro de estroncio hexahidratado (Sr), 1,1 mM de teobromina, F, Sr + teobromina, F + Sr, F + teobromina, F + Sr + teobromina. Las lesiones estuvieron en un ciclo de pH durante 5d (protocolo diario: 3 × 1min tratamiento; 2 × 60min-desmineralización; 4 × 60 min saliva-artificial durante la noche). Se midió de nuevo la longitud de la indentación de Knoop y se calculó el% de recuperación de microdureza superficial. La EFU se determinó mediante la técnica de grabado ácido.

Con base a los resultados obtenidos concluyeron que el estroncio ayuda al endurecimiento, pero no al EFU y solo en presencia de fluoruro; la teobromina no parece ofrecer ningún beneficio contra la caries en este estudio y no existen efectos sinérgicos entre el estroncio y la teobromina en presencia o ausencia de fluoruro.<sup>40</sup>

Posteriormente en el 2021 este mismo autor realizó otra investigación que consistió en un protocolo de desmineralización secundaria que contenía teobromina y fluoruro. Se desmineralizaron sesenta placas de esmalte bovino utilizando Carbopol durante 6 días. Se protegió un área de la línea de base con esmalte de uñas resistente al ácido, después de lo cual las muestras se

expusieron durante 24 horas a un protocolo de desmineralización secundaria que contenía ácido acético más una de las cuatro combinaciones de fluoruro / teobromina: teobromina (50 o 200 ppm) y fluoruro (0 o 1 ppm). Las muestras se seccionaron y analizaron mediante microradiografía transversal para detectar cambios en el contenido mineral, la profundidad de la lesión y la mineralización de la capa superficial.

Después de la desmineralización secundaria, los grupos que contenían flúor tuvieron lesiones significativamente más profundas en comparación con el grupo con 0 ppm de flúor y 50 ppm de teobromina. El contenido mineral y la profundidad de la lesión fueron significativamente diferentes en comparación con la línea de base para todos los grupos.

Finalmente se concluyó que la teobromina no mostró un efecto adicional sobre la absorción de minerales. La combinación de fluoruro-teobromina probada produjo lesiones más profundas con un perfil de distribución de minerales más uniforme que la teobromina sola.<sup>41</sup>

Otro estudio que coincide con los resultados obtenidos por Frank L. y col., es el realizado por Anna K. Thorn y col., en el 2019 que tuvo como objetivo investigar el efecto de la teobromina sobre la desmineralización y remineralización de las lesiones cariosas del esmalte en condiciones similares a las de la placa.

Se crearon lesiones cariosas tempranas en 272 muestras de esmalte bovino y se asignaron a dieciséis grupos según la microdureza de la superficie de Knoop (SMH). Las lesiones se desmineralizaron nuevamente en condiciones similares a las de la placa en presencia de fluoruro (0.2 o 1 ppm) y teobromina (0; 10; 100 o 200 ppm) a diferentes valores de pH (5.5 o 7.0). Se determinó de nuevo la SMH y se calculó el porcentaje de recuperación de SMH (% SMHr).<sup>42</sup>

La interacción de tres vías no fue significativa. La interacción bidireccional entre el flúor y el pH fue significativa, mientras que las interacciones entre el flúor y la teobromina, así como las del pH y la teobromina, no lo fueron. La teobromina no afectó al % SMHr en ninguna de las concentraciones probadas. Hubo tendencias para la concentración más alta de fluoruro y el pH más alto, lo que resultó en un mayor endurecimiento con las lesiones expuestas a 0.2 ppm de fluoruro a un pH de 5.5 mostrando significativamente menos endurecimiento que aquellas expuestas a 0.2 ppm de fluoruro a un pH de 7.0 y las lesiones expuestas a 1 ppm de fluoruro a un pH de 7.0. pH de 5.5.

