



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA BUCAL  
CÁTEDRA DE PERIODONCIA

**ENJUAGUE BUCAL DE EXTRACTO DE *Punica*  
*granatum* (GRANADA) COMO TERAPIA  
COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA  
PERIODONTITIS.**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Br. Mariel Páez V.

Br. Elide Mill

Tutor: Od. Rodolfo Gutiérrez

Cotutor: Dra. Marietta Vizcaya

Mérida – Venezuela, julio 2019

## DEDICATORIA

En ocasiones, el universo confabula para que varias almas iluminen el camino de una persona. A todas esas lámparas que llegaron a mi vida les dedico este TEG:  
A mis padres, mis abuelos, mis tíos, mis hermanos, mis primos, mis amigos, mis profesores y mi novio.

Algunas de esas lámparas decidieron iluminarme desde el cielo, Hildita y la abuela María son estrellas en mi firmamento.

Sin ninguna duda esto es por y para ustedes, gracias por ponerle los matices a mi vida.

Dios, bendícelos, así como lo hiciste conmigo al ponerlos en mi camino. Este trabajo también está dedicado a ti Dios padre celestial por iluminar cada nuevo amanecer.

Maribel.

Dedicado a Dios, quien obra cada día en mi vida, concediéndome alcanzar cada meta trazada.

A mis padres, pilar fundamental, quienes, con su trabajo, paciencia, dedicación, amor y apoyo incondicional me ayudan a cumplir uno de mis sueños más anhelados. Hoy lo alcanzado es gracias a ustedes.

A mis hermanos, por ser inspiración y motivación cada día.

Para mis abuelos, mi tía Sughey, mi compañero, mis amigos, profesores y todas las personas que de alguna manera han sido parte de mi desarrollo profesional y personal, permitiendo que mi esfuerzo se materialice. Gracias siempre.

Elide Mill.

## AGRADECIMIENTOS

Al culminar exitosamente este TEG, presentamos nuestros más sinceros agradecimientos:

A **Dios todopoderoso**, por darnos la sabiduría y utilizar nuestras manos como instrumento de ciencia y salud.

A la cátedra de **Periodoncia** de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes, por abrirnos las puertas y brindarnos su conocimiento. Particularmente a nuestro tutor **Prof. Rodolfo Gutiérrez** quién encaminó y dirigió nuestros deseos de aprender.

Al Laboratorio de Productos Naturales de la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes, en especial al **Prof. Freddy Carrillo** y nuestra cotutora **Prof. Marietta Vizcaya** por permitir que su conocimiento se tradujera en este enjuague bucal.

Al Laboratorio de Química de Productos Naturales de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, en especial al **Prof. Luis Rojas**, por su invaluable asesoría en la elaboración del extracto de granada.

Al Departamento de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes, en especial a los **Prof. Damian Cloquell** y el **Prof. Elix Izarra** por enseñarnos como lograr que los números y las letras expresaran la efectividad de la granada.

Mariel y Elide.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	1
AGRADECIMIENTOS .....	2
ÍNDICE .....	3
ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS .....	6
ÍNDICE DE TABLAS .....	7
RESUMEN .....	8
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I .....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
1.1 Definición y contextualización del problema. ....	3
1.2 Objetivos de la investigación .....	6
1.2.1 Objetivo general.....	6
1.2.2 Objetivos específicos.....	6
1.3 Justificación.....	7
CAPÍTULO II .....	9
MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 Antecedentes .....	9
2.1.1 Uso de <i>P. granatum</i> en enfermedades periodontales asociadas a biopelícula dental. ....	9
2.1.2 Efecto antibiopelícula dental de la <i>P. granatum</i> .....	13
2.1.3 Efecto antimicrobiano de <i>P. granatum</i> .....	15
2.1.4 Uso de <i>P. granatum</i> en otras patologías bucales. ....	25

2.2	Bases conceptuales.....	28
2.2.1	Características del periodonto sano .....	28
2.2.2	Enfermedad periodontal.....	31
2.2.3	Microbiología de la enfermedad periodontal.....	36
2.2.4	Tratamiento periodontal.....	39
2.2.5	<i>Punica granatum</i> .....	47
CAPÍTULO III.....		56
MARCO METODOLÓGICO.....		56
3.1	Alcance de la investigación.....	56
3.2	Diseño de investigación. ....	56
3.3	Población y muestra.....	56
3.3.1	Población.....	56
3.3.2	Muestra.....	57
3.4	Sistemas de variables.....	57
3.4.1	Variable independiente: .....	57
3.4.2	Variable dependiente: .....	58
3.4.3	Variable interviniente: .....	58
3.5	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	58
3.6	Procedimientos, materiales, equipos e instrumentos.....	59
3.6.1	Recolección del material botánico.....	59
3.6.2	Obtención del extracto.....	60
Figura 4. Preparación del extracto etanólico de <i>P. granatum</i> . a) Reflujo caliente b) Rotavapor .....		61
3.6.3	Preparación del enjuague bucal para prueba piloto. ....	62
3.6.4	Pruebas pilotos del enjuague bucal.....	63

3.6.5	Preparación del enjuague bucal para el estudio.....	63
3.6.6	Aplicación del enjuague bucal de granada. ....	63
3.6.7	Evaluación de las características periodontales posterior a la aplicación del enjuague. ....	64
3.7	Principios bioéticos. ....	64
3.8	Plan de análisis de resultados.....	65
3.9	Cronograma de actividades. ....	65
	CAPÍTULO IV.....	67
	RESULTADOS.....	67
4.1	Presentación de los resultados.....	67
4.1.1	Índice de sangrado al sondaje.....	67
4.1.2	Consistencia de la encía adherida.....	69
4.1.3	Índice gingival.....	70
4.1.4	Profundidad de sondaje.....	71
4.1.5	Índice de O’Leary.....	72
4.1.6	Evaluación de los grupos de estudio antes y después del tratamiento. 73	
	CAPÍTULO V.....	75
	DISCUSIÓN.....	75
	CAPÍTULO VI.....	77
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	77
	REFERENCIAS.....	79
	APÉNDICE A.....	97
	ANEXO 1.....	99

## ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

<b>Figura 1.</b> Recolección del material botánico.....	58
<b>Figura 2.</b> Material botánico utilizado para la elaboración del extracto.....	59
<b>Figura 3.</b> Proceso de secado de <i>P. granatum</i> .....	60
<b>Figura 4.</b> Preparación del extracto etanólico de <i>P. granatum</i> .....	60
<b>Figura 5.</b> Elaboración del enjuague bucal de <i>P. granatum</i> .....	61
<b>Gráfico 1.</b> SS antes y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.....	67
<b>Gráfico 2.</b> Consistencia de la encía adherida antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.....	68
<b>Gráfico 3.</b> Índice gingival antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.....	69
<b>Gráfico 4.</b> PS antes y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.....	71
<b>Gráfico 5.</b> Índice de O'Leary antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.....	72
<b>Gráfico 6.</b> Diagnóstico periodontal de los pacientes al culminar el tratamiento.....	73

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la periodontitis en estadios de acuerdo a la gravedad y complejidad	34
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de la periodontitis en grados.	35
<b>Tabla 3.</b> Descripción taxonómica de <i>P. granatum</i>	54
<b>Tabla 4.</b> Composición química de <i>P. granatum</i>	56
<b>Tabla 5.</b> Cronograma de actividades	69

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA BUCAL  
CÁTEDRA DE PERIODONCIA

## ENJUAGUE BUCAL DE EXTRACTO DE *Punica granatum* (GRANADA) COMO TERAPIA COADYUVANTE AL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Br. Elide Mill  
Br. Mariel Páez

Tutor: Od. Rodolfo Gutiérrez  
Cotutor: Dra. Marietta Vizcaya

Mérida – Venezuela, enero 2019

### RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica y multifactorial, asociada a una disbiosis de la biopelícula dental y caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario. Además del tratamiento convencional, existen distintas terapias coadyuvantes para la periodontitis, entre ellas se encuentra la fitoterapia, la cual emplea plantas medicinales como *Punica granatum*. Esta planta posee diversas propiedades dentro de las que destacan su poder antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano. **Objetivo:** evaluar la efectividad clínica del enjuague bucal de extracto de *P. granatum* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis. **Materiales y métodos:** En este estudio participaron 20 pacientes con periodontitis, divididos en un grupo control y experimental, que recibieron tratamiento mecánico convencional más enjuague placebo o enjuague de *P. granatum* respectivamente, aplicados dos veces al día por 15 días. Se evaluaron: el índice de sangrado al sondaje, consistencia de la encía, índice gingival, profundidad del sondaje e índice O'Leary. **Resultados:** Al comparar los resultados de los grupos de estudio se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo experimental sobre el índice de sangrado al sondaje, índice gingival y la profundidad al sondaje, mientras que la consistencia de la encía y el índice de O'Leary mejoraron de manera similar para ambos grupos. **Conclusion:** El enjuague bucal de extracto de *P. granatum* es efectivo como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis.

**Palabras clave:** periodontitis, granada, pomegranate, *Punica granatum*.

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a una disbiosis en la biopelícula dental y está caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario.

El tratamiento para la periodontitis consiste en alterar o eliminar la etiología microbiana y los factores de riesgo contribuyentes, deteniendo así la progresión de la enfermedad y preservando la dentición en un estado de salud, comodidad, función y estética. La terapia convencional para tratar ésta patología se basa en el método mecánico que incluye educación al paciente, tartrectomía, raspado y alisado radicular (RAR), y el uso de sustancias bacteriostáticas y bactericidas, si lo amerita el caso.

Conjuntamente a la terapia convencional, existen mecanismos coadyuvantes que permiten acelerar los procesos de cicatrización y regeneración de los tejidos de soporte, dentro de estos se encuentra el uso de probióticos, de antisépticos orales y la fitoterapia. A la fitoterapia se le define como la intervención que mediante el empleo de plantas con propiedades medicinales o sus derivados permite mejorar la salud. En el caso de la periodontitis, la granada parece ser una opción viable como coadyuvante para su tratamiento, ya que tiene propiedades antibacterianas, antimicóticas, antioxidantes, antiinflamatorias y cicatrizantes. Además ha demostrado eficacia en la disminución de los niveles de biopelícula dental, disminución del sangrado gingival y de la profundidad de los sacos periodontales.

Actualmente, el acceso limitado a la antibióticoterapia en el país, aunado a la gran cantidad de efectos secundarios y reacciones alérgicas que su uso pudiese acarrear, hacen que surja la necesidad de realizar un enjuague bucal de granada que sea de bajo costo, fácil de utilizar, con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, y que sirva como coadyuvante al tratamiento periodontal convencional. A pesar de los estudios que respaldan el uso de *P. granatum* para tratamientos antimicrobianos en odontología, no se ha encontrado evidencia que soporte el uso de un enjuague bucal de extracto de

granada como una herramienta alternativa específica para el tratamiento de la periodontitis.

Para esta investigación se realizó un estudio explicativo, experimental de series cronológicas múltiples, en el que posterior a la terapia mecánica convencional se aplica un enjuague bucal de extracto de granada como terapia coadyuvante a pacientes con periodontitis, que acuden a la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, específicamente a la clínica de periodoncia. Se evaluó la efectividad del enjuague bucal de granada, la evolución del paciente durante el tratamiento, al finalizar el mismo y se comparó el grupo control con el grupo experimental.

Éste Trabajo Especial de Grado está estructurado en VI capítulos de la siguiente manera: capítulo I que expresa el planteamiento del problema, con la definición y la contextualización del problema, el objetivo general y objetivos específicos y por último la justificación de este estudio. El capítulo II o marco teórico, incluye los antecedentes de la investigación y bases conceptuales. En el capítulo III o el marco metodológico contiene el tipo y diseño de la investigación, población y muestra, sistema de variables, técnica e instrumentos de recolección de datos, procedimientos, materiales, equipos e instrumentos, principios bioéticos y el plan de análisis de resultados. En el capítulo IV, se presentan los resultados. En el capítulo V, la discusión y para finalizar en el capítulo VI se describen las conclusiones y recomendaciones.

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente capítulo titulado planteamiento del problema consta de tres secciones: inicialmente se realiza la definición y contextualización del problema, seguidamente los objetivos y para finalizar la justificación de este estudio.

### **1.1 Definición y contextualización del problema.**

La enfermedad periodontal es el conjunto de signos y síntomas que se asocian a la inflamación, pérdida de tejido conectivo y estructura de soporte de los dientes<sup>1</sup>. Se inicia con el depósito de biopelícula sobre la encía y el diente, comenzando un proceso que activa el mecanismo de defensa del periodonto, generando una reacción inflamatoria, que en la mayoría de los casos, incrementa la intensidad de respuesta según la cantidad de irritante local<sup>2,3</sup>.

Esta enfermedad muestra alta prevalencia y distribución a nivel mundial por lo que se considera un problema de salud pública, además de ser una de las primeras causas de pérdida de piezas dentarias<sup>3</sup>. En 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que entre el 5 – 15% de la población sufría periodontitis grave<sup>4</sup>, sin embargo, para el año 2012 las enfermedades periodontales afectaban entre 15%-20% de los adultos de edad media (35-44 años)<sup>5</sup>. Cuando la periodontitis evoluciona a un estadio severo afecta al 11% de la población mundial, incrementando su prevalencia con la edad<sup>6</sup>.

La enfermedad periodontal se inicia con la formación de biopelícula dental<sup>7</sup>, la cual produce cambios compatibles con inflamación de la encía (gingivitis). De no ser tratada, puede extenderse a estructuras más profundas del periodonto, formando sacos periodontales que favorecen un medio propicio para la colonización bacteriana, que puede dar lugar a la aparición de la periodontitis<sup>8</sup>.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a la disbiosis de la biopelícula dental y caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario. Ciertas bacterias Gram negativas que involucran a los géneros *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*<sup>9,10</sup>, son los principales microorganismos presentes en la periodontitis, y su cantidad es proporcional con la destrucción periodontal, patrón de pérdida ósea generalizado o localizado, destrucción progresiva del ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar; además de producir problemas funcionales y estéticos<sup>3,9,10</sup>.

Para la Asociación Americana de Periodoncia en el World Workshop del 2017, la periodontitis puede clasificarse en estadios, extensión, distribución y grados. Los estadios van del uno (I) al cuatro (IV), comenzando con la periodontitis inicial, periodontitis establecida, periodontitis con riesgo de pérdida adicional de dientes y periodontitis con pérdida de la dentición y función masticatoria respectivamente. Según la extensión y distribución, esta patología puede ser localizada, generalizada o distribución molar-incisiva. Además, de acuerdo a la evidencia o riesgo de progresión rápida y repuesta anticipada de tratamiento, a la periodontitis se le clasifica en grado A si la progresión es lenta, grado B cuando la progresión sea moderada y grado C cuando la progresión es rápida<sup>11</sup>.

La terapia convencional que incluye la tartrectomía y el RAR forman parte fundamental de la fase inicial del tratamiento periodontal<sup>12</sup>, y son complementados por el uso de sustancias antisépticas como el gluconato de clorhexidina, el cuales puede producir reacciones secundarias como pigmentaciones exógenas en lengua, mucosas y materiales de restauración<sup>13-15</sup>, además alteración en la intensidad del gusto<sup>13,16</sup>, descamación superficial de la mucosa oral<sup>13</sup>, aumento de la formación de cálculo y reacciones de hipersensibilidad<sup>13,15</sup>.

Otros coadyuvantes para el tratamiento de la periodontitis son los probióticos<sup>17</sup> y la fitoterapia<sup>18</sup>. Ésta última se define como la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen natural, con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar, o curar un estado patológico<sup>19</sup>. Dicha alternativa es una opción viable como coadyuvante en el tratamiento de distintas patologías, específicamente las que afectan a los tejidos

periodontales<sup>20-22</sup>, lo que se evidencia en múltiples estudios realizados a plantas medicinales como: Sábila (*Aloe vera*)<sup>15,20,23</sup>, ajo (*Allium sativum*)<sup>22</sup>, eucalipto (*Eucalyptus globulus*)<sup>22,23</sup>, mango (*Mangifera indica*)<sup>23</sup>, llantén (*Plantago major*), manzanilla (*Chamaemelum nobile*)<sup>8,20</sup>, hierbabuena (*Mentha spicata*)<sup>24</sup>, árbol de té (*Melaleuca alternifolia*)<sup>25</sup> y tomatera (*Solanum lycopersicum*)<sup>20</sup>; así como *P. granatum*<sup>23,26-28</sup>, popularmente denominada como granada, términos que serán utilizados indistintamente en este trabajo especial de grado.

La *P. granatum* ha sido consumida por siglos sin efectos adversos<sup>26,28,29</sup> además, en estudios realizados en animales de experimentación con concentraciones y niveles comúnmente usados en la medicina no se ha reportado ningún efecto tóxico<sup>26,30</sup>, incluso en la aplicación tópica del extracto de la cascara del fruto<sup>31</sup>.

Esta planta ha reportado importante actividad antibacteriana<sup>32</sup>, antimicótica, antioxidante, antiinflamatoria<sup>33-35</sup>, analgésica<sup>36</sup>, cicatrizante<sup>37</sup>, anticancerígena<sup>38,39</sup> y antiviral<sup>40</sup>. Asimismo, muestra eficacia en el tratamiento de la estomatitis<sup>35</sup>, disminución de los niveles de biopelícula dental<sup>26-28,41</sup>, disminución del sangrado gingival y profundidad de sacos periodontales<sup>26-28</sup>.

En un estudio realizado con un dentífrico que incluía extracto de granada en su composición, se demostró que éste tuvo un efecto antimicrobiano y puede ser utilizado en tratamientos dentales<sup>42</sup>. Al ser utilizada la granada en forma de gel se expuso su efecto anti-gingivitis por la contribución de esta planta en la reducción significativa de los índices de biopelícula dental<sup>43</sup>. Por otra parte, se ha empleado la granada en forma de enjuague bucal y se ha demostrado también su efecto antimicrobiano<sup>44</sup>, además de reducir el sangrado gingival<sup>45</sup>.

Al comparar el extracto de granada en forma de enjuague bucal y dentífrico con el gluconato de clorhexidina en tratamientos odontológicos, se evidencia que el extracto natural posee mayor efectividad en la disminución del sangrado gingival que la presentación comercial<sup>42,43,45</sup>. En cuanto a la inflamación gingival estudios demuestran que utilizando el extracto de granada se disminuye significativamente los niveles inflamatorios<sup>23,26,42,43,46</sup>, ya que posiblemente tiene acción sobre los macrófagos y linfocitos (T y B) presentes en la respuesta inflamatoria<sup>47</sup>. La *P. granatum* muestra

efecto antibacteriano contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*<sup>44,48</sup> y *Fusobacterium nucleatum*<sup>48,49</sup> las cuales son consideradas los principales periodontopatógenos<sup>3</sup>; además de otros patógenos bucales como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*<sup>50</sup>, *Streptococcus mutans*<sup>51</sup>, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sobrinus*<sup>52</sup>, *Lactobacillus bulgaricus*<sup>50</sup>, *Lactobacillus acidophilus*<sup>53</sup> y *Rothia dentocariosa*<sup>54</sup>; ya que la granada inhibe los mecanismo de adhesión bacterianos sobre la superficie dentaria<sup>43,55</sup>.

A pesar de los estudios que respaldan el uso de *P. granatum* en distintos ámbitos de la odontología, no se encontró evidencia que soporte el uso de un enjuague bucal como un coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, en este sentido, surge la interrogante: ¿Cuál es la efectividad del enjuague bucal del extracto de *P. granatum* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis?

## **1.2 Objetivos de la investigación**

### **1.2.1 Objetivo general**

Evaluar la efectividad clínica del enjuague bucal de extracto de *P. granatum* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Determinar el índice de sangrado al sondaje, consistencia de la encía insertada, índice gingival, profundidad del sondaje periodontal e índice de O'Leary antes de la aplicación del enjuague bucal en el grupo experimental y control.
- Determinar la consistencia de la encía insertada, índice gingival e índice de O'Leary durante de la aplicación del enjuague bucal en el grupo experimental y control.
- Determinar el índice de sangrado al sondaje, consistencia de la encía insertada, índice gingival, profundidad del sondaje periodontal e índice de

O'Leary después de la aplicación del enjuague bucal en el grupo experimental y control

- Comparar el índice de sangrado al sondaje, consistencia de la encía insertada, índice gingival, profundidad del sondaje periodontal e índice de O'Leary entre los grupos de estudio al iniciar y finalizar del tratamiento.

### 1.3 Justificación

La periodontitis es un problema de salud pública recurrente. Se dice que en estadios severos esta patología afecta al 11% de la población mundial<sup>6</sup>. En Iberoamérica para el 2016, específicamente en países como Chile, España, Colombia, Guatemala, República Dominicana y Brasil se estima que la periodontitis posee una prevalencia de alrededor del 30%, mostrando un incremento exponencial con la edad<sup>56</sup>, convirtiéndose esta patología en una de las principales causas de pérdidas dentarias, lo que afecta al individuo en su bienestar integral<sup>5</sup>.

Conseguir nuevas opciones de tratamiento para la periodontitis que sean eficaces, accesibles y con la menor cantidad de efectos adversos posibles, beneficioso para la población y que brinde nuevas herramientas al odontólogo para el tratamiento clínico convencional, es una prioridad para la comunidad odontológica. Esto hace necesario plantear nuevas alternativas de tratamiento, donde se incluye un enjuague bucal cuyo principio activo sea de origen natural, de bajo costo, fácil de utilizar, con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, que sirva como coadyuvante al tratamiento periodontal convencional y que permita la pronta recuperación de los tejidos periodontales.

Asimismo, a pesar de los estudios que demuestran los beneficios del uso de la granada contra la biopelícula dental<sup>26,28,42,57</sup> y por consiguiente su efecto antigingivitis<sup>45</sup> sin efectos tóxicos<sup>31</sup>, no se han encontrado estudios que respalden la efectividad de enjuagues bucales únicamente a base de extracto de *P. granatum* para el tratamiento de la periodontitis en pacientes sistémicamente sanos; por lo que surge la necesidad de realizar un estudio que demuestre, con basamento científico, los

beneficios de la granada sobre los tejidos periodontales en el tratamiento de la periodontitis.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

En el capítulo II designado Marco Teórico, se consideran aspectos conceptuales fundamentales para este estudio. Se divide en dos bloques, iniciando por los antecedentes o estudios previos a esta investigación, y finalizando con las bases conceptuales que fueron consultadas en el desarrollo de este estudio.

#### **2.1 Antecedentes**

En esta sección se incluyen estudios previos que guardan relación con la presente investigación, con un orden temático y cronológico; iniciando con los efectos clínicos del uso de granada sobre la enfermedad periodontal asociada biopelícula dental, sus efectos antimicrobianos y otros usos en la odontología.

##### **2.1.1 Uso de *P. granatum* en enfermedades periodontales asociadas a biopelícula dental.**

###### *2.1.1.1 Uso de *P. granatum* como coadyuvante en el tratamiento de periodontitis.*

A comienzo del XXI específicamente en el 2003 se realizó en Tailandia un estudio por Sastravaha et al.<sup>58</sup> cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la combinación del extracto de *Centella asiática* y *P. granatum* sobre la reparación periodontal en pacientes con periodontitis. Los extractos se aplicaron en forma de astillas biodegradables en la zona subgingival a 20 pacientes en edades comprendidas entre 35 a 60 años de edad con buena salud general; obteniendo como resultado, una reducción en la profundidad del saco periodontal a los 3 meses de haber aplicado el tratamiento, además de reducir los índices de biopelícula dental. Ellos concluyen que el uso de *C. asiática* y *P. granatum* reducen significativamente los signos clínicos de ésta patología.

Un estudio realizado 2014 en Brasil por Araújo et al.<sup>59</sup> planteaba evaluar clínicamente el efecto de un enjuague bucal con extracto etanólico de manzanilla y granada para la reducción del sangrado gingival en la enfermedad periodontal, comparándolo con la solución de clorhexidina al 0.12%. Este fue un estudio clínico comparativo, aleatorizado, doble ciego, intervencionista, experimental, longitudinal y prospectivo con un enfoque inductivo realiza a 55 personas mayores de 18 años diagnosticados con gingivitis o periodontitis crónica. Los investigadores consiguieron que en los distintos períodos de evolución todos los grupos de estudio obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la reducción del sangrado gingival. Los autores concluyen que el enjuague bucal a base de extracto de manzanilla y granada reduce el sangrado gingival asociado a la enfermedad periodontal. Además, sugieren que ambos extractos tienen actividad antiinflamatoria y antimicrobiana similar a la clorhexidina al 0.12%, pudiéndose utilizar ambos como terapias adicionales para restablecer y mantener la salud periodontal.

