

## **Myrciaria dubia: su potencial como adjunto en el tratamiento de enfermedad periodontal**

### ***Myrciaria dubia: its potential as adjunct in the treatment of periodontal disease***

Karina Pardo Aldave<sup>1</sup>  , María Pareja Vasquez<sup>1</sup> , Juan Manuel Ureta Tapia<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.



**Como citar:** Pardo Aldave K, Pareja Vasquez M, Ureta Tapia JM. Myrciaria dubia: su potencial como adjunto en el tratamiento de enfermedad periodontal. Rev Cubana Estomatol. 2019;56(4):1-17.

#### RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de la enfermedad periodontal incluye la terapia mecánica, el cual se complementa con el uso de antibióticos/antisépticos, lo que podría plantear efectos adversos a largo plazo. **Objetivo:** Describir el potencial farmacológico del fruto de la *M. dubia*, y su aplicación como complemento en la terapia periodontal. **Métodos:** Se revisaron revistas internacionales de impacto de la Web of Science relacionadas con el tema (58 revistas). Se consultaron las bases de datos Google Académico, SciELO, PubMed y EBSCO, utilizando los descriptores: "review"; "phytotherapy"; "myrtaceae"; "gingivitis"; "periodontitis"; "periodontal diseases"; "anti-bacterial agents"; "anti-inflammatory agents"; "dental plaque"; "antioxidants"; "plants, toxic"; "adverse effects". Se obtuvo 517 artículos de los cuales 60 fueron incluidos en el estudio. El 91,7 % de los artículos fueron de los últimos tres años. **Integración de la información:** Se expuso las propiedades y seguridad en humanos del uso de la *M. dubia*. **Conclusiones:** La *M. dubia* tiene actividad antimicrobiana in vitro frente a microorganismos de la biopelícula dental, siendo más sensibles el *S. mutans*, *S. mitis* y *P. gingivalis* al extracto hidroalcohólico de la semilla, y el *S. aureus* al extracto hidroalcohólico de las hojas y corteza. También se evidencia su actividad antiinflamatoria. Los hallazgos sugieren que el extracto etanólico de la *M. dubia* podría incorporarse en antisépticos de uso bucal, dado su potencial antibiopelícula y antiinflamatoria.

**Palabras clave:** revisión; fitoterapia; myrtaceae; gingivitis; periodontitis.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Treatment of periodontal disease includes mechanical therapy complemented with antibiotics / antiseptics, which could lead to the occurrence of long-term adverse effects. **Objective:** Describe the pharmacological potential of the fruit of *M. dubia* and its use as adjunct in periodontal therapy. **Methods:** A review was conducted of international high impact journals

from the Web of Sciences which dealt with the topic (58 journals). The databases Google Scholar, SciELO, PubMed and EBSCO were consulted, using the descriptors "review", "phytotherapy", "Myrtaceae", "gingivitis", "periodontitis", "periodontal diseases", "anti-bacterial agents", "anti-inflammatory agents", "dental plaque", "antioxidants", "plants, toxic", "adverse effects". A total 517 papers were obtained, of which 60 were included in the study. 91.7 % of the papers had been published in the last three years. **Data integration:** A description was provided of the properties and safety of the use of *M. dubia* in humans. **Conclusions:** *M. dubia* has in vitro antimicrobial activity against dental biofilm microorganisms, particularly *S. mutans*, *S. mitis* and *P. gingivalis* to the seed hydroalcoholic extract, and *S. aureus* to the leaf and peel hydroalcoholic extract. Anti-inflammatory activity was also observed. Results suggest that *M. dubia* ethanolic extract could be incorporated into oral antiseptics, given its antibiofilm and anti-inflammatory potential.

**Keywords:** review; phytotherapy; myrtaceae; gingivitis; periodontitis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal está asociada a la biopelícula dental, sin embargo, la evidencia científica muestra, que solo la presencia de bacterias no es suficiente para que se desencadene la enfermedad, se requiere de un ambiente adecuado y un hospedero susceptible. Además, se considera que el daño hístico se produce principalmente por la respuesta inflamatoria del hospedero a los patógenos periodontales.<sup>(1)</sup> Uno de los patógenos más relevantes es la *Porphyromonas gingivalis* que actúa mediante sus lipopolisacáridos.<sup>(2)</sup> La periodontitis es considerada una enfermedad disbiótica, que puede llevar a procesos inflamatorios locales o distantes.<sup>(3)</sup> El tratamiento de la periodontitis se basa principalmente en reducir o eliminar los factores causales de la enfermedad, a través de la remoción mecánica, con el raspado y alisado radicular y el cepillado dental, y también con el control químico de la biopelícula mediante el uso de antisépticos bucales.<sup>(4)</sup>

El gluconato de clorhexidina al 0,12 % es un agente antibiopelícula considerado muy eficaz, como complemento del tratamiento periodontal, sin embargo, por sus efectos adversos como la tinción de dientes y alteración temporal de la sensación gustativa se recomienda su uso solo por periodos cortos.<sup>(5)</sup>

Algunos estudios sugieren que, según el tipo, evolución, extensión y severidad de la enfermedad periodontal y las necesidades específicas de cada paciente, se pueden indicar también antibióticos de uso sistémico, para complementar el raspado y alisado radicular con resultados beneficiosos.<sup>(6)</sup>

A pesar del uso de fármacos como los agentes antibiopelícula, antibióticos de uso sistémico o de aplicación local, el control de la enfermedad periodontal continúa siendo difícil de alcanzar. La biopelícula recidivante generalmente se reconstruye y puede desencadenar procesos crónicos,<sup>(4)</sup> y el uso de estos productos puede llevar a efectos adversos<sup>(7)</sup> o el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos.<sup>(4)</sup>

Por ello, en la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para las enfermedades periodontales que ofrezcan seguridad, eficacia y costo accesible, surge la posibilidad de utilizar plantas medicinales o sus productos como una alternativa a los productos químicos sintéticos,<sup>(8)</sup> debido a que contienen alcaloides, taninos, aceites esenciales y flavonoides que se caracterizan por su actividad antimicrobiana y su uso ofrece un margen de seguridad.

