



## **Grado en ODONTOLOGÍA**

### **Trabajo Fin de Grado**

**Curso 2022-23**

# **Productos basados en frutos ricos en polifenoles como alternativas a los tratamientos de referencia para la prevención de enfermedades orales: una revisión sistemática**

Presentado por: Titouan Vibert

Tutores:

- Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz Prieto Moure
- Dr. D. Daniel López Malo



**Universidad  
Europea** VALENCIA

## ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS .....	1
2.	RESUMEN .....	2
3.	PALABRAS CLAVE .....	2
4.	ABSTRACT .....	3
5.	KEYWORDS .....	3
6.	INTRODUCCIÓN .....	4
6.1	Formación del biofilm dental y composición .....	4
6.2	Enfermedades causadas por el biofilm dental .....	4
6.2.1	Caries dentales.....	4
6.2.2	Enfermedad periodontal .....	5
6.3	Recursos actuales de eliminación/inactivación del biofilm dental .....	6
6.3.1	Clorhexidina .....	6
6.3.2	Flúor .....	7
6.4	Polifenoles .....	8
6.4.1	Propiedades de los polifenoles: Antioxidantes .....	10
6.4.2	Propiedades de los polifenoles: Antimicrobianos .....	10
6.4.3	Propiedades de los polifenoles: Antiadherencia de la superficie del esmalte e inhibición de proteínas salivales .....	10
7.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	11
7.1	Justificación .....	11
7.2	Hipótesis .....	11
8.	OBJETIVOS.....	12
9.	MATERIAL Y MÉTODO .....	13
9.1	Identificación de la pregunta PICO .....	13
9.2	Criterios de elegibilidad .....	13
9.3	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos .....	14
9.4	Proceso de selección de los estudios.....	16
9.5	Extracción de datos.....	16
9.6	Valoración de la calidad .....	18
10.	RESULTADOS.....	19
10.1	Selección de estudios. Flow chart .....	19
10.2	Análisis de las características de los estudios revisados .....	20
10.3	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo .....	23
10.4	Síntesis de resultados .....	24
10.4.1	Índice de bolsas periodontales .....	24
10.4.2	Índice de sangrado .....	25
10.4.3	Índice gingival de Loe y Silness .....	26
10.4.4	Recuento de patógenos.....	27
10.4.5	Índice de placa .....	28
10.4.6	pH del ambiente oral.....	29
11.	DISCUSIÓN .....	29
11.1	Beneficios clínicos.....	30
11.2	Beneficios a nivel del ambiente oral .....	30
11.3	Consecuencias teóricas y posibles aplicaciones .....	31
11.4	Excepciones y aspectos no resueltos.....	33
11.5	Limitaciones .....	33
11.6	Futuros estudios.....	34
12.	CONCLUSIÓN .....	35
13.	BIBLIOGRAFÍA .....	36
14.	ANEXOS.....	46

## 1. **ABREVIATURAS**

**S. *Mutans***: *Streptococcus Mutans*

**CPP-ACP**: fosfopéptido de caseína fosfato de calcio amorfo

**PICO**: Población, Intervención, Comparación, Resultado

**PRISMA**: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

**IL-1 $\beta$** : Interleucina-1 beta

**TNF**: Factor de necrosis tumoral

**AP-1**: Proteína activadora 1

## **2. RESUMEN**

**Introducción:** Los frutos, como la granada y el *cranberry*, contienen polifenoles que poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antibacterianas. Estos compuestos químicos muestran un potencial prometedor en la prevención de enfermedades orales. La necesidad de encontrar alternativas viables a la clorhexidina y al flúor es cada vez más relevante debido a los efectos adversos asociados a su uso, además de la demanda de opciones por parte de pacientes que padecen de quimofobia.

**Objetivos:** Comparar los productos basados en frutos ricos en polifenoles con la clorhexidina a través de diversas variables, como el índice de sangrado al sondaje, el índice gingival de Loe y Silness, la profundidad de bolsa periodontal, el índice de placa y el pH de la cavidad oral.

**Material y método:** Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la guía PRISMA y siguiendo la estrategia de la pregunta PICO. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline Complete, Scopus y Web Of Science sobre frutos ricos en polifenoles y tratamientos de referencias de odontología hasta enero de 2023.

**Resultados:** De 355 artículos potencialmente elegibles, 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados fueron comparables en términos de sus objetivos de investigación, metodología utilizada y variables evaluadas, lo que permitió realizar análisis comparativos entre el uso de arándano rojo, uva y granada, en relación con la clorhexidina.

**Conclusión:** Se encontró que los frutos ricos en polifenoles demostraron ser efectivos para reducir tanto la cantidad de *S. mutans* como la cantidad de placa en la cavidad oral. Además, el pH del ambiente oral fue afectado de manera positiva en los dos tipos de tratamiento. Por último, se observó que tanto los frutos ricos en polifenoles como la clorhexidina tuvieron efectos similares y positivos en los signos clínicos de las enfermedades orales.

## **3. PALABRAS CLAVE**

Polifenoles; Clorhexidina; *Vaccinium*; *Punica Granatum*; Caries dentales; Enfermedad periodontal.

#### **4. ABSTRACT**

**Introduction:** Fruits like pomegranate and cranberry contain polyphenols that possess antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties. These chemical compounds show promising potential in the prevention of oral diseases. The need to find viable alternatives to chlorhexidine and fluoride is becoming increasingly relevant due to the adverse effects associated with their use, as well as the demand for options from patients who suffer from chemophobia.

**Aim:** Compare fruit-based products rich in polyphenols with chlorhexidine across various variables such as bleeding index, Loe and Silness index, periodontal pocket depth, plaque index, and oral cavity pH.

**Material and Methods:** This systematic review was conducted following the PRISMA guidelines and using the PICO question strategy. An electronic search was conducted in the Medline Complete, Scopus, and Web of Science databases for polyphenol-rich fruits and dental reference treatments until January 2023.

**Results:** Out of 355 potentially eligible articles, 12 met the inclusion criteria. The selected studies were comparable in terms of their research objectives, methodology used, and evaluated variables, which allowed for comparative analyses between the use of cranberry, grape, and pomegranate in relation to chlorhexidine.

**Conclusions:** It was found that fruits rich in polyphenols were shown to be effective in reducing both the amount of *S. mutans* and the amount of plaque in the oral cavity. Additionally, the pH of the oral environment was positively affected in both types of treatment. Lastly, it was observed that both polyphenol-rich fruits and chlorhexidine had similar and positive effects on the clinical signs of oral diseases.

#### **5. KEYWORDS**

Polyphenols; Chlorhexidine; *Vaccinium*; *Punica Granatum*; Dental caries; Periodontal disease.

## **6. INTRODUCCIÓN**

Vivimos en un mundo poblado por bacterias. Nuestro cuerpo está expuesto y colonizado por una gran cantidad de microorganismos (bacterias, arqueobacterias, virus, hongos...). En concreto el aparato digestivo (colon, intestino, esófago, boca, ...) va a contener una inmensa cantidad de bacterias, se considera que el número de células bacterianas que nos coloniza es 10 veces superior al número de células humanas que nos compone. La flora de la cavidad oral es un ecosistema complejo, por un lado, esencial para el mantenimiento de la salud, y, por otro lado, responsable de las dos patologías humanas más comunes: la caries y la gingivitis (1). Comenzamos esta revisión sistemática con un recuerdo biológico y una descripción de las enfermedades causadas por el biofilm dental.