#### 2.1.1.2 *Uso de P. granatum en el tratamiento de la gingivitis.*

Uno de los pioneros en el estudio del uso de la granada contra la gingivitis fue el grupo de investigación liderado por Salgado et al.<sup>60</sup>, quienes estudiaron en el 2006 el efecto anti-biopelícula y anti-gingivitis del gel de *P. granatum*. En el experimento participaron 25 estudiantes de la Universidad de Fortaleza (UNIFOR) Brasil, en edades comprendidas entre 22-28 años, que no estuvieran sistémicamente comprometidos, no fueran fumadores y no presentaran enfermedad periodontal. El estudio se llevó a cabo como una comparación de doble ciego entre dos grupos, realizado en dos fases experimentales de 21 días cada grupo. Previamente todos los dientes fueron pulidos y eliminados de biopelícula remanente para la posterior aplicación del gel de granada al 10% el cual estuvo en contacto con la superficie dental por al menos 1 minuto. También se midió el índice de biopelícula visible y el índice de sangrado gingival antes y después de la aplicación del gel. Se obtuvo como resultado que entre ambos grupos no se

presentó una diferencia significativa en los índices estudiados, y concluyeron de esta manera que el gel de granada al 10% no es efectivo previniendo la placa supragingival ni la gingivitis, probablemente debido a los límites del estudio.

DiSilvestro et al.<sup>57</sup> en Estados Unidos de América, realizaron un estudio en el año 2009, cuyo fin era medir los cambios de los índices salivales relevantes en la disminución de la gingivitis, mediante la aplicación de un enjuague bucal con extracto de *P. granatum L.* disuelto en agua. El enjuague bucal fue aplicado a 32 adultos jóvenes entre 19 y 25 años de edad, tres veces al día durante 4 semanas. Se encontró que, el contenido proteico de la saliva que está estrechamente relacionado a la formación de biopelícula dental disminuyó significativamente, aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes y además, ningún efecto adverso fue reportado. Se concluyó que los flavonoides que componen el extracto de granada pudieran promover la salud oral, influyendo también en los procesos relacionados a la gingivitis.

En India para el 2011, Ahuja et al.<sup>45</sup> investigaron la posible eficacia del extracto hidro-alcohólico de la granada como un agente que disminuye la presencia de biopelícula dental y la instauración de la gingivitis, comparado con clorhexidina. Su estudio estuvo constituido por 20 pacientes con gingivitis crónica generalizada los cuales fueron divididos en 2 grupos iguales; al primero de ellos se les administró clorhexidina y al segundo el enjuague bucal de granada. Obtuvieron como resultado que la granada mostró una mayor disminución en el sangramiento gingival que la clorhexidina. En contraste, en cuanto al índice de biopelícula dental, la clorhexidina fue más efectiva que el enjuague bucal de granada. De esta manera se observa, que la *P. granatum* es un mejor agente contra la gingivitis que la clorhexidina.

Para el 2012, Somu et al.<sup>43</sup> realizaron un estudio en India que buscaba evaluar el efecto de un gel con extracto del fruto de *P. granatum* en pacientes con gingivitis crónica. Se aplicó a 40 pacientes entre 20-45 años de edad, divididos en 4 grupos: (a) pacientes que recibieron RAR y el gel con extracto de granada, (b) pacientes con RAR

y gel placebo, (c) pacientes que no recibieron ningún tratamiento base inicial, pero recibieron el gel con extracto de granada y el grupo (d) no recibieron ningún tratamiento base y recibieron el gel placebo. El gel fue aplicado por 21 días y evaluaron el índice de biopelícula dental, índice gingival y el índice de sangrado papilar a los 7, 14 y 21 días. Como resultado se obtuvo que los grupo a y b mostraron una diferencia significativa en los índices estudiados al día 21, a diferencia de los grupos c y d que no mostraron diferencia. De esta manera los autores concluyeron que el gel con extracto de granada es eficiente en el tratamiento de la gingivitis cuando se usa con el tratamiento mecánico para controlar la placa y la gingivitis.

Un estudio realizado en Irán en 2017 por Sedigh et al.<sup>61</sup> tuvo por objetivo evaluar la seguridad y eficacia de un enjuague bucal con la flor de *P. granatum* en comparación con la clorhexidina (0.2%) para el control de la gingivitis en pacientes diabéticos. Se desarrolló un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, con la participación de 70 pacientes en edades comprendidas entre 20 y 65 años, con diabetes tipo 2 y que tuviesen al menos 20 piezas dentarias. Se les indicó a los pacientes que utilizaran 10ml de enjuague bucal por 2 minutos todas las noches, durante 2 semanas. 34 pacientes usaron clorhexidina y 36 el enjuague de granada. Se obtuvo como resultado que luego de 2 semanas el índice de sangrado gingival mejoró notablemente, y de forma similar la profundidad del saco, y el índice de biopelícula dental. Sin embargo, la granada mostró mejor efecto sobre el índice gingival que la clorhexidina. A las 4 semanas, los índices estudiados mostraron una recidiva en ambos grupos, pero hubo mayor satisfacción y menores efectos secundarios en los pacientes que utilizaron el enjuague de granada. Los autores concluyeron que el enjuague de granada es una modalidad efectiva y segura para el tratamiento de la gingivitis en pacientes diabéticos comparado con la clorhexidina (0.2%) y puede ser considerado como una buena alternativa.

En Nepal, Champaneri et al.<sup>62</sup> también en 2017 realizaron un estudio clínico cuyo objetivo era evaluar la eficacia de enjuagues bucales autóctonos a base de *P. granatum*

y *C. sinensis* (planta de té) comparado con el enjuague comercial de clorhexidina. Para esto se seleccionaron 30 individuos diagnosticada con gingivitis crónica marginal generalizada que se dividieron aleatoriamente en tres grupo: Grupo 1 enjuague bucal de *C. sinensis*, grupo 2 enjuague bucal de *P. granatum* y grupo 3 enjuague bucal de clorhexidina. Los participantes fueron evaluados al iniciar la terapia y en el día 14. Los investigadores obtuvieron como resultado que ambas plantas mostraron una mejoría significativa en la reducción de biopelícula dental, inflamación gingival y disminución del cálculo dental presente. Concluyeron que los enjuagues de la *C. sinensis* y *P. granatum* son beneficiosos para mejorar el estado gingival, produciendo una acción astringente profunda y disminuyendo los niveles de biopelícula dental.

### **2.1.2 Efecto antibiopelícula dental de la *P. granatum***

Para el 2006, Menezes et al.<sup>63</sup> realizaron un estudio en Brasil, cuyo objetivo era evaluar el efecto del extracto hidro-alcohólico de granada sobre los microorganismos de la biopelícula dental. En la investigación, participaron 60 pacientes en edades comprendidas entre 5-25 años, con buena salud bucal, dividiéndolos en 3 grupos de 20 pacientes: en el grupo 1, utilizaron el extracto de la granada, grupo 2 o control positivo se les aplicó el enjuague de gluconato de clorhexidina al 0.12% y el grupo 3 o control negativo se les aplicó agua destilada. La biopelícula dental fue removida del 1er molar permanente, incisivo central y lateral de ambas arcadas. Para determinar las unidades formadoras de colonias (UFC), se tomaron 2 muestras, la primera recolección, antes de aplicar el enjuague bucal y la segunda recolección luego de aplicar el enjuague. Las muestras de biopelícula dental fueron diluidas y cultivadas en placas de Petri, con un medio agar Müller-Hinton, incubadas en un horno a 37°C por 48 horas. Los resultados de este trabajo reflejaron, una eficacia antibacteriana del extracto de granada similar al de la clorhexidina. Ambos productos presentaron actividad en contra de *Staphylococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Proteus*. También se observó una

disminución de las UFC, comparado con la cantidad presente antes del uso del enjuague bucal. La concentración máxima empleada del enjuague bucal de granada fue 60mg siendo efectivo contra casi todos los microorganismos presentes en la muestra. Estos resultados sugieren que el enjuague del extracto de granada puede ser beneficioso como tratamiento profiláctico de la biopelícula dental, además de ser un tratamiento menos costoso y más tolerado por los pacientes.

Posteriormente en el año 2013, Mazumdar et al.<sup>21</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de una pasta dental que actúe sobre el control de la biopelícula dental, el sangrado gingival y enfermedad periodontal. La pasta dental estaba constituida por diferentes extractos de plantas, incluyendo entre ellas la granada. Dicha pasta fue aplicada a 100 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18-60 años y fue utilizada dos veces al día por 6 semanas, sin usar otro tipo de pasta o enjuague bucal. Los investigadores obtuvieron como resultado que la pasta dental produjo una reducción significativa del índice gingival, biopelícula dental e índice hemorrágico, además de alivio sintomático luego de las 6 semanas de tratamiento. Concluyen que la pasta dental es efectiva y segura en la prevención y manejo de la biopelícula dental, sin reacciones adversas al producto.

También el 2013, Bakkiyaraj et al.<sup>39</sup> en India, llevaron a cabo un estudio que buscaba demostrar la actividad antipatogénica o anti-biopelícula del extracto metanólico de granada contra *S. aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Para esto, realizaron un extracto metanólico de la cáscara de granada al que fueron expuestos las cepas. Se obtuvo como resultado que se redujo la cobertura del área de superficie de biopelícula y en cuanto a la estructura, el espesor también se vio reducido significativamente. Se llegó a la conclusión, de que la granada es una fuente de componentes bioactivos y funciona como agente antioxidante, anticancerígeno y antimicrobiano, además posee un alto potencial contra los patógenos de biopelícula.

### **2.1.3 Efecto antimicrobiano de *P. granatum***

#### *2.1.3.1 Efecto antimicrobiano de *P. granatum* contra los principales periodontopatógenos*

Los científicos indios Dave et al.<sup>49</sup> para el 2017 evaluaron comparativamente la eficacia antimicrobiana de los enjuagues bucales de la miel de Manuka y granada en bacterias periodontopatógenas de los complejos rojos, naranjas y verdes: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* y *A. actinomycetemcomitans* en condiciones *in vitro*. Para esto sembraron en agar los microorganismos y agregaron clorhexidina, enjuague de granada o miel de Manuka en distintas diluciones, y luego midieron los halos de inhibición. Ellos obtuvieron como resultado que la clorhexidina tuvo mayor inhibición que ambos enjuagues contra *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *P. intermedia*, al contrario contra *A. actinomycetemcomitans* los productos naturales tuvieron mayor efectividad. Los autores concluyeron que tanto la miel de Manuka como el extracto de granada tienen efecto antimicrobiano y pueden crear nuevos horizontes en el campo de los agentes químicos que pueden usarse como un complemento a la terapia periodontal mecánica.

Recientemente en el 2018, Naik et al.<sup>48</sup>, evaluaron en India la actividad antibacterial *in vitro* del extracto de *P. granatum* contra *P. intermedia*, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*, comparándola con el clorhexidigluconato al 0.2%. Para esto recolectaron muestras de patógenos periodontales de 30 sujetos, las cuales fueron enfrentadas al extracto de las hojas y frutos de *P. granatum* o clorhexidina durante 10, 30 y 60 minutos para posteriormente medir sus halos de inhibición. Se obtuvo como resultado que el extracto de granada fue tan efectivo como la clorhexidina al 0.2%, ya que no se observaron diferencias significativas en los halos de inhibición. Por otra parte, los autores observaron que a medida que aumentaba la duración de la exposición del extracto sobre los microorganismos se reduce las colonias bacterianas. Los

investigadores concluyen que el extracto de las hojas y fruta de *P. granatum* es efectivo contra los principales periodontopatógenos.

#### 2.1.3.2 Efecto antimicrobiano de *P. granatum* contra patógenos bucales.

Para el año 2005 se publicó un estudio *in vivo-in vitro* del extracto de granada contra cinco tipos de bacterias pertenecientes a la biopelícula de la cavidad oral: *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *Lactobacillus casei*, realizado por Pereira et al.<sup>42</sup>, en Brasil. Compararon el extracto alcohólico de granada en presentación de pasta dental con la clorhexidina al 0.12% (Periogard®) en 13 personas, con edades comprendidas entre 10-12 años, con índices de higiene oral simplificado mayor a 2 y niveles microbiológicos de *S. mutans* elevados en saliva, susceptibles para formar biopelícula e inflamación gingival. Los participantes fueron divididos en 2 grupos: grupo I (de estudio) y grupo II (de control). Se evidenció que dicha pasta redujo en 53.84% la presencia de *S. mutans* y el índice de sangrado gingival, además el extracto de granada produjo una significativa actividad bacteriostática y bactericida contra todas las cepas estudiadas *in vitro*. Como conclusión se obtuvo que la granada tanto *in vivo* como *in vitro* tiene actividad antimicrobiana contra las bacterias de la biopelícula oral al igual que la clorhexidina.

También en Brasil, para el año 2006, de Souza et al.<sup>55</sup> investigaron el efecto antimicrobiano del gel fitoterapéutico de la granada y el miconazol contra 3 cepas estándar de *Streptococos*: *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis* y *C. albicans* aislada o asociada. La concentración mínima inhibitoria fue determinada cultivando las cepas en un medio Müller-Hinton Broth con sacarosa a 37°C en tubos por 24 horas. Se observó que el gel de granada fue efectivo para evitar la adherencia de todas las cepas estudiadas en presencia de sacarosa mientras que el miconazol no mostró actividad contra la unión de todas las cepas estudiadas. Los autores concluyeron que el gel de granada presenta actividad inhibitoria en la adherencia de diferentes cepas y puede ser utilizado en el

control de bacterias responsables de infecciones orales como la caries, enfermedad periodontal y estomatitis.

Al estudiar la capacidad antibacteriana y el contenido de vitamina C en la cáscara y arilos de la granada, Opara et al.<sup>64</sup> llevaron a cabo una investigación en Omán, en el año 2007, donde utilizaron cinco variedades de granadas tratadas en dos procedimientos de secado: (a) secado al sol por 4 días y (b) secado al horno durante una noche a 100°C aproximadamente. El contenido de vitamina C fue determinado con el análisis titrimétrico. El efecto antimicrobiano fue probado contra cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. El estudio arrojó que todas las variedades de granada tienen alto contenido de vitamina C, siendo mayor el contenido en la cáscara que en los arilos. Con respecto al efecto antimicrobiano, ninguno de los extractos de la fruta mostró inhibición contra *E. coli*, similar a los resultados con *P. aeruginosa* y *S. aureus* donde hubo una inhibición leve. A diferencia de éstos resultados el extracto de la cáscara de granada mostró un efecto inhibitorio de crecimiento sobre *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Los investigadores concluyeron que tanto los arilos como la cáscara de la fruta tienen un contenido sustancial de vitamina C, siendo mayor el contenido en esta última. De igual manera la cáscara mostró mayor efecto antimicrobiano que los arilos. Desde el punto de vista farmacéutico recomiendan utilizar la cáscara de la granada debido a las propiedades antimicrobianas que tiene.

En el año 2007, Naz et al.<sup>65</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar a partir de extractos metanólicos de granada cuál era el componente responsable de la actividad antibacteriana. Para lograrlo, separaron e identificaron del extracto metanólico componentes como: fenoles simples, antocianinas, flavonoles y flavones. Posteriormente estos compuestos fueron probados con el método de agar difusión contra un grupo numeroso de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Entre los fenoles simples, el ácido gálico mostró la mayor actividad antibacteriana en contra de bacterias Gram positivas, debido a su estructura fenólica y capacidad de inhibición

enzimática e inactivación proteica. Por lo antes dicho, los autores recomiendan el uso del extracto crudo y jugo de esta planta en preparaciones farmacéuticas, así como conservante de alimentos.

En 2008, McCarrel et al.<sup>66</sup> realizaron un estudio *in vitro* que buscaba determinar la actividad antimicrobiana de la combinación de extracto de la cáscara de granada con una gama de sales metálicas y vitamina C, para lo que requirieron poner dichos componentes en un panel con microorganismos tales como: *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Proteus mirabilis*. Se obtuvo como resultado que el extracto de la cáscara de granada presentó actividad contra microorganismos Gram positivos a las 24 horas, pero ningún efecto observable contra las bacterias Gram negativas. Los autores reportaron además que la combinación del extracto de granada con sales metálicas como el cobre demostró mayor efecto antibacteriano contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* y la adición de vitamina C aumenta el efecto antibacteriano, siendo capaz de inhibir el crecimiento de bacterias Gram positivas principalmente.

Al investigar la actividad antimicrobiana de las granadas cultivadas en Turquía, Duman et al.<sup>67</sup> en 2009, estudiaron la correlación entre los microorganismos, las propiedades relacionadas al cultivo de la fruta, fitonutrientes (como el contenido fenólico) y la capacidad antioxidante de la fruta, probándola en un medio agar con diferentes microorganismos como *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*. Se obtuvo como resultado que la granada cultivada en la región mediterránea de Turquía tiene potencial antibacteriano y antifúngico. Además, se demostró que esta granada es rica en ácidos, fenoles, y que el mayor efecto antibacterial y antifúngico está estrechamente relacionado con la capacidad antioxidante de la granada.

Los iraníes Abdollahzadeh et al.<sup>53</sup> en 2010, buscaron evaluar el efecto del extracto metanólico de la cáscara de *P. granatum* contra *S. mutans*, *S. aureus*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. epidermidis*, *Actinomyces viscosus*, *L. acidophilus* y *C. Albicans* en medios de agar sangre y agar Müller-Hinton, haciendo uso de discos de papel que

contenían el extracto en concentraciones de (4, 8 y 12) mg/ml. Encontraron que todas las concentraciones del extracto tuvieron actividad antibacterial contra *S. aureus* y *S. epidermidis*, en concentraciones de 8 mg/ml y en concentración de 12 mg/ml fue efectivo contra *L. acidophilus*, *S. mutans* y *S. salivarius* y ninguna de estas concentraciones inhibió el crecimiento microbiano de *A. viscosus* y *C. Albicans*. Los autores concluyeron, que el extracto metanólico de la cáscara de *P. granatum* puede ser usado como un agente que controle las infecciones orales causantes de la caries dental, estomatitis y enfermedad periodontal.

Para el 2011, Orak et al.<sup>62</sup> realizaron un estudio que pretendía determinar la actividad antibacterial y antifúngica de *P. granatum* L. var. *Hicaznar* en sus genotipo 19-66, 17-67 y 19-66 los cuales fueron obtenidos en el Instituto de Investigación de Agricultura Bati Akdeniz de Antalya, Turquía. Para esto compararon los extractos acuosos de los tres tipos de *P. granatum* contra las bacterias *S. aureus*, *E. coli* y *Salmonella enteritis* para determinar la actividad antibacteriana y contra *Aspergillus parasiticus* NRLL 2999 y NRLL465 para determinar la actividad antifúngica. Se obtuvo que todos los extractos poseen una marcada actividad antibacteriana y antifúngica contra todas las cepas probadas. Entre los distintos extractos, el de la cáscara de granada genotipo 19-66 tuvo la menor actividad antimicrobiana aunque poseía mayor cantidad de compuestos fenólicos y menor acidez. Este estudio mostró a detalle la existencia de un efecto combinado entre los diferentes compuestos fenólicos, los ácidos orgánicos y otros componentes que podrían explicar su efecto sinérgico.

En India en el 2011, Sangeetha y Vijayalakshmi<sup>68</sup> evaluaron la actividad antimicrobiana de la cáscara del extracto crudo de *P. granatum* var. *Kabul* y *Ganesh* contra bacterias Gram positivas y Gram negativas como *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y sepas de hongos como *C. albicans*. En este estudio *in vitro*, se emplearon 5g de cáscara de granada por 50 ml de los diferentes solventes: etanol, metanol, agua y acetona en un medio de crecimiento agar con nutrientes. Se demostró que el mayor

halo de inhibición se presentó en el extracto metanólico de la variación *Ganesh* en comparación con el extracto acuoso de la misma especie. En cuanto a la variación *Kabul* el extracto de etanol es efectivo contra los microorganismos: *E. coli*, *Bacillus*, *Pseudomonas* y *Candida*, y el extracto acuoso de dicha variación fue efectivo contra: *Aeromonas*, *E. coli*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Vibrio* y *Candida*. Se concluyó que el extracto de granada posee componentes con propiedades antibacterianas y puede ser utilizado en nuevos medicamentos para terapias de enfermedades infecciosas causadas por dichos patógenos.

Para el 2012, los brasileños Machado et al.<sup>69</sup>, realizaron un estudio que buscaba describir el aislamiento y la identificación del tanino de la capa más externa del pericarpio de la *P. granatum*, también conocido como epicarpio, responsable de la actividad antibacteriana contra cepas *S. aureus*. Este compuesto fue aislado e identificado a través de cromatografía de columnas y probado en métodos de difusión de discos, donde la Punicalagina (compuesto fenólico) arrojó una zona de inhibición de 22mm para todas las bacterias estudiadas. Los autores concluyeron que el Elagitannin punicalagina es el responsable sustancial de la actividad antimicrobiana de la granada.

También en el año 2012, Fawole et al.<sup>70</sup> estudiaron la actividad antibacteriana, antioxidante y la actividad inhibitoria de la tirosinasa del extracto metanólico de la corteza de 7 variedades de granadas cultivadas en Suráfrica. Realizaron un estudio *in vitro* donde utilizaron dos tipos de bacterias Gram positivas: *B. subtilis* y *S. aureus* y dos tipos de bacterias Gram negativas: *E. coli* y *K. pneumonia*, a través del test de microdisolución antibacteriana. Se obtuvo como resultado que el extracto metanólico de granada tiene actividad antibacteriana estadísticamente significativa contra las bacterias estudiadas, determinando que la CMI es  $\leq 1$ mg/ml. En cuanto a la capacidad de eliminación de radicales libres, se observó que a altas concentraciones del extracto: 1000mg/ml muestra una buena actividad entre el 71.65%-83.54% (considerando que

una buena capacidad de eliminación de radicales libres es a partir del 50%). Referente a la actividad inhibitoria de la tirosinasa se obtuvo más de 50% de inhibición con altas concentraciones del extracto. Este estudio mostró así, que la cáscara de granada posee una fuerte actividad antibacteriana, antioxidante y anti-tirosinasa, probando con bases científicas que se debe promover el uso de la cáscara de la granada para propósitos cosméticos y farmacéuticos.

En India, Dahham et al.<sup>71</sup>, en el año 2012, describieron la actividad antifúngica y antibacterial del extracto metanólico de la cáscara de granada, jugo, y fruta entera en un grupo seleccionado de bacterias. Con el método de difusión en pozos de agar determinaron la actividad antibacteriana de las distintas presentaciones de la granada contra *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, (bacterias Gram positivas) *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aureginosa*, (bacterias Gram negativas) las cuales fueron diluidas en agua destilada y rociadas sobre el medio de crecimiento agar. Las cepas fúngicas estuvieron representadas por *Aspergillus niger*, *Mucor indicus*, *Penicillium citrinum*, *Rhizopus oryzae* y *Trichoderma reesi*. Se obtuvo como resultado que el extracto metanólico de la granada tuvo mayor efecto antibacteriano en las bacterias Gram positivas; mientras que en las bacterias Gram negativas, el resultado fue satisfactorio para las especies *K. pneumoniae* y *P. aureginosa*, sin presentar efecto significativo para *E. coli*. En cuanto a su actividad antifúngica, presentó alta actividad en las distintas especies estudiadas y muy bajo efecto sobre *M. indicus*. En este sentido se puede concluir que el extracto metanólico de la granada tiene una actividad de amplio espectro antimicrobiano contra bacterias y hongos.

En el año 2013, Janani et al.<sup>72</sup>, realizaron una investigación en Estados Unidos de América, cuya finalidad fue evaluar el efecto antimicrobiano de dos extractos de la cascara de la fruta de granada (metanólico y acuoso). Los patógenos utilizados: *C. albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *S. epidermis*, que se cultivaron en un medio de agar Müller-Hinton con discos de papel que contenían extractos a diferentes

concentraciones (4, 8, 12 y 100)  $\mu\text{g/ml}$ , fueron insertadas en el medio y posteriormente incubadas a  $37^\circ\text{C}$  por 24 horas. Al medir el halo de inhibición alrededor del disco se observó que hubo actividad antimicrobiana en todas las especies estudiadas. Los autores concluyeron que a una concentración de 100  $\mu\text{g/ml}$  tanto el extracto acuoso como el metanólico fueron efectivos en contra de los microorganismos estudiados, sugiriendo que la cáscara de granada puede ser efectiva y utilizada en el tratamiento contra de las enfermedades orales.