La *Myrciaria dubia* es un fruto que se destaca por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes. Además, tiene un alto contenido de ácido ascórbico (vitamina C), el cual es 100 veces mayor al del limón<sup>(9)</sup> y es adecuada para el consumo humano.<sup>(10)</sup>

Es importante investigar si hay evidencia suficiente que sustente el potencial farmacológico que se le atribuye a la *M. dubia*, y que podría justificar su utilización en productos complementarios de la terapia periodontal como los antisépticos bucales, debido a que no hay información al respecto y este conocimiento podría brindar en un futuro al clínico, la opción de utilizar un producto natural como un agente antibiopelícula eficaz, sin los efectos secundarios antes descritos.

El objetivo de esta revisión es describir el potencial farmacológico del fruto de la *M. dubia*, y su aplicación como complemento en la terapia periodontal.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en internet, de mayo a octubre de 2017, sobre el potencial de la *M. dubia* en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Los criterios de inclusión en la búsqueda fueron: artículos sobre enfermedad periodontal, gingivitis, periodontitis y las propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes y toxicidad de la *M. dubia*, sin hacer distinciones de idioma y se priorizaron publicaciones de los últimos tres años. Se consultaron las bases de datos como: SciELO, PubMed, Google Académico y EBSCO. Se revisaron 58 revistas de impacto de la *Web of Science* relacionadas con el tema. Los descriptores empleados fueron: "review"; "phytotherapy"; "myrtaceae"; "gingivitis"; "periodontitis"; "periodontal diseases"; "anti-bacterial

agents"; "anti-inflammatory agents"; "dental plaque"; "antioxidants"; "plants, toxic"; "adverse effects"; la combinación entre ellos y sus equivalentes en español.

Se utilizaron otros términos no registrados en el MeSH/DeCs, con el fin de complementar la búsqueda: "Myrciaria dubia", "camu-camu", "antiinflammatory", "antibiofilm" "antiplaque", "antibacterial effect", y sus equivalentes en español.

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 517 artículos que fueron filtrados por los autores con el propósito de conservar solo los que cumplieran con los criterios de la investigación. Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel 2016, en la que se reagruparon todos los artículos revisados; se procesaron según la revista científica de origen, año de publicación y cantidad de artículos según descriptores. De esta manera el estudio se circunscribió a 60 publicaciones; de ellas, el 91,7 % fueron de los últimos tres años.

## ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

### Descripción

La *M. dubia* (camu camu) es un fruto tropical, nativo de la cuenca amazónica<sup>(9,11)</sup> perteneciente a la familia y especie botánica Myrtaceae y *Myrciaria dubia* (H.B.K) Mc Vaugh, respectivamente.<sup>(12)</sup> Su fruto es esférico, con un diámetro y longitud de 1,0-3,2 cm y 1,2-2,5 cm, respectivamente;<sup>(13)</sup> además, de una piel delgada, brillante, con una pulpa jugosa y extremadamente ácida, de color rosa, que alberga de una a cuatro semillas.<sup>(14)</sup>

### Contenido y propiedades de los fitoquímicos de la *M. dubia*

Sus frutos son fuentes de polifenoles<sup>(15)</sup> (flavonoides: quercetina,<sup>(16)</sup> taninos: proantocianidinas y C-elagitaninos glucosídicos<sup>(17)</sup> y ácidos fenólicos), carotenoides (luteína,  $\beta$ -caroteno y zeaxantina),<sup>(18)</sup> ácido ascórbico<sup>(19)</sup> y componentes nutricionales (sodio, potasio, calcio, zinc, magnesio y manganeso).<sup>(20)</sup> Su cáscara posee mayor cantidad de fenoles totales, fenol,<sup>(21)</sup> ácido ascórbico,<sup>(22)</sup> con potente actividad antioxidante<sup>(23)</sup> y también posee flavonoides y carotenoides.<sup>(21)</sup> Estudios, *in vitro*, sugieren que los alimentos/suplementos ricos en flavonoides, pueden tener actividad antiinflamatoria, debido a su efecto sobre el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) e interleuquina-6 (IL-6).<sup>(23)</sup>

La concentración de fenoles es mayor en los extractos de semilla que en los de cáscara, sus concentraciones oscilan entre 1 882 y 2 280 mg/100 g de pulpa,<sup>(13)</sup> siendo mucho mayor en la cáscara (sus concentraciones pueden llegar hasta 5 000 mg/100 g).<sup>(7)</sup> Se

ha observado que el ácido ascórbico influye beneficiosamente sobre el estado inflamatorio<sup>(24)</sup> y se halló que la aplicación regular de un dentífrico con derivados de ácido ascórbico puede reducir significativamente la inflamación gingival.<sup>(25)</sup>

### Usos generales

El polvo de *M. dubia*, obtenido por aspersion y liofilización, mostró alta actividad inhibitoria,<sup>(16)</sup> enzimática, relevante a la hiperglicemia,<sup>(15)</sup> siendo la actividad del liofilizado mayor. También evidenció potencial para la protección celular y rejuvenecimiento ligado a redox, mediante la regeneración celular de células eucarióticas. Además, tiene potencial para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones, en etapas tempranas, debido a que mostró baja inhibición de  $\alpha$ -amilasa y alta inhibición de  $\alpha$ -glucosidasa.<sup>(16)</sup> Asimismo, en el extracto diclorometanólico de hojas de *M. dubia* se halló la presencia de fitoquímicos antiplasmódicos y leishmanicidas.<sup>(26)</sup> También hay informes que señalan que la *M. dubia* puede contribuir a mejorar la calidad de vida.<sup>(9)</sup>

### Aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad periodontal

Se ha reconocido que la enfermedad periodontal es una afección inflamatoria de origen infeccioso. Es evidente que la respuesta inflamatoria del hospedero a las bacterias subgingivales conlleva al daño hístico y que el microambiente subgingival modificado por esta respuesta conduce a un cambio en la microbiota comensal patogénica.<sup>(1)</sup> También se describe la relación entre el estrés oxidativo (EO) y la enfermedad periodontal, y que el EO influye en la patogenia y progresión,<sup>(27)</sup> de la enfermedad debido a que esta se asocia con el desequilibrio entre la carga oxidante y la capacidad antioxidante.<sup>(28)</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que los fitoquímicos presentes en extractos, enteros, pueden modular simultáneamente diferentes objetivos de acción en células humanas y microorganismos, dando lugar a efectos farmacológicos que contribuyen a mejorar la salud del paciente. Algunas investigaciones se han orientado al estudio de la acción antiinfecciosa de diversos fitoterapéuticos,<sup>(29)</sup> entre ellas se describe que la *M. dubia* posee propiedades antimicrobianas, además de otras propiedades como antiinflamatoria y antioxidante.<sup>(30)</sup>

### *M. dubia* como un agente antibiopelícula

Todas las superficies de la cavidad bucal están colonizadas por una microflora residente llamada biopelícula (compuesta principalmente por estreptococos orales) que está en equilibrio con los tejidos bucales, equilibrio conocido como homeostasis. Si esta homeostasis es alterada, el perfil de la microflora residente cambia y puede conducir al desarrollo de enfermedades bucales. Con el acceso a los carbohidratos en exceso, la

biopelícula supragingival (dominada principalmente por bacterias grampositivas,<sup>(31)</sup> entre ellas *S. aureus*<sup>(32)</sup>) puede extenderse gradualmente a lo largo de la raíz del diente. En un hospedero susceptible se formará una biopelícula subgingival, compuesta por bacterias proteolíticas anaeróbicas predominantemente gramnegativas que colonizarán,<sup>(31)</sup> aglutinarán polimorfonucleares y monocitos en el periodonto<sup>(33)</sup> y llevarán a un proceso inflamatorio con pérdida progresiva de la inserción epitelial, formación de bolsas periodontales y pérdida ósea.

En el tratamiento periodontal es prioritario eliminar la biopelícula, mediante el raspado y alisado radicular, promover una adecuada higiene bucal y el control de factores de riesgo. El uso de antisépticos bucales y la aplicación local de agentes antimicrobianos en bolsas periodontales es un complemento al tratamiento mecánico que contribuye en el control de la carga microbiana.<sup>(34)</sup>

El uso de la *M. dubia* como antiséptico bucal se sustenta en estudios que demuestran su efecto antimicrobiano, como el realizado por *Fujita* y otros quienes en un estudio *in vitro*, encontraron que los polvos liofilizados y secados por pulverización de este fruto, eran efectivos contra el *S. aureus* procariótico con mejor efecto que la ampicilina.<sup>(16)</sup>

Otros estudios informan sobre los efectos inhibitorios de los polifenoles sobre bacterias de biopelículas bucales y este fruto contiene flavonoides, fitoquímico al cual se le atribuye la propiedad de disminuir la virulencia del *S. aureus*.<sup>(35)</sup> Uno de estos flavonoides es la quercetina que inhibe la formación de biopelícula de *S. aureus*.<sup>(36)</sup> En un estudio realizado por *Mori* y otros . observaron que el *S. aureus* mostró sensibilidad frente al extracto hidroalcohólico de hojas y corteza de *M. dubia* con una concentración inhibitoria mínima de 6,38 µg/mL.<sup>(37)</sup>

Por otra parte, el extracto metanólico de esta fruta evidenció actividad antimicrobiana *in vitro* sobre *S. mutans*; la semilla mostró halos de inhibición de 21,36 ± 6,35 mm y la pulpa de 16,20 ± 2,08 mm, sin embargo, no superaron a la clorhexidina al 0,12 % que dio halos de inhibición de 23,97 ± 1,75 mm. Frente a *S. sanguinis*, se halló que los halos de inhibición fueron de 19,21 ± 5,18 mm y 19,34 ± 2,90 mm para los extractos de semilla y pulpa, respectivamente, y para la clorhexidina al 0,12 % fue 22,75 ± 2,52 mm. La concentración inhibitoria mínima del extracto de la pulpa fue 125 µg/mL para ambas cepas, mientras que para la semilla se pudo observar actividad antimicrobiana aun en bajas concentraciones. El extracto de semilla y pulpa de *M. dubia* mostró efecto citotóxico solo en concentraciones mayores a 800 µg/mL y 524,37 µg/mL, respectivamente.<sup>(38)</sup>

El *S. mutans* y *P. gingivalis* exhibieron sensibilidad, *in vitro*, frente al extracto hidroalcohólico de hojas de *M. dubia* al 10%, 20%, 50% y 100%, con halos de inhibición

entre 13-17 mm y 7-8 mm, respectivamente; mientras que la clorhexidina mostró halos de 15 mm y 8 mm frente a *S. mutans* y *P. gingivalis*, respectivamente. Además, el colutorio de *M. dubia* redujo en un 55 % y 85 % el recuento total de bacterias y de *S. mutans*, respectivamente, en la saliva de diez sujetos, después de diez minutos de su aplicación, notándose una recuperación de dichas floras, luego de 30 min.<sup>(39)</sup>