Con base en los resultados se pudo concluir que, la teobromina, cuando está presente continuamente en un medio de placa similar a un líquido a diversas concentraciones y a diferentes valores de pH, no afecta la desmineralización o remineralización de las lesiones cariosas del esmalte en las condiciones actualmente estudiadas. Por lo que los autores no recomiendan la teobromina como agente anticaries. <sup>40, 41, 42</sup>

### 5.1.2 EFECTO REMINERALIZANTE DE LA TEOBROMINA: ESTUDIOS A FAVOR

La estrategia de prevención es importante para reducir el riesgo a caries en niños, el proceso de remineralización juega un papel importante en los inicios de esta por ellos es importante utilizar productos que potencialicen este proceso. La teobromina puede aumentar la dureza de la superficie del esmalte la intercambiar minerales. <sup>38</sup>

En un estudio piloto realizado por Tetsuo Nakamoto en 2012 llamado "Evaluation of Human Enamel Surfaces Treated with Theobromine" se evaluó el efecto de la teobromina en dos concentraciones. <sup>39</sup>

Para la muestra usaron 24 terceros molares humanos extraídos recientemente y los almacenaron en agua desionizada por 3 meses. Las raíces de los molares fueron cortadas y las coronas colocadas en anillos de metal. De las superficies bucales de las coronas fueron seccionados bloques de esmalte de 3x2mm.

Las 24 muestras fueron divididas en 3 grupos, el primero para ser tratado con 100mg de teobromina un segundo para 200mg de teobromina y el tercero sin teobromina que sería el grupo de control. Para las pruebas de microdureza, desgastaron 200 micras de esmalte de las superficies de los bloques, y para producir la desmineralización, las muestras fueron almacenadas en ácido (hidroxietilcelulosa) por tres días y luego fueron lavadas hasta eliminar todo el ácido excedente.

Cada grupo de tratamiento fue expuesto a su respectiva concentración de teobromina disuelta en un litro de agua destilada y el grupo control se le conservó en soluciones remineralizantes de calcio y fosfato a un pH de 7,0 durante 18 horas.

Los grupos tratados con ambas concentraciones de teobromina mostraron diferencias significativas en comparación al grupo base. El grupo sin tratar presentó una superficie del esmalte lisa, mientras que los grupos tratados con teobromina presentaron cantidades diferentes de depósito de mineral en las dos concentraciones (100mg y 200mg). Las muestras tratadas con 200mg de teobromina, mostraron mayor cantidad de mineral lo que revela mayor protección de la superficie del esmalte.

En conclusión, se demostró que hubo una protección constante de la superficie del esmalte dental con ambos grupos de teobromina. Con la concentración de 200mg de teobromina se evidenció mayor protección del esmalte en comparación a la de 100mg. <sup>39</sup>

En 2013 el doctor Bennett Amaechi evaluó el potencial remineralizante de la teobromina en comparación con un dentífrico fluorado. Para el estudio se usaron molares humanos recién extraídos, se seleccionaron los dientes que no tenían caries o malformaciones de esmalte posteriormente fueron limpiados con piedra pómez para retirar los restos de película de la superficie bucal.<sup>33</sup>

Se produjeron tres bloques de dientes a los cuales se le creó una lesión similar a la caries mediante gel acidificado. Se asignaron tres agentes remineralizantes: saliva artificial; saliva artificial con teobromina y pasta de dientes con 0,24% NaF. La remineralización se realizó utilizando un modelo de ciclo de pH con almacenamiento en saliva artificial. Después de un ciclo de 28 días.

Los resultados revelaron que los tres grupos experimentaron grados de remineralización; sin embargo, sólo los grupos de la teobromina y la pasta de dientes presentaron significativa remineralización. Cuando los grupos fueron comparados en base porcentaje de remineralización, la teobromina ( $38 \pm 32\%$ ) y pasta de dientes ( $29 \pm 16\%$ ) fueron los grupos que mostraron un mayor porcentaje de ganancia de dureza del esmalte (remineralización) en comparación al grupo que solo fue tratado con saliva artificial ( $7 \pm 20\%$ ).

La diferencia entre las muestras tratadas con teobromina y las tratadas con pasta de dientes, no fueron significativamente diferentes de entre sí, sin embargo, hubo una mayor remineralización en el grupo tratado con teobromina, 31 y 9% más grande en relación a la saliva artificial y pasta de dientes, respectivamente.