En el año 2015, Hajifattahai et al.<sup>52</sup>, evaluaron el efecto del extracto hidroalcohólico del pétalo de *P. granatum* Linn, sobre *S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus* y *S. faecalis*, realizando un extracto de granada por maceración en un solvente de 50% agua y 50% etanol. Las bacterias fueron cultivadas en un medio agar durante 24 horas, e incubadas a  $37^\circ\text{C}$ , se les colocó el extracto a diferentes concentraciones y se midió el diámetro de la zona de inhibición en milímetros. Se obtuvo como resultado que el extracto hidro-alcohólico de *P. granatum* mostró efectos inhibitorios en el crecimiento y proliferación de todas las 5 bacterias estudiadas, reflejando el mayor diámetro de inhibición para *S. sanguinis* y el menor diámetro para *S. faecalis*. Con respecto al mayor efecto antibacteriano del extracto, este se reflejó en *S. mutans*, con valores de máxima concentración inhibitoria y concentración mínima bactericida de 3.9mg/ml. Se concluyó así que, el extracto hidro-alcohólico de *P. granatum* tiene importante efecto antibacteriano contra las bacterias más comunes en la cavidad oral y que éste máximo efecto se ve reflejando contra la especie *S. mutans*.

En el mismo año, Betanzos et al.<sup>73</sup> evaluaron la actividad antimicrobiana del jugo fresco de granada en seis islotes de *Streptococcus epidermidis* resistentes a varias drogas. Para lograr esto, colocaron seis cepas del microorganismo aisladas de infecciones oculares a crecer en presencia del jugo fresco de granada y determinaron la CMI en métodos de caldo y dilución en agar. Encontraron que el fruto fresco de granada al 20% tiene una CMI del 100% en las 60 cepas evaluadas. Como conclusión

obtuvieron que el jugo fresco de granada posee una actividad antimicrobiana que puede ser atribuida al alto contenido polifenólico y la capacidad antioxidante.

También para el 2015, Ramenzanalizadeh et al.<sup>74</sup> realizaron un estudio *in vitro* en Irán, cuyo objetivo era evaluar el efecto antimicrobiano del agua de rosas y el vinagre de granada comparándoles con el enjuague bucal Persica® contra dos bacterias orales responsables de la caries dental. Para esto, seleccionaron cepas de *S. mutans* y *S. sobrinus* que fueron sembradas en placas de microtitulación, que posteriormente fueron expuestas a los tres compuestos por separado para evaluar el potencial de adhesión y la proliferación bacteriana. Los autores obtuvieron como resultado que la formación de placas de *S. mutans* disminuyó en 93%, 80% y 68% con el vinagre de granada, el agua de rosas y el enjuague bucal comercial respectivamente, sin embargo, ninguno eliminó la biopelícula. Este estudio permitió concluir que el vinagre de granada y el agua de rosas tienen potencial para prevenir y controlar la proliferación de estas bacterias.

En India en el 2016, Banu et al.<sup>50</sup> realizaron un estudio cuyo objetivo fue preparar un enjuague bucal herbario antibacteriano a partir de extractos acuosos de las hojas de Neem (*Azadirachta indica*), Tulsi (*Ocimum basilicum*), Menta (*Mentha longifolia*), y granada (*P. granatum* Linn) y Curcuma (*Curcuma longa*) que actúe contra patógenos orales. Para esto, realizaron extractos acuosos a las distintas plantas y fueron probadas contra bacterias tomadas de la región periodontal de individuos. Los microorganismos aislados fueron: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *L. bulgaricus*, *Bacillus subtilis* y *E. coli*. Los extractos fueron probados usando el método de difusión en agar. Como resultado obtuvieron que *P. granatum* mostró sensibilidad contra todos los microorganismos. Concluyendo que la granada puede ser incluido en la preparación de enjuagues bucales herbales.

Para el mismo año 2016, Sivakumar et al.<sup>75</sup>, realizaron un estudio en India que buscaba determinar la actividad antimicrobiana de *P. granatum*, en caries causadas por *Actinomycetes*. Para este estudio participaron 21 pacientes entre 26-58 años que

presentaban caries dental (58 muestras de caries). La preparación de los discos antibióticos fue realizada a partir del extracto de hojas de *P. granatum*, y cada disco contenía 150 µl del extracto. Se obtuvo como resultado que la actividad antibacteriana de las hojas de *P. granatum* a concentraciones de 100, 150, 200mg/ml es efectiva contra las 21 cepas aisladas de *Actinomycetes*, mientras que concentraciones de 50mg del extracto, muestran una zona de inhibición menor de 7mm de diámetro.

También en 2016, los sauditas Umar et al.<sup>51</sup> realizaron un estudio cuyos objetivos fueron estimar la influencia del extracto bucal de granada sobre el pH salival y el recuento de *S. mutans* y comparar el efecto antibacteriano y anticariogénico de un enjuague bucal con extracto de esta fruta con la clorhexidina. Para lograrlo, los investigadores seleccionaron 50 pacientes que fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos, el primero que utilizó el enjuague de clorhexidina y el segundo que utilizó enjuague bucal de extracto de cascara de granada. Se recolectaron muestras de saliva de los sujetos a estudiar al iniciar, a los 10 minutos y trascurridos 60 minutos. Se obtuvo como resultado que el enjuague natural produjo un efecto inhibitorio sobre el recuento de *S. mutans*, además de que aumentó el pH salival al transcurrir 10 minutos de su aplicación; lo que permite concluir que el enjuague bucal de extracto de cáscara de granada posee un efecto anticariogénico.

En este mismo año 2017, Ferrazzano et al.<sup>54</sup> en Italia, evaluaron la actividad antibacterial del extracto hidro-alcohólico la cáscara y jugo de la granada contra microorganismos cariogénicos. Para esto evaluaron la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) contra islotes de *S. mutans* y *R. dentocariosa*. Los investigadores obtuvieron como resultado que el extracto inhibió eficientemente el crecimiento de *S. mutans* y *R. dentocariosa* con una CMI y CMB de 10 µg/µl y 15 µg/µl respectivamente. En cuanto al jugo de granada, este inhibió en mayor cantidad al *S. mutans* con valores de CMI y CMB de 25 µg/µl y 40 µg/µl mientras que contra *R. dentocariosa* demostró una moderada inhibición con

valores de CMI y CMB de 20  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  y 140  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  respectivamente. Este estudio permitió concluir que tanto la cascara como el jugo de granada son capaces de atacar las principales bacterias involucrada en las caries dental, sugiriendo que los compuestos poli-fenólicos de la *P. granatum* pueden ser usados como un coadyuvante en la prevención y tratamiento de la caries dental.

Recientemente en India, Singla et al.<sup>48</sup> para el 2018, compararon el efecto en los niveles de estreptococos salivales del enjuague bucal granada, enjuague bucal de semillas de uva y enjuague bucal de guayaba. Para este estudio se seleccionaron 40 niños en edades escolares entre los 8 y 10 que utilizaron 15 ml de enjuague bucal 2 veces al día. Los participantes fueron divididos en 4 grupos, a cada uno de los primeros 3 grupos se les suministró un enjuague bucal distinto y al último grupo o grupo control se le entregó un envase con agua destilada. A las 48 horas y 7 días después del uso del enjuague se tomaron muestras que fueron sembradas en agar sangre. Se obtuvo como resultado que todos los extractos herbarios mostraron eficacia antibacterial aceptable contra estreptococos salivales, lo que permitió concluir que los extractos acuosos de *P. granatum*, *Vitis vinífera* y *Psidium guajaba* poseen actividad antiestreptococos que permite a los odontopediatras mejorar los resultados en los tratamiento dentales en los niños.

#### **2.1.4 Uso de *P. granatum* en otras patologías bucales.**

En el año 2003, De Souza et al.<sup>76</sup>, realizaron un estudio en Brasil, que buscaba evaluar el uso de un gel que contiene extracto de *P. granatum* como antimicótico contra la candidiasis asociada a la estomatitis protésica. En el estudio participaron 60 pacientes portadores de prótesis entre 19-62 años de edad, sistémicamente sanos, con signos y síntomas de candidiasis confirmada a través de un examen micológico. En el estudio se dividieron los pacientes en dos grupos: (a) usaron miconazol y el grupo (b) usaron el extracto de *P. granatum*, empleando los productos tres veces al día por 15

días, aplicándolos sobre el área lesionada. Las prótesis fueron lavadas cada noche con jabón neutro y cepilladas con el gel respectivo. Se obtuvo como resultado que el grupo A tuvo mejores resultados clínicos que el grupo B y la mayoría de los pacientes fueron calificados con una mejora regular o satisfactoria. Sin embargo, algunos pacientes que no presentaron un resultado negativo para candidiasis tenían higiene oral deficiente y prótesis muy antiguas. Los autores concluyeron que el gel de extracto de *P. granatum* puede ser utilizado como agente antimicótico para la candidiasis asociada a estomatitis protésica.

Para el 2014, un estudio doble ciego realizado por Gavanji et al.<sup>35</sup> en Irán, tenía como objetivo identificar el efecto del extracto hidro-alcohólico de la flor de granada como un tratamiento natural sobre la estomatitis aftosa recurrente. En la investigación se les aplicó el extracto a 210 participantes entre 17-67 años de edad, con un máximo de 5 lesiones en boca. A su vez fueron divididos en 7 grupos de 30 personas, donde 3 grupos recibieron un extracto acuoso de granada, 3 grupos un extracto alcohólico de granada, y 1 grupo control negativo que no recibió nada. Este enjuague bucal fue empleando por los pacientes durante 10 minutos, 4 veces al día, por 10 días, permitiendo determinar que: el extracto alcohólico de *P. granatum var. Parviflora* tiene mayor actividad antioxidante que el extracto acuoso, disminuye el tamaño de la lesión en el 2do y 4to día, con una recuperación completa en la zona en el último día. Se evidencia así que la flor de granada tiene alto contenido fenólico, que resulta en una mayor actividad antioxidante, además de reducir el tiempo completo de tratamiento y ser significativamente satisfactorio para los pacientes que utilizaron el enjuague bucal.

En 2016, un grupo de investigadores de Irak encabezados por Rassul et al.<sup>74</sup> realizaron un estudio cuyo propósito fue evaluar la efectividad del enjuague de granada en complicaciones postoperatorias de la extracción quirúrgica de las “muelas del juicio” comparado con la clorhexidina. Escogieron a 14 pacientes divididos en 2 grupos, el primer grupo fue instruido a cerca del uso del enjuague de granada y el

segundo sobre el uso del enjuague de clorhexidina. A los 2, 4 y 7 días fueron evaluados el dolor, inflamación, trismo y exudado postoperatorio. Se obtuvo como resultado que la granada fue más eficiente que la clorhexidina minimizando el dolor post operatorio, inflamación y el trismo. Por otra parte, en cuanto a la presencia de exudado, ambos grupos mostraron igualmente resultados satisfactorios. En conclusión, este estudio señala que la seguridad y eficacia de la granada permiten un exitoso y prometedor uso en la odontología, además de que protege al paciente de los efectos secundarios de la clorhexidina.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## 2.2 Bases conceptuales

### 2.2.1 Características del periodonto sano

El periodonto es el tejido de protección y soporte del diente, y se compone por la encía (periodonto de protección), ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (periodonto de inserción)<sup>3</sup>.

Con las variaciones anatómicas y morfológicas individuales de cada persona se puede definir como “condiciones muco-gingivales normales” a la ausencia de patología (recesiones gingivales, gingivitis, periodontitis.) Una manera de describir las diferencias particulares y relacionarlas entre si se hace mediante el fenotipo gingival. Su importancia radica en que debe ser considerado en los tratamientos y terapias de distintas disciplinas odontológicas como la periodoncia, prostodoncia, ortodoncia e implantología<sup>77</sup>.

- Fenotipo festoneado delgado: asociado a coronas dentarias triangulares, en cervical son sutilmente convexos, contactos proximales cerca del borde incisal, encía delgada y delicada y hueso alveolar relativamente delgado.
- Fenotipo plano grueso: las coronas se muestran con forma más cuadrada, pronunciada convexidad cervical, amplios puntos de contacto y localizados más hacia apical, encía fibrótica y hueso alveolar relativamente grueso.
- Fenotipo festoneado grueso: presenta encía fibrótica gruesa, dientes delgados y un festoneado gingival pronunciado<sup>77</sup>.

#### 2.2.1.1 *Periodonto de protección*

La encía es un tejido fibroso que forma parte de la mucosa masticatoria. Está constituida por tejido conectivo y epitelio escamoso poliestratificado queratinizado que recubre la apófisis alveolar y rodea la porción cervical de los dientes, y se continúa con la membrana periodontal y con los tejidos mucosos de la boca. Anatómicamente ésta

se divide en encía libre o marginal, encía interdientaria o papilar y encía insertada o adherida<sup>3</sup>.

El borde de la encía que rodea al diente a manera de collar se denomina espacio libre. Este se caracteriza por tener un contorno festoneado siguiendo la línea amelocementaria de los dientes y una anchura que varía entre 0.5 - 1 mm. Presenta dos vertientes: una externa que mira al medio bucal, constituida por epitelio bucal y separada de la encía insertada por la hendidura gingival; y una vertiente interna que se extiende desde el margen gingival hasta el límite amelocementario formando la pared blanda del surco gingival. Ambas vertientes se unen formando la cresta marginal, la cual, en condiciones de salud debe terminar en filo de cuchillo<sup>3</sup>.

El surco gingival o hendidura gingival está formado por la vertiente interna de la encía marginal y el esmalte o superficie dentaria; como fondo tiene la porción más coronal del epitelio de unión o adherencia epitelial. El surco gingival se detecta clínicamente al interponer una sonda periodontal entre el diente y la encía o al aplicar aire a presión, y en condiciones de salud debe medir entre 0.5 y 2 mm en dientes anteriores y entre 0.5 y 3 mm en posteriores. Cuando la adherencia epitelial migra apicalmente sobre la superficie radicular, la profundidad aumenta formando el saco periodontal<sup>3</sup>.

#### *2.2.1.2 Periodonto de inserción.*

El cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar constituyen el periodonto de inserción de los dientes, cuya función principal es distribuir y absorber las fuerzas generadas por la masticación y otros contactos dentarios<sup>3</sup>.

##### *a. Cemento radicular.*

El cemento es un tejido mesenquimatoso calcificado que forma la capa más externa de la raíz; carece de inervación, aporte sanguíneo directo y drenaje linfático. Éste cubre las superficies radiculares y sobre él se insertan todas las fibras del ligamento periodontal. Presenta un grosor en la unión amelocementaria de 50 µm entre los 11 y

20 años, mientras que a los 70 se incrementa hasta 130 nm. Apicalmente el grosor es de 200 nm entre los 11 y 20 años, mientras que a los 70 años es de 500 nm<sup>3</sup>.

*b. Ligamento periodontal.*

Es un tejido conectivo blando, vascularizado y celular que rodea a la raíz del diente y une al cemento radicular y con la lámina dura del hueso alveolar. Este tejido se encuentra ubicado en el espacio del ligamento periodontal. Es visible radiográficamente bajo el aspecto de una línea radiolúcida alrededor de la superficie radicular, que es más ancha cerca de la unión amelocementaria y disminuye cerca del ápice<sup>3</sup>.

*c. Hueso alveolar.*

Histológicamente, el hueso alveolar está formado por una matriz calcificada con osteocitos encerrados dentro de espacios denominados lagunas. Anatómicamente, los procesos alveolares están constituidos por hueso compacto en las paredes y hueso esponjoso en el centro, forman parte del hueso de soporte del maxilar y la mandíbula, y su integridad y desarrollo depende de las estructuras dentarias. El margen coronal de los procesos alveolares en las caras libres e interproximales sigue el contorno establecido por el límite amelocementario, conformando así la cresta ósea que se ubica a 1 o 2 mm en sentido apical de dicho límite<sup>3</sup>.

El grosor de las tablas vestibulares y linguales varía de acuerdo al tipo de diente, siendo más delgado en los incisivos, molares inferiores por lingual y caninos. En el hueso vestibular se pueden presentar dehiscencias y fenestraciones<sup>3</sup>.

Radiográficamente, el hueso que mira al diente es cortical y presenta un grosor de 0.1 a 0.4 mm, dando lugar a la lámina dura o cortical ósea, la cual luce radiopaca. La lámina cribiforme se encuentra en la pared ósea que mira a la superficie de la raíz y tiene múltiples perforaciones que permiten la entrada de vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas. La presencia de cortical en las crestas óseas indica salud y control periodontal, y su ausencia es indicativo de actividad de la enfermedad periodontal<sup>3</sup>.

### **2.2.2 Enfermedad periodontal.**

Un vez que se deposita la biopelícula dental sobre la encía y el diente, comienza un proceso en el que se activa el mecanismo de defensa del periodonto, generando una reacción inflamatoria en la que intervienen los elementos inmunológicos del tejido periodontal, los cuales incrementan su acción según la cantidad de irritantes acumulados, siendo una relación directamente proporcional, los tejidos se van afectando histológica y clínicamente, dando lugar a distintas etapas o lesiones que van desde una lesión gingival inicial temprana establecida, hasta la periodontitis<sup>3</sup>.

#### *2.2.2.1 Enfermedad gingival.*

Se usa este término para describir los signos y síntomas de las diferentes entidades patológicas que pueden localizarse en la encía. Pueden ser clasificadas en enfermedades gingivales inducidas por biopelícula dental, que se define como una inflamación de la encía cuya única etiología es la presencia de bacterias localizadas en el margen de la encía y que no implica pérdida de soporte de las estructuras; y las no inducidas por biopelícula dental como las infecciones gingivales de origen viral, micótico, traumático, reacciones alérgicas y las manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas<sup>3</sup>.

#### *2.2.2.2 Periodontitis.*

Es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada a una disbiosis en la biopelícula dental y caracterizada por la progresiva destrucción del aparato de soporte dentario<sup>11</sup>. Los principales factores de riesgo de la periodontitis incluyen los microorganismos de la biopelícula, factores genéticos y ambientales como el consumo de cigarrillos, además de enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus y la osteoporosis<sup>56</sup>.

Las principales características incluyen pérdida del tejido de soporte periodontal manifestado radiográficamente por la pérdida de hueso alveolar y clínicamente por la

presencia de sacos periodontales y sangrado gingival<sup>11</sup>. Además, puede presentar agrandamiento o recesión gingival, sangrado de las encías después del sondaje periodontal o ante un estímulo, así como incremento en la movilidad y exfoliación dentaria en los casos más severos<sup>3</sup>.

Las características histopatológicas comunes de la periodontitis incluyen sacos periodontales, localización del epitelio de unión apical al límite amelocementario, pérdida de las fibras colágenas subyacentes al epitelio del saco, pérdida del hueso alveolar; numerosos leucocitos polimorfo nucleares en el epitelio de unión y en el epitelio del saco, denso infiltrado celular inflamatorio con células plasmáticas, linfocitos y macrófagos<sup>3</sup>.

#### *a. Clasificación de la periodontitis.*

La periodontitis puede clasificarse en estadios, extensión o distribución y grados. Los estadios van del uno (I) al cuatro (IV) dependiendo de la pérdida de inserción, cantidad y porcentaje de hueso perdido, profundidad del sondaje, presencia y extensión de defectos óseos angulares, involucración de furca, movilidad dentaria, pérdida de piezas dentarias por periodontitis y complejidad en el tratamiento requerido.

##### *a.1 Estadios de la periodontitis.*

Estadio I: es la periodontitis inicial, es el límite entre la gingivitis y la periodontitis y representa los estadios tempranos de pérdida de inserción. Estos pacientes han desarrollado la periodontitis como respuesta de la persistente inflamación gingival y disbiosis en la biopelícula<sup>11</sup>.

Estadio II: representa el establecimiento de la periodontitis en donde el examen clínico periodontal identifica los daños característicos que la enfermedad ha causado al tejido de soporte del diente. Sin embargo, en éste estadio el proceso de la periodontitis es tratado de manera sencilla por medio del tratamiento mecánico convencional y los

cuidados diarios de higiene bucal del paciente, obteniendo los resultados favorables esperados en la mayoría de los casos<sup>11</sup>.

Estadio III: en este estadio la periodontitis ha causado daños significativos en el aparato de inserción de las piezas dentarias y de no ser tratada con el tiempo hay riesgo de pérdida de dientes. Se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden al tercio medio de la raíz y cuyo manejo se dificulta en presencia de defectos óseos, involucración de furca, antecedente de pérdida dental por periodontitis y presencia de defectos de cresta ósea. A pesar de la posibilidad de pérdida dentaria, la función masticatoria se conserva y el tratamiento de la periodontitis no requiere rehabilitación completa de la función<sup>11</sup>.

Estadio IV: en este estadio la periodontitis ha causado daño considerable en el tejido de soporte periodontal y puede ocasionar una pérdida significativa de las piezas dentarias conllevando a la pérdida de función masticatoria. Este estadio se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden al tercio apical de la raíz o el paciente tiene antecedentes de pérdidas dentarias por causa de la periodontitis. Generalmente es complicado restaurar éstos pacientes debido al trauma oclusal secundario, hipermobilidad dentaria y secuelas de las pérdidas de piezas dentales como mordida posterior colapsada, es por ellos que en el tratamiento de estos casos mayormente se debe realizar la estabilización y restauración de la función masticatoria<sup>11</sup>.

Cada estadio presenta distintas características de acuerdo a la gravedad y complejidad de la periodontitis, como se observa en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de la periodontitis en estadios de acuerdo a la gravedad y complejidad

Estadios de la Periodontitis		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	Nivel de inserción clínica interdental en la zona de mayor pérdida ósea	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (<15%)	Tercio coronal (15-33%)	Se extiende hasta el tercio medio o apical de la raíz.	
	Pérdida dentaria por periodontitis	0		≤ 4 dientes	≥ 5 dientes
Complejidad	Profundidad de sondaje	≤ 4mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	Incluye la complejidad del estadio III. Requiere rehabilitación completa debido a disfunción masticatoria, trauma oclusal secundario, movilidad dentaria grado ≥ 2. Defecto de cresta severo. <20 dientes remanentes.
	Tipo de pérdida de hueso alveolar	Mayormente horizontal		Vertical ≥ 3mm. Lesión de furca clase II o III. Defecto moderado de cresta ósea	

La extensión y distribución de la periodontitis puede clasificarse en 3 grupos: es localizada cuando se involucran <30% de los dientes en boca, generalizada cuando existe >30% de los dientes involucrados y el patrón molar/incisivo<sup>11</sup>.

El grado de la periodontitis, permite medir la progresión de la enfermedad a través de la evidencia directa mediante la observación de radiografías realizadas anteriormente para observar la pérdida ósea que se presenta. También a través de evidencia indirecta que se basa en la evaluación de la pérdida ósea asociada al diente más afectado de la dentición en función de la edad (medida de la pérdida ósea visible radiográficamente a lo largo de la longitud de la raíz del diente entre la edad del paciente)<sup>11</sup>. Tabla 2.

El objetivo de clasificar la periodontitis en grados es determinar el comportamiento del caso, si el grado de progresión avanza a mayor ritmo que el habitual en la mayoría de los pacientes o si no está respondiendo de manera habitual al tratamiento convencional. El grado de periodontitis puede ser modificado por los factores de riesgo, como estado de salud general, hábito tabáquico o enfermedades sistémicas como diabetes<sup>11</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de la periodontitis en grados.