### **6.1 Formación del biofilm dental y composición**

El carácter húmedo y cálido de la cavidad oral, hace que sea un medio propicio al crecimiento de los microorganismos. En la cavidad oral se han detectado más de 700 especies bacterianas (2). Estas bacterias se adhieren a los dientes y forman el biofilm dental. El biofilm dental es un conjunto simbiótico estructurado de bacterias incrustadas en una matriz polimérica de producción propia compuesta de polisacáridos, proteínas y ADN extracelular (3).

### **6.2 Enfermedades causadas por el biofilm dental**

#### **6.2.1 Caries dentales**

La caries dental es una enfermedad muy antigua, a veces definida como una de las enfermedades más antiguas en humanos. En la actualidad, la caries se define como una enfermedad crónica que provoca la destrucción localizada y progresiva de los tejidos dentales mineralizados por un proceso de desmineralización provocado por los ácidos resultantes de la fermentación de los carbohidratos de la dieta por los microorganismos de la placa dental (1,4,5).

La caries dental es una enfermedad multifactorial: la dieta, las bacterias del biofilm dental y las características del huésped son los tres factores principales que provocan la aparición de lesiones cariosas. Existe también otros factores de riesgos secundarios como la saliva, la capacidad de defensa inmunitarias, el

tiempo, la exposición al flúor, el nivel socioeconómico, el nivel educativo e intelectual, y el comportamiento del huésped (1,4,6).

Las bacterias del biofilm dental producen ácidos orgánicos utilizando carbohidratos fermentables (el pH del biofilm siendo entonces muy bajo), estos ácidos desmineralizan los tejidos duros de los dientes y forman porosidades microscópicas (que se pueden ver como manchas blancas en la superficie de los dientes). A medida que las porosidades se multiplican y aumentan de tamaño, la superficie del diente se ablanda y se forma una porosidad macroscópica. Pero no todas las bacterias del biofilm son iguales en este mecanismo. Algunas bacterias son más agresivas que otras, o algunas no se encuentran en la misma cantidad. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*) y *Lactobacilli fermentum* son las tres bacterias más comunes y agresivas en la formación de caries (siendo *S. mutans* la bacteria más responsable de la desmineralización de la superficie dental) (1,4,7).

#### 6.2.2 Enfermedad periodontal

Otra enfermedad muy común causada por el biofilm es la periodontitis. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a la acumulación de biofilm dental y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes (ligamento periodontal y hueso alveolar) (1,8).

Al igual que con la caries, la periodontitis es de naturaleza multifactorial. Esta enfermedad resulta de respuestas inflamatorias e inmunes a la presencia de bacterias en los tejidos periodontales. Los factores de riesgo ambientales y sistémicos (el tabaco, diabetes, etc.) son en gran parte responsables de la enfermedad (1,8).

A fines de la década de 1990, Socransky y cols. intentaron determinar qué bacterias en la biopelícula subgingival estaban asociadas con lesiones periodontales. Los autores han clasificado así a las bacterias en agrupaciones de colores a las que denominan "complejos bacterianos". Los complejos bacterianos se han identificados por un sistema de color, clasificado en función del papel de la bacteria en el desarrollo de la enfermedad. El complejo rojo consta de tres bacterias: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Bacteroides forsythus*. Y el complejo naranja: *Campylobacter gracilis*,



*Campylobacter rectus*, *Streptococcus constellatus*, *Campylobacter showae*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum vincentii*, *Fusobacterium nucleatum nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum polymorphum*, *Fusobacterium periodonticum* y *Eubacterium*. Los autores llegaron a la conclusión de que, si se identifica una bacteria de un complejo, existe una alta probabilidad de que las otras bacterias del mismo complejo estén presentes. Además, unos complejos están asociados a otros, por ejemplo, el complejo rojo suele estar relacionado con la presencia del complejo naranja. Los investigadores también dedujeron que las bacterias de los complejos rojo y naranja a menudo estaban presentes en bolsas profundas y cuando hay sangrado al sondaje (9,10).

### **6.3 Recursos actuales de eliminación/inactivación del biofilm dental**

El método principal y universalmente aceptado para prevenir estas enfermedades es la eliminación sistemática del biofilm dental y de las bacterias que lo componen. La eliminación se puede hacer de manera mecánica de la placa mediante el cepillado en casa. Se recomienda cepillarse los dientes dos a tres veces al día con un cepillo de dientes y pasta dental. Además, se recomienda el uso de hilo dental o cepillos interdetales para eliminar las bacterias y la placa difícil de acceso. Hoy en día, la prevención de enfermedades bucodentales en relación con el biofilm dental se realiza con el uso de clorhexidina y de flúor (11).

#### **6.3.1 Clorhexidina**

La clorhexidina es un antiséptico que pertenece a una clase de medicamentos llamados biguanidas que se utiliza para desinfectar la piel y las mucosas. Se utiliza a menudo en hospitales y clínicas para desinfectar, y también se utiliza en productos de cuidado bucal para los tratamientos de las enfermedades periodontales y para la prevención de la caries dental. Está disponible en varias formas, como soluciones, geles, enjuagues bucales y jabones. La clorhexidina actúa alterando la membrana celular de las bacterias, lo que lleva a su muerte (12,13). Es activa contra una amplia gama de microorganismos y es estable en el tiempo (14).

Existen varios efectos secundarios potenciales relacionados con el uso de la clorhexidina en odontología:

- Irritación de la piel y las mucosas: la clorhexidina puede causar irritación de la piel y las mucosas cuando se usa a concentraciones altas o con frecuencia. Esta irritación puede manifestarse como enrojecimiento, picazón o sensación de quemazón en la piel o las mucosas (12,13,15).
- Cambio de color de los dientes: la clorhexidina puede dar un color gris o marrón a los dientes y la lengua cuando se usa a concentraciones altas o durante un período prolongado. Este efecto es temporal y generalmente desaparece cuando se deja de usar la clorhexidina (13–16).
- Sabor metálico: algunos pacientes pueden sentir un sabor metálico en la boca después de usar productos que contienen clorhexidina. Este sabor es generalmente temporal y desaparece cuando se deja de usar la clorhexidina (13–15).
- Alteración de la flora bucal: el uso a largo plazo de la clorhexidina puede alterar la flora bucal normal y favorecer el crecimiento de bacterias resistentes. Esto puede conducir a problemas de salud bucal a largo plazo (13,15).

### 6.3.2 Flúor

El flúor es un elemento químico que tiene propiedades beneficiosas para la salud dental. Actúa fortaleciendo el esmalte de los dientes y ayudando a prevenir la caries dental. Cuando el flúor entra en contacto con el tejido dental, se adhiere al esmalte y forma una capa protectora que evita que las bacterias se adhieran y produzcan ácidos. El flúor se administra con el uso de pasta dental fluorado. Pero también se puede administrar de manera tópica, en forma de tratamientos profesionales (el flúor se aplica directamente en los dientes en forma de gel o barniz) o de manera sistémica, el flúor se ingiere en forma de suplemento alimenticio o estando presente en el agua potable. El flúor generalmente se considera seguro y beneficioso para la salud dental cuando se usa adecuadamente (17).

El efecto secundario más importante (aunque raro) es la fluorosis dental, un trastorno del esmalte dental causado por una ingesta excesiva de flúor durante el período de formación del esmalte. Se manifiesta con manchas o rayas en los dientes y puede alterar la forma/estética de los dientes (18).