Finalmente, los acilfloroglucinoles *rhodomyrtone*<sup>(40,41)</sup> y *myrciarone* A, *isomyrtucommulone* B y *myrciarone* B, aislados de los extractos n-hexano de cáscara y semilla, obtenidos del jugo de *M. dubia* de la Empresa Agroindustrial del Perú SA (Perú) exhibieron fuerte actividad antimicrobiana contra seis bacterias grampositivas (entre ellas *S. aureus* y *S. mutans*) y sugieren que existen otros fitoquímicos antimicrobianos aparte de los estudiados en la cáscara y semillas de *M. dubia*.<sup>(41)</sup>

### ***M. dubia* como un agente antiinflamatorio**

Las enfermedades periodontales son trastornos infecciosos inflamatorios causados por bacterias de la biopelícula en asociación con una respuesta inmune alterada y los factores ambientales. Las bacterias exacerban la producción de citoquinas del epitelio gingival, dando como resultado una inflamación exacerbada que puede comprometer los tejidos periodontales de soporte.<sup>(42,43)</sup>

Un estudio longitudinal demostró que la periodontitis crónica está caracterizada por la presencia de neutrófilos que liberan citoquinas hiperreactivas.<sup>(44)</sup> Las citocinas inflamatorias FNT- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  son mediadores contribuyentes de la enfermedad periodontal y están presentes en la saliva, en etapas tempranas y sus niveles van incrementando conforme progresa la enfermedad.<sup>(45)</sup> Los neutrófilos de sangre periférica de pacientes con periodontitis crónica, liberan mayores cantidades de citoquinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, FNT- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), en comparación con individuos sanos, al ser estimulados en la presencia/ausencia de lipopolisacáridos de bacterias periodontales asociadas con periodontitis (*E. coli*, *S. aureus*, *P. gingivalis* y *F. nucleatum*). Estos patógenos periodontales pueden migrar a otras partes del cuerpo<sup>(31)</sup> debido a una bacteriemia transitoria recurrente<sup>(46)</sup> y complicar la condición sistémica en algunos pacientes, como en casos de diabetes mellitus.<sup>(31,33)</sup>

La *M. dubia* presenta propiedades antiinflamatorias lo que sugiere su posible eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la gingivitis y la periodontitis. En un ensayo en humanos, 20 voluntarios, fumadores, masculinos, con un estado de estrés oxidativo acelerado, asignados aleatoriamente para tomar diariamente 70 mL de jugo *M. dubia* al 100 % —equivalente a 1 050 mg de ácido ascórbico o 1 050 mg de tabletas de ácido ascórbico—, luego de siete días los marcadores inflamatorios IL-6 ( $p < 0,05$ ) e IL-8 ( $p < 0,01$ ) disminuyeron significativamente en el grupo de *M. dubia*, mientras que



no hubo ningún cambio en el grupo que recibió tabletas de ácido ascórbico.<sup>(47)</sup> Asimismo, en una investigación, experimental, en ratones se comprobó la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de semillas de *M. dubia* sobre el edema inducido por carragenina. Además, estudios informan que el flavonoide quercetina puede ser considerado un inhibidor de las actividades de osteoclastogénesis y osteoclásticas, bajo condiciones inflamatorias inducida por lipopolisacáridos de *P. gingivalis*,<sup>(48)</sup> y que podría incluso utilizarse para prevenir la enfermedad periodontal.<sup>(49)</sup>

### ***M. dubia* como un agente antioxidante**

El estrés oxidativo se define como una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y/o nitrogenadas, que no pueden ser contrarrestadas por la acción de los antioxidantes. Este desequilibrio puede desencadenar factores específicos responsables del daño oxidativo en la célula (entre ellos la inflamación) y puede conducir a enfermedades sistémicas.<sup>(50)</sup>

El sistema de defensa antioxidante endógeno se complementa con la intervención de antioxidantes,<sup>(50)</sup> no enzimáticos, obtenidos exógenamente, presentes en una dieta equilibrada (que incluye una variedad de frutas y verduras, como arándanos, fresas, uvas<sup>(51)</sup> y zanahorias<sup>(52)</sup>) o en suplementos nutricionales (ácido ascórbico, tocoferol, carotenoides, fenólicos y flavonoides).<sup>(50)</sup>

A la *M. dubia* se le atribuye alta capacidad antioxidante, en comparación a otras frutas, especialmente porque son fuentes de diversos fitoquímicos, tales como: ácido ascórbico, carotenoides y compuestos fenólicos, los que se sugiere podrían ser utilizados para retardar o prevenir algunas enfermedades como el cáncer o enfermedades cardiovasculares.<sup>(13)</sup>

Se halló que las semillas y cáscara de *M. dubia*, productos de desecho de la producción de jugos envasados, contenían C-elagitaninos glucósidos (taninos), como vescalagina, castalagina, stachyurin y casuarinina, que exhibieron actividades antioxidantes más fuertes y/o potentes que el ácido gálico y ácido ascórbico.<sup>(17)</sup>

Estudios observacionales informan que la ingesta de antioxidantes dietéticos, tales como ácido ascórbico, carotenoides y polifenoles podrían resultar beneficiosos para la salud periodontal.<sup>(53)</sup> Así mismo, estudios experimentales en animales, mostraron que algunos compuestos fenólicos como flavonoides, quercetina y ácido gálico podrían ejercer propiedades antioxidantes y prevenir o mejorar el daño en los tejidos periodontales.<sup>(54)</sup> Este aspecto se sustenta también en ensayos clínicos que demostraron que los pacientes no fumadores con mayor ingesta de frutas y verduras,  $\beta$ -caroteno, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico tuvieron un menor porcentaje de sitios con profundidad de bolsa >3 mm después del raspado y alisaje



radicular, lo que indica que experimentaron un mayor grado de cicatrización periodontal en comparación con los pacientes con menor ingesta de antioxidantes.<sup>(55)</sup> Asimismo, en una muestra de pacientes con gingivitis, aleatoriamente asignada a aplicarse regularmente un dentífrico que contiene sal de magnesio 2-fosfato de ácido L-ascórbico (APM) o a usar el mismo dentífrico sin APM (control), se halló mayor reducción del índice de severidad de gingivitis y del enrojecimiento gingival ( $p= 0,01$  y  $p= 0,04$ , respectivamente) en relación con a los valores basales, dicha reducción fue significativamente mayor en el grupo APM que en el grupo control.<sup>(25)</sup>

La *M. dubia* muestra alta actividad antioxidante y antiinflamatoria,<sup>(47)</sup> lo que sugiere su utilización en la composición de antisépticos bucales.