Las conclusiones del estudio de Amaechi, y col. demostraron que la teobromina es un medio de formación de apatita y puede mejorar el potencial de remineralización del medio bucal, y puede ser una alternativa viable a los aditivos de flúor en dentífricos comerciales.<sup>34</sup>

Otra investigación realizada por Vani Taneja y col., en 2019, en la que se utilizaron concentraciones similares de teobromina (100 mg / L y 200 mg / L) con dentífrico fluorado, NovaMin y nanohidroxiapatita.

Se tomaron dos secciones de 50 dientes. Se indujeron lesiones cariosas artificiales utilizando una solución desmineralizante. Luego, las secciones de dientes se asignaron al azar a cinco grupos diferentes: dentífrico fluorado (Colgate <sup>TM</sup>, Colgate -Palmolive, India), Novamine- Shy NM <sup>TM</sup>, Group pharmaceuticals, India). Nanohidroxiapatita- Remin Pro <sup>TM</sup>, Voco, Alemania) 100 mg y 200 mg de pasta de dientes con teobromina (Theodent classic <sup>TM</sup>, Rennou). La remineralización se realizó durante 14 días con dos aplicaciones por día.

El estudio reveló una diferencia estadísticamente significativa entre NovaMin y todas las demás pastas dentales, además se observó que todos los agentes tenían potencial de remineralización; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. Por lo que se concluyó que la teobromina se puede utilizar como un agente remineralizante novedoso eficaz como alternativa a los agentes ya disponibles. <sup>43</sup>

La investigación más reciente realizada por Shoimah Alfa Makmur y Rinaldi Budi Utomo en Indonesia en la que utilizaron 20 muestras de dientes temporales que fueron embebidos en resina epoxi. Se crearon lesiones similares a la caries en cada muestra utilizando ácido fosfórico al 37% durante 60 segundos. Las muestras se dividieron en 5 grupos de aplicación tópica de teobromina en gel con la concentración del 1%, 2%, 3%, 4% y 5% durante 4 minutos. Luego, las muestras se sumergieron en saliva artificial en 60 minutos. <sup>35</sup>

Después de este proceso se probó la dureza de la superficie del esmalte y se encontró un aumento significativo en la microdureza del esmalte en

diferentes concentraciones de gel de teobromina. Cuanto mayor sea la concentración de gel de teobromina, mayor será la dureza de la superficie del esmalte en los dientes temporales. El grupo de gel de teobromina de concentración del 5% dio el mayor aumento en microdureza en comparación con los otros grupos.

El estudio concluyo que la concentración de gel de teobromina al 5% es eficaz para aumentar la dureza de la superficie del esmalte. Por lo que la teobromina se puede utilizar como material potencial para prevenir la caries en los niños.<sup>35</sup>

## CONCLUSIONES

La caries dental sigue siendo un importante problema de salud pública en muchos países del mundo. El uso de agentes preventivos y remineralizantes, como el flúor, puede ser más beneficioso debido a la preservación de la estructura natural del diente. Sin embargo, a veces el potencial de remineralización del flúor puede reducirse en lesiones con zonas superficiales altamente mineralizadas. En esta circunstancia, la adición de un agente de remineralización suplementario, como la teobromina, puede modular el efecto de las lesiones. Además, el efecto combinado del flúor y la teobromina puede potencialmente resultar en la creación de lesiones incipientes con características distintivas, especialmente si se utiliza en lesiones ya establecidas.

El potencial de la teobromina para influir en el comportamiento de la mineralización depende de las características de la lesión, así como de la metodología utilizada. Lippert no informó de ningún efecto adicional de la teobromina en el endurecimiento de las lesiones establecidas cuando se combinó con fluoruro y estroncio. Estos hallazgos están de acuerdo con los resultados de la investigación de Nassar en la que no se informó ningún efecto significativo para la teobromina entre sus grupos de estudio.