#### 6.4 Polifenoles

Los polifenoles son cada vez más objeto de investigación con respecto a los métodos de prevención contra enfermedades inducidas por patógenos. Son un grupo de compuestos químicos que se encuentran en muchos alimentos de origen vegetal. Son conocidos por sus potenciales beneficios para la salud, especialmente como antioxidantes, antiinflamatorios, entre otros (19). Tienen una estructura química característica que incluye una cadena de aromática con uno o más grupos hidroxilo. Hay varias clases de polifenoles, pueden clasificarse como compuestos flavonoides (antocianos, flavanoles, flavonas, flavonoles e isoflavonas) y compuestos no flavonoides (ácidos fenólicos, lignanos, estilbenos) (20). La clasificación se puede ver en la Figura 1. Los polifenoles se encuentran en muchos alimentos: en frutos (bayas, granada, café, etc.), verduras (espinacas, brócoli, etc.), hierbas (té verde, etc.) (21).

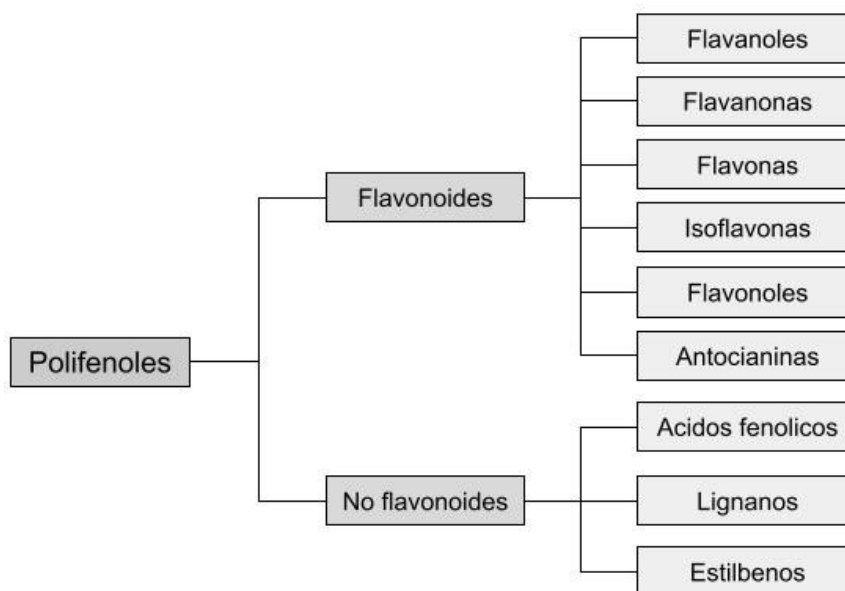


Figura 1. Clasificación de los polifenoles (20,21).

No todos los frutos contienen una cantidad elevada de polifenoles. Como frutos ricos en polifenoles podemos citar: el arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) (22,23), la uva (*Vitis vinifera*) (24), la granada (*Punica granatum*) (25). La Tabla 1 proporciona información detallada adicional. Es importante señalar que ciertos alimentos pueden perder su contenido en polifenoles después de ser cocinados, como la cebolla o el tomate (15).

**Tabla 1:** Fuentes de polifenoles en los frutos (20,24–26).

Subclase de polifenol	Ejemplo de molécula	Ejemplo de fruto asociado	
		Nombre científico	Nombre castellano
<b>Flavanoles</b>	Catequina	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Arándano rojo ( <i>cranberry</i> )
<b>Flavanonas</b>	Eriodictiol	<i>Solanum lycopersicum</i>	Tomate
<b>Flavonas</b>	Apigenina	<i>Olea europaea</i>	Aceituna
<b>Isoflavonas</b>	Procianidinas	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Arándano rojo ( <i>cranberry</i> )
<b>Flavonoles</b>	Quercetina	<i>Vaccinium cyanococcus</i>	Arándano azul
<b>Antocianinas</b>	Cianidina	<i>Punica granatum</i>	Granada
<b>Ácidos fenolicos</b>	Acido benzoico	<i>Punica granatum</i>	Granada
<b>Lignanos</b>	Secoisolariciresinol	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	Arándano rojo encarnado ( <i>lingonberry</i> )
<b>Estilbenos</b>	Resveratrol	<i>Vitis vinifera</i>	Uva

Se ha demostrado que ciertos polifenoles pueden inhibir el crecimiento de patógenos como *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* afectando la viabilidad de las bacterias mediante interferencias en la adhesión bacteriana y la inhibición de enzimas de crecimiento cruciales. Además, estas moléculas pueden inhibir enzimas claves de la replicación viral del virus de la hepatitis C (21,27–29).

Varios trabajos refieren que este grupo de moléculas tiene efecto para la inhibición del biofilm dental (28,30–32). Además de los efectos antimicrobianos de los polifenoles, estas moléculas tienen una función beneficiosa para el sistema cardiovascular, el sistema neurológico, tienen también un efecto antidiabetes y anticáncer (21,33).

En cuanto a los efectos secundarios de los polifenoles sobre la salud, no existe un efecto significativo específico de la gran familia de polifenoles. Los efectos secundarios informados son específicos de ciertas moléculas. Podemos citar, por ejemplo, interacciones medicamentosas que afectan la biodisponibilidad de las benzodiazepinas en interacción con la naringenina (presente en el jugo de uva). Grandes cantidades de estas moléculas también

pueden tener riesgo de agotamiento del hierro, de inhibición de enzimas digestivas, entre otros. Sin embargo, el riesgo de llegar a estos niveles de polifenoles es muy bajo (34,35).

#### 6.4.1 Propiedades de los polifenoles: Antioxidantes

Los polifenoles tienen un potente poder antioxidante gracias a su estructura química que contiene grupos fenólicos capaces de donar electrones. Pueden neutralizar los radicales libres al donar un electrón a una molécula inestable, lo que estabiliza el radical libre y evita su reactividad con las moléculas circundantes (15).

#### 6.4.2 Propiedades de los polifenoles: Antimicrobianos

La literatura demuestra que los polifenoles pueden interactuar con las membranas intracelulares al penetrar a través de las paredes celulares bacterianas (15,36). La membrana se ve privada de iones metálicos lo que causa la inhibición de los sistemas de transferencia de electrones, que tiene el efecto de detener el crecimiento de las bacterias y la integridad de la membrana bacteriana (36).

#### 6.4.3 Propiedades de los polifenoles: Antiadherencia de la superficie del esmalte e inhibición de proteínas salivales

Los polifenoles pueden interactuar con moléculas de la película adquirida del biofilm oral, más particularmente con moléculas ricas en prolina o histidina. Este fuerte enlace polifenol-proteína reduce la biodisponibilidad de estas proteínas para la adhesión bacteriana (15,37).

Además, los polifenoles tienen la capacidad de inhibir la actividad de las glucosiltransferasas de *S. mutans* y la síntesis de glucanos (15,37,38). Algunos polifenoles son capaces de inhibir la alfa-amilasa (capaz de catalizar la hidrólisis del almidón en oligosacáridos proporcionando así una fuente de productos acidogénicos).

En suma, los polifenoles (además de tener actividad antibacteriana) permiten reducir significativamente la virulencia de los patógenos, y protegen al organismo frente a las enfermedades bucodentales inducidas por el biofilm (15,33,37,38).

## **7. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

### **7.1 Justificación**

Como mencionado anteriormente, algunos medios de prevención tienen efectos secundarios que pueden afectar a la salud de los pacientes en caso de uso diario (13,15). Por lo tanto, es interesante encontrar alternativas viables para superar estas situaciones.

Además, algunos pacientes pueden tener miedo a los productos químicos (esta fobia se llama quimofobia), ya sea justificada o no, es importante tener en cuenta la opinión de nuestros pacientes en los tratamientos que proponemos. De hecho, el miedo puede conducir estas personas a rechazar los tratamientos/productos, innovaciones beneficiosas y pueden ponerse en peligro al aceptar las complicaciones de las enfermedades (39).