La actividad antioxidante de este fruto se demostró, mediante el ensayo con el radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), en las hojas y pericarpio (DPPH: 641,9 y 440,9  $\mu\text{g TE/mg}$ , respectivamente y fue positivamente correlacionado con el contenido fenólico);<sup>(56)</sup> en la pulpa liofilizada comercial en estadio maduro (extremadamente alta, DPPH: 52,000  $\mu\text{mol TE/g}$ , seis veces más que el açaí liofilizado y puede estar relacionado a la composición fenólica);<sup>(18)</sup> en toda la fruta en dos estadios de maduración (siendo mayor en el estadio maduro, DPPH: 2671  $\mu\text{mol TE/g}$  peso fresco);<sup>(57)</sup> y en la cáscara y pulpa a 88 DAA (DAA= *days after anthesis*), maduración intermedia, la máxima actividad antioxidante fue en la cáscara, DPPH: 5848,90 Trolox Eq/100 muestra d.b).<sup>(21)</sup>

En un estudio experimental en animales, se comparó el efecto de una crema a base del extracto etanólico al 5 % de *M. dubia* con el efecto antibiótico de la crema de sulfadiazina argéntica, aplicadas tópicamente en tres quemaduras térmicas (segundo grado) producidas en ratas hembras *Holtzman* de 9-10 semanas de edad; se observaron, microscópicamente, similar infiltración leucocitaria en dermis y en el estrato seroso de ambos grupos, siendo menores que el grupo control; y la cantidad de fibroblastos en el grupo *M. dubia* fue ligeramente mayor que en la de sulfadiazina argéntica ( $p \geq 0,05$ ); señalaron que la presencia de epidermis en el grupo de *M. dubia*, a diferencia de los demás grupos, se puede deber a una detención de los procesos oxidativos debido a la propiedad antioxidante de *M. dubia*.<sup>(58)</sup>

Se informa que en humanos con acelerado estado de estrés oxidativo, la ingesta de *M. dubia* en la dieta produjo disminución de los marcadores de estrés oxidativo (8-hidroxi desoxiguanosina urinaria y total de especies reactivas de oxígeno).<sup>(47)</sup>

### **Seguridad en humanos**

Al evaluar la calidad y variabilidad genética de la *M. dubia*, se halló que es buena y adecuada para el consumo humano.<sup>(10)</sup>

Se realizaron dos ensayos clínicos, aleatorios, controlados en humanos; el primero fue en 85 niños preescolares de 2 a 6 años de edad, de ambos sexos, que recibieron un tratamiento de açai o açai+*M. dubia* o 2 mg de hierro o agua o 1 mg de hierro para evaluar su efecto contra la anemia;<sup>(59)</sup> el segundo fue en 12 adultos sanos, no fumadores, ellos consumieron un bolo, es decir, 400 mL de una combinación de jugos (açai, moras andinas y *M. dubia*) o una solución de azúcar (control) y solo incrementó la concentración de ácido ascórbico en plasma y no redujo los marcadores de estrés oxidativo;<sup>(60)</sup> al término de sus respectivos periodos de seguimiento 120 días<sup>(59)</sup> y 6 h,<sup>(60)</sup> respectivamente, no informaron efectos adversos visibles.<sup>(59,60)</sup>

Esta revisión presenta diferentes artículos que avalan el potencial de la *M. dubia*, y exponen sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, sin embargo, la mayoría son estudios *in vitro* y no se pueden extrapolar a la clínica.

Fujita y otros,<sup>(16)</sup> Mori y otros,<sup>(37)</sup> Camere-Colarossi y otros,<sup>(38)</sup> Nakata y otros,<sup>(39)</sup> Kaneshima y otros,<sup>(41)</sup> demostraron *in vitro* que extractos, cuyos solventes fueron agua,<sup>(16)</sup> alcohol,<sup>(39)</sup> metanol<sup>(38)</sup> e hidroalcohólico,<sup>(37)</sup> de pulpa,<sup>(16)</sup> hojas,<sup>(37,39)</sup> corteza,<sup>(37)</sup> semilla<sup>(38,40,41)</sup> y cáscara,<sup>(40,41)</sup> inhibieron, en su mayoría, a *S. aureus*<sup>(16,37,40,41)</sup> y *S. mutans*<sup>(38-41)</sup> seguido de *S. sanguinis*<sup>(38)</sup> (microorganismos grampositivos bucales), mediante la medición de la zona de inhibición (mm) y/o concentración inhibitoria mínima (mg/mL o µg/mL).<sup>(16,37-41)</sup> Y un estudio, *in vivo*, mostró que un antiséptico a base del extracto hidroalcohólico de hojas inhibió a *P. gingivalis* y redujo el recuento total de bacterias y *S. mutans*, evaluados mediante el conteo de unidades formadoras de colonias.<sup>(39)</sup>

El extracto metanólico de semillas<sup>(49)</sup> y un jugo al 100% de *M. dubia*,<sup>(47)</sup> en dos experimentos, presentaron propiedades antiinflamatorias<sup>(47,49)</sup> se observó disminución del edema en pata de ratones<sup>(49)</sup> y de marcadores inflamatorios IL-6 e IL-8 en humanos,<sup>(47)</sup> respectivamente.