			Grado A	Grado B	Grado C
Criterio Primario	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales de pérdida ósea Rx o de pérdida de nivel de inserción clínico	No hay evidencia de pérdida ósea Rx ni del nivel de inserción clínico en los últimos 5 años	Pérdida <2 mm en los últimos 5 años	Pérdida ≥ 2 mm en los últimos 5 años
	Evidencia indirecta de progresión.	Relación % de pérdida ósea Rx / edad del paciente.	<0.25%.	0.25 a 1.0%.	> 1%
Factores modificadores	Factores de riesgo	Fenotipo	Grandes depósitos de biopelícula con bajos niveles de destrucción periodontal	Destrucción proporcional a los depósitos de biopelícula.	Destrucción supera las expectativas según depósito de biopelícula. Patrón clínico que sugiere períodos de progresión rápida o patología de aparición temprana.
		Fumar	No fumador	<10 cig/día	≥10 cig/día
		Diabetes	No diagnóstico de diabetes	Hemoglobina glicosilada <7% en pacientes con diabetes	Hemoglobina glicosilada ≥7% en paciente con diabetes

### 2.2.2.3 *Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.*

Existen alrededor de 50 distintas condiciones sistémicas que afectan el aparato periodontal y causan la pérdida de hueso alveolar e inserción periodontal; ya que alteran la respuesta inmune o el metabolismo del hospedador<sup>78</sup>. Dentro de estas patologías se pueden nombrar:

- Desordenes genéticos que alternan la respuesta inmunológica como el Síndrome de Down.
- Desordenes genéticos que afectan la mucosa oral y el tejido gingival como la Epidermólisis bullosa.
- Desordenes genéticos que afectan el tejido conectivo como el Lupus Eritematoso Sistémico.
- Desordenes metabólicos y endocrinos como la diabetes mellitus, obesidad y osteoporosis.
- Enfermedades de inmunodeficiencia adquirida como la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Enfermedades inflamatorias como la artritis.
- Desordenes sistémicos que resultan en la pérdida de tejido periodontal independiente de la periodontitis como las neoplasias e hiperparatiroidismo.
- Otro desordenes sistémicos que influyen la patogenicidad de la enfermedad periodontal como el estrés emocional, depresión y dependencia a la nicotina<sup>78</sup>.

### 2.2.3 **Microbiología de la enfermedad periodontal.**

La principal característica de la microbiota asociada con la periodontitis es una biopelícula supragingival abundante<sup>79</sup>. Los estudios de microorganismos subgingivales predominantes en las lesiones de la periodontitis han revelado su gran diversidad, constituida principalmente por anaerobios (90%), de los cuales un 60% son Gram

negativos, 30% son espiroquetas y muy escasos cocos<sup>79</sup>. A pesar de esto, no hay evidencia directa para concluir que especies bacterianas inicia el desarrollo de la bolsa periodontal<sup>79</sup>.

Entre los periodontopatógenos más comunes se pueden nombrar: *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*<sup>80</sup> y *T. forsythia*<sup>79</sup>.

*a. Prevotella intermedia.*

Las especies del género *Prevotella* pertenecen a la familia *Bacteroidaceae*<sup>79</sup>. Se caracterizan por ser bacterias con forma de bacilos cortos pleomórficos, generalmente de 0.4µm por 0.6 -1µm de longitud<sup>81</sup>, anaerobios estrictos, no esporulados, inmóviles<sup>79</sup>, cuyo hábitat primario en cavidad bucal es el surco gingival<sup>80,82</sup>.

*P. intermedia* se incluye entre las especies pigmentadas, siendo la más implicada en la incidencia y desarrollo de la periodontitis<sup>79</sup>, ya que se ha demostrado una correlación importante entre la presencia de este microorganismo con la inflamación y la profundidad del saco periodontal<sup>79</sup>.

Algunos mecanismos de virulencia de esta bacteria son la presencia de fimbrias las cuales intervienen en los procesos de adhesión, agregación y coagregación bacteriana; presencia de adhesinas, capacidad para degradar inmunoglobulinas<sup>81</sup>, acción tóxica sobre los fibroblastos, y actividad fibrinolítica e inhibición de las células B<sup>79</sup>.

*b. Aggregatibacter actinomycetemcomitans.*

Es un importante periodontopatógeno, coco-bacilo Gram negativo que requiere de la presencia de CO<sub>2</sub> para su desarrollo en un porcentaje del 5-10%. No produce esporas, forma colonias de aproximadamente 0.5–1µm de diámetro, tiene forma circular, es transparente y de bordes irregulares<sup>79</sup>.

Al *A. actinomycetemcomitans* se le ha encontrado colonizando la mucosa bucal, paladar, lengua, así como en biopelícula supra y subgingival de individuos tanto sanos como periodontalmente enfermos<sup>80</sup>.

Este microorganismo posee un número de factores de virulencia como: leucotoxinas, bacteriosinas, factor inhibidor de quimiotáxis, factor inmunosupresor, factor citotóxico para los leucocitos polimorfonucleares, proteínas unidas a los receptores Fc, colagenasas, epiteliotoxinas y lipopolisacáridos que incitan a que los macrófagos que migran a los sitios infectados produzcan citosinas que estarán involucrados en la inflamación gingival y la reabsorción del hueso<sup>79</sup>.

*c. Porphyromonas gingivales.*

Es un coco-bacilo Gram negativo, anaerobio obligado, no móvil<sup>79</sup> que habita en el surco gingival y en la bolsa periodontal de la cavidad bucal<sup>80</sup>. Se caracteriza por producir un pigmento negro en sus colonias, debido a la presencia de protoporfirina y hemina, que es un producto de la descomposición de la hemoglobina<sup>81</sup>.

Estructuralmente, esta bacterias posee fimbrias que se comportan como adhesinas e intervienen en el proceso de adhesión a tejidos del hospedero y en la congregación bacteriana, además de una capsula cuya acción es fundamentalmente antifagocítica y vesículas superficiales que participan en la captación de nutrientes<sup>81</sup>.

*P. gingivales* presenta una elevada correlación con la progresión de la enfermedad, severidad, y pérdida de hueso. Produce un gran número de factores de virulencia: enzimas hidrolíticas, proteolíticas que degradan colágeno tipo I y IV, lipolíticas y tripsina, otras proteínas y productos terminales de su metabolismo que son activos frente a un amplio espectro de proteínas de hospedero<sup>79</sup>.

*d. Tannerella forsythia.*

Es un anaeróbico Gram negativo, miembro de la familia Bacteroides<sup>79</sup>. Fue considerada una especie subgingival relativamente rara. Los estudios inmunológicos sugieren que esta especie se encuentra en niveles muy elevados en la biopelícula subgingival en pacientes con periodontitis crónica, además de que se coagrega con *P. gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*<sup>79</sup>.

Tiene actividad enzimática y proteolítica. Una enzima tipo tripsina, es considerada su principal factor de virulencia<sup>79</sup>.

*e. Otros microorganismos asociados a la periodontitis.*

Adicionalmente a las bacterias antes mencionadas, existen otros microorganismos que están ampliamente asociados a la periodontitis dentro de los que se puede mencionar: *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga sp*<sup>80,83</sup>.

En cuanto a las especies bacterianas que se encuentran moderadamente asociadas a la periodontitis se encuentran: *F. nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros*, *Eikenella corrodens* y *Eubacterium sp*<sup>80,83</sup>.

#### **2.2.4 Tratamiento periodontal.**

Los objetivos del tratamiento periodontal son alterar o eliminar la etiología microbiana y los factores de riesgo contribuyentes a la periodontitis, deteniendo así la progresión de la enfermedad y preservar la dentición en un estado de salud, comodidad, función y estética, previniendo una periodontitis recurrente<sup>82</sup>.

##### *2.2.4.1 Tratamiento periodontal convencional.*

El tratamiento global de pacientes con enfermedad periodontal se divide en tres fases diferentes, que frecuentemente se superponen. La fase de terapia inicial va dirigida a controlar las caries y la gingivitis y tiene como objetivo detener la progresión de la destrucción de los tejidos periodontales. El RAR es, en la mayoría de los casos, junto con instrucciones de higiene oral, el arma terapéutica utilizada. Tras la fase inicial de tratamiento se continúa con la fase correctiva, dirigida a establecer la función y la estética. Luego los pacientes pasan a una fase de soporte periodontal o de mantenimiento caracterizada por la adopción de medidas destinadas a prevenir la recidiva de la caries y de la enfermedad periodontal<sup>82</sup>.

El tratamiento básico para una lesión periodontal es la tartrectomía y el RAR, que cumple con el propósito de eliminar y prevenir la recurrencia de los depósitos bacterianos localizados en las superficies dentarias supra y sub-gingivales.

Sin embargo, estos procedimientos tienen sus limitaciones, y es donde se requiere del tratamiento quirúrgico, cuyo principal objetivo es crear un acceso correcto para el desbridamiento profesional de las superficies radiculares infectadas, así como establecer una morfología gingival adecuada que facilite el autocontrol de la biopelícula dental por parte del paciente, pretendiendo así mejorar el pronóstico de los dientes a largo plazo, la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales, y la ganancia del tejido de soporte para los dientes<sup>84</sup>.

*a. Tratamiento periodontal no quirúrgico.*

El desbridamiento bacteriano de la superficie radicular constituye el primer paso en cualquier tratamiento periodontal. Es una técnica no quirúrgica o a cielo cerrado basada en la instrumentación subgingival sin desplazamiento de la encía, de modo que no es posible realizar una inspección visual de la superficie radicular<sup>85</sup>.

Su objetivo es la eliminación, con una mínima remoción de la estructura radicular, de los depósitos (cálculo, biopelícula dental y sus productos metabólicos) de la superficie dental que provocan una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales adyacentes, además de obtener una superficie lisa y dura que favorece la curación y el mantenimiento de la superficie radicular sin biopelícula<sup>85</sup>.

El cálculo es una concentración que se forma en el diente o prótesis dentales por calcificación de la biopelícula dental. Su eliminación sobre esmalte resulta sencilla ya que hay un buen acceso y visibilidad, la dureza del cálculo es inferior a la del esmalte y, generalmente, se realiza con el aparato de ultrasonidos. La eliminación del cálculo radicular y subgingival es mucho más difícil y laboriosa. Al formarse la saco periodontal, se crea una rugosidad en la superficie radicular como consecuencia de los

procesos reabsortivos y exposición de las zonas de inserción de las fibras de Sharpey, que favorece una firme unión mecánica entre el cálculo y el cemento radicular<sup>85</sup>.

La técnica del RAR debe seguir un orden por cuadrante, para evitar dejar zonas sin instrumentar. Se inicia con la utilización de ultrasonidos para eliminar el cálculo grueso y manchas, y se continúa con el uso de la cureta para eliminar depósitos residuales y realizar el alisado final. Los movimientos en el proceso de raspado deben ser potentes, controlados y formando un ángulo con el borde de 70-80°. Si se aplica presión lateral insuficiente, se corre el riesgo de alisar el cálculo, en caso contrario, si se aplica una excesiva fuerza, se dejarán muescas o indentaciones en la superficie radicular. Los movimientos de alisado, deben ser realizados de manera suave, en trazos largos y formando un ángulo de 45°. Todos los movimientos deben ser variados para arrastrar el cálculo desde diferentes lados<sup>85</sup>.

Las limitaciones del RAR se concentran en:

- Profundidad del sondaje, ya que a medida que aumenta la profundidad de los sacos periodontales y la severidad de la enfermedad, el RAR juntamente con el control de placa son menos efectivos. Este hecho es especialmente cierto en bolsas de más de 5 mm, dientes multiradicales y superficies irregulares.
- Eliminación completa del cálculo y biopelícula subgingival en las furcas, ya que esta es muy difícil de conseguir incluso con cirugía.
- Eliminación del cálculo a nivel de la línea amelo-cementaria, concavidades y surcos de las piezas dentarias.
- Eliminación del cálculo en dientes con gran proximidad radicular y malposiciones<sup>85</sup>.

*b. Tratamiento periodontal quirúrgico.*

Las técnicas quirúrgicas periodontales tienen como objetivo facilitar la eliminación de los depósitos subgingivales, el autocontrol de la biopelícula dental y el

acceso a las superficies radiculares para su desbridamiento adecuado que permitirá la regeneración del aparato de inserción<sup>82</sup>.

Si se es capaz de acceder a todas las localizaciones con RAR y las reevaluaciones son positivas, el tratamiento quirúrgico está contraindicado; pero en aquellas localizaciones en las que el acceso sea insuficiente, se debe plantear un tratamiento quirúrgico; ya sea en bolsas muy profundas con poca accesibilidad, dientes multiradiculares con afección de furca o defectos óseos candidatos o no a regeneración periodontal<sup>82,84</sup>, aberraciones retentivas de placa en la morfología gingival y de partes de restauración en relación con el margen que sean capaces de retener placa<sup>84</sup>

La comparación de la eficacia de los procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos releva que la tartrectomía y el RAR solos o en combinación con procedimiento de colgajo son métodos efectivos para el tratamiento de la periodontitis. Sin embargo, lo más resaltante es que en el tratamiento de bolsas profundas, los procedimientos de desbridamiento a campo abierto tienen como resultado una mayor reducción de la profundidad al sondaje y ganancia en la inserción clínica que modalidades no quirúrgicas; aunque los procedimientos no quirúrgicos en sondajes poco profundos implicando una menor recesión después de la terapia y se reconocen claramente como más conservadoras<sup>86</sup>.

#### *2.2.4.2 Coadyuvantes para el tratamiento periodontal convencional.*

##### *a. Probióticos.*

En el universo microbiológico existe un grupo de bacterias que, aunque no presentan características iguales desde el punto de vista morfológico, fisiológico y metabólico, poseen como característica en común: la capacidad de producir ácido láctico a partir de carbohidratos<sup>87</sup>. Con el paso del tiempo, los probióticos han sido ampliamente estudiados para la promoción de la salud, se desarrollaron para la prevención de las infecciones intestinales y en el tratamiento de la diarrea asociada al

empleo de antibióticos, así como de la mala función intestinal, y se han establecido efectos positivos para su uso terapéutico en los últimos 100 años<sup>20</sup>.

En términos generales, los probióticos promueven la salud mediante la exclusión competitiva o positiva de las bacterias patógenas. Los estudios en la utilización de probióticos en cavidad bucal, para el control y/o prevención de enfermedades infecciosas bucales en humanos, requieren bacterias con gran potencial de competir por el sitio, inhibiendo el crecimiento de los micro-organismos patógenos y permaneciendo en el sitio de la cavidad bucal, además de tener influencia positiva en la respuesta del sistema inmunológico<sup>88</sup>.

Dentro de las patologías bucales donde este conjunto de microorganismo puede intervenir se encuentra la caries dental, periimplantitis, halitosis y la enfermedad periodontal<sup>88</sup>. Los probióticos se consideran como una alternativa válida y viable en el control de esta última, ya que considera las condiciones del hospedero reduciendo la profundidad al sondaje, la inflamación, sangrado gingival y la halitosis<sup>24</sup>

#### *b. Agentes anti biopelícula dental*

Podemos mencionar la necesidad de que estos agentes posean especificidad, eficacia, sustentividad, seguridad y eficacia intrínseca. c.3 Gluconato de clorhexidina.

El gluconato de clorhexidina es sin dudad el antiséptico de elección<sup>14</sup>. Es una bisguanida de alta sustentividad y poder antibacteriano per se. Su utilización es amplia y es el agente más efectivo. La reducción de biopelícula dental y de gingivitis alcanza un 60%<sup>89</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la formación de la biopelícula adquirida, alteración del desarrollo bacteriano y de la inserción al diente. Se presenta de tres formas: digluconato, acetato e hidrocloreuro, la mayoría de productos usan el digluconato en concentraciones del 20% o 12%<sup>14</sup>.

### *c.3.5 Toxicidad y efectos secundarios del gluconato de clorhexidina.*

No se ha descrito toxicidad sistémica por aplicación tópica o ingestión, ni hay evidencias de teratogéncia en el modelo animal. No se han observado resistencia bacteriana, ni en los casos de uso prolongado en boca, ni hubo evidencias de sobreinfección por hongos, levaduras o virus. El uso prolongado en boca produce un leve desplazamiento de la flora hacia microorganismos menos sensibles, pero se revirtió rápidamente a la situación inicial al término de dos años. Se han visto ciertas sensibilizaciones al fármaco lo mismo que los efectos colaterales sistémicos por la ingestión del compuesto<sup>14,89</sup>.

Su efecto adverso más común es la pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de restauración y de las mucosas sobre todo del dorso de la lengua<sup>14,89</sup>. Estas discoloraciones se piensa que pueden estar originadas por la interacción entre las sales de clorhexidina en la boca y los taninos presentes en algunos alimentos como el vino y el té, aunque tampoco puede descartarse la concentración y la dosis. Por otra parte, la presencia de discoloraciones dentales puede ser un buen indicador del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Tales discoloraciones dentales se solucionan mediante profilaxis profesional<sup>14</sup>.

En cuanto a la causa de las discoloraciones que se pueden producir en lengua y mucosa oral con el uso prologado de clorhexidina, no es del todo clara, existiendo distintas teorías al respecto, lo que sí parece claro es que se produce una interacción entre la molécula que por un grupo catiónico está unida a la superficie del diente y por el otro grupo en vez de unirse a las bacterias se une a sustancias dietéticas ricas en taninos produciéndose una pigmentación<sup>14</sup>.

Otro efecto secundario descrito frecuentemente es la alteración del gusto hasta cuatro horas después del enjuague, que podría reducirse evitando enjuagarse con agua después de la aplicación de clorhexidina, ya que se dice que el alcohol de los colutorios de clorhexidina produce una mayor alteración del gusto que los colutorios en solución

no alcohólica<sup>14,90</sup>. Concretamente, el gluconato de clorhexidina produce un efecto reversible al disminuir la intensidad de percepción del NaCl o sal de mesa, además de disminuir la calidad de percepción de los sabores dulces y ácidos<sup>16</sup>.

En algunos casos, su uso ha sido asociado a la aparición de cálculos supragingivales<sup>90</sup>.

Se han descrito también lesiones descamativas en la mucosa alveolar después de buches al 0.2%, La descamación de células epiteliales puede ocurrir más frecuentemente con alta concentración que con baja<sup>14</sup>.

#### *d. Fitoterapia.*

Según la OMS se define a la fitoterapia como la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen natural, con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar, o curar un estado patológico. Sin embargo, limita el uso de productos vegetales a la administración por vía oral o tópica y de ninguna manera se autorizó el uso de estos por vía parenteral, debiendo ser utilizado solamente en caso de afecciones leves a moderadas y en algunos casos de enfermedades crónicas. Este concepto ha ido evolucionado hasta separarse en dos grandes vertientes, donde se encuentra la fitomedicina como una disciplina que emplea fitomedicamentos en la terapéutica de un estado patológico; es decir, que la droga vegetal considerada como la parte de la planta medicinal empleada en la terapéutica, es sometida a criterios investigativos, de preclínica, clínica, toxicología, cambios mutagénicos, con el fin de determinar el mecanismo de acción, receptores, indicaciones y contraindicaciones; de manera que su empleo sea seguro y fundamentado científicamente. Por otra parte, la fitoterapia clásica, emplea plantas medicinales en la terapéutica de una enfermedad, basándose en el uso empírico de los mismos, lo cual induce a una información poco certera en cuanto a su efecto terapéutico<sup>19</sup>.

El uso de la fitoterapia combinada con tratamientos odontológicos convencionales, puede justificarse porque las plantas pueden ser adquiridas del medio natural o en las

farmacias a precios asequibles, son de fácil administración, constituyendo un impacto socioeconómico, y corroborando los criterios actuales de incrementar el empleo de la medicina natural y tradicional, no como una alternativa, sino como parte del arsenal terapéutico con el que cuenta la población<sup>91</sup>. Sin embargo, tomando en cuenta que cualquier producto indicado para el consumo del organismo humano, no puede basarse en conceptos de empirismo, en el sentido de que las plantas medicinales cumplirán efectos sobre un cuerpo vivo, es posible que los efectos modifiquen las funciones biológicas y fisiológicas normales, por lo que, el uso de cualquier producto vegetal con fines terapéuticos, deberá cumplir tres fundamentos esenciales: Seguridad, calidad y eficacia<sup>19</sup>.

Los productos insertos en la fitoterapia, generalmente son utilizados en formas como tizanas, que son preparaciones líquidas de la planta medicinal, que se encuentra en concentraciones bajas, y son consumidas regularmente por las personas, como, por ejemplo:

- Infusiones, en las que los productos vegetales sean flores, hojas o tallos, se someten a la temperatura de ebullición del agua, con el fin de extraer productos solubles con el mínimo cambio en su estructura química, manteniendo gran porcentaje de sus propiedades curativas<sup>19</sup>.
- Decocción, que es un preparado en base a la porción dura de la planta medicinal, como la corteza, fruto, semilla o raíz, y se somete a un proceso que implica la pérdida de sus principios activos debido a la acción del calor<sup>19</sup>.
- Maceración, en el cual un preparado de plantas medicinales trituradas, empleando como disolvente agua a temperatura ambiente, favoreciendo la conservación de sus principios activos por acción del calor e inhibiendo la liberación de taninos, considerado como el principio activo generador del sabor amargo y áspero de algunas plantas<sup>19</sup>.

- Extractos, denominado así a la preparación de un producto vegetal en base a un disolvente vaporizable como el éter, agua o alcohol, hasta obtener una consistencia fluida, blanda o seca<sup>19</sup>.
- Aceites esenciales, que son las fracciones líquidas volátiles, generalmente destilables por arrastre con vapor de agua, que contienen las sustancias responsables del aroma de las plantas<sup>92</sup>.

### 2.2.5 *Punica granatum.*

*Púnica* es un pequeño género de arbustos caducifolios fructíferos o árboles pequeños<sup>30</sup>. Esta planta mide entre 2 y 4 m de altura con un tallo muy ramificado. Sus hojas son opuestas, lanceoladas y siempre verdes. Las flores son solitarias, de color anaranjado, sin olor y sólo algunas variedades contienen néctar. Su fruta está delimitada por un pericarpio coriáceo<sup>30</sup> de color amarillo-rojizo, poseen membranas en la red interior que sujetan gran número de arilos de pulpa de color rojo<sup>93</sup> que contienen un jugo translucido en su saco representando el 30% del peso del fruto, y cada uno de estos arilos cubre una sola semilla<sup>30</sup>.

#### 2.2.5.1 *Apreciación cultural de la granada.*

La granada es un símbolo de vida, longevidad, salud, femineidad, fecundidad, conocimiento, moral, inmortalidad, espiritualidad y divinidad<sup>30</sup>. El origen de la granada es próximo a la cultura antigua del Mediterráneo, lo que le ha provisto a esta fruta de una larga y recordada historia. En efecto, algunos autores argumentan que la granada es la “manzana” del bíblico jardín del Edén, aunque esto ha sido disputado<sup>94</sup>.

Tanto el nombre árabe de la granada (Rumman) como el nombre hebreo (Rimmon) hacen mención a la granada como “fruta del paraíso” lo que demuestra una gran apreciación en esa cultura, pudiendo deberse a que se convirtió en una fruta invaluable para los viajeros del desierto, por ser fácil de llevar y estar bien protegido su contenido de agua.

En contraste, fue considerada por los griegos como “como la fruta de la muerte”, quizá por el mito de que Persefones debe pasar 6 meses en el submundo después de que Hades la obligo a comer 6 semillas de granada, pero con su regreso se celebró el inicio de la primavera<sup>94</sup>. Además, según la mitología griega, el jugo de granada es la sangre del dios Dionisio<sup>93</sup>, dios del teatro, las fiestas, los vinos y los excesos.

En la religión del zoroastrismo, la granada simboliza tanto la fecundidad como la inmortalidad, y es un emblema de prosperidad. También se asocia con el amor ya que es uno de los símbolos de la diosa Afrodita<sup>94</sup>.

En la cultura antigua de Egipto la granada fue considerada como un símbolo de prosperidad y de ambición, siendo usada comúnmente en la práctica de decoración de sarcófagos<sup>30</sup>.

#### 2.2.5.2 Descripción taxonómica.

**Tabla 3.** Descripción Taxonómica de la *P. granatum*

Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Sub-clase	<i>Rosidae</i>
Orden	<i>Myrtales</i>
Familia	<i>Lythraceae</i>
Sub-familia	<i>Puniocideaea</i>
Genero	<i>Punica</i>
Especie	<i>Punica granatum L.</i>
Nombres comunes	Granada (España, Venezuela), pomegranate (USA, UK)

Desde el punto de vista botánico y como se observa en la Tabla N° 3, la granada pertenece a la subclase de Rosidae, del orden Myrtales, al cual pertenecen otra frutas como la guayaba (*Psidium sp.*). Sin embargo, la granada es inusual por ser una de las

dos únicas especies del género *Punica*, el cual es el único género en la familia Punicaceae<sup>94</sup>.

*Púnica* es el nombre romano feminizado para Cartago, la antigua ciudad del norte de Túnez de donde llegaron las mejores granadas a Italia. Inicialmente fue conocida como *Malum punicum*, la manzana de Cartago, pero Linneaus seleccionó el nombre actual con el epíteto específico *granatum*, que significa granuloso<sup>94</sup>.