La resistencia a patógenos es un tema que se está discutiendo cada vez más en estos días. Los mecanismos de resistencia son bien conocidos hoy en día, pero son complejos y dinámicos. Es importante avanzar siempre en el tema de los antimicrobianos en los casos en que determinados productos puedan resultar obsoletos (40).

Finalmente, las enfermedades mencionadas anteriormente son muy comunes y todo conocimiento sobre los medios de prevención para combatir estas enfermedades es útil. Es importante tener en cuenta que el número de revisiones sistemáticas sobre este tema ha sido nulo durante muchos años. Por lo tanto, una actualización de este tema es necesaria.

### **7.2 Hipótesis**

Los polifenoles son candidatos prometedores como alternativa para la prevención de enfermedad causada por el biofilm dental.

## **8. OBJETIVOS**

El objetivo general de esta revisión sistemática será:

1. Comparar los beneficios clínicos (profundidad de bolsas periodontales, índice de sangrado y estado de inflamación gingival) de los frutos ricos en polifenoles y de los tratamientos de referencias para la prevención de las enfermedades orales estudiadas.

Los objetivos específicos serán :

2. Comparar los beneficios ambientales en relación con la reducción de bacterias/placa antes y después las intervenciones.
3. Comparar los beneficios ambientales en relación con el pH del ambiente oral antes y después las intervenciones.

## **9. MATERIAL Y MÉTODO**

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la guía PRISMA (41) y siguiendo la estrategia de la pregunta PICO (Población, Intervención/Exposición, Comparación, Resultado). El anexo 1 representa la lista de verificación de la guía PRISMA 2020.

### **9.1 Identificación de la pregunta PICO**

Entre la población con enfermedad periodontal o caries, ¿los polifenoles de los frutos ofrecen mayores beneficios frente a los patógenos del biofilm dental que el uso de tratamientos de referencias?

- P (población): Pacientes con caries o enfermedad periodontal.
- I (intervención): Consumo de frutos o extractos ricos en polifenoles.
- C (comparación): Tratamientos de referencias (Clorhexidina y flúor).
- O (resultados): Beneficios clínicos y ambiental.
  - O1: Profundidad de bolsa periodontal.
  - O2: Índice de sangrado.
  - O3: Índice gingival de Loe y Silness.
  - O4: Índice de placa y recuento de patógenos.
  - O5: pH del biofilm/medio oral.

### **9.2 Criterios de elegibilidad**

Criterios de inclusión:

- Publicación hace menos de 10 años (desde 2012).
- Series de casos, estudios de caso-control, estudios clínicos controlados aleatorizados.
- Artículos que implica una comparación con flúor o clorhexidina.
- Artículos que implica una comparación con frutos ricos en polifenoles.
- Artículos que analizan las variables de interés.

Criterios de exclusión :

- Estudios que no aportan datos sobre las enfermedades orales estudiadas.
- Artículos de revisión, estudios no realizados en humano, estudios *in vitro*.
- Publicaciones con un numero insuficiente de pacientes (menos de 5).
- Casos clínicos, editoriales/artículos de opinión.



### 9.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Las bases de datos utilizadas como fuentes han sido aquellas enfocadas en el campo de la salud como Scopus, Web of Science y Medline complete. La estrategia de búsqueda electrónica se desarrolló combinando términos del Medical Subject Heading (MeSH). Se aplicaron los operadores booleanos "AND" y "OR" para combinar los términos y crear la estrategia de búsqueda.

En la primera parte de la ecuación de búsqueda se aplicaron los términos con relación con los frutos ricos en polifenoles y flavonoides. En la segunda parte se aplicaron los términos con relación con las enfermedades de interés (bacterias causantes y enfermedades). En una tercera parte se aplicaron los términos en relación con los tratamientos de referencias.

La búsqueda se llevó a cabo con las palabras claves/términos MeSH: "Flavonoids", "Polyphenol", "Vitis", "Vaccinium", "Rubus", "Ribes", "Lycium", "Malus", "Pomegranate", "Streptococcus mutans", "Porphyromonas gingivalis", "Tannerella forsythia", "Treponema denticola", "Prevotella intermedia", "Fusobacterium nucleatum", "Prevotella intermedia", "Prevotella nigrescens", "Aggregatibacter actinomycetemcomitans", "Periodontal disease", "Dental caries".

Según la base de datos:

- En Medline Complete la ecuación de búsqueda fue: (("Flavonoids"[MeSH Terms]) OR ("Polyphenol"[MeSH Terms]) AND ("Vitis"[MeSH Terms]) OR ("Vaccinium"[MeSH Terms]) OR ("Rubus"[MeSH Terms]) OR ("Ribes"[MeSH Terms]) OR ("Lycium"[MeSH Terms]) OR ("Malus"[MeSH Terms]) OR ("Pomegranate"[MeSH Terms])) AND (("Streptococcus mutans"[MeSH Terms]) OR ("Porphyromonas gingivalis"[MeSH Terms]) OR ("Tannerella forsythia"[MeSH Terms]) OR ("Treponema denticola"[MeSH Terms]) OR ("Prevotella intermedia"[MeSH Terms]) OR ("Fusobacterium nucleatum"[MeSH Terms]) OR ("Prevotella intermedia"[MeSH Terms]) OR ("Prevotella nigrescens"[MeSH Terms]) OR ("Aggregatibacter actinomycetemcomitans"[MeSH Terms]) OR (Periodontal disease[MeSH Terms]) OR (Dental caries[MeSH Terms])).

- En Scopus la ecuación de búsqueda fue: TITLE-ABS-KEY(("Flavonoids") OR ("Polyphenols") OR ("Vitis") OR ("Vaccinium") OR ("Rubus") OR ("Ribes") OR ("Lycium") OR ("Malus") OR ("Pomegranate")) AND (("Streptococcus mutans") OR ("Porphyromonas gingivalis") OR ("Tannerella forsythia") OR ("Treponema denticola") OR ("Prevotella intermedia") OR ("Fusobacterium nucleatum") OR ("Prevotella intermedia") OR ("Prevotella nigrescens") OR ("Aggregatibacter actinomycetemcomitans") OR ("Gingivitis") OR ("Periodontitis") OR ("Dental caries")) AND (("Fluorides") OR ("Toothpastes") OR ("Chlorhexidine") OR ("Mouthwashes"))) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR,2023) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2022) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2021) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2020) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2019) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2018) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2017) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2016) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2015) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2014) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2013) OR LIMIT-TO(PUBYEAR,2012)).
- En Web Of Science la ecuación de búsqueda fue: (((TS=(((("Flavonoids") OR ("Polyphenols") OR ("Vitis") OR ("Vaccinium") OR ("Rubus") OR ("Ribes") OR ("Lycium") OR ("Malus") OR ("Pomegranate"))))) AND TS= (("Streptococcus mutans") OR ("Porphyromonas gingivalis") OR ("Tannerella forsythia") OR ("Treponema denticola") OR ("Prevotella intermedia") OR ("Fusobacterium nucleatum") OR ("Prevotella intermedia") OR ("Prevotella nigrescens") OR ("Aggregatibacter actinomycetemcomitans") OR ("Gingivitis") OR ("Periodontitis") OR ("Dental caries"))))) AND TS=( ("Fluorides") OR ("Toothpastes") OR ("Chlorhexidine") OR ("Mouthwashes")))) and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2012 or 2013 or 2014 (Publication Years)

Las referencias bibliográficas se realizaron siguiendo el estilo Vancouver.