Neves y otros,<sup>(21)</sup> Aguiar y otros,<sup>(18)</sup> Tauchen y otros,<sup>(56)</sup> y Aguiar y otros,<sup>(57)</sup> determinaron *in vitro* que la cáscara,<sup>(21)</sup> pulpa<sup>(18,21)</sup> (semimadura),<sup>(21)</sup> hojas, pericarpio,<sup>(56)</sup> y el fruto verde y maduro<sup>(57)</sup> presentaron capacidad antioxidante, evaluada con el mismo método DPPH, pero con diferentes unidades de medida (µg TE/mg, µmol TE/g y Trolox Eq/100).

En las investigaciones de Pacci-Salazar y otros<sup>(58)</sup> e Inoue y otros,<sup>(47)</sup> un estudio *in vitro*<sup>(58)</sup> y en humanos con estrés oxidativo acelerado,<sup>(47)</sup> correspondientemente, concluyeron que una crema a base del extracto etanólico<sup>(58)</sup> y la ingesta<sup>(47)</sup> de *M. dubia*, respectivamente, produjo mayor formación de epidermis (estudio microscópico)<sup>(58)</sup> y

disminuyó marcadores de estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno,<sup>(47)</sup> respectivamente.

*M. dubia* alberga en su cáscara y semillas, compuestos fenólicos,<sup>(16)</sup> cuatro acilfloroglucinoles<sup>(41)</sup> y C-elagitaninos glucósidos,<sup>(17)</sup> además, ácido betulínico en semillas,<sup>(48)</sup> con funciones antimicrobianas,<sup>(16,41)</sup> antiinflamatorias,<sup>(48)</sup> antioxidantes y antiinfecciosas,<sup>(17)</sup> respectivamente.

Como limitaciones de este estudio podemos mencionar que no se cuenta con suficientes estudios experimentales y clínicos, que expongan sus fitoquímicos, dosis efectivas y seguras para ser utilizados.

Existe evidencia científica sobre las actividades farmacológicas de los fitoquímicos contenidos, con predominio en la cáscara, pulpa y semilla de *M. dubia*. Constituyendo así su potencial fitoterapéutico, como coadyuvante, para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Sin embargo, dichas actividades (en su mayoría) aún no han sido comparadas con antisépticos bucales, lo que resulta indicativo que recién se empieza a estudiar las propiedades de *M. dubia* en la cavidad bucal.

## CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que el fruto de la *M. dubia* tiene actividad antimicrobiana *in vitro* frente a microorganismos de la biopelícula dental, observándose que el *S. mutans*, *S. mitis* y *P. gingivalis* fueron más sensibles al extracto hidroalcohólico de la semilla, y el *S. aureus* al extracto hidroalcohólico de las hojas y corteza. También se evidencia su actividad antiinflamatoria y antioxidante.

Las propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias de la *M. dubia* sugieren que podría ser eficaz como un agente antibiopelícula, sin embargo, se requiere más investigación que permita determinar su efectividad como complemento de la terapia periodontal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartold P, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol* 2000. 2017 Oct;75(1):317-29.
2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.

3. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med*. 2015;21:172-83.
4. Bracke J, Basara M, Savord E, Dunaway A, Watkins M. Pilot evaluation of a simple adjunctive method for improved removal of oral biofilm during conventional scaling and root planing therapy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 Jul-Sep;29(3 Suppl 1):6-9.
5. Tartaglia GM, Kumar S, Fornari CD, Corti E, Connelly ST. Mouthwashes in the 21st century: a narrative review about active molecules and effectiveness on the periodontal outcomes. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017 Aug;14(8):973-82.
6. Garcia-Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2015 Mar;146(3):150-63.
7. Nagi R, Yashoda Devi B, Rakesh N, Reddy S, Patil D. Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Mar;119(3):264-71.
8. Singh N, Savita S, Rithesh K, Shivanand S. Phytotherapy: A Novel Approach for Treating Periodontal Disease. *J Pharm Biomed Sci*. 2016 [cited 2017 Oct 01];6(4):[1 p.] Available from: <http://www.lawrencepress.com/ojs/index.php/JPBMS/article/view/184/html> 85
9. Arellano-Acuña E, Rojas-Zavaleta I, Paucar-Menacho LM. Camu-camu (*Myrciaria dubia*): Fruta tropical de excelentes propiedades funcionales que ayudan a mejorar la calidad de vida. *Sci Agropecu*. 2016 [citado 03 Oct 2017];7(4):[1 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2016.04.08>
10. Freitas CAB, Silva AS, Alves CN, Nascimento WMO, Lopes AS, Lima MO, et al. Characterization of the fruit pulp of camu-camu (*Myrciaria dubia*) of seven different genotypes and their rankings using statistical methods PCA and HCA. *J Braz Chem Soc*. 2016 Oct [cited 2017 Oct 03];27(10):[1 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160067>
11. Chagas EA, Lozano RMB, Chagas PC, Bacelar-Lima CG, García MIR, Oliveira JV, et al. Intraspecific variability of camu-camu fruit in native populations of northern Amazonia. *Crop Breed Appl Biotechnol*. 2015;15(4):65-71.
12. Donado-Pestana CM, Moura MHC, de Araujo RL, de Lima Santiago G, de Moraes-Barros HR, Genovese MI. Polyphenols from Brazilian native Myrtaceae fruits and their potential health benefits against obesity and its associated complications. *Curr Opin Food Sci*. 2018 Feb;19:42-9.