En ausencia de fluoruro, el uso de una concentración más alta de teobromina produjo lesiones más profundas. Además, aunque los cambios en el contenido mineral en los grupos de fluoruro / teobromina fueron similares, la profundidad de la lesión en estos grupos fue significativamente mayor que en el grupo con menor concentración de teobromina. Esto está de acuerdo con un estudio anterior que mostró que la teobromina puede afectar el efecto de mineralización del fluoruro.

Esto podría indicar que el potencial anticaries activo de la teobromina informado en estudios previos en animales podría deberse a un efecto sobre las biopelículas microbianas más que a un efecto sobre la absorción de minerales, como se especula en otros estudios anteriores.

Contrario a estos hallazgos, Amaechi y colaboradores encontraron que la teobromina tiene un potencial de mineralización significativo. Sin embargo, esto podría deberse a diferencias en los parámetros de las lesiones iniciales. Amaechi y col. utilizaron lesiones de hidroxietilcelulosa creadas en dientes humanos extraídos, produciendo lesiones que eran menos profundas que las lesiones de Carbopol.

Por otro lado, su modelo contenía ciclos de pH mediante la utilización de saliva artificial como medio de remineralización que contenía minerales adicionales que podrían haber afectado el resultado.

Finalmente, el enfoque principal de los dos estudios anteriores fue representar el potencial de remineralización de la teobromina en un protocolo más centrado en la mineralización. Por el contrario, en las investigaciones de Frank y Anna, el efecto de la teobromina en la progresión de lesiones incipientes creadas por Carbopol ya establecidas fue el enfoque principal con el objetivo de producir lesiones con distribuciones de minerales variables después del régimen de desmineralización secundaria sin el uso de pasos de ciclos de pH.

Se puede concluir que el uso de teobromina en lesiones de mancha blanca mejora el potencial de remineralización, además, ayuda a la creación de un esmalte más fuerte y con superficie más uniforme, sin embargo, debido a hallazgos tan diferentes y contradictorios considero que es necesario realizar más investigaciones que definan el papel de la teobromina en la prevención de caries y en el proceso de desmineralización-remineralización.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valencia R, Espinosa R, Ceja I, Marín A. Características estructurales de los Cristales del Esmalte Humano: Mecanismos de Remineralización. RODYB [Internet]. 2013 [Citado en octubre 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3FOZSfb>
2. Gómez de Ferraris M, Campos A. Histología y embriología bucodental. México: Editorial Médica Panamericana; 2009.
3. Flores L. Prevalencia de hipoplasia de esmalte dental en dos estratos sociales, en la iep 70117 churo - iep 70010 guesc - puno, en niños de 6 a 12 años. [Internet]. 2020 [Citado en octubre 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3xkslpX>
4. Robles N, Lara E, Herrera E, Bermeo J, Santillán A, Pontigo A. Leche humana y su efecto sobre la mineralización del esmalte: revisión de literatura. Pediatría [Internet]. 2019 [Citado en octubre 2021];46(3):209-217. Disponible en: <https://bit.ly/3DUy4Fy>
5. Wilson P, Beynon A. Mineralization differences between human deciduous and permanent enamel measured by quantitative microradiography. Archivos de Biología Oral [Internet]. 2019 [Citado en octubre 2021];34(2):85-88. Disponible en: <https://bit.ly/3cHlrSm>
6. Menezes H, Torres P. Microstructure and Mineral Composition of Dental. Pub. Med. [Internet]. 2010 [Citado en octubre 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3DPGRbX>
7. 1. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. La remineralización del esmalte: una revisión de la literatura. Revista de Odontología [Internet]. 2014 [Citado en octubre 2021];42:S12-S20. Disponible en: <https://bit.ly/3DQ7b5H>
8. Castellanos J, Marín L, Úsuga M, Castiblanco G, Martignon S. La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. Univ. Odontología [Internet]. 2013 [Citado en octubre de 2021];32(69):49-5. Disponible en: <https://bit.ly/3E5dmmF>

9. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. Pub. Med. [Internet]. 2012 [Citado en octubre 2021];1. Disponible en: <https://bit.ly/3r9cKZo>
10. Glándula salival. EcuRed [Internet]. 2021 [Citado en octubre 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3xoC52v>
11. Avery K, Chiego D. Principios de Histología y Embriología Bucal. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2007.
12. Gili M, Enz N, Solís Arce E, Lezcano M, Valdovinos Zaputovich B. Membrana filtrante del esmalte. Revista de la Facultad de Odontología [Internet]. 2012 [Citado en octubre 2021];5(2):19. Disponible en: <https://bit.ly/3r5eG50>
13. Llena C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal [Internet]. 2006 [Citado en octubre 2021];11:E449-55. Disponible en: <https://bit.ly/3DR4elm>
14. Walsh L. Aspectos clínicos de biología salival para el clínico dental. Revista de mínima intervención odontológica [Internet]. 2008 [Citado en octubre 2021];5-11. Disponible en: <https://bit.ly/3nOmS7J>
15. Llena Puy Carmen. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. Med. oral patol. oral cir. bucal [Internet]. 2006 [Citado en octubre 2021];11(5):449-455. Disponible en: <https://bit.ly/3r9BOPO>
16. Ferreira M, Mendes N. Factors associated with active white enamel lesions. Revista Internacional de Odontología Pediátrica [Internet]. 2005 [Citado en octubre de 2021];15(5):327-334. Disponible en: <https://bit.ly/32rPA65>
17. Hernández A, Aranzazu G. Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión. UstaSalud [Internet]. 2012 [Citado en octubre 2021];11(2):102. Disponible en: <https://bit.ly/3FSoLGV>

18. Hegde M. Saliva as a biomarker for dental caries: A systematic review. *Revista de odontología conservadora: JCD* [Internet]. 2021 [Citado octubre 2021];22(1):2-6. Disponible en: <https://bit.ly/3CShSTR>
19. Yu O, Zhao I, Mei M, Lo E, Chu C. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Demineralization-Remineralization for Cariology Research. *Dentistry Journal* [Internet]. 2017 [Citado octubre 2021];5(2):20. Disponible en: <https://bit.ly/3DRWC1L>
20. Arifa M, Ephraim R, Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. *Revista Internacional de Odontología Pediátrica Clínica* [Internet]. 2019 [Citado en octubre 2021];12(2):139-144. Disponible en: <https://bit.ly/3l88K7P>
21. Diaz F. Histopatología de lesiones de caries en dientes temporales y permanentes: revisión bibliográfica [Internet]. 2016 [Citado en octubre 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3DRnjDS>
22. Pannuti C, Monteiro I, Cruz L, Benítez C, Romito G. Pasta dental con fluoruro de amina en la prevención de caries dental: revisión de la literatura. *Periodontia* [Internet]. 2018 [Citado en octubre 2021];28. Disponible en: <https://bit.ly/3CTJ1po>
23. Schwendicke F, Göstemeyer G. Cost-effectiveness of root caries preventive treatments. *Revista de Odontología* [Internet]. 2017 [Citado en octubre 2021];56:58-64. Disponible en: <https://bit.ly/2Znjibr>
24. Anderson M, Dahllöf G, Soares F, Grindefjord M. Impact of biannual treatment with fluoride varnish on tooth-surface-level caries progression in children aged 1–3 years. *Revista de Odontología* [Internet]. 2017 [Citado octubre 2021];65:83-88. Disponible en: <https://bit.ly/3DSYSpI>
25. Nabu P. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries research* [Internet]. 2019 [Citado octubre 2021];53(3):284-295. Disponible en: <https://bit.ly/3l8mbV2>