#### **9.4 Proceso de selección de los estudios**

Se llevó a cabo un proceso de selección en cuatro etapas. En un primer momento se eliminaron los estudios duplicados de las diferentes bases de datos. En la segunda etapa se filtraron los artículos por título, en la tercera etapa se filtraron por los resúmenes y en la cuarta se filtraron por el texto completo.

#### **9.5 Extracción de datos**

En cada estudio, se analiza y se recoge en tablas las siguientes informaciones:

- Autor y Año de publicación.
- Tipo y diseño del estudio.
- Número y edad de la población estudiada.
- Fruto estudiado: se recogió el nombre exacto del fruto estudiado.
- Nombre del polifenol estudiado y nombre de la molécula del grupo control.
- Enfermedad oral estudiada: Caries, gingivitis y periodontitis.
- Variable principal: Beneficio clínico de la intervención. Esta variable puede tener varias formas según la enfermedad. En caso de enfermedad periodontal hablaremos de los índices que influyen sobre el pronóstico de la enfermedad.
  - **Profundidad de las bolsas periodontal:** se trata de una variable cuantificable. Es la medición de la distancia en milímetros entre el margen de la encía y el fondo de la bolsa periodontal. Una profundidad inferior o igual a 3 mm se considera como sano, una profundidad superior se considera como una pérdida de soporte.
  - **Índice de sangrado al sondaje:** se trata de una variable de calidad, representa el porcentaje de dientes con presencia de gingivorragia al sondar el surco gingival. La ausencia de sangrado se considera como un indicador de estabilidad periodontal. Un índice de sangrado de encías de 0 significa que no hay sangrado, mientras que un índice de 1, 2 o 3 corresponde a un sangrado más importante.

- **Índice gingival de Loe y Silness:** evaluación del estado inflamatorio de las encías en función de la presencia de placa y su tendencia a provocar sangrado. Este método utiliza una escala de puntuación del 0 al 3 para evaluar el estado de salud de las encías. Un índice gingival de 0 indica ausencia de inflamación, mientras que un índice de 1 indica una inflamación leve (ligero cambio de color y ligero edema, pero no hay sangrado al sondaje), de 2 indica una inflamación moderada (enrojecimiento, edema y aspecto brillante, sangrado al sondaje), de 3 indica una inflamación grave (enrojecimiento y edema marcados, ulceración con tendencia a sangrado espontáneo indica una inflamación grave, con encías de color rojo oscuro, hinchadas y propensas a sangrar al tocarlas).
- Variables secundarias:
  - **Recuento de patógenos:** los autores colectan muestras de biofilm y cuentan el número de patógenos presentes, se trata de una variable cuantificable. Este variable mide el número de patógenos colectados en el huésped.
  - **Índice de placa:** cantidad de placa presente en la superficie de los dientes, aunque se nota con números se trata de una variable de calidad. Un índice de placa de 0 implica que no existe placa visible. Un índice de 1 corresponde a la presencia de placa visible en la sonda de exploración. Un valor superior corresponde a una acumulación de placa visible con visión directa. Este variable indica en forma de número la cantidad de placa existente durante una exploración intraoral realizada por un profesional.
  - **Índice pH de la placa bacteriana/medio oral:** esta variable nos permitirá valorar la actividad protolítica a nivel de la placa bacteriana. Una placa bacteriana con un pH de 6,5 a 7,0 se considera como sano, un valor inferior implica una actividad cariogénica.

Los resultados obtenidos en cada estudio se sintetizaron en forma de tabla.

## **9.6 Valoración de la calidad**

Para evaluar la validez de los estudios se siguieron los criterios de calidad establecidos por la guía Cochrane 5.1.0. Una serie de preguntas serán respondidas con "Sí", "Poco probable", "No" o "Sin información". Las preguntas están redactadas de tal manera que una respuesta de "Sí" puede indicar un riesgo de sesgo bajo o alto, según la forma más natural de hacer la pregunta. Una vez respondidas las preguntas, el siguiente paso es llegar a un juicio de riesgo de sesgo: bajo riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo (42).

## 10. RESULTADOS

### 10.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 355 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline complete (n=45), SCOPUS (n=193) y la Web of Science (n=117). De estas publicaciones, 257 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Figura 2). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 2.

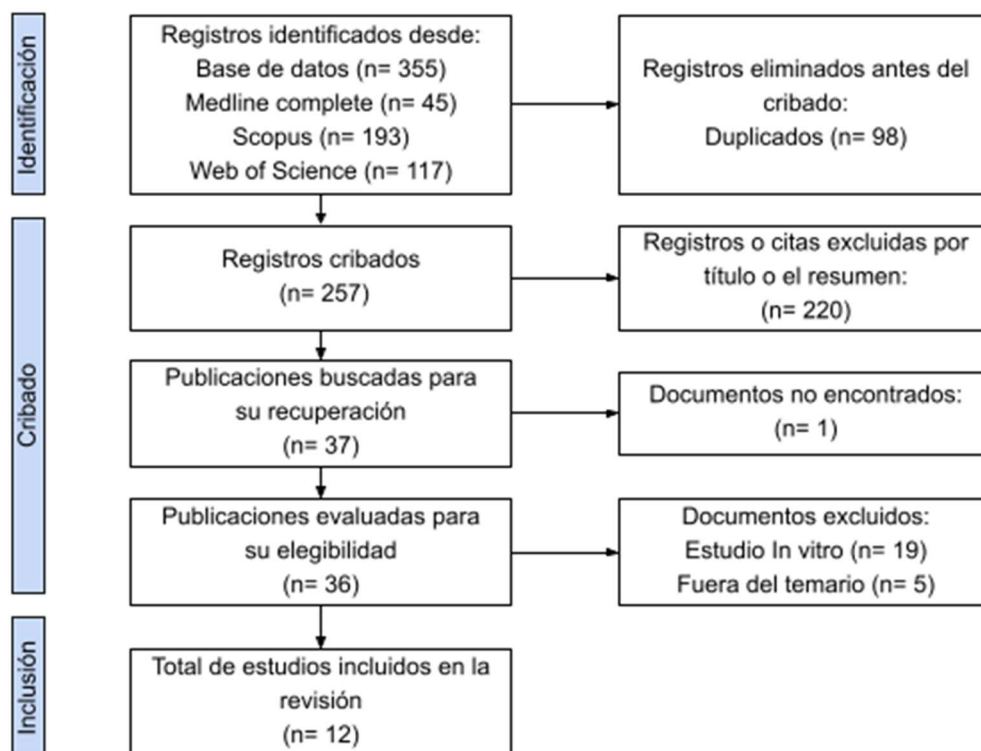


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda de los estudios.