13. Akter MS, Oh S, Eun JB, Ahmed M. Nutritional compositions and health promoting phytochemicals of camu-camu (*Myrciaria dubia*) fruit: A review. Food Res Int. 2011;44(7):1728-32.
14. Langley PC, Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Ridgway C. Antioxidant and associated capacities of camu camu (*Myrciaria dubia*): a systematic review. J Altern Complement Med. 2015 Jan;21(1):8-14.
15. Fujita A, Sarkar D, Genovese MI, Shetty K. Improving anti-hyperglycemic and anti-hypertensive bioactive properties of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) using lactic acid bacterial fermentation. Process Biochem. 2017 Aug;59:133-40.
16. Fujita A, Sarkar D, Wu S, Kennelly E, Shetty K, Genovese MI. Evaluation of phenolic-linked bioactives of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) for antihyperglycemic, antihypertensive, antimicrobial properties and cellular rejuvenation. Food Res Int. 2015;77(2):194-203.
17. Kaneshima T, Myoda T, Nakata M, Fujimori T, Toeda K, Nishizawa M. Antioxidant activity of C-Glycosidic ellagitannins from the seeds and peel of camu-camu (*Myrciaria dubia*). LWT-Food Sci Technol. 2016;69:76-81.
18. Aguiar JPL, do Amaral Souza FDC. Antioxidants, chemical composition and minerals in freeze-dried camu-camu (*Myrciaria dubia* (HBK) Mc Vaugh) pulp. Food Nutr Sci. 2015;6(10):869-73.
19. Castro JC, Maddox JD, Cobos M, Requena D, Zimic M, Bombarely A, et al. De novo assembly and functional annotation of *Myrciaria dubia* fruit transcriptome reveals multiple metabolic pathways for L-ascorbic acid biosynthesis. BMC Genomics. 2015 Nov 24;16:997.
20. Sousa RCP, Guimarães PVP, da Silva MR, Smiderle OJ, Chagas EA, Bacelar-Lima CG. Phytotoxicity of extracts of *Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh bioprocessed in vegetable crop sensitive to allelochemicals. Afr J Plant Sci. 2017 [cited 2017 Oct 10];11(6):[1 p.]. Available from: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPS/article-abstract/794EAAA64280>
21. Neves LC, da Silva VX, Pontis JA, Flach A, Roberto SR. Bioactive compounds and antioxidant activity in pre-harvest camu-camu [*Myrciaria dubia* (HBK) Mc Vaugh] fruits. Sci Hortic. 2015;186:223-9.
22. Grigio ML, Chagas EA, Rathinasabapathi B, Chagas PC, da Silva ARV, Sobral STM, et al. Qualitative evaluation and biocompounds present in different parts of camu-camu (*Myrciaria dubia*) fruit. Afr J Food Sci. 2017;11(5):124-9.
23. Peluso I, Miglio C, Morabito G, Ioannone F, Serafini M. Flavonoids and immune function in human: a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55(3):383-95.

24. Kazemi M, Tabei SM, Najafizadeh K, Mehrabi Sisakht J, Milani S, Khosravi MB. Evaluation of the effect of ascorbic acid administration on gene expression level of IL-6 and TNF- $\alpha$  cytokines in deceased donors. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;14(2):149-57.
25. Shimabukuro Y, Nakayama Y, Ogata Y, Tamazawa K, Shimauchi H, Nishida T, et al. Effects of an ascorbic acid-derivative dentifrice in patients with gingivitis: a double-masked, randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2015 Jan;86(1):27-35.
26. Correia VCDS, Lima NO, Oliveira FADS, Santos APDAD, Teles CBG, Oliveira Júnior WPD, et al. Evaluation of the antiplasmodial and leishmanicidal potential of *Myrciaria dubia* (Myrtaceae) extract. *Rev Soc Bras Med Trop*. [En línea]. 2016 Oct [cited 2017 Nov 15];49(5):[1 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0227-2016>
27. Valdés-Reyes JM, Padrón-Chacón R, Ghannam-Ruisánchez Y. Estrés oxidativo en las enfermedades bucales. *Rev Cubana Estomatol*. 2016;53(4):56-67.
28. Avezov K, Reznick AS, Aizenbud D. Oxidative stress in the oral cavity: Sources and pathological outcomes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:91-4.
29. Aro AO, Dzoyem JP, Hlokwe TM, Madoroba E, Eloff JN, McGaw LJ. Some South African Rubiaceae tree leaf extracts have antimycobacterial activity against pathogenic and non-pathogenic Mycobacterium species. *Phytother Res*. 2015;29(7):1004-10.
30. Ramesh A, Varghese SS, Doraiswamy JN, Malaiappan S. Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016;5(1):92-6.
31. Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections—an update. *APMIS*. 2017;125(4):376-84.
32. Thurnheer T, Belibasakis GN. Integration of non-oral bacteria into *in vitro* oral biofilms. *Virulence*. 2015;6(3):258-64.
33. Miguel-Soca PE, Silva-Campos L. Periodontitis e hiperglucemia. *AMC*. 2015 Ene-Feb [cited 2017 Sept 15];19(1):[1 p.]: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000100003)
34. Lazar L, Bica CL, Martha K, Pacurar M, Bud E, Lazar AP, Lorinczi L. The use of polymerase chain reaction (PCR) for identifying periodontopathogenic bacteria-therapeutic implications in periodontal disease. *Rev Chim*. 2017;68(1):163-7.
35. Slobodníková L, Fialová S, Rendeková K, Kováč J, Mučaji P. Antibiofilm activity of plant polyphenols. *Molecules*. 2016 Dec 13;21(12):1-15.
36. Cho HS, Lee JH, Cho MH, Lee J. Red wines and flavonoids diminish *Staphylococcus aureus* virulence with anti-biofilm and anti-hemolytic activities. *Biofouling*. 2015;31(1):1-11.