#### 2.2.5.3 Distribución geográfica de la *P. granatum*.

La granada es considerada nativa de la región comprendida desde Irán hasta el Himalaya en el norte de India<sup>94,95</sup> como una planta aparentemente silvestre de muchos bosques de la zona. Otras tendencias sugieren que es nativa de una pequeña área de Irán y sus alrededores, y se extendió por el movimiento humano a un área mucho más amplia en la prehistoria. Empezó a ser cultivada en Persia (Irán) y estos la llevaron a Israel. Cuando los fenicios se establecieron a orillas del Mediterráneo y colonizaron el norte de África, llevaron la granada hacia Túnez y Egipto. Al mismo tiempo, la granada llegó a Turquía y Grecia<sup>94</sup>.

La granada continuó distribuyéndose por el globo terráqueo, hasta llegar a China. La fruta fue llevada hacia el imperio Romano, incluyendo España. En los años 1500 y 1600, los españoles introdujeron la fruta México y sur América<sup>94</sup>.

#### 2.2.5.4 Composición química de la *P. granatum*

En las décadas pasadas, se ha estudiado el mecanismo farmacológico de la *P. granatum* y los componentes responsables de su actividad farmacológica. La revisión bibliográfica demuestra que existe más de 100 distintos componentes en esta especie vegetal, que se distribuyen en las diferentes partes de la planta, como se observa en la Tabla N° 4. La granada es rica en ácidos y fenoles<sup>67</sup>. Los ácidos orgánicos como el ácido cítrico, L-Málico y el ácido oxálico se consideran los ácidos principales en la granada<sup>96</sup>. Además el contenido en ácido gálico le confiere la actividad antibacteriana

contra bacterias Gram positivas, debido a su estructura fenólica y capacidad de inhibición enzimática e inactivación proteica<sup>65</sup>.

Otros componentes que pueden ser mencionados son: los derivados del ácido elálgico (Incluyendo a Punicalagina), ácido púnico, flavonoides, antocianidinas, antocianinas como la Delfidina 3'-O-glucosido, Delfidina 3,5-di-O-glucosido<sup>30,97</sup>, flavones y flavones estrogénicos<sup>28</sup>; además posee glucosa<sup>98</sup>.

Al alto contenido polifenólico de la *P. granatum* puede ser atribuida su actividad antimicrobiana y antioxidante<sup>73</sup>. Sin embargo, los taninos hidrolizables contenidos en la granada pueden ser los responsables de la lisis bacteriana y los mecanismos de adhesión bacteriana a la superficie del diente<sup>26</sup>, en particular el Elagitannin Punicalagina<sup>98</sup>.

La *P. granatum* en cinco de sus variedades, ha demostrado tener un alto contenido en Vitamina C tanto en la cascara como en la cobertura de las semillas o Arilo, siendo más significativo su contenido en la cascara de la fruta que en la pulpa. La presencia de la Vitamina C indica que la cascara de *P. granatum* posee valor antioxidante<sup>64</sup> lo que está estrechamente relacionado con la capacidad antibacterial y antifúngica que esta planta posee<sup>67</sup>, y la síntesis de colágeno.

Se ha demostrado que el efecto antimicrobiano de la granada se debe a la combinación entre los diferentes compuestos fenólicos, los ácidos orgánicos y otros componentes minoritarios, produciendo un efecto sinérgico<sup>65</sup>.

**Tabla 4.** Composición química de *P. granatum*

Familia	Parte de la Planta	Compuesto
Solvente	Jugo	Agua <sup>30</sup>
Carbohidratos	Jugo	Glucosa <sup>30,99,100</sup> , fructosa <sup>30,101</sup> , sucrosa <sup>30,101</sup> , manosa, Galactosa, ramnosa, arabionosa, ácido galacturónico <sup>100</sup>
Ácidos orgánicos	Jugo	Ácido cítrico, ácido malico <sup>96,100</sup> , ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico <sup>96</sup> , ácido ascórbico <sup>64,100</sup> .
	Jugo, frutos, hoja y flor	Ácido gálico <sup>30,102,103</sup> .
	Hoja, frutos	Ácido elágico <sup>30,102</sup> , Ácido aspártico <sup>30</sup> .
	Semilla	Ácido-3,3'-di- <i>o</i> -metil elágico, ácido-3,3',4'-tri- <i>o</i> -metil elágico <sup>104</sup> .
Fenilpropanoides	Jugo, hojas	Ácido cafeínico, ácido clorogénico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido quinico <sup>30,104</sup> .
	Hojas	Brevifolin carboxylic acid 10-monopotassium sulphate <sup>104</sup> .
Flavonoides	Jugo, hojas, fruto	Flavan-3-ol, Epicatequina <sup>30,105</sup> , Catequina <sup>103</sup> Quercetina <sup>30,100,106</sup> , Rutina <sup>30,103,106</sup> .
	Jugo, hojas	Epicatequina 3-galato (ECGC) <sup>105</sup> .
	Hojas, fruto	Kaempferol <sup>30,107</sup> , Kaempferol 3- <i>o</i> -glicosido <sup>30,107</sup> , Kaempferol 3- <i>o</i> -ramno glicosido <sup>107</sup> , Luteolina <sup>107</sup> , Delfidina, Cianidina <sup>30,108</sup> .
	Hojas	Apigenina <sup>109</sup> , Genisten, Daidzein <sup>30</sup> , Luteolina 7- <i>O</i> - $\beta$ -glicosido <sup>107</sup> , Apigenina 4'- <i>O</i> - $\beta$ -glucopiranosido, Luteolina 3'- <i>O</i> - $\beta$ -xilopiranosico <sup>109</sup> .
	Fruto	Naringina <sup>30</sup> , Rivoflavina <sup>100</sup>
	Hojas, fruto y flores	Pelargonidina <sup>30,108</sup> .
	Jugo	Cianidina 3'- <i>O</i> -glicosido, Cianidina 3,5-di- <i>O</i> -glicosido, Delfidina 3'- <i>O</i> -glicosido, Delfidina 3,5-di- <i>O</i> -glicosido <sup>30,97</sup> .
Triterpenos	Jugo y hojas	Pelargonidina 3'- <i>O</i> -glicosido, Pelargonidina 3'-di- <i>O</i> -glicosido <sup>30,97</sup> , ácido ursólico, ácido maslínico, ácido asiático <sup>103</sup>
Taninos <sup>110</sup>	Hojas, frutos, corteza, raíces y corteza.	Punicalina <sup>30,97,103</sup> , Punicalagina <sup>97,103</sup> , Punicafolina <sup>103</sup> .
Cumarinas	Hojas, frutos	Corilagina <sup>30,111-113</sup> , Casuarinina <sup>30,113</sup> .
Glucósidos fenil alifáticos	Hojas	Pedunculagina, Tellimagradina <sup>30,113</sup> , Gratinina A <sup>30,112,113</sup> , Gratinina B <sup>30,113</sup> , Punicafolina 1,2,3-tri- <i>O</i> -galloyl- $\beta$ -4Cl-gucosa <sup>112</sup> .
Aminoácidos	Jugo	Prolina <sup>30,114</sup> , Valina, Metionina <sup>30,100</sup> , Glutamina <sup>30</sup> .
Indoleaminas	Jugo	Triptamina, Serotonina <sup>30,114</sup> .

#### 2.2.5.5 Utilidad de la *P. granatum*

Los granos de la granada se consumen directamente como fruta o en ensaladas<sup>93</sup> y en formas procesadas como jugos, mermeladas, vinos, aceites, suplementos de extractos<sup>30</sup> y postres<sup>93</sup>.

Por otra parte, la corteza del árbol es utilizada en procesos para curtir pieles<sup>93</sup>.

Entre los numerosos usos de la granada se cita su actividad antiespasmódica, antiflatulenta, antiinflamatoria, antihipertensiva, astringente, antipirética, vermicida, antidiarreica, hemostática, antiviral<sup>93</sup>, refrigerante, estimulante, antianémica y laxante<sup>115</sup>.

#### 2.2.5.6 Propiedades medicinales de *P. granatum* en odontología.

El uso de la granada está ampliamente estudiado tanto en ensayos *in vitro* como en estudios *in vivo*, y se ha usado en distintas presentaciones que van desde su uso como extracto hidro-alcohólico, extracto metanólico, jugo, gel, enjuague bucal<sup>45</sup>, astillas biodegradables<sup>58</sup> y dentífrico<sup>42</sup>; demostrado que la granada posee propiedad antiinflamatoria<sup>28,116</sup> y antifúngica<sup>28</sup>.

A partir de esto se señalan los beneficios del uso de granada en pacientes con tratamiento ortodóntico, ya que disminuye la carga microbiológica, no acelera la degradación de la fuerza de la cadena elastomérica por poseer pH ácido, no es corrosivo para los brackets de ortodoncia y alambres CuNiTi y además posee un efecto antiinflamatorio y antioxidante, así como contenido de calcio y fosfato que son beneficiosos para la salud dental y periodontal<sup>103</sup>.

Se ha señalado que las aplicaciones tópicas de preparaciones con granada controlan la inflamación oral por candidiasis asociada a estomatitis subprotésica<sup>28</sup>. El efecto antiinflamatorio se puede atribuir a su actividad inmuno-reguladora sobre los macrófagos y linfocitos T y linfocitos B<sup>47</sup>.

En cuanto a la estomatitis aftosa recurrente, un estudio demuestra que el alto contenido fenólico produce una gran actividad antioxidante haciendo que la *P.*

*granatum* var. *Parviflora* funcione como un tratamiento eficaz y exitoso en esta patología, ya que disminuye el dolor y el tiempo de curación de las úlceras<sup>35,115</sup>.

Pastillas con una concentración del 80% de *P. granatum* son capaces de disminuir el reflejo nauseoso por el efecto anestésico que los taninos producen tanto al paladar blando como a las amígdalas<sup>115</sup>, ventaja que puede ser útil por ejemplo para la toma de impresiones dentales.

La *P. granatum* posee propiedades anticancerígenas, incluso en los tipos de cáncer oral más frecuentes, ya que inhibe la proliferación, el ciclo celular y la angiogénesis de las líneas celulares de distintos tipos de cáncer<sup>28,117</sup>.

Por otra parte, la granada es capaz de disminuir los índices de biopelícula dental<sup>26,28,42,57</sup>. Se ha demostrado que la granada reduce la proteína total que se encuentra en la saliva asociada a la formación de biopelícula dental cuyos índices aumentan en pacientes con problemas gingivales<sup>43</sup>. Por otra parte, los derivados fenólicos de la granada que contienen un alto peso molecular tienen alta actividad antimicrobiana contra los patógenos orales y reducen los microorganismos presentes en la biopelícula dental<sup>118</sup> como *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*<sup>67,72</sup>, *Streptococcus* y *Proteus*<sup>63</sup>.

La *P. granatum* presenta un buen mecanismo de perfusión en el tejido gingival, con la capacidad de endurecer el tejido, afectar la microbiota de la biopelícula dental, causar un efecto antiinflamatorio sobre la encía y ejercer una influencia antioxidante; eliminando así las alteraciones periodontales<sup>61</sup>, reduciendo significativamente la gingivitis<sup>42</sup>, incluyendo a pacientes diabéticos<sup>61</sup>.

La granada es capaz de producir un efecto antibacteriano contra bacterias Gram negativas y Gram positivas asociadas a las enfermedades periodontales<sup>63</sup>. Al ser utilizada en una concentración mayor al 50% es eficiente contra *A. actinomycetemcomitans*, uno de los principales patógenos presentes en la periodontitis<sup>119</sup>.

La *P. granatum* posee actividad antimicrobiana contra un número importante de microorganismos responsables de la caries y otras patologías bucales.<sup>53</sup> Además de las bacterias antes mencionadas, la granada es efectiva contra: *S. mutans*, *S. mitis*<sup>55</sup>, *S. epidermidis*<sup>73</sup>, *Bacillus megaterium*<sup>67</sup>, *P. aeruginosa*<sup>71,53</sup>, *S. aureus*<sup>32,61,71</sup>, *Corynebacterium xerosis*<sup>67</sup>, *E. coli*<sup>61,71,120</sup>, *E. faecalis*, *Micrococcus luteus*<sup>67</sup>, *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*<sup>71</sup>, *Actinomyces* spp.<sup>75</sup>, entre otros. Estudios demuestran los efectos antifúngicos contra *C. albicans*, asociada a estomatitis subpretesica<sup>72,55,76</sup>.

#### 2.2.5.7 Toxicidad de *P. granatum*.

La granada es una fruta muy antigua que ha sido consumida por diferentes culturas durante miles de años. Se ha utilizado como una alternativa conveniente para consumir polifenoles bioactivos como suplemento de la dieta y puede ser utilizado en otras formas e incluido como parte de un estilo de vida saludable sin producir ningún riesgo de reacciones tóxicas. No se ha reportado que la administración del extracto de granada produzca consecuencias toxicológicas significativas en observaciones clínicas, exámenes oftalmológicos, pérdida de peso, consumo de alimentos, evaluaciones clínicas patológicas o peso de los órganos<sup>33</sup>.

El extracto del pericarpio de la *P. granatum* ha sido evaluado en la piel de ratones evidenciando que no aparecen cambios tisulares posteriores a su utilización, y por consiguiente se demuestra la baja toxicidad de esta planta permitiendo continuar ensayos terapéuticos seguros<sup>45</sup>.

Puede existir algún efecto tóxico cuando es administrada a dosis mucho más elevadas de lo habitual, concretamente se ha determinado que la dosis tóxica de la *P. granatum* es de 160 mg/kg de peso. Esto se traduce en que si se toma como ejemplo a un adulto de 60 kg de peso corporal, la dosis toxica de la granada serian 9600 mg, lo que es igual a una dosis sistémica muy alta. Por lo tanto puede decirse que este producto natural es seguro, especialmente si se usa tópicamente<sup>74</sup>.

Aunado a esto, a lo largo de su uso no se han reportado efectos secundarios graves o irreversibles en humanos debido a la administración de la granada en alguna de sus presentaciones<sup>121</sup>; de hecho, en un estudio donde los pacientes consumieron granada durante más de 3 años, estos no presentaron alteraciones en los análisis de química sanguínea usados para evaluar el funcionamiento del riñón, hígado y corazón<sup>122</sup>.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Alcance de la investigación.**

Esta investigación tendrá un alcance **explicativo** de acuerdo a la clasificación de Hernández et al.<sup>123</sup>, ya que se busca evaluar la efectividad clínica del enjuague bucal de extracto de *P. granatum* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, y posteriormente comparar sus efectos con el grupo control, fundamentalmente con la intención de presentar el enjuague a base de extracto de cáscara de granada como una opción terapéutica con basamento científico.

#### **3.2 Diseño de investigación.**

Este estudio se clasifica como **experimental de series cronológicas múltiples**<sup>123</sup>, ya que se manipulará una variable independiente, en este caso incluyendo en el protocolo del tratamiento convencional de la periodontitis, el uso del enjuague de extracto de granada, para analizar las consecuencias de este sobre las características clínicas del periodonto, las cuales serán observadas y medidas a lo largo del tratamiento.

#### **3.3 Población y muestra.**

##### **3.3.1 Población.**

La población de este estudio está conformada por pacientes mayores de edad que acudan a la clínica de periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes (Mérida-Venezuela) durante el primer semestre del 2019, que presenten periodontitis estadio II, grado A, generalizada, y que acepten formar parte del estudio bajo consentimiento informado.

#### *3.3.1.1 Criterios de exclusión.*

- Pacientes con hábitos tabáquico.
- Pacientes alcohólicos.
- Embarazadas.
- Pacientes sistémicamente comprometidos.
- Pacientes con tratamiento de ortodoncia.
- Pacientes con discapacidades motoras.
- Paciente que hayan recibido terapia periodontal en los últimos 6 meses.

#### **3.3.2 Muestra.**

El grupo de estudio está representado por 20 pacientes que acudan a la clínica de periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes que presenten estadio II, grado A, generalizada. Se estableció el grupo control y grupo experimental de forma aleatoria. La cantidad del grupo de estudio se determinó por conveniencia de los investigadores debido al tiempo y recursos económicos que se disponen para llevar a cabo la investigación.

### **3.4 Sistemas de variables.**

#### **3.4.1 Variable independiente:**

Está determinada por el tratamiento convencional para estadio II, grado A, generalizada. Comprende la educación y motivación del paciente sobre los cuidados de la higiene bucal, detección de placa, tartrectomía, RAR y como coadyuvante al tratamiento convencional, se empleará el uso de un enjuague bucal de extracto de cascara granada 2 veces al día durante 15 días posteriores al tratamiento mecánico.

### **3.4.2 Variable dependiente:**

Está representada por los cambios clínicos periodontales que se observan en los pacientes incluidos en el estudio. Estos cambios clínicos se ven reflejados en el índice de sangrado al sondaje (SS), consistencia de la encía insertada, índice gingival, profundidad del sondaje periodontal (PS) e índice de O'Leary.

### **3.4.3 Variable interviniente:**

La variable interviniente está determinada principalmente por los hábitos propios del paciente donde se incluye: alimentación diaria del paciente, técnica de cepillado, frecuencia del cepillado, aplicación correcta del enjuague bucal de granada. Sin embargo, el paciente fue instruido al comienzo del tratamiento para controlar estas variables, explicándole exhaustivamente y entregándole por escrito las instrucciones para la técnica correcta del cepillado y la frecuencia y forma de uso del enjuague bucal a base de extracto de cascara de granada.

## **3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

La técnica empleada para la recolección de datos fue la evaluación clínica realizada al paciente, en la que se utiliza la observación estructurada directa y asistida técnicamente por la sonda periodontal.

El instrumento empleado para la recolección de los datos es una ficha clínica similar a la utilizada en el estudio de Gutiérrez et al.<sup>8</sup> en el 2017, el cual fue previamente validado por especialistas en el área. Este puede ser observado en el Anexo I, y está se estructura de la siguiente manera:

- I. Datos personales del paciente, planificación de citas de control y mantenimiento.
- II. Evaluación de la encía.
- III. Índice gingival.

- IV. Periodontodiagrama.
- V. Índice de sangrado al sondaje.
- VI. Índice de O'Leary.

### 3.6 Procedimientos, materiales, equipos e instrumentos.

#### 3.6.1 Recolección del material botánico.

Se recolectó el fruto entero de *P. granatum* en el mes de Julio del 2018 en dos localidades, sector Humbolth y Pedregosa alta del municipio Libertador. Mérida-Venezuela 1330m.s.n.m. y sector la Playa Municipio Rivas Dávila 1200 m.s.n.m. Parte de la muestra del material recogido se depositó en el herbario MERF Dr. Luis E. Ruiz T. de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (ULA) para su identificación con el botánico Juan Calcines y su respectiva asignación de Voucher y el resto de la muestra se guardará bajo refrigeración a  $-5^{\circ}\text{C}$  y será utilizada posteriormente para la obtención del extracto.

**Figura 1.** Recolección del material botánico. Autoría propia 2019.



### 3.6.2 Obtención del extracto.

La obtención del extracto se realizó en el Laboratorio A, Química de Productos Naturales, Dr. Carl Seelkopf de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes bajo la supervisión del Dr. Freddy Carrillo y el Dr. Luis Rojas.

Los frutos completos y congelados de granada fueron cortados en pequeños fragmentos, posteriormente se separará las semillas de la cáscara. Sólo las cáscaras se sometieron a un proceso de secado en estufa PRECISION® a 100 °C por 7 días, hasta eliminar toda el agua de las mismas, y molidas en una licuadora METVISA®, como se observa en la Figura 3. Para la elaboración del extrato, se utilizaron 100g del polvo de cáscara de granada madura.

www.bdigital.ula.ve

Figura 2. Material botánico utilizado para la elaboración del extracto. Autoria propia 2019.



**Figura 3.** Proceso de secado de *P. granatum*. Autoria propia 2019.



Se preparó el extracto etanólico a través de un proceso de reflujo caliente, con una composición de 100gr de soluto por 400ml de solvente durante dos horas a 80 °C de temperatura. El extracto obtenido se concentró en un rotavapor (IKA HV10 digial®) bajo presión reducida a una temperatura máxima de 50 °C. Una vez concentrado fue pesado y almacenado en frascos ámbar en la nevera a 7°C hasta la realización del enjuague bucal.

**Figura 4.** Preparación del extracto etanólico de *P. granatum*. a) Reflujo caliente b) Rotavapor. Autoria propia 2019.



### 3.6.3 Preparación del enjuague bucal para prueba piloto.

Se inició el procedimiento con la esterilización del material de vidrio, metal y plástico que será utilizado. Posteriormente se procedió al pesado del material a mezclar para la obtención del enjuague con pesa-sustancias de vidrio y balanza analítica HP  $\pm 0.0001$  gr. En una la fiola de 5 litros se diluyó 10g de extracto de *P. granatum* en 15 mL de alcohol etílico y se mezclarán con 500mL de agua desmineralizada. Se agregaron 10g de ácido bórico, luego 50mL de glicerina, 5g de bicarbonato de sodio y 1mL de fragancia de menta, se agitará toda la mezcla por 15 minutos con un imán magnético hasta observar que la mezcla esté totalmente homogénea, como se observa en la Figura 5a. Posteriormente se midió el pH y se verificó que éste sea neutro a través del pH-metro pHep®4. Se procedió a servir la solución en un recipiente de 500mL de polietileno, que posteriormente será rotulado, etiquetado y guardado, como se muestra en la Figura 5b.

**Figura 5.** Elaboración del enjuague bucal de *P. granatum* a) Elaboración de enjuague para prueba piloto b) rotulado y etiquetado c) Elaboración de enjuague para el estudio. Autoria propia 2019.



#### **3.6.4 Pruebas pilotos del enjuague bucal.**

Se realizó una evaluación periodontal de un paciente sano, al cual se le indicó el uso del enjuague de granada, 10ml en boca por 2 minutos, cada 12 horas, durante 15 días. Al finalizar éste periodo de tiempo fue evaluado nuevamente para corroborar que no presente ningún cambio negativo en los tejidos bucales.

Por otra parte, se evaluaron las condiciones periodontales de un paciente con periodontitis, que cumpla con los criterios de exclusión. Se le realizará el tratamiento periodontal convencional y se le indicará el uso del enjuague bucal de granada de la manera antes expuesta. Éste paciente será tratado y evaluado durante las 4 citas correspondientes.

#### **3.6.5 Preparación del enjuague bucal para el estudio.**

Se usó la misma fórmula que en el estudio piloto, ajustando las cantidades como se observa en la Figura 5c.

#### **3.6.6 Aplicación del enjuague bucal de granada.**

A partir de este punto, todos los procedimientos fueron realizados en la clínica de periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes (FOULA). Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión mencionados en este estudio y la firma del consentimiento informado, se procedió a evaluar en los pacientes el estado periodontal con una ficha clínica, haciendo uso de 2 espejos bucales, 1 explorador, 1 pinza algodonerá marca Trixon® y 1 sonda periodontal milimetrada de Williams marca Hu-Friedy®, bajo la observación y supervisión del tutor Od. Rodolfo Gutiérrez. Los examinadores fueron previamente calibrados en lo que a la evaluación de los índices y aplicación del tratamiento respectan.

Se inició con la fase de educación y motivación al paciente, donde se explicó haciendo uso de material audiovisual las características de la periodontitis, la técnica correcta del cepillado dental, los beneficios y seguridad del uso de la granada. Además se entregó un resumen por escrito.

Se realizó a los pacientes el tratamiento periodontal convencional, en la primera cita se iniciará con tartrectomía en ambos maxilares con tartrectomos 103/106 y 108/109 marca Hu-Friedy® y scaler marca NSK®. Una semana después se realizó RAR en los dientes con sondajes mayores a 3 mm, utilizando curetas de Grace marca Hu-Friedy® 11/12 y 13/14. Para finalizar se realizó profilaxis dental con copas y cepillos e instrumentos de baja velocidad, piedra pomez y pasta profiláctica. No se indicó antibioticoterapia. Además le será entregado a cada uno de los participantes un envase de polietileno de 500 mL rotulado, que contendrá el enjuague bucal. Al grupo experimental se le entregó un enjuague bucal que incluye el extracto de granada, y al grupo control enjuague bucal sin el principio activo. También, se les explicó y entregó por escrito las indicaciones de uso del enjuague bucal de extracto de cascara de granada, donde expresaba que dicho enjuague debe ser usado 10 ml cada 12 horas por 15 días.

Se realizará control telefónico diario a los pacientes para corroborar si hace uso del enjuague bucal y si ha presentado algún efecto desfavorable, de ser así se suspenderá inmediatamente su uso.

### **3.6.7 Evaluación de las características periodontales posterior a la aplicación del enjuague.**

La tercera y cuarta cita se realizó a los 7 y 15 días posterior a la entrega del enjuague respectivamente. Se evaluaron nuevamente las condiciones periodontales del paciente, y dichos valores fueron registrados en la ficha periodontal.