**Tabla 2:** Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>	<b>Referencia</b>
Hrynash y cols. 2014	Int J Dent.	Estudio <i>in vitro</i>	(43)
Rajeshwari y cols. 2017	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.	Estudio <i>in vitro</i>	(44)
Kranz y cols. 2020	Antibiotics.	Estudio <i>in vitro</i>	(45)
Sisodiya y cols. 2021	J Oral Maxillofac Pathol.	Estudio <i>in vitro</i>	(46)
Chen y cols. 2022	Int J Mol Sc.	Estudio <i>in vitro</i>	(47)
Sanghavi y cols. 2022	J Complement Integr Med	Estudio <i>in vitro</i>	(48)
Sánchez y cols. 2020	Foods.	Estudio <i>in vitro</i>	(49)
Xu y cols. 2018	Biomed Res Int.	Estudio <i>in vitro</i>	(50)
Ben Lagha y cols. 2018	BMC Complement Altern Med.	Estudio <i>in vitro</i>	(51)
Lall y cols. 2017	Nat Prod Res.	Estudio <i>in vitro</i>	(52)
Vieira y cols. 2014	J Ethnopharmacol.	Estudio <i>in vitro</i>	(53)
Hussain y cols. 2019	Drug Invention Today.	Estudio <i>in vitro</i>	(54)
Kokilakanit y cols. 2020	Lett Appl Microbiol.	Estudio <i>in vitro</i>	(55)
Geraldina K y cols. 2021	AIP Conf Proc.	Estudio <i>in vitro</i>	(56)
Chrubasik y cols. 2021	Nutrients.	Estudio <i>in vitro</i>	(57)
Rao y cols. 2023	Mater Today Proc.	Estudio <i>in vitro</i>	(58)
Fernandes y cols. 2022	Antibiotics.	Estudio <i>in vitro</i>	(59)
Pushpalatha y cols. 2020	AIP Conf Proc.	Estudio <i>in vitro</i>	(60)
Yumas y cols. 2022	E3S Web Conf.	Estudio <i>in vitro</i>	(61)
Sedigh y cols. 2017	J Evid Based Complementary Altern Med.	Producto: hierbas y flores	(62)
Malaiappan y cols. 2020	Biomed Pharmacol J.	Producto: té verde	(63)
Gupta y cols. 2015	J Indian Soc Pedod Prev Dent..	Sin comparación con tratamiento de referencia	(64)
Pärnänen y cols. 2019	Microorganisms.	Sin comparación con tratamiento de referencia	(65)
Pärnänen y cols. 2023	Eur J Dent.	Sin comparación con tratamiento de referencia	(66)

## **10.2 Análisis de las características de los estudios revisados**

De los 12 estudios incluidos en esta revisión sistemática, solo uno trata de una comparación con el flúor como medio de prevención frente a las caries, todos los otros estudios trataron de una comparación con la clorhexidina (de concentración variable desde 0.12% hasta 1%). Todas las publicaciones están estudios aleatorizados, 2 estudios se centraron en el análisis de la *cranberry*, 1 de la uva y 10 de la granada. En la Tabla 3 se presenta las características de los 12 estudios incluidos.

Los estudios tienen protocolos muy similares a la diferencia de la forma intervención/posología, de la duración del estudio y de las variables recopiladas. El protocolo empieza siempre por la concepción del producto a testar. Una primera evaluación de los variables ha sido realizada antes de cualquier intervención. Los productos están distribuidos a los participantes con una posología estricta. Otra medición ha sido realizada después de la intervención, a un tiempo distinto según la publicación. Todos los artículos estudian el efecto de enjuagues para la prevención de enfermedades orales, al salvo de 3 publicaciones: Abullais y cols. (67) trata de una irrigación directa del producto en las bolsas periodontales, Philip y cols. (68) han utilizado flúor y caseína fosfopeptídica-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) en forma de pasta dental para la intervención y Prakash y cols. han utilizado clorhexidina en forma gel para la intervención (69). El CPP-ACP es un complejo proteico que contiene fosfatos de calcio y se utiliza como agente remineralizante en el tratamiento de la caries dental. La Tabla 4 presenta las similitudes y diferencias de cada protocolo.



**Tabla 3:** Artículos incluidos y sus características de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Número de participantes	Edad	Referencia
Umar y cols. 2016	The effect of pomegranate mouthrinse on <i>Streptococcus mutans</i> count and salivary pH: An <i>in vivo</i> study.	50	15 - 25	(70)
Abullais y cols. 2015	Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial.	30	Sin información	(67)
Jacob y cols. 2021	The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial.	60	19 - 59	(71)
Mishra y cols. 2019	Comparison of <i>Punica granatum</i> , Terminalia chebula, and <i>Vitis vinifera</i> Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary <i>Streptococcus mutans</i> Levels in Children.	80	8 - 15	(72)
Philip y cols. 2020	Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and cranberry on Dental Plaque.	90	Sin información	(68)
Khairnar y cols. 2015	Comparative assessment of cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial.	50	18 - 20	(73)
Nóbrega y cols. 2015	A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of <i>Punica granatum</i> Linn Mouthwash.	35	9 - 12	(74)
Kadam y cols. 2019	Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An <i>in vivo</i> study.	30	6 - 8	(75)
Marya y cols. 2022	Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial.	50	21 - 22	(76)
Prakash y cols. 2017	Effect of <i>Punica granatum</i> Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 beta, Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial.	76	22 - 25	(69)
Srilekha y cols. 2018	Comparing the antimicrobial effectiveness of <i>Punica granatum</i> and chlorhexidine-containing mouthwash: A single-blind randomized clinical trial.	20	Superior a 18	(77)
Pinni y cols. 2018	Antimicrobial activity of pomegranate ( <i>Punica Granatum</i> ) pericarp extract against <i>Streptococcus mutans</i> - A source for natural mouth rinse: An <i>in-vitro</i> and <i>in-vivo</i> study.	30	6 - 12	(78)

**Tabla 4:** Artículos incluidos y sus diferencias en los protocolos.

	<b>Molécula control</b>	<b>Forma del producto</b>	<b>Producto estudiado (Contenido y dilución)</b>	<b>Concentración</b>	<b>Momento de medición</b>	<b>Intervención</b>	<b>Referencia</b>
Umar y cols. 2016	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	300 mg/mL	- Antes de intervención - 10 y 60 minutos	- Enjuague con 5 mL el mismo día del estudio durante 2 minutos	(70)
Abullais y cols. 2015	Clorhexidina 0.2%	Irrigación de bolsa periodontal	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	3000 mg/dosis	- Antes de intervención - 15, 30, 60 y 90 días	- Irrigación subgingival dos veces al día después de cepillado dental	(67)
Jacob y cols. 2021	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Hidroalcohólica	444 mg/mL	- Antes de intervención - 14 y 28 días	- Enjuague con 10 mL una vez al día durante 30 segundos	(71)
Mishra y cols. 2019	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido 1: Extracto de semilla de uva Contenido 2: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 16 y 31 días	- Día 0 a día 15: Enjuague cada día durante 15 días - Día 15 a día 31: No enjuague durante 15 días y solo cepillado dos veces al día	(72)
Philip y cols. 2020	Fluor (1.100 ppm)	Pasta dental con CPP-ACP	Contenido: Extractos de <i>cranberry</i>	Sin información	- Antes de intervención - 31 días	- Cepillado dos veces al día	(68)
Khairnar y cols. 2015	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Extractos de <i>cranberry</i> Dilución: Agua destilada	6 mg/mL	- Antes de intervención - 14 días	- Enjuague con 10 mL cada día dos veces al día durante 30 segundos	(73)
Nóbrega y cols. 2015	Clorhexidina 0.12%	Enjuague	Contenido: Solución hidroalcohólica de granada Dilución: Hidroalcohólica	Sin información	- Antes de intervención - 7 y 14 días	- Enjuague con 10 mL cada día dos veces al día durante 1 minuto	(74)
Kadam y cols. 2019	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 10, 30 y 60 minutos	- Enjuague con 10 mL el mismo día del estudio durante 2 minutos	(75)
Marya y cols. 2022	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	0.05%	- Antes de intervención - 7, 14 y 21 días	- Enjuague con 10 mL dos veces al día durante 30 segundos	(76)
Prakash y cols. 2017	Gel de clorhexidina 1%	Gel	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	10%	- Antes de intervención - 14, 30 y 60 días	- Masajea 1g de gel en la encía uniformemente dos veces al día durante 3 minutos	(69)
Srilekha y cols. 2018	Clorhexidina 0.12%	Enjuague	Contenido: Extracto de granada Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 7 días	- Enjuague con 15 mL dos veces al día durante 30 segundos	(77)
Pinni y cols. 2018	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Piel de granada seco y machacado Dilución: Agua destilada	50 mg/mL	- Antes y después de intervención	- Enjuague con 10 mL el día del estudio durante 1 minuto	(78)

Las variables medidas en los artículos fueron diferentes entre cada publicación. La tabla 5 resume estas diferencias.