37. Mori T, Ruiz E, García M, Bardales J, Tresierra-Ayala Á, Bendayán M. et al. Efecto antimicrobiano de *Myrciaria dubia* (camu camu) y *Cyperus luzulae* (piri piri) sobre microorganismos patógenos. Conoc Amaz. 2016;4(1):49-57.
38. Camere-Colarossi R, Ulloa-Urizar G, Medina-Flores D, Caballero-García S, Mayta-Tovalino F, del Valle-Mendoza J. Antibacterial activity of *Myrciaria dubia* (Camu camu) against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. Asian Pac J Trop Biomed. 2016;6(9):740-4.
39. Nakata HM, Perfecto DR, Cadillo EM, Alvarado EC, Espinoza F. Efectividad *in vitro* e *in vivo* de un colutorio a base de *Myrciaria dubia* "camu camu" sobre bacterias de importancia oral. Theorema (Lima, Segunda época). 2016;(1):83-92.
40. Kaneshima T, Myoda T, Nakata M, Fujimori T, Toeda K, Nishizawa M. Rhodomyrton, an antimicrobial acylphloroglucinol, in the peel of *Myrciaria dubia* (Camu-camu). Food Preserv Sci. 2015;41:71-6.
41. Kaneshima T, Myoda T, Toeda K, Fujimori T, Nishizawa M. Antimicrobial constituents of peel and seeds of camu-camu (*Myrciaria dubia*). Biosci Biotechnol Biochem. 2017 Aug;81(8):1461-5.
42. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. J Appl Oral Sci. 2015 May-Jun;23(3):329-55.
43. da Costa TA, Silva MJ, Alves PM, Chica JE, Barcelos EZ, Giani MA, et al. Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingival tissues of chronic periodontitis patients. Mediators Inflamm. 2015;2015:983782.
44. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. Innate Immun. 2015 Oct;21(7):714-25.
45. Gomes FI, Aragão MG, Barbosa FC, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV. Inflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  - novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. J Oral Maxillofac Res. 2016 Jun 30;7(2):e2.
46. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. Mediators Inflamm. 2015;2015:137357.
47. Inoue T, Komoda H, Uchida T, Node K. Tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*) has anti-oxidative and anti-inflammatory properties. J Cardiol. 2008 Oct;52(2):127-32.
48. Oliveira T, Figueiredo CA, Brito C, Stavroullakis A, Ferreira AC, Nogueira-Filho G, et al. *Allium cepa* L. and Quercetin Inhibit RANKL/*Porphyromonas gingivalis* LPS-Induced



Osteoclastogenesis by Downregulating NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:704781.

49. Murakami Y, Kawata A, Ito S, Katayama T, Fujisawa S. Radical-scavenging and anti-inflammatory activity of quercetin and related compounds and their combinations against RAW264.7 cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae. Relationships between anti-inflammatory activity and quantum chemical parameters. In Vivo. 2015 Nov-Dec;29(6):701-10.

50. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur J Med Chem. 2015;97:55-74.

51. Platel K, Srinivasan K. Bioavailability of micronutrients from plant foods: an update. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Jul 26;56(10):1608-19.

52. Zhao M, Liu X, Luo Y, Guo H, Hu X, Chen F. Evaluation of protective effect of freeze-dried strawberry, grape, and blueberry powder on acrylamide toxicity in mice. J Food Sci. 2015;80(4):H869-74.

53. Varela-López A, Battino M, Bullón P, Quiles JL. Dietary antioxidants for chronic periodontitis prevention and its treatment. A review on current evidences from animal and human studies. Ars Pharm. 2015;56(3):131-40.

54. Varela-López A, Bullón P, Giampieri F, Quiles JL. Non-nutrient, naturally occurring phenolic compounds with antioxidant activity for the prevention and treatment of periodontal diseases. Antioxidants. 2015;4(3):447-81.

55. Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE. Higher intakes of fruits and vegetables,  $\beta$ -carotene, vitamin C,  $\alpha$ -Tocopherol, EPA, and DHA are positively associated with periodontal healing after nonsurgical periodontal therapy in nonsmokers but not in smokers. J Nutr. 2015 Nov;145(11):2512-9.

56. Tauchen J, Bortl L, Huml L, Miksatkova P, Duskocil I, Marsik P, et al. Phenolic composition, antioxidant and anti-proliferative activities of edible and medicinal plants from the Peruvian Amazon. Rev Bras Farmacogn. 2016;26(6):728-37.

57. Aguiar JPL, do Amaral Souza FDC. Camu-Camu super fruit (*Myrciaria dubia* (HBK) Mc Vaugh) at different maturity stages. Afr J Agric Res. 2016;11(28):2519-23.

58. Pacci-Salazar K, Nureña-Noriega L, Vásquez-Cerro J, Araujo-Espinoza G, Gálvez-Niño M. Eficacia tópica de *Myrciaria dubia* en la curación de quemaduras de segundo grado en ratas Holtzman. CIMEL. 2009;14(1):15-20.

59. Yuyama LKO, Rosa RD, Aguiar JPL, Nagahama D, Alencar FH, Yuyama K, et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) e camu-camu (*Myrciaria dubia* (H.B.K.) Mc Vaugh) possuem ação anti-anêmica? Acta Amazônica. 2002;32(4):625-33.

60. Ellinger S, Gordon A, Kürten M, Jungfer E, Zimmermann BF, et al. Bolus consumption of a specifically designed fruit juice rich in anthocyanins and ascorbic acid did not influence markers of antioxidative defense in healthy humans. J Agric Food Chem. 2012 Nov 14;60(45):11292-300.

### Contribuciones de autoría

Karina Pardo Aldave: participó en la concepción y diseño del artículo, revisión crítica del artículo, recolección de datos, redacción del artículo y en la aprobación de la versión final.

María del Carmen Pareja Vásquez: participó en la revisión crítica del artículo, redacción del artículo y en la aprobación de la versión final.

Juan Manuel Ureta Tapia: participó en la revisión crítica del artículo, redacción del artículo y en la aprobación de la versión final.

Recibido: 02/04/2018

Aceptado: 10/04/2019

Publicado: 18/11/2019



Este artículo de *Revista Cubana de Estomatología* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista Cubana de Estomatología*.