## **3.7 Principios bioéticos.**

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. En este tipo de investigación, es deber del médico proteger la vida, salud, la dignidad, la integridad, el

derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación<sup>124</sup>. Es por ello que los pacientes que participarán en esta investigación serán previamente informados de manera sencilla sobre los objetivos, los alcances, métodos y confiabilidad de la investigación y se les proporcionará un consentimiento informado donde expresan que aceptan participar en el estudio (apéndice A).

### **3.8 Plan de análisis de resultados.**

Para determinar las características periodontales del grupo experimental y el grupo control antes y luego de 7 y 15 días posteriores a la aplicación del enjuague bucal de extracto de cascara de granada, se realizaron tablas y gráficos de barra por característica clínica y grupo de experimentación para la consistencia de la encía adherida, índice de sangrado al sondaje, índice gingival, profundidad del saco periodontal e índice de O'Leary por cada grupo de experimento y momento de evaluación.

Finalmente, para comparar el sondaje periodontal en todos los momentos evaluados se hizo uso del análisis de varianza para evaluar el comportamiento de los grupos.

Los datos fueron procesados con el uso de Microsoft Excel para Windows y el software estadístico SPSS.

### **3.9 Cronograma de actividades.**

Este estudio fue realizado según el cronograma de actividades que puede ser observado en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Cronograma de actividades

Actividades	2019						
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración del enjuague bucal de extracto de granada.	■						
Selección de pacientes para el estudio.	■	■	■	■			
Primera presentación del TEG					■		
Tratamiento periodontal a los pacientes y suministro del enjuague bucal.					■	■	
Elaboración de los resultados y discusión.						■	
Correcciones y entrega final.						■	
Defensa del TEG.							■

www.bdigital.ula.ve

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos sobre las características clínicas periodontales evaluadas en los pacientes, antes, durante y después de la aplicación del enjuague bucal de *P. granatum* como terapia coadyuvante para la periodontitis. Los resultados son organizados de acuerdo a los índices estudiados: índice de sangrado al sondaje, consistencia de la encía insertada, índice gingival, profundidad de sondaje e índice de O'Leary.

#### **4.1 Presentación de los resultados**

La muestra estuvo conformada por 20 pacientes con periodontitis estadio II, grado A, extensión y distribución generalizada, en edades comprendidas entre 22 y 71 años, de los cuales 11 pacientes pertenecen al género femenino, 9 al género masculino; procedentes de los municipios Libertador y Campo Elías del estado Mérida. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos homogéneos de 10 pacientes para el grupo control y 10 pacientes para el grupo experimental.

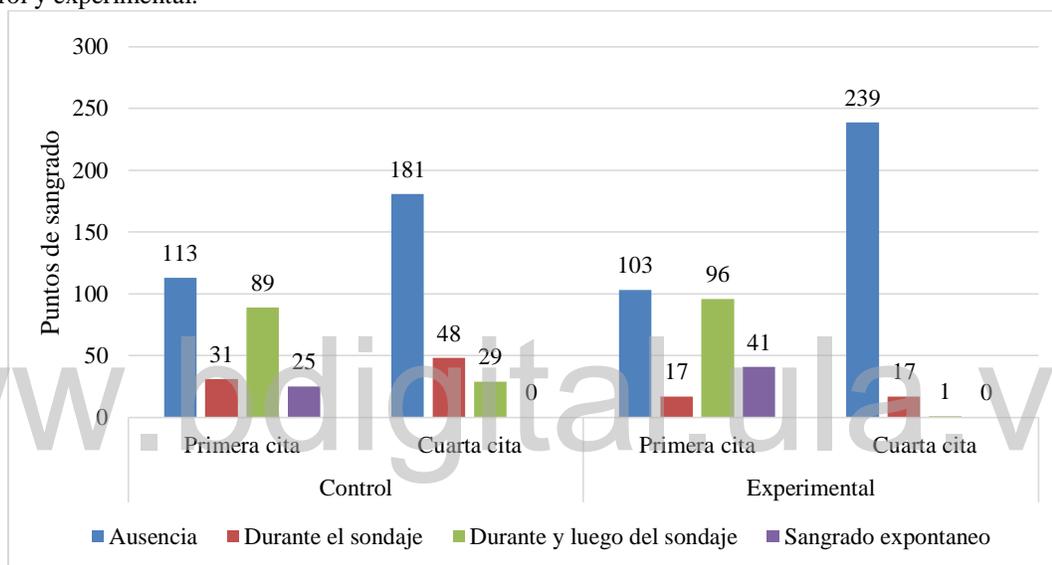
Todos los 20 pacientes completaron el tratamiento convencional junto a la aplicación del coadyuvante. El grupo experimental manifestó una buena aceptación al uso del enjuague bucal de granada y no mostró efectos adversos, como ulceraciones o reacciones alérgicas.

##### **4.1.1 Índice de sangrado al sondaje (SS)**

Se determinó interponiendo la sonda periodontal entre la superficie dentaria y la vertiente interna de la encía libre o marginal y observando la presencia de sangrado gingival. La aparición de sangrado fue registrada por cada dientes evaluada. En el

gráfico 1, se presentan el total de los puntos sangrantes de todos los pacientes que conforman la muestra de estudio, antes y después del tratamiento periodontal junto con el enjuague bucal con extracto de *P. granatum* o placebo.

**Gráfico 1.** Índice de sangrado al sondaje antes y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.



Se puede observar que durante la primera cita en el grupo control, 113 puntos que representan el 43.7% de los puntos evaluados tenían ausencia de sangrado al sondaje, mientras que en la cuarta cita se observó una mejoría, donde el 70.15% (181) no presentaron sangrado. Por otra parte, en cuanto al grupo experimental, el 40.07% (103 puntos evaluados) presentaba ausencia de sangrado durante la primera cita, mientras que en la cuarta cita el 92.99% (239) de los puntos evaluados no presentaron sangrado.

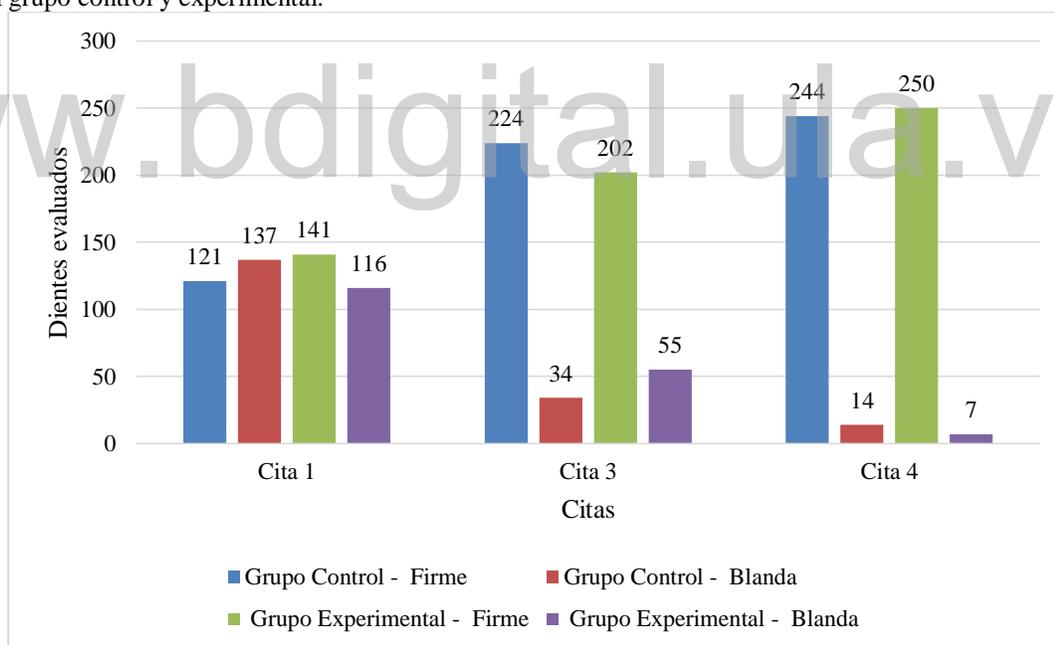
El SS mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0.009$ ), donde el grupo experimental obtuvo mejores resultados disminuyendo el SS, en comparación con el grupo control.

#### 4.1.2 Consistencia de la encía adherida

En condiciones normales, la consistencia de la encía adherida es firme y resiliente. En el proceso inflamatorio propio de la periodontitis, se producen cambios debido al aumento de líquido en los tejidos lo que se traduce en edema, causando que la encía se torne blanda y depresible.

El grafico 2 muestra la consistencia de la encía adherida evaluada antes, durante y después de la aplicación del tratamiento en cada dientes del grupo control y experimental.

**Gráfico 2.** Consistencia de la encía adherida antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.



Durante la primera cita, 137 (53,10%) de los dientes evaluados a los pacientes del grupo control presentaban una encía blanda. Mientras que en la cita número 3, disminuyó a 34 (13,17%). Al finalizar el tratamiento, solo 14 (5,42%) de los dientes evaluados presentaba encía insertada blanda.

Por su parte, el grupo experimental mostró al inicio del tratamiento 116 dientes con encía insertada blanda (45.13%), disminuyendo en la tercera cita a 55 (21,40%) y finalizando en 7 (2,72%) en la cuarta cita.

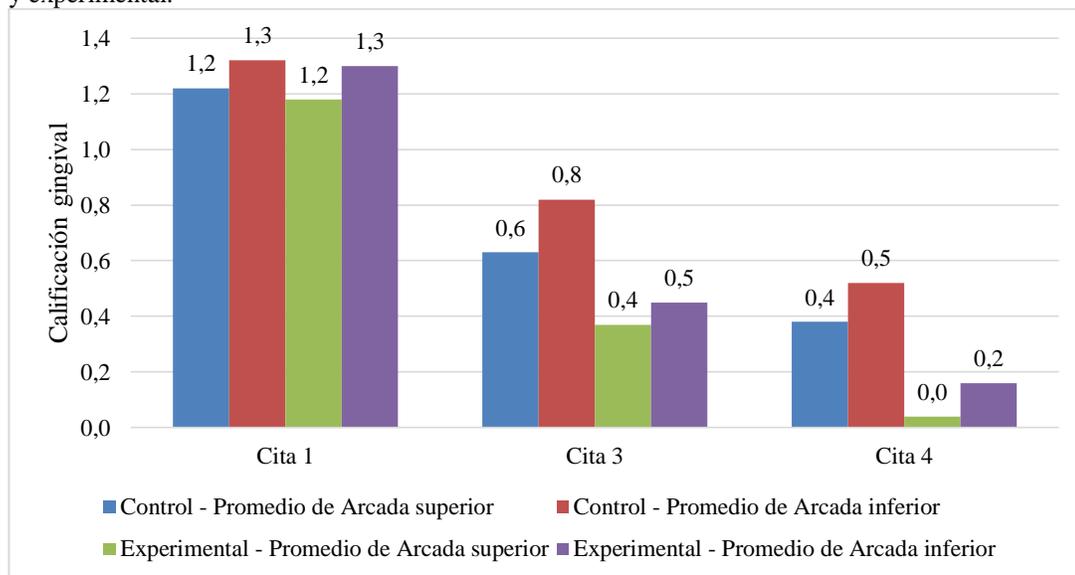
A pesar de que la presencia de encía insertada forme tendencia a ser más favorable para el grupo experimental en la cuarta cita, el análisis de los resultados no evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos evaluados.

### 4.1.3 Índice gingival

Valora la gravedad de la inflamación gingival y su ubicación en cuatro áreas de la encía que rodea la dientes, generando un resultado para cada arcada. Permite evaluar la gravedad de la inflamación gingival, como se observa en el gráfico 3.

www.bdigital.ula.ve

**Gráfico 3.** Índice gingival antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.



Al evaluar el índice gingival, el grupo control mostró un promedio de gingivitis moderada para ambas arcadas en la primera cita, el cual disminuyó a una gingivitis ligera en la cuarta cita.

En cuanto al grupo experimental, en la primera cita se observó un promedio de gingivitis moderada tanto en la arcada superior como en la inferior, disminuyendo a una gingivitis leve para la tercera cita. Al finalizar el tratamiento, la arcada superior del grupo experimental presentaba una encía normal (ausencia de patología) y la arcada inferior un promedio de 0,2 lo que se traduce en un grado de gingivitis ligero.

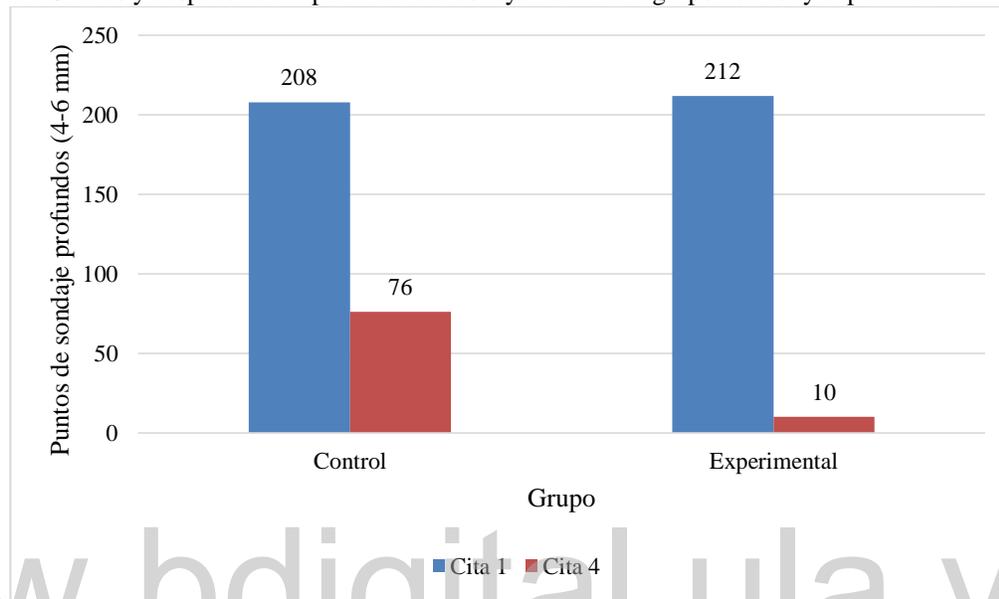
Al ser evaluados los resultados, se obtuvo que hay diferencias significativas entre los grupos de estudio y las diferentes citas ( $p < 0.000$ ). El grupo experimental mejoró significativamente el índice gingival a partir de la tercera cita de tratamiento a diferencia del grupo control, quienes presentaron una mejoría en la cuarta cita. Sin embargo, al finalizar el tratamiento el grupo experimental mantuvo mejores resultados que el grupo control.

#### **4.1.4 Profundidad de sondaje (PS)**

Permite detectar y evaluar el surco gingival, la presencia y profundidad de sacos periodontales y establecer el nivel de pérdida de inserción de los tejidos.

Como se puede observar en el gráfico 4, al inicio del tratamiento, ambos grupos de estudio presentaban condiciones homogéneas. Para la cuarta cita, los pacientes del grupo control presentaban 76 puntos de sondaje profundo que representaban 36% de sacos periodontales iniciales. En contraste, en la última cita de tratamiento, sólo se encontraron 10 sacos periodontales presente al inicio del tratamiento en el grupo experimental, que representan el 4,71%.

**Gráfico 4.** PS antes y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.



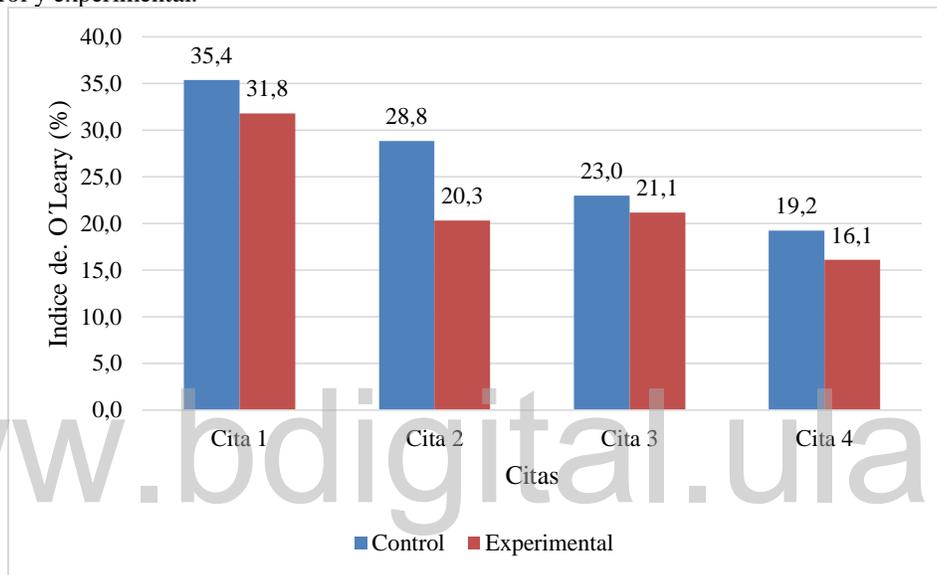
Al finalizar el tratamiento periodontal, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.023$ ), con respecto a la PS, donde el grupo experimental obtuvo mejores resultados que el grupo control.

#### 4.1.5 Índice de O'Leary

Se utiliza para medir el control de biopelícula dental por parte del paciente; fue evaluado tanto en el grupo experimental como el grupo control, ya que se puede correlacionar el grado de inflamación y destrucción existente en los tejidos periodontales, con la cantidad de biopelícula y cálculo dental acumulado, tomando en cuenta que ambos son factores etiológicos desencadenantes de los problemas periodontales. El índice fue aplicado antes, durante y después del tratamiento como se observa en el gráfico 5.

El promedio de control de biopelícula dental e higiene oral de los pacientes de ambos grupos de estudio se puede categorizar en aceptable, cuestionable y deficiente, en las distintas citas de tratamiento.

**Gráfico 5.** Índice de O'Leary antes, durante y después de la aplicación del coadyuvante en el grupo control y experimental.

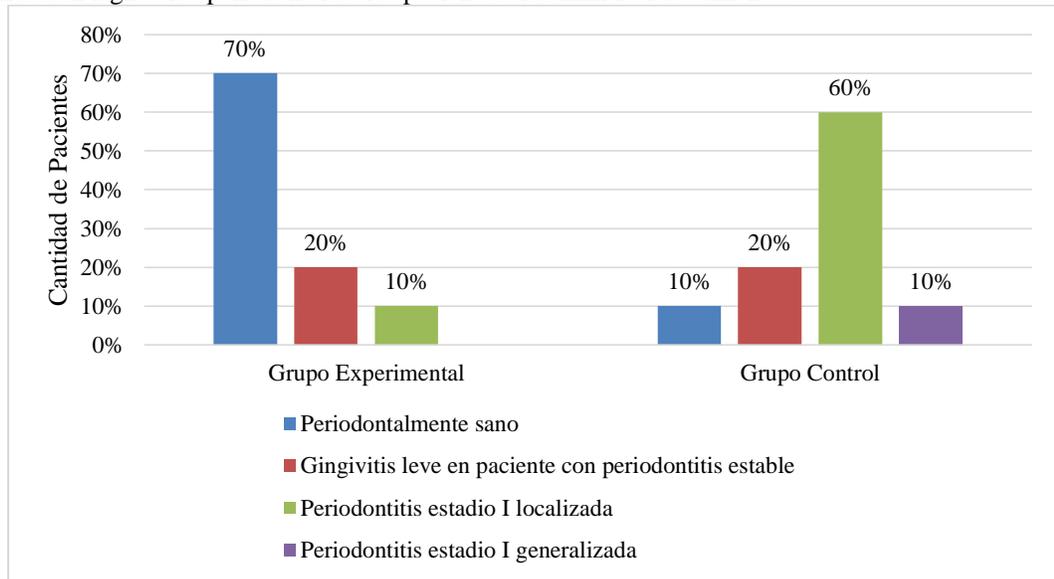


El índice de O'Leary disminuyó gradualmente tanto en el grupo control como en el experimental desde la primera a la cuarta cita, progresando de una higiene bucal deficiente a una higiene bucal cuestionable. Lo que evidencia que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al igual que entre las distintas citas de tratamiento.

#### **4.1.6 Evaluación de los grupos de estudio antes y después del tratamiento.**

Al inicio del tratamiento periodontal se evaluó las características clínicas y radiográficas de los grupos de estudio, donde los pacientes presentaron un diagnóstico de periodontitis estadio II, grado A, distribución y localización generalizada, partiendo de esta manera con una población de estudio en condiciones homogéneas. Al finalizar el tratamiento, el resultado de ambos grupos se puede observar en el gráfico 6.

**Gráfico 6.** Diagnóstico periodontal de los pacientes al culminar el tratamiento.



Al culminar el tratamiento periodontal convencional y el uso del enjuague bucal de *P. granatum* como coadyuvante, se observó que el grupo experimental mostró una mejoría considerable con respecto al grupo control. El 80% de los pacientes pertenecientes al grupo experimental presentaron estabilidad de la patología con signos de salud periodontal; a diferencia del grupo control donde sólo el 10% de los pacientes se encontraron periodontalmente estables.

## CAPÍTULO V

### DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento periodontal convencional es alterar o eliminar la etiología microbiana y los factores de riesgo contribuyentes a la periodontitis, deteniendo así la progresión de la enfermedad<sup>82</sup>. Sin embargo, existen productos de origen natural que aceleran la recuperación de los tejidos periodontales ante los procesos inflamatorios, como es el caso de *P. granatum*, la cual puede ser empleada como coadyuvante ya que presenta un buen mecanismo de perfusión en el tejido gingival y propiedades antibacterianas<sup>68,118</sup>, antiinflamatoria<sup>28,116</sup>, cicatrizantes<sup>35,115</sup>, entre otras.

Los resultados obtenidos demuestran que el uso del enjuague bucal de *P. granatum* disminuye significativamente el SS, similar a lo ocurrido en el estudio realizado por Araújo et al.<sup>59</sup> donde emplearon un enjuague bucal de extracto de granada en pacientes con gingivitis o periodontitis, obteniendo como resultado la reducción del SS en la enfermedad periodontal, sugiriendo un efecto antiinflamatorio con acción antimicrobiana. De igual manera, Ahuja et al.<sup>45</sup> evaluaron la eficacia de un enjuague bucal de granada contra la gingivitis, reportan que a los 15 días de haber utilizado el enjuague se evidencia la reducción del sangrado, concordando con lo encontrado por los investigadores.

El índice gingival disminuyó significativamente y a mayor proporción a partir de la tercera cita para el grupo experimental, en contraste con el grupo control, demostrando que el empleo del enjuague bucal de granada como coadyuvante para el tratamiento periodontal, produce mejores resultados sobre los tejidos gingivales. Estos resultados son consistentes con los reportados por Somu et al.<sup>122</sup>, quienes redujeron significativamente la gingivitis a un grupo de pacientes mediante el uso de un gel de extracto de granada, confirmando el potencial efecto antiinflamatorio de la granada

descrito en varios estudios<sup>36,61,116</sup>. En contraste con los diversos resultados obtenidos que respaldan el uso de la granada para la pronta recuperación de los tejidos gingivales, Salgado et al.<sup>60</sup>, difieren sobre la eficacia de la granada para disminuir la inflamación gingival, afirmando que en su investigación la granada en forma de gel no fue eficiente disminuyendo los niveles de gingivitis, posiblemente debido a las limitantes del estudio y la presentación del coadyuvante.

Por otra parte, el enjuague bucal de extracto de granada produce una disminución importante en la PF en contraste con el grupo control; coincidiendo con los resultados obtenidos por Sedigh et al.<sup>61</sup>, quienes en su estudio lograron esta disminución gracias a un gel para la gingivitis en pacientes diabéticos.

En cuanto al índice de O'Leary, en este estudio los niveles de biopelícula dental disminuyeron de forma similar entre los grupos de estudio, evidenciando que la granada no evita la formación de biopelícula dental. Este resultado es similar al obtenido por Salgado et al.<sup>60</sup> en su estudio, y difiere con Pereira et al.<sup>42</sup> quienes emplearon un dentífrico a base de *P. granatum*, afirmando que previene la formación de biopelícula dental.