**Tabla 5:** Publicaciones incluidas y sus diferentes variables estudiadas.

Variables Publicaciones	Profundidad de sondaje	Índice de sandgrado	Índice gingival de Loe y Silness	Recuento de <i>S. mutans</i>	Índice de placa	pH de la saliva
Umar y cols. (70)	No	No	No	Si	No	Si
Abullais y cols. (67)	Si	Si	No	No	Si	No
Jacob y cols. (71)	No	No	No	Si	No	No
Mishra y cols. (72)	No	No	No	Si	Si	Si
Philip y cols. (68)	No	No	No	Si	No	No
Khairnar y cols. (73)	No	No	No	Si	No	No
Nóbrega y cols. (74)	No	Si	No	Si	Si	No
Kadam y cols. (75)	No	No	No	No	No	Si
Marya y cols. (76)	No	No	Si	No	Si	No
Prakash y cols. (69)	Si	Si	Si	No	Si	No
Srilekha y cols. (77)	No	No	No	Si	No	No
Pinni y cols. (78)	No	No	No	Si	No	No

### 10.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Todas las publicaciones incluida en la presente investigación son estudio aleatorizados y evaluable con la guía Cochrane 5.0. En la Tabla 6, podemos ver la calidad de cada artículo según la guía Cochrane 5.0. Ningún artículo tenía una valoración de sesgo muy desfavorable. La ocultación de la asignación (sesgo de selección) fue el ítem con más dudas.

**Tabla 6:** Estudio de calidad y evaluación de sesgo.

Tipo de sesgo Publicaciones	Generar secuencia aleatorizada	Ocultación de la asignación	Cegamiento evaluación de resultados	Seguimiento y exclusiones	Descripción selectiva	Otros sesgos
Umar y cols. (70)	Poco probable	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Abullais y cols. (67)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Jacob y cols. (71)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Mishra y cols. (72)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Philip y cols. (68)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Khairnar y cols. (73)	Si	Poco probable	Si	Poco probable	Si	Si
Nóbrega y cols. (74)	Si	Si	Poco probable	Si	Si	Si
Kadam y cols. (75)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Marya y cols. (76)	Si	Poco probable	Poco probable	Si	Si	Si
Prakash y cols. (69)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Srilekha y cols. (77)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pinni y cols. (78)	Si	Poco probable	Si	Poco probable	Si	Si

## 10.4 Síntesis de resultados

### 10.4.1 Índice de bolsas periodontales

El índice de bolsas periodontales (profundidad) fue analizado en dos de las publicaciones (67,69). Los resultados de los dos artículos analizados muestran que antes de la intervención había presencia de bolsas periodontales en los participantes de ambos estudios. Sin embargo, la efectividad del producto estudiado en reducir la profundidad de las bolsas periodontales varía en ambos artículos. En el estudio de Abullais y cols., el producto de prueba demostró una reducción significativa en la profundidad de sondaje a los 15 días, con una reducción gradual en 90 días (67). Por otro lado, el estudio de Prakash y cols. no encontró una diferencia significativa en la profundidad de sondaje en ambos grupos a lo largo del tiempo (69).

En cuanto a la comparación entre el producto estudiado y el control, en el estudio de Abullais y cols., no se observó una diferencia significativa entre el producto estudiado y el control en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales (67). Mientras que en el estudio de Prakash y cols., tampoco se observó una diferencia significativa entre el producto estudiado y el control en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales (69). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 1).

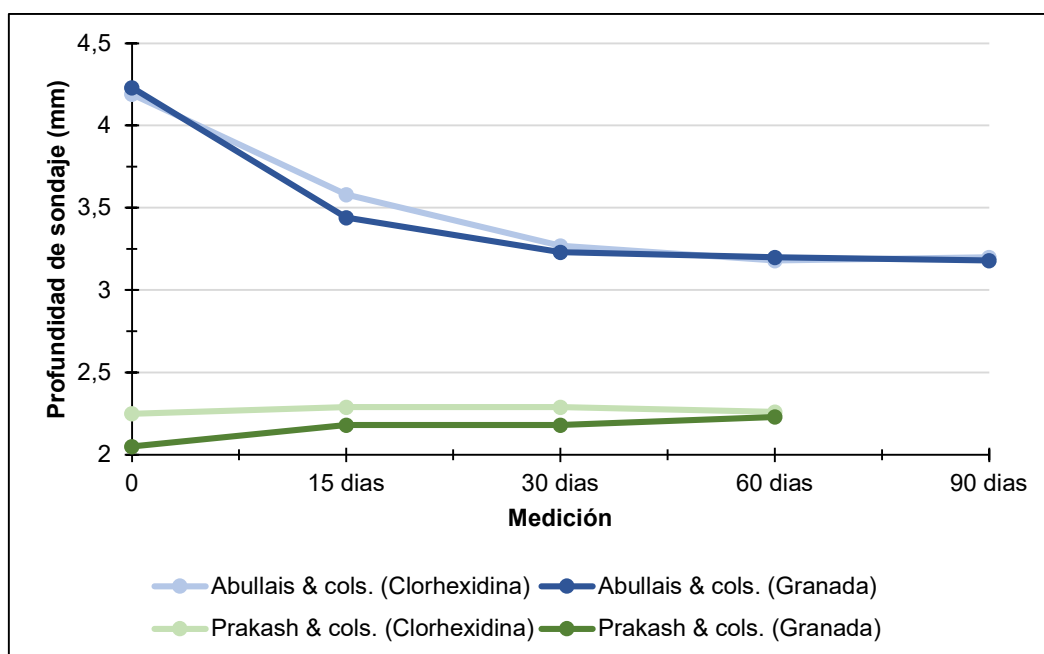
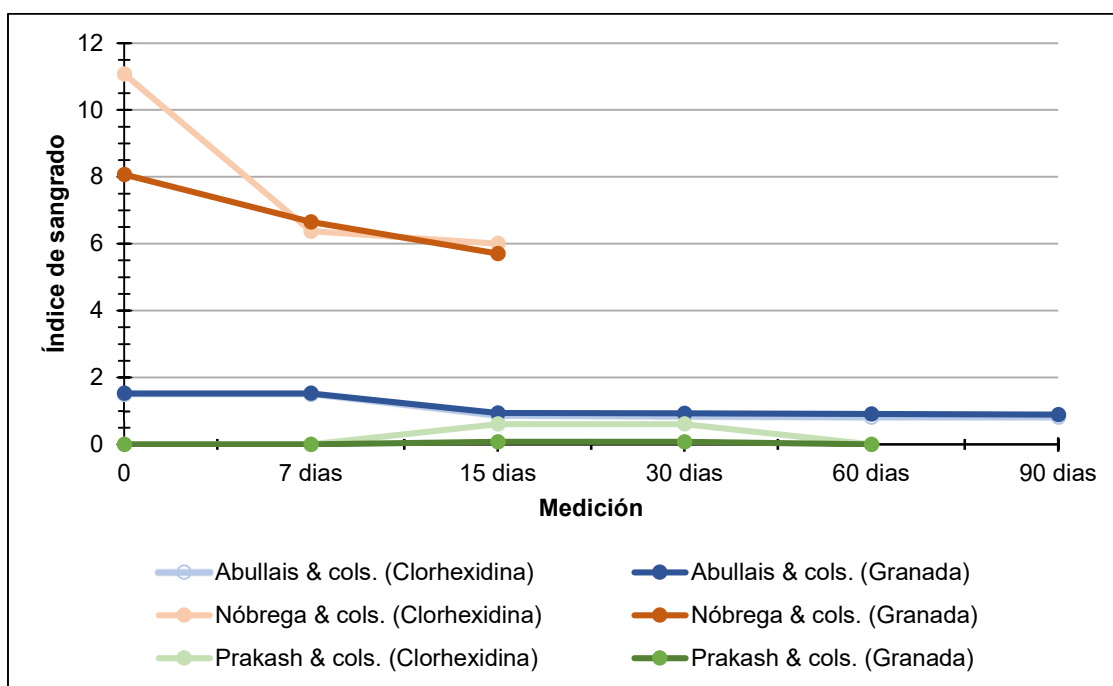


Gráfico 1: Resultados de los estudios incluyendo la profundidad de sondaje (elaboración propia).