26. González C, Fernández C. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Advances in Dental Research* [Internet]. 2018 [citado octubre 2021];29(1):55-59. Disponible en: <https://bit.ly/3DWZmuY>
27. Andalón M. El cacao en Mesoamérica: aspectos naturales y culturales. [Tesis de Maestría]. Ciudad Universitaria: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010.
28. Huerta Y. Detección de Theobroma cacao. Transgénico en plantas originarias de México y productos comercializados en el país por la técnica de PCR [Tesis de Maestría]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019.
29. Álvaro Romero A. Estudio analítico de la calidad de cacao con base en sus propiedades químico analíticas [Tesis de Maestría]. CDMX: Universidad Nacional Autónoma de México; 2021.
30. Hernández C. Análisis de la composición química del cacao, extracción y estudio de compuestos antioxidantes en genotipos del banco de germoplasma de México [Tesis de Doctorado]. España: Universidad de Sevilla; 2018.
31. Haskell C, Kennedy D, Milne A. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol* [Internet]. 2008 [Citado en noviembre 2021];77(2). Disponible en: <https://bit.ly/3FJFaNG>
32. Martínez E, Oñatibia-Astibia A, Franco R. The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Fronteras en farmacología* [Internet]. 2015 [Citado en noviembre 2021];20(6). Disponible en: <https://bit.ly/3DS5tR7>
33. López Báez O, Ballinas Gómez M. Materiales de cacao de interés farmacológico (*Theobroma cacao* L.). *Revista Espacio I + D Innovación y Desarrollo* [Internet]. 2016 [Citado en noviembre 2021];5(11):84-103. Disponible en: <https://bit.ly/3nQAhdw>

34. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of Artificial Enamel Lesions by Theobromine. *Caries Research* [Internet]. 2013 [Citado en noviembre 2021];47(5):399–405. Disponible en: <https://bit.ly/3xIGLpQ>
35. Gustafsson B, Quensel C, Lanke L, Lundqvist C, Grahnén H, Bonow B et al. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. The Vipeholm dental caries study. *Acta Odontologica Scandinavica* [Internet]. 1953 [Citado en noviembre 2021];11(3-4):232-364. Disponible en: <https://bit.ly/3pfW9k5>
36. Strålfors A. Inhibition of hamster caries by cocoa: The effect of whole and defatted cocoa, and the absence of activity in cocoa fat. *Archives of Oral Biology* [Internet]. 1966 [Citado en noviembre 2021];11(2):149-161. Disponible en: <https://bit.ly/3pi5pEr>
37. Strålfors A. Inhibition of hamster caries by cocoa caries inhibition of water and alcohol extracts of cocoa. *Archives of Oral Biology* [Internet]. 1966 [Citado en diciembre 2021];11(3):323-328. Disponible en: <https://bit.ly/3luYu9A>
38. Strålfors A. Inhibition of hamster caries by substances in chocolate. *Archives of Oral Biology* [Internet]. 1967 [Citado en noviembre 2021];12(8):959-962. Disponible en: <https://bit.ly/3rDcd1U>
39. Kargul B, Özcan M, Simmons W, Falster A, Peker S, Nakamoto Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study *Dent. Salud bucal* [Internet]. 2021 [Citado en noviembre de 2021];10(3):275-82. Disponible en: <https://bit.ly/3laVtLs>
40. Lippert F. The effects of fluoride, strontium, theobromine and their combinations on caries lesion rehardening and fluoridation. *Archivos de Biología Oral* [Internet]. 2017 [Citado en noviembre 2021];80:217-221. Disponible en: <https://bit.ly/3CRgK2Q>.

41. Nassar H, Lippert F. Artificial Caries Lesion Characteristics after Secondary Demineralization with Theobromine-Containing Protocol. *Moléculas* [Internet]. 2021 [Citado en noviembre 2021];26(2):300. Disponible en: <https://bit.ly/3DUEtQX>
42. Thorn A, Lin W, Levon J, Morton D, Eckert G, Lippert F. The effect of theobromine on the in vitro and remineralization of enamel carious lesions. *Revista de Odontología* [Internet]. 2020 [Citado en noviembre de 2021];103. Disponible en: <https://bit.ly/3r90fNB>
43. Tanaja V, Nekkanti S, Gupta K, Hassija J. Remineralization Potential of Theobromine on Artificial Carious Lesions. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2019 [Citado en noviembre de 2021];9(6):576-583. Disponible en: <https://bit.ly/3E7DBsF>
44. Makmur S, Utomo R. The Effect of Theobromine Gel Exposure on Surface Hardness of Artificial Enamel Lesion in Primary Teeth - An in vitro study. *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences* [Internet]. 2019 [Citado en noviembre 2021];15:35. Disponible en: <https://bit.ly/3p475RT>