En otro orden de ideas, el grupo experimental y control fueron clasificados según el grado, estadio, localización y distribución de la periodontitis al inicio y al final del tratamiento, obteniendo como resultado una mejoría significativa en el grupo experimental sobre el control. El resultado puede ser atribuido a las propiedades antimicrobianas<sup>67,72,118</sup>, antiinflamatorias<sup>116</sup> y cicatrizantes de la granada<sup>42</sup>. Sin embargo, no se encontraron otros estudios que permitan comparar los resultados obtenidos en esta variable.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1 Conclusiones

De acuerdo a los objetivos planteados al inicio de la investigación con respecto a la aplicación clínica del enjuague bucal de extracto de granada como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, es posible establecer las siguientes conclusiones:

- El enjuague bucal de extracto de *P. granatum* es efectivo como coadyuvante de la periodontitis, como se evidencia el análisis de las características clínicas periodontales evaluadas.
- El enjuague bucal de extracto de *P. granatum* es efectivo disminuyendo el SS.
- En ambos grupos de estudio, la consistencia de la encía adherida mejoró progresivamente durante y después del tratamiento convencional y el uso del coadyuvante.
- *P. granatum* demostró ser efectiva disminuyendo el índice gingival.
- Se evidenció una mayor disminución de la PS en el grupo experimental, comparándolos con el grupo con el grupo control. Esto demuestra que la granada es efectiva disminuyendo la profundidad del saco periodontal.
- El enjuague de granada no interviene en la instauración o disminución de la biopelícula dental.
- El enjuague bucal de granada puede ser usado como terapia coadyuvante de la periodontitis sin producir efectos adversos.

## 6.2 Recomendaciones

- Se sugiere la realización de estudios posteriores aumentando el número de pacientes para observar el comportamiento en una población más amplia.
- Se recomienda realizar investigaciones que involucren el uso de extracto de granada para otras patologías bucales de origen inflamatorio y para la disminución de la sensibilidad dentaria.
- Se sugiere realizar estudios que involucren evaluaciones a mediano y largo plazo posterior al uso del enjuague bucal de *P. granatum*.

www.bdigital.ula.ve

## REFERENCIAS

1. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* [Internet]. 2008;79(8 Suppl):1560-8. Disponible en: <http://www.joponline.org/doi/pdfplus/10.1902/jop.2008.080213>
2. Soares J, Conceicao M, de Araújo L, Bezerra A, di Leonardo D, Pereira D. Biological effects of medicinal plants on induced periodontitis: A systematic review. *Int journal Dent* [Internet]. 2016;2016:1-10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2016/3719879/abs/>
3. Dávila L, Giménez X, Arteaga S, Solórzano E. Fundamentos básicos para el diagnóstico clínico periodontal. 1ra ed. Consejo de Publicaciones de la Universidad de Los Andes, editor. Mérida: Consejo de Publicaciones de la Universidad de Los Andes; 2014. 271-289 p.
4. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica un nuevo informe sobre el problema mundial de las enfermedades periodontales. Ginebra [Internet]. 2004. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr15/es/>
5. Organización Mundial de la Salud. Salud bucodental [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/>
6. Billings M, Holtfreter B, Papapanou P, Lopez G, Kocher T, Dye B. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2017;45(20):S130-48.
7. Kote S, Kote S, Nagesh L. Effect of Pomegranate Juice on Dental Plaque Microorganisms (Streptococci and Lactobacilli). *Anc Sci Life* [Internet]. 2011;31(2):49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530267/>
8. Arteaga S, Dávila L, Gutierrez R, Sosa L, Albarrán G, Isla M, et al. Efectividad del gel de manzanilla y llantén como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Acta Bioclinica* [Internet]. 2017;7(13):6-25. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/8081/8023>

9. Calderín S. Fototerapia laser aplicada complementariamente al tratamiento periodontal no quirúrgico en periodontitis crónica: Aspectos clínicos e inflamatorios [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2011. Disponible en: [http://eprints.ucm.es/20301/1/DEA\\_SarayCalderin.pdf](http://eprints.ucm.es/20301/1/DEA_SarayCalderin.pdf)
10. Vento D. Efecto clínico del plasma rico en fibrina (PRF) como terapia conjunta a la fase quirúrgica en el tratamiento de la periodontitis crónica [Internet]. Universidad Mayor de San Marcos; 2015. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4017/1/Vento\\_vd.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4017/1/Vento_vd.pdf)
11. Papapanou P, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine D, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontology* [Internet]. 2018;45(20):162-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29926951>
12. Gómez C, Domínguez A, García A, García J. Aplicación complementaria de terapia fotodinámica y de la radiación láser de Er:YAG al tratamiento no quirúrgico de la periodontitis crónica: estudio comparativo de sus efectos clínicos, antiinflamatorios y antimicrobianos. *Av Odontostomatol* [Internet]. 2011;27(3):147-60. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852011003300005&script=sci\\_abstract&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852011003300005&script=sci_abstract&tlng=en)
13. Gagari E, Kabani S. Adverse effects of mouthwash use: A review. *Oral Surg Oral, Med Oral, Pathol* [Internet]. 1995;80(4):432-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521107>
14. Bascones A, Morante S. Antisépticos orales: Revisión de la literatura y perspectiva actual. *Av en periodoncia e Implantol* [Internet]. 2006;18(1):31-59. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1699-65852006000100004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-65852006000100004)
15. King J. Efecto antiinflamatorio y regenerativo del gel de aloe vera aplicado tópicamente en bolsas periodontales en pacientes con periodontitis tratados en la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala

- [Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2016. Disponible en: [http://www.repositorio.usac.edu.gt/4430/1/T\\_2656.pdf](http://www.repositorio.usac.edu.gt/4430/1/T_2656.pdf)
16. Helms J, Della-Fera M, Mott A, Frank M. Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Archs oral Biol* [Internet]. 1995;40(10):913-20. Disponible en: [pmid: 11564456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11564456/)
  17. Stamatova I, Meurman J. Probiotics: Health benefits in the mouth. *Am J Dent* [Internet]. 2009;22(6):329-38. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jukka\\_Meurman/publication/41547287\\_Probiotics\\_Health\\_benefits\\_in\\_the\\_mouth/links/55cde60d08ae6a881380957a.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jukka_Meurman/publication/41547287_Probiotics_Health_benefits_in_the_mouth/links/55cde60d08ae6a881380957a.pdf)
  18. Hernández A. Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación. *Boletín Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromáticas* [Internet]. 2005;4(4):71-4. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85640404>
  19. Torres V, Castro A. Fitoterapia. *Rev Actual Clínica* [Internet]. 2014;42:2164-7. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000300001&script=sci\\_abstract](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000300001&script=sci_abstract)
  20. Angulo A, Colina M, Contreras M, Rangel J. Efectividad de productos naturales como tratamiento de enfermedades periodontales. *Rev Venez Investig Odontológica la IADR* [Internet]. 2017;5(1):105-18. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/view/7974/7922>
  21. Mazumdar M, Chatterjee A, Mazumdar S, Mahendra C, Patki P. Evaluation of the safety and efficacy of complete care herbal toothpaste in controlling plaque, gingival bleeding and periodontal diseases. *J Homeopath Ayurvedic Med* [Internet]. 2013;02(02):2167-1206. Disponible en: <http://www.omicsgroup.org/journals/2167-1206/2167-1206-2-124.php?aid=15418>
  22. Sravani K, Suchetha A, Mundinamane D, Bhat D, Chandran N, Rajeshwari H. Plants products in dental and periodontal disease: An overview. *Int J Med Dent Sci*. 2015;4(2):913-21.
  23. Shah R, Gayathri G, Mehta D. Application of herbal products in management of

- periodontal diseases: A mini review. *Int J Oral Heal Sci* [Internet]. 2015;5(1):38-44. Disponible en: <http://www.ijohsjournal.org/article.asp?issn=2231-6027;year=2015;volume=5;issue=1;spage=38;epage=44;aulast=Shah>
24. Waizel J, Martínez I. Algunas plantas usadas en México en padecimientos periodontales. *RevADM* [Internet]. 2011;68(2):73-88. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2011/od112e.pdf>
25. Kukreja B, Dodwad V. Herbal mouthwashes - a gift of nature. *Int J Pharma Bio Sci* [Internet]. 2012;3(2):509-31. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/2/art-23/#>
26. Prasad D, Kunnaiah R. *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontology* [Internet]. 2014;18(4):428-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158581/>
27. Narayan T, Deshpande S, Jha A, RamPrasad V. *Punica granatum* (Pomegranate) fruit and its relevance in oral hygiene. *J Dent Med Sci* [Internet]. 2014;13(8):29-34. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/269928768\\_Punica\\_granatum\\_Pomegranate\\_and\\_its\\_relevance\\_in\\_Oral\\_Hygiene](https://www.researchgate.net/publication/269928768_Punica_granatum_Pomegranate_and_its_relevance_in_Oral_Hygiene)
28. Jurenka J. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): A Review. *Altern Med Rev* [Internet]. 2008;13(2):128-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590349>
29. Setiadhi R, Sufiawati I, Zakiawati D, Nur'aeny N, Hidayat W, Firman D. Evaluation of antibacterial activity and acute toxicity of pomegranate (*Punica granatum L.*) seed ethanolic extracts in swiss webster mice. *J Dentomaxillofacial Sci* [Internet]. 2017;2(2):119-23. Disponible en: <https://jdmfs.org/index.php/jdmfs/article/view/536>
30. Prakash C, Prakash I. Bioactive chemical constituents from pomegranate (*Punica granatum*) juice, seed and peel-A Review. *Int J Res Chem Environment* [Internet]. 2011;1(1):1-18. Disponible en: [http://www.ijrce.org/uploads/20/556\\_pdf.pdf](http://www.ijrce.org/uploads/20/556_pdf.pdf)

31. Corao G, Garcia M, Rondón M, Borges L, Cova J. Cambios histológicos en la piel de ratones expuestos al pericarpio de la granada. Rev la Fac Farm [Internet]. 2009;51(1):15-9. Disponible en: [http://www.medic.ula.ve/idic/docs/Corao\\_2009.pdf](http://www.medic.ula.ve/idic/docs/Corao_2009.pdf)
32. Howell A, D'souza D. The Pomegranate: Effects on bacteria and viruses that influence human health. Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]. 2013;1-11. Disponible en: [https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/606212/?\\_\\_hstc=171738815.e835c34ab7bf88e972fdd7a7debc8575.1477440000107.1477440000108.1477440000109.1&\\_\\_hssc=171738815.1.1477440000110&\\_\\_hsfp=1773666937](https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/606212/?__hstc=171738815.e835c34ab7bf88e972fdd7a7debc8575.1477440000107.1477440000108.1477440000109.1&__hssc=171738815.1.1477440000110&__hsfp=1773666937)
33. Viuda M, Fernández J, Pérez J. Pomegranate and its many functional components as related to human health: A review. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 2010;9(6):635-54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1541-4337.2010.00131.x/epdf>
34. Miguel M, Neves M, Antunes M. Pomegranate (*Punica granatum L.*): A medicinal plant with myriad biological properties - A short review. J Med Plants Res [Internet]. 2010;4(25):2836-47. Disponible en: <http://www.academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/46EEE0023212>
35. Gavanji S, Larki B, Bakhtari A. The effect of extract of *Punica granatum* var. pleniflora for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. Integr Med Res [Internet]. 2014;3:83-90. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213422014000213>
36. Sarker M, Das S, Saha S, Al Mahmud Z, Bachar S. Analgesic and anti-inflammatory activities of flower extracts of *Punica granatum* Linn. (Punicaceae). J Appl Pharm Sci [Internet]. 2012;2(4):133-6. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4ce6/82810ce60e3ce0a519657ff52bf43c65c12e.pdf>
37. Nema N, Arjariya S, Bairagi S, Jha M, Kharya M. In vivo topical wound healing activity of *Punica granatum* peel extract on rats. Am J phytomedicine Clin Ther

- [Internet]. 2013;1(2):195-200. Disponible en:  
<http://www.imedpub.com/articles/in-vivo-topical-wound-healing-activity-ofpunica-granatum-peel-extract-on-rats.pdf>
38. Lansky E, Newman R. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. J Ethnopharmacol [Internet]. 2006;109(2):177-206. Disponible en:  
<http://www.comilac.com.tr/uploads/pdf/38PomGT.pdf>
39. Bakkiyaraj D, Nandhini J, Malathy B, Pandian S. The anti-biofilm potential of pomegranate (*Punica granatum L.*) extract against human bacterial and fungal pathogens. Biofouling [Internet]. 2013;29(8):929-37. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906229>
40. Howell A, Souza D. The pomegranate: effects on bacteria and viruses that influence human health. Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]. 2013;2013:1-11. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762148>
41. Bakkiyaraj D, Nandhini J, Malathy B, Pandian S. The anti-biofilm potential of pomegranate (*Punica granatum L.*) extract against human bacterial and fungal pathogens. Biofouling [Internet]. 2013;29(8):929-37. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906229>
42. Pereira J, Pereira M, Higino J, Sampaio F, Alves P, Araújo C. Estudos com o extrato da *Punica granatum* Linn. (Romã): efeito antimicrobiano in vitro e avaliação clínica de um dentífrico sobre microrganismos do biofilme dental. Rev Odonto Ciênc [Internet]. 2005;20(49):262-9. Disponible en:  
<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fo/article/viewFile/1136/896>
43. Somu A, Ravindra S, Ajith S, Ahamed M. Efficacy of a herbal extract gel in the treatment of gingivitis: A clinical study. J Ayurveda Integr Med [Internet]. 2012;3(2):85-90. Disponible en:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3371564&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Bhadbhade S, Acharya A, Rodrigues S, Thakur S. The antiplaque efficacy of

- pomegranate muthrinse. Quintessence [Internet]. 2011;42(1):29-36. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/21206931>
45. Ahuja S, Dodwad V, Kukreja B, Mehra P, Kukreja P. A comparative evaluation of efficacy of *Punica granatum* and chlorhexidine on plaque and gingivitis. J Int Clin Dent Res Organ [Internet]. 2011;3(1):29-32. Disponible en: <http://www.jicdro.org/text.asp?2011/3/1/29/115776>
  46. Sravani K, Suchetha A, Mundinamane D, Bhat D, Chandran N, Rajeshwari H. Plant products in dental and periodontal disease: An overview. Int J Med Dent Sci [Internet]. 2015;4(2):913-21. Disponible en: Antimicrobial Activities Of *Punica granatum* Extracts Against Oral Microorganisms.
  47. Ross G, Selvasubramanian S, Jayasundar S. Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits - a preliminary study. J Ethnopharmacol [Internet]. 2001;78:85-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874101002872>
  48. Naik P, Metgud R, Kaderi M, Asem S. Assessment and comparison of the antibacterial activity of *Punica granatum* with chlorhexidine against *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. Int J Recent Sci Res. 2018;9(4):25799-801.
  49. Dave R, Dadawala S, Shah M, Dave D, Zaveri H. Comparative evaluation of anti-microbial efficacy of Manuka honey and pomegranate mouthwash with chlorhexidine mouthwash on *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* periodontal pathogens: An In-vitro study. J Clin Periodontol Implant Dent [Internet]. 2016;1(1):17-21. Disponible en: <http://www.lawrencepress.com/ojs/index.php/JCPID/article/view/328>
  50. Banu J, Gayathri V. Preparation of antibacterial herbal mouthwash against oral pathogens. Int J Curr Microbiol Appl Sci [Internet]. 2016;5(11):205-21. Disponible en: <https://www.ijcmas.com/5-11-2016/J. Nasreen Banu and V. Gayathri.pdf>
  51. Umar D, Dilshad B, Farhan M, Ali A, Baroudi K. The effect of pomegranate

- mouthrinse on Streptococcus mutans count and salivary pH: An in vivo study. J of Adv Pharm Technol Res [Internet]. 2016;7(1):13-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955605>
52. Hajiftahai F, Moravej-Salehi E, Taheri M, Mahboubi A, Kamalinejad M. Antibacterial effect of hydroalcoholic extract of *Punica granatum* Linn. petal on common oral microorganisms. Int J Biomater [Internet]. 2016;2016. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijbm/2016/8098943/abs/>
  53. Abdollahzadeh S, Mashouf R, Mortazavi H, Moghaddam M, Roozbahani N, Vahedi M. Antibacterial and antifungal activities of *Punica granatum* peel extracts against oral pathogens. J Dent , Tehran Univ Med Sci [Internet]. 2011;8(1):1-6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3184731&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  54. Ferrazzano G, Scioscia E, Sateriale D, Pastore G, Colicchio R, Pagliuca C, et al. In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria. Biomed Res Int [Internet]. 2017;5:1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209624>
  55. de Souza L, Correia F, Correia M, Viera M, Higino J, Pereira M. Minimum inhibitory concentration of adherence of *Punica granatum* Linn (pomegranate ) gel against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. Braz Dent J [Internet]. 2006;17(3):223-7. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-64402006000300009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-64402006000300009&script=sci_arttext)
  56. Duque A. Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral [Internet]. 2016;9(2):208-15. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0718539116300374>
  57. DiSilvestro R, DiSilvestro D, DiSilvestro D. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. Pythotherapy Res [Internet]. 2009;23(8):1123-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.2759>
  58. Sastravaha G, Yotnuegnit P, Booncong P, Sangtherapitikul P. Adjunctive

- periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts. A preliminary study. *J Int Acad Periodontol* [Internet]. 2003;5(4):106-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16022023>
59. Araújo A, Alves D, de Souza R, do Nascimento D, Moura B, Alves F. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2014;20(1):93-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2013.08.002>
  60. Salgado A, Maia J, Pereira S, de Lemos T, Mota O. Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum* Linn extract: A double-blind clinical study in humans. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2006;14(3):162-6. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/jaos/v14n3/a03v14n3.pdf>
  61. Sedigh M, Mohammadmehdi F, Rostami M, Zarshenas MM, Shams M. A traditional mouthwash (*Punica granatum* var *pleniflora*) for controlling gingivitis of diabetic patients: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* [Internet]. 2017;22(1):59-67. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2156587216633370>
  62. Champaneri H, Yadav N, Makhijani B, Shetty N, Mathur A, Manohar B. Effectiveness of indigenously prepared *Punica granatum* and *Camellia sinesis* mouthwashes as an adjunct to non surgical periodontal therapy: a clinical trial. *J Nepal Soc Periodontol Oral Implantol*. 2017;1(1):27-31.
  63. Menezes S, Nunes L, Viana G. *Punica granatum* (Pomegranate) extract is active against dental plaque. *J Herb Pharmacother* [Internet]. 2006;6(2):79-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182487>
  64. Opara L, Al-ani M, Al-Shuaibi Y. Physico-chemical properties, vitamin C conten, and antimicrobial properties of Pomegranate fruit (*Punica granatum* L.). *Food Bioprocess Technol* [Internet]. 2009;2:315-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11947-008-0095-5>
  65. Naz S, Siddiqi R, Ahmad S, Rasool S, Sayeed S. Antibacterial activity directed

- isolation of compounds from *Punica granatum*. J Food Sci [Internet]. 2007;72(9):M341-5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-3841.2007.00533.x>
66. McCarrell E, Gould S, Fielder M, Kelly A, El Sankary W, Naughton D. Antimicrobial activities of pomegranate rind extracts: Enhancement by addition of metal salts and vitamin C. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2008;8(1):1-7. Disponible en: <https://bmccomplementalalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-8-64>
67. Duman A, Ozgen M, Dayisoğlu K, Erbil N, Durgac C. Antimicrobial activity of six pomegranate (*Punica granatum L.*) varieties and their relation to some of their pomological and phytonutrient characteristics. Molecules [Internet]. 2009;14:1808-17. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1420-3049/14/5/1808>
68. Sangeetha J, Vijayalakshmi K. Antimicrobial activity of rind extracts of *Punica granatum Linn.* The bioscan [Internet]. 2011;6(1):119-24. Disponible en: [http://www.thebioscan.in/Journals\\_PDF/6130-J.SANGEETHA.pdf](http://www.thebioscan.in/Journals_PDF/6130-J.SANGEETHA.pdf)
69. Machado T, Leal I, Amaral A, dos Santos K, da Silva M, Kuster R. Antimicrobial Ellagitannin of *Punica granatum* fruits. J Brazileam Chem Soc [Internet]. 2002;13(5):606-10. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532002000500010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532002000500010)
70. Fawole O, Makunga N, Opara U. Antibacterial, antioxidant and tyrosinase-inhibition activities of pomegranate fruit peel methanolic extract. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2012;12:1-11. Disponible en: BMC Complementary and Alternative Medicine
71. Dahham S, Ali M, Tabassum H, Khan M. Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica granatum L.*). Am J Agric Environ Sci [Internet]. 2010;9(3):273-81. Disponible en: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/35307273/8.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1494202602&Signature>

=iybM%2B%2Bj3K%2B49rj31fNXFR3Pk2SE%3D&response-content-  
disposition=inline%3B  
filename%3DStudies\_on\_Antibacterial\_and\_Antifungal.p

72. Janani J, Estherlydia D. Antimicrobial activities of *Punica granatum* extracts against oral microorganisms. Int J PharmTech Res [Internet]. 2013;5(3):973-7. Disponible en: [http://sphinxesai.com/2013/JulySept13/phPDF/PT=15\(973-977\)JS13.pdf](http://sphinxesai.com/2013/JulySept13/phPDF/PT=15(973-977)JS13.pdf)
73. Betanzos G, Montes P, Fabela H, Belefant H, Cancino J. Antibacterial activity of fresh pomegranate juice against clinical strains of *Staphylococcus epidermidis*. Food Nutr Res [Internet]. 2015;59(March 2017):1-9. Disponible en:  
<http://libezp.lib.lsu.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=103376105&site=eds-live&scope=site&profile=eds-main>
74. Ramezanalizadeh F, Rabbani M, Khoroushi M, Aliasghari A. In vitro assessment of antibacterial activity of pomegranate vinegar and rose water compared with Persica mouthwash against oral bacteria. J Islam Dent Assoc IRAN [Internet]. 2015;27(3):152-60. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/profile/Azam\\_Aliasghari2/publication/324520221\\_In\\_Vitro\\_Assessment\\_of\\_Antibacterial\\_Activity\\_of\\_Pomegranate\\_Vinegar\\_and\\_Rose\\_Water\\_Compared\\_with\\_Persica\\_Mouthwash\\_against\\_Oral\\_Bacteria/links/5af18cf9458515c2837553a0/In-Vitro-A](https://www.researchgate.net/profile/Azam_Aliasghari2/publication/324520221_In_Vitro_Assessment_of_Antibacterial_Activity_of_Pomegranate_Vinegar_and_Rose_Water_Compared_with_Persica_Mouthwash_against_Oral_Bacteria/links/5af18cf9458515c2837553a0/In-Vitro-A)
75. Sivakumar T, Sukumar S, Yogananth N. Isolation and identification of dental caries causing Actinomycetes and antimicrobial activity of *Punica granatum*. Int J Curr Res Biol Med [Internet]. 2016;1(4):1-14. Disponible en:  
<http://darshanpublishers.com/ijcrbm/pdfcopy/2016/july2016/ijcrbm1.pdf>
76. De Souza L, Correia M, Correia F, Higino J. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. Mycoses [Internet]. 2003;46(5-6):192-6. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801361>

77. Cortellini P, Bissada NF. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2018;45(20):190-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/325898452\\_Mucogingival\\_conditions\\_in\\_the\\_natural\\_dentition\\_Narrative\\_review\\_case\\_definitions\\_and\\_diagnostic\\_considerations](https://www.researchgate.net/publication/325898452_Mucogingival_conditions_in_the_natural_dentition_Narrative_review_case_definitions_and_diagnostic_considerations)
78. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):S171-89.
79. Negroni M. Microbiología estomatológica: Fundamentos y guía práctica. Buenos aires. Editorial panamericana. 2da ed. Panamericana M, editor. Buenos Aires.; 2009. 285-289 p.
80. Guilarte C. Patógenos periodontales: Revisión de literatura. *Acta Odontológica Venez* [Internet]. 2001;39(3):1-3. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0001-63652001000300013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0001-63652001000300013&script=sci_arttext)
81. Guilarte C, Perrone M. Bacterias periodontopatógenas: Bacilos anaerobios gram negativos como agentes etiológicos de la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venez*. 2005;43(2).
82. Matos R, Bascones A. Tratamiento periodontal quirúrgico: Revisión. Conceptos. Consideraciones. Procedimientos. Técnicas. *Av Periodoncia* [Internet]. 2011;23(3):155-70. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852011000300002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852011000300002)
83. Almarguer A, Jacobo V, Sánchez L, Lara M, Alcántara E, Ximénez L. Descripción de la microbiota subgingival de sujetos mexicanos con periodontitis crónica. *Rev Odontológica Mex*. 2005;9(1):7-15.
84. Fabrizi S, Barbieri G, Vignoletti F, Bascones A. Tratamiento quirúrgico vs terapia periodontal básica: Estudios longitudinales en periodoncia clínica. *Av Periodoncia* [Internet]. 2007;19(3):161-75. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852007000400005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000400005)

85. Castella J. Raspado y alisado radicular en áreas de difícil acceso. Periodoncia [Internet]. 2003;13(2):1-10. Disponible en: <http://www.clinicaestany.com/upload/apartat/raspado-areas-dificiles.pdf>
86. Apatzidou D, Kinane D. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. Dent Clin North Am [Internet]. 2010;54(1):1-12. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/20103469>
87. Gutiérrez R, Salas E. Cepas de bacterias probióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. Rev Odontológica los Andes. 2018;13(1):62-78.
88. Zalba J, Flichy A. Empleo de probióticos en odontología. Nutr Hosp [Internet]. 2013;28(1):49-50. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112013000700012](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700012)
89. Platt C, Tosta E, Machado M. Uso de los diferentes agentes químicos para el control de la placa bacteriana como coadyuvantes en la prevención de las enfermedades gingivales. Rev ODOUS Científica [Internet]. 2004;10(4):5-9. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2005000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2005000400006)
90. Enrile F, Santos-Aleman A. Colutorios para el control de placa y gingivitis basados en la evidencia científica. RCOE [Internet]. 2005;10(4):445-52. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2005000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2005000400006)
91. Moreno A, Cañada A, Antúnez J, Díaz C, Pineda A. Uso de la fitoterapia en 3 clínicas estomatológicas de Santiago de Cuba. Medisan [Internet]. 2011;15(4):489-94. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192011000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000400013)
92. Martínez A. Aceites esenciales. Pharm Chem Fac [Internet]. 1996;59(1):1-34.

Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/esencias2001b.pdf>

93. Vit P, Corao G. *Punica granatum* L. Ficha botánica de interés apícola en Venezuela, No. 9 Granada. Rev la Fac Farm [Internet]. 2004;46(2):60-1. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/23859>
94. Stover E, Mercure E. The pomegranate: A new look at the fruit of paradise. HortScience [Internet]. 2007;42(5):1088-92. Disponible en: <https://naldc.nal.usda.gov/download/7460/PDF>
95. Nair V, Das K, Banerjee S, Bagchi S. Achieving oral health the natural way: pomegranate. J Med Heal Reseach [Internet]. 2017;2(4):110-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Vineet\\_Nair2/publication/319911239\\_ACHEIVING\\_ORAL\\_HEALTH\\_THE\\_NATURAL\\_WAY\\_POMEGRANATE/links/59c1395ca6fdcc69b92bbc14/ACHIEVING-ORAL-HEALTH-THE-NATURAL-WAY-POMEGRANATE.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vineet_Nair2/publication/319911239_ACHEIVING_ORAL_HEALTH_THE_NATURAL_WAY_POMEGRANATE/links/59c1395ca6fdcc69b92bbc14/ACHIEVING-ORAL-HEALTH-THE-NATURAL-WAY-POMEGRANATE.pdf)
96. Poyrazoglu E, Gokmen V, Artik N. Organic acids and phenolic compounds in pomegranates (*Punica granatum* L.) grown in Turkey. J Food Compos Anal [Internet]. 2002;15:567-75. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962015000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000300006)
97. Hernández F, Melgarejo P, Tomás-Barberín F., Artés F. Evolution of juice anthocyanins during ripening of new selected pomegranate (*Punica granatum*) clones. Eur Food Res Technol [Internet]. 1999;210:39-42. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0108765>
98. Machado T, Leal I, Amaral A, dos Santos K, Silva M, Kuster R. Antimicrobial Ellagitannin of *Punica granatum* fruits. J Braz Chem Soc [Internet]. 2002;13(5):606-10. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532002000500010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532002000500010)
99. Cui S, Sasada Y, Sato H, Nii N. Cell structure and sugar and acid contents in the arils of developing pomegranate Ffruit. J Japana Soc Hort Sci [Internet]. 2004;73(3):241-3. Disponible en:

<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/jjshs1925/73.241?from=CrossRef>

100. Moghaddasi S, Haddad H. Chemical composition of the plant *Punica granatum* L. (Pomegranate) and its effect on heart and cancer. *J Med Plants Res* [Internet]. 2012;6(40):5306-10. Disponible en: <http://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/C36217121310>
101. Calín Á, Figiel A, Hernández F, Melgarejo P, Lech K, Carbonell Á. Chemical composition, antioxidant capacity, and sensory quality of pomegranate (*Punica granatum* L.) arils and rind as affected by drying method. *Food Bioprocess Technol* [Internet]. 2013;6:1644-54. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/257764449\\_Chemical\\_Composition\\_Antioxidant\\_Capacity\\_and\\_Sensory\\_Quality\\_of\\_Pomegranate\\_Punica\\_granatum\\_L\\_Arils\\_and\\_Rind\\_as\\_Affected\\_by\\_Drying\\_Method](https://www.researchgate.net/publication/257764449_Chemical_Composition_Antioxidant_Capacity_and_Sensory_Quality_of_Pomegranate_Punica_granatum_L_Arils_and_Rind_as_Affected_by_Drying_Method)
102. Amakura Y, Okada M, Tsuji S, Tonogai Y. High-performance liquid chromatographic determination with photodiode array detection of ellagic acid in fresh and processed fruit. *J Chromatogr A* [Internet]. 2000;896:87-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967300004143>
103. Thangavelu A, Elavarasu S, Sundaram R, Kumar T, Rajendran D, Prem F. Ancient seed for modern cure - Pomegranate review of therapeutic applications in periodontics. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2017;9(1):S11-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284927>
104. Huang T, Peng G, Kota B, Li G, Yamahara J, Roufogalis B, et al. Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: Activation of PPAR- $\gamma$  and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2005;207(2):160-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X04005769>
105. De Pascual S, Santos C, Rivas J. Quantitative analysis of flavan-3-ols in Spanish foodstuffs and beverages. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2000;48(11):5331-7. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf000549h>
106. Artik N. Determination of phenolic compounds in pomegranate juice by using

- HPLC. Fruit Process [Internet]. 1998;8:492-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656584>
107. Van Elswijk D, Schobel U, Lansky E, Irth H, Van der Greef J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection couple to mass spectrometry. Phytochemistry [Internet]. 2004;65(2):233-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942203006241>
  108. Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: Delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. J Agric Food Chem [Internet]. 2002;50(1):166-71. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0108765>
  109. Nawwar M, Hussein S, Merfort I. Leaf phenolic of *Punica granatum*. Phytochemistry [Internet]. 1994;37(4):1175-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942200895527>
  110. El Kar C, Ferchichi A, Attia F, Bouajila J. Pomegranate (*Punica granatum*) juices: Chemical composition, micronutrient cations, and antioxidant capacity. J Food Sci [Internet]. 2011;76(6):795-800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623786>
  111. Wang R, Xie W-D, Zhang Z, Xing D-M, Ding Y, Wang W, et al. Bioactive Compounds from the Seeds of *Punica granatum* (Pomegranate). J Nat Prod [Internet]. 2004;67:2096-8. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43232954/Bioactive\\_Compounds\\_from\\_the\\_Seeds\\_of\\_Pu20160301-16896-18s1tvj.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1517953680&Signature=ZCybbDpHpGK9at%2F%2Bz8wTH357yQA%3D&response-content-disposition=in](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43232954/Bioactive_Compounds_from_the_Seeds_of_Pu20160301-16896-18s1tvj.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1517953680&Signature=ZCybbDpHpGK9at%2F%2Bz8wTH357yQA%3D&response-content-disposition=in)
  112. Nawwar M, Hussein S, Merfort I. NMR spectral analysis of polyphenols from *Punica granatum*. Phytochemistry [Internet]. 1994;36(3):793-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942200898209>
  113. Satomi H, Umemura K, Ueno A, Hatano T, Okuda T, Noro T. Carbonic

- anhydrase inhibitors from the pericarps of *Punica granatum L.* Biol Pharm Bull [Internet]. 1993;16(8):787-90. Disponible en: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/bpb1993/16.787?from=CrossRef>
114. Velioglu S, Unal C, Cemeroglu C. Chemical characterization of pomegranate juice. Frut Process. 1997;8:307-10.
  115. Wadhawan R, Reddy Y, Sharma R, Solanki G. Punica granatum; ancient seeds for modern cure in medical and dental field: An overview. Int J Tradit Syst if Medicine. 2015;2(1):1-8.
  116. Lee C, Chen L, Liang W, Wang C. Anti-inflammatory effects of *Punica granatum Linne* in vitro and in vivo. Food Chem [Internet]. 2010;118(2):315-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.123>
  117. Arun N, Singh D. *Punica granatum*: A review on pharmacological and therapeutic properties. Int J Pharm Sci Res [Internet]. 2012;3(05):1240-5. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/D\\_P\\_Singh3/publication/260487742\\_Punica\\_granatum\\_A\\_review\\_on\\_pharmacological\\_and\\_therapeutic\\_properties/links/02e7e5316e5f25045e000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/D_P_Singh3/publication/260487742_Punica_granatum_A_review_on_pharmacological_and_therapeutic_properties/links/02e7e5316e5f25045e000000.pdf)
  118. Oliveira S, Oliveira F, da Silveira L, Nascimento M, Moreira L, Gomes E, et al. In vitro assessment of the antimicrobial effects of pomegranate (*Punica granatum L.*) peel decoction on saliva samples. J Basic Appl Pharm Sci Rev Ciênc Farm Básica Apl [Internet]. 2014;35(1):25-8. Disponible en: [http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/2752/1505](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2752/1505)
  119. Dabholkar C, Shah M, Kathariya R, Bajaj M, Doshi Y. Comparative evaluation of antimicrobial activity of pomegranate-containing mouthwash against oral-biofilm forming organisms: an invitro microbial study. J Clin Diagnostic Res [Internet]. 2016;10(3):65-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843390/>
  120. Voravuthikunchai S, Sririrak T, Limsuwan S, Supawita T, Iida T, Honda T. Inhibitory effects of active compounds from *Punica granatum* pericarp on verocytotoxin production by enterohemorrhagic Escherichia coli O157 : H7. J

- Heal Sci [Internet]. 2005;51(5):590-6. Disponible en:  
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jhs/51.590?from=CrossRef>
121. Vidal A, Fallarero A, Peña B, Medina M, Gra B, Rivera F, et al. Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. J Ethnopharmacol [Internet]. 2003;89(2-3):295-300. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14611895>
122. Deswal H, Singh Y, Grover H, Bhardwaj A, Verma S. Pomegranate as an curative therapy in medical and dental sciences: a review. Innovare J Med Sci [Internet]. 2016;4(2):15-8. Disponible en:  
<http://innovareacademics.in/journals/index.php/ijms/article/view/10269>
123. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación [Internet]. 6ta ed. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2014. 1-589 p. Disponible en:  
<https://mail.google.com/mail/u/1/#inbox/15a4cf4b02ab7f85?projector=1>
124. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>



## APÉNDICE A

Universidad de Los Andes  
Facultad de odontología  
Departamento de Medicina Bucal  
Cátedra de periodoncia

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente:

Investigadores: Elide Mill, Mariel Páez V.

Nombre de la investigación:

“ENJUAGUE BUCAL DE EXTRACTO DE *Punica granatum* (GRANADA)  
COMO TERAPIA COADYUVANTE AL TRATAMIENTO DE LA  
PERIODONTITIS”

La periodontitis es una patología bucal que se caracteriza por la pérdida de inserción, pérdida de hueso alveolar, sacos periodontales e inflamación gingival. Además, puede presentar agrandamiento gingival o recesión de la encía, sangrado de las encías después del sondaje periodontal o ante un estímulo, así como incremento en la movilidad y exfoliación dentaria en los casos más severos.

Es por ello que se propone Evaluar la efectividad clínica del enjuague bucal de extracto de *Punica granatum* como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis.

Para el estudio, el paciente será atendido en la clínica de periodoncia de la facultad de odontología de la Universidad de Los Andes, donde se le realizará el llenado de la ficha clínica, evaluación clínica periodontal, realización del tratamiento convencional para la periodontitis, que incluye tartrectomía y raspado y alisado radicular, se le proporcionará un enjuague bucal de extracto de granada el cual empleará durante 15 días de tratamiento, culminando con una última evaluación clínica periodontal.

1. Todo paciente que participe en el estudio estará continuamente informado sobre el curso del estudio y evolución del tratamiento. Si presenta alguna duda durante el tratamiento, queja o molestia, tiene el derecho de contactar y ser atendido por los responsables del estudio.
2. Todo paciente está en derecho de negarse a participar en la investigación o de abandonar el estudio sin que esto conlleve a represarías o pérdida de algún beneficio.
3. Los beneficios esperados de la investigación incluyen la recuperación más rápida de los tejidos periodontales y disminución de sintomatología de la periodontitis mediante el uso del enjuague de granada.
4. No se usarán resultados o imágenes sin consentimiento expreso y en todo caso se protegerá la identidad del paciente.
5. El paciente comprende el procedimiento clínico del tratamiento aplicado y acepta participar en el estudio permitiendo utilizar los resultados obtenidos manteniendo el compromiso de confidencialidad y sin causar identificación o daño personal.

Nombre y apellido del participante:

Firma del participante:

Nombre y apellido de los investigadores:

Firma de los investigadores:

En la ciudad de Mérida a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA BUCAL.  
CÁTEDRA DE PERIODONCIA

### ENJUAGUE BUCAL DE EXTRACTO DE *Punica granatum* (GRANADA) COMO TERAPIA COADYUVANTE AL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS.

#### Ficha Clínica

Fecha: \_\_\_\_\_

PACIENTE:

Apellidos: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### PLANIFICACIÓN CITAS DE CONTROL

Primera cita: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Segunda cita: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Tercera cita: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Cuarta cita: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

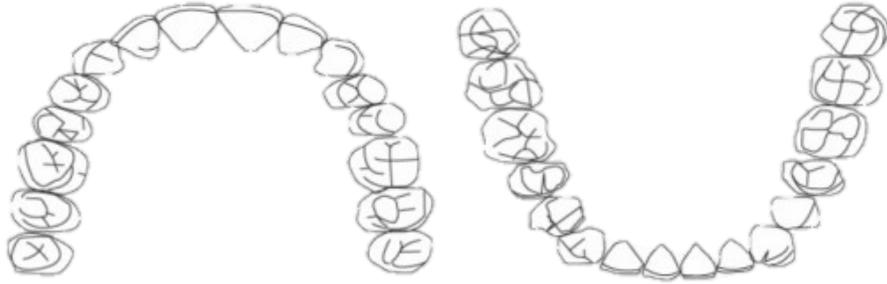
ÍNDICE GINGIVAL	
0	<b>Encía normal.</b>
1	<b>Inflamación ligera.</b> Leve cambio de color, edema tenue; no hay sangrado a la palpación.
2	<b>Inflamación moderada.</b> Enrojecimiento, edema y brillantez; sangrado al sondeo.
3	<b>Inflamación intensa.</b> Enrojecimiento y edema marcado, ulceraciones; tendencia al sangrado espontáneo.

Calificaciones gingivales	Grado de gingivitis
0.1-1.0	Ligero
1.1-2.0	Moderado
2.1-3.0	Severo

## 1. EVALUACIÓN DE LA ENCÍA

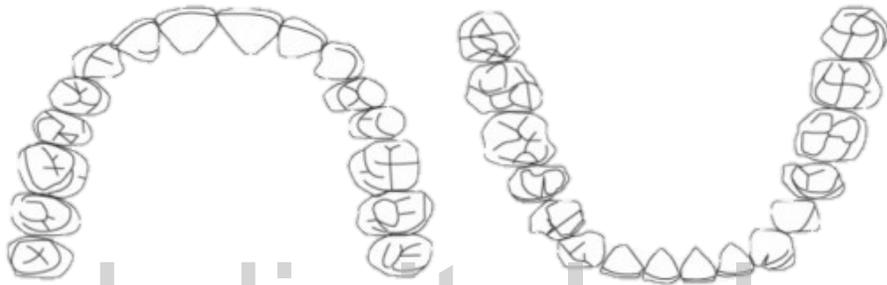
Primera cita.

Índice gingival:



Segunda cita

Índice gingival:



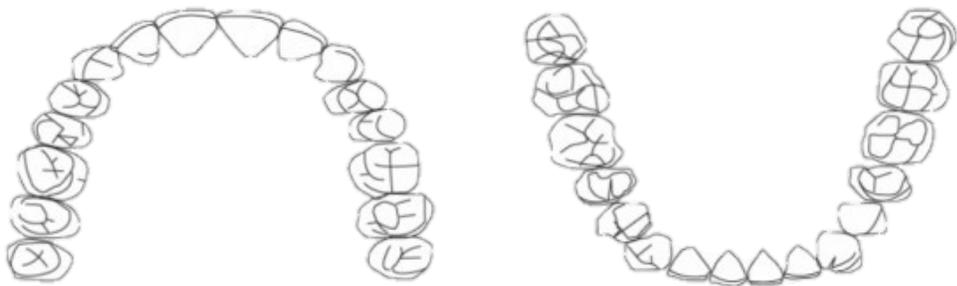
Tercera cita

Índice gingival:



Cuarta cita

Índice gingival:



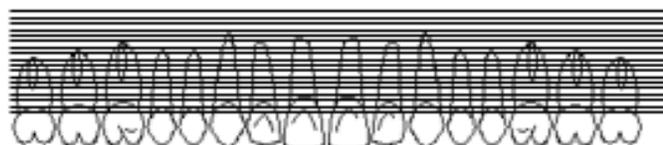
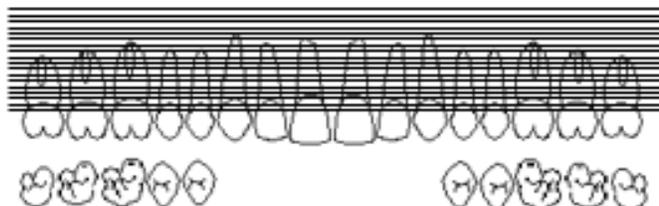
## 2. PERIODONTODIAGRAMA

Primera cita

Fecha:

### DIENTES SUPERIORES

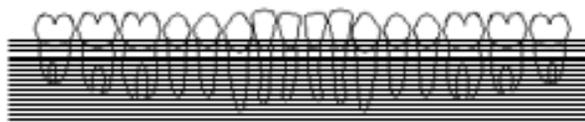
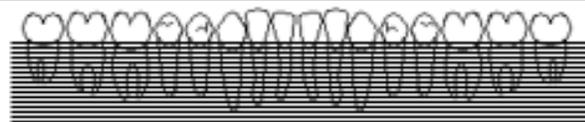
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28



18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

### DIENTES INFERIORES

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

H: Hemorragia al sondeo

R: Recesiones gingivales

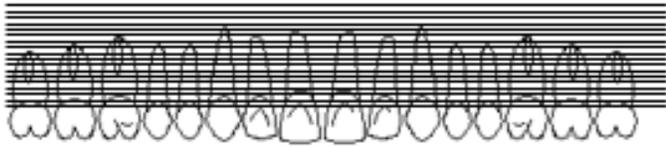
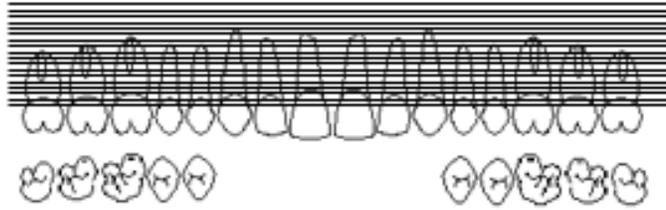
## PERIODONTODIAGRAMA

Cuarta cita

Fecha:

### DIENTES SUPERIORES

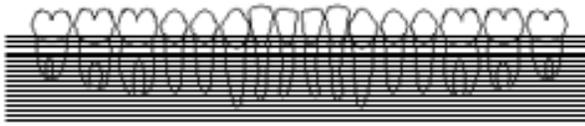
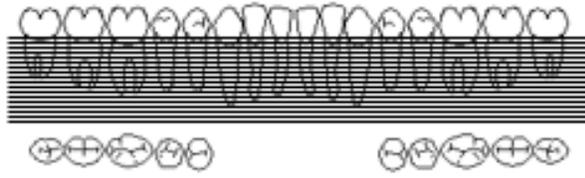
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28



18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

### DIENTES INFERIORES

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

H: Hemorragia al sondeo  
 R: Recesiones gingivales

### 3. ÍNDICE DE SANGRADO AL SONDAJE

Índice hemorrágico	
0	Ausencia de sangrado.
1	Presencia de sangrado durante el sondeo.
2	Presencia de sangrado durante y luego del sondeo.
3	Sangrado espontáneo.

<b>Cita</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
<b>1</b>								
<b>4</b>								
<b>Cita</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>21</b>
<b>1</b>								
<b>4</b>								
<b>Cita</b>	<b>38</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>31</b>
<b>1</b>								
<b>4</b>								
<b>Cita</b>	<b>48</b>	<b>47</b>	<b>46</b>	<b>45</b>	<b>44</b>	<b>43</b>	<b>42</b>	<b>41</b>
<b>1</b>								
<b>4</b>								

#### 4. POSICIÓN DE LA ENCÍA.

Posición de la Encía	
0	Normal
1	Migración apical de la encía
2	Migración coronaria de la encía

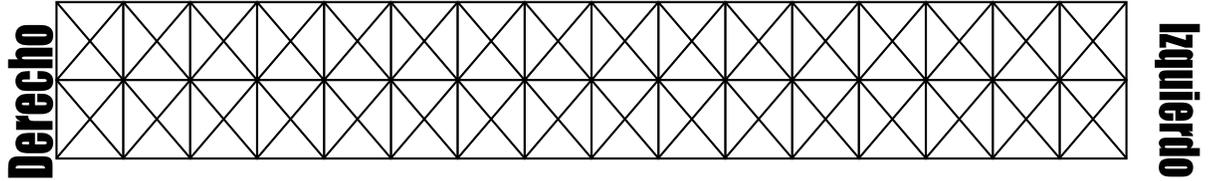
5.

	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
<b>Cita</b>	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								
	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>21</b>
<b>Cita</b>	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								
	<b>38</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>31</b>
<b>Cita</b>	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								
	<b>48</b>	<b>47</b>	<b>46</b>	<b>45</b>	<b>44</b>	<b>43</b>	<b>42</b>	<b>41</b>
<b>Cita</b>	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>1</b>								
<b>2</b>								
<b>3</b>								
<b>4</b>								

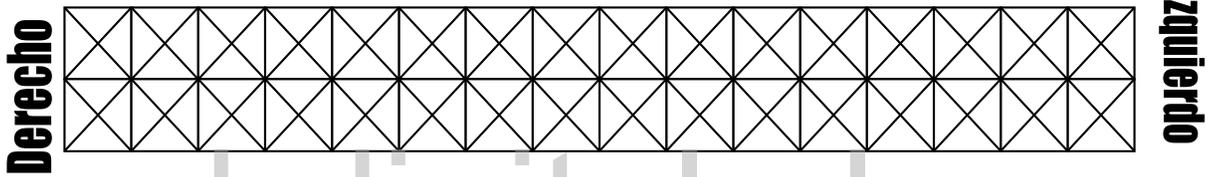
### 6. INDICE DE OLEARY.

$$\text{INDICE} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de superficies con placa}}{\text{N}^\circ \text{ total de superficies registradas}} \times 100 =$$

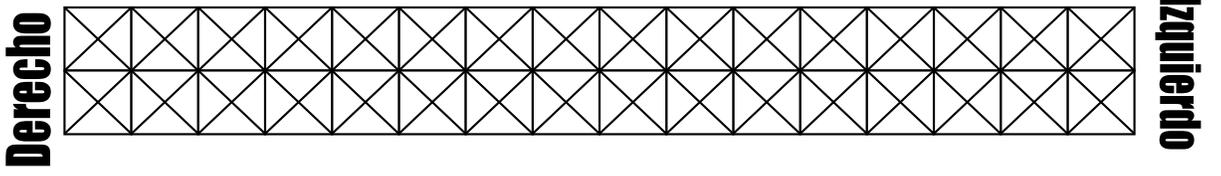
Cita 1:  
Fecha: \_\_\_\_\_



Cita 2:  
Fecha: \_\_\_\_\_ INDICE = ..... =



Cita 3:  
Fecha: \_\_\_\_\_ INDICE = ..... =



Cita 4:  
Fecha: \_\_\_\_\_ INDICE = ..... =