#### 10.4.2 Índice de sangrado

El índice de sangrado fue analizado en tres de las publicaciones (67,69,74). En el estudio de Abullais y cols., se encontró que antes de la intervención había presencia de sangrado al sondaje y que el producto estudiado logró una reducción significativa del índice. Sin embargo, la diferencia entre el producto estudiado y el control (clorhexidina) no fue significativa a los 15 días, siendo la clorhexidina más efectiva a los 30, 45 y 60 días (67). En el estudio de Prakash y cols., no se encontró presencia de sangrado al sondaje al inicio del estudio, por lo que no se pudo evaluar la reducción de sangrado durante la intervención con el producto estudiado (69). Por último, en el estudio de Nóbrega y cols., se encontró presencia de sangrado al sondaje antes de la intervención, pero no se encontró una reducción significativa del índice en el grupo que recibió el producto estudiado, siendo la reducción significativa únicamente en el grupo con clorhexidina (74). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 2).

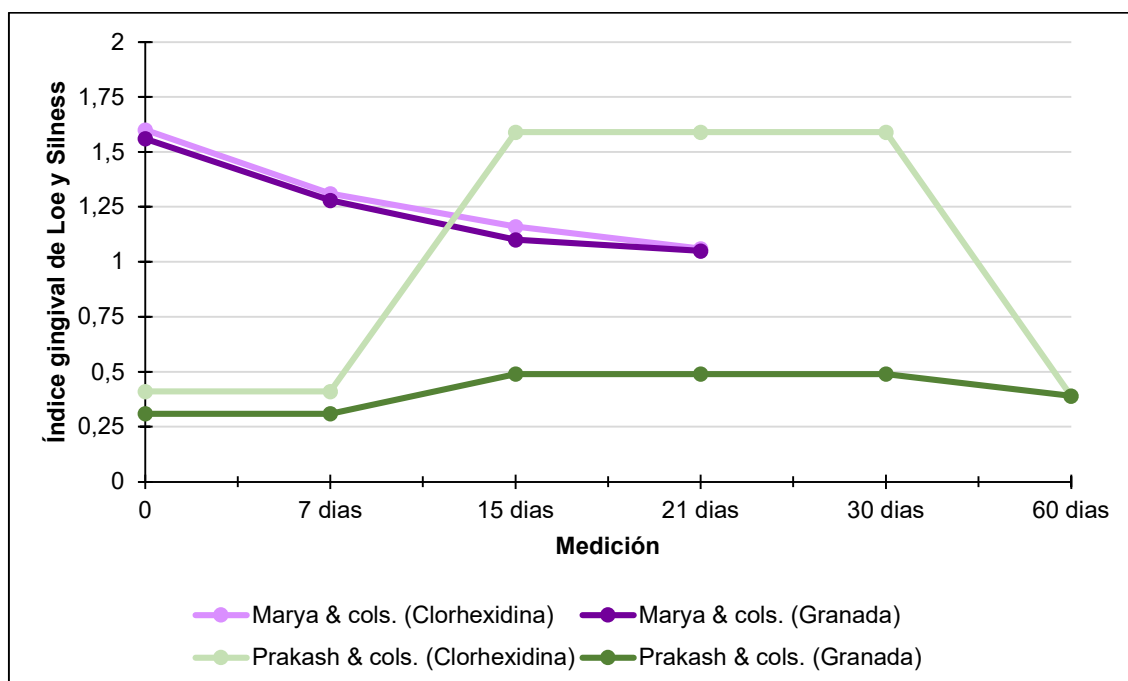


**Gráfico 2:** Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de sangrado (elaboración propia).

### 10.4.3 Índice gingival de Loe y Silness

El índice gingival de Loe y Silness fue analizado en dos de los artículos (69,76). En el estudio de Marya y cols., se observó que antes de la intervención el índice gingival era superior a 1. Sin embargo, después de la intervención con el producto estudiado, se produjo una disminución significativa del índice. Aunque la diferencia entre el producto con granada y el control (clorhexidina) no fue significativa después de una semana, durante las semanas 2 y 3 el producto con granada provocaba más reducción del índice gingival que el control (76).

En el artículo de Prakash y cols., se encontró que antes de la intervención, el índice gingival no superaba el valor de 1. No obstante, después de 14 días de uso del producto con granada, se produjo una disminución significativa del índice. La diferencia entre el grupo con granada y el grupo con clorhexidina fue significativa después de 14 días, siendo el producto con granada el que provocaba una mayor reducción del índice gingival. A los 60 días, los resultados de ambos productos no presentaron diferencias significativas (69). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de gingival Loe y Silness (elaboración propia).

#### 10.4.4 Recuento de patógenos

El número de *S. mutans* fue analizado en ocho de los estudios (68,70–74,77,78). Los estudios analizados mostraron una presencia previa de *S. mutans* en los participantes antes de la intervención. La intervención con los productos prueba resultó en una reducción significativa de la presencia de *S. mutans* en todos los estudios. En el estudio de Umar y cols., la reducción del número de patógenos fue similar en los dos grupos y no hubo diferencia significativa entre el producto estudiado y el control. Lo mismo ocurrió en el estudio de Khairnar y cols., Nóbrega y cols., Srilekha y cols. y Pinni y cols. (73,74,77,78).

Según el estudio de Jacob y cols. la clorhexidina demostró estar por delante en ese aspecto. El producto con granada ha podido reducir el número de *S. Mutans*, pero sin estar al nivel de la clorhexidina (71).

El estudio de Mishra y cols. mostró que tanto el producto con granada como el producto con extractos de uva fueron eficaces en la reducción del número de *S. mutans*. Sin embargo, la diferencia con la clorhexidina no fue significativa y el producto con granada mostró una mayor reducción del número de *S. mutans* (72).

El estudio de Philip y cols. fue el único que comparó un producto a base de *cranberry* con un control de flúor, y encontró que la reducción del número de *S. mutans* fue significativamente mayor con el producto estudiado que con el control de flúor (68).

#### 10.4.5 Índice de placa

El índice de placa fue analizado en cuatro de las publicaciones (67,69,74,76). Se observó que, en la mayoría de los estudios, el índice de placa fue superior a 1 antes de la intervención, lo que indica una alta acumulación de placa. Sin embargo, en el estudio de Nóbrega y cols., el índice de placa inicial fue bajo. Se encontró que la mayoría de los productos estudiados fueron efectivos en la reducción del índice de placa, con excepción del estudio de Nóbrega y cols., en el que el producto con granada no mostró eficacia (74).

La diferencia entre el producto estudiado y la clorhexidina no fue significativa, como en el caso de Abullais y cols., Marya y cols. y Prakash y cols. (67,69,76). Sin embargo, en el estudio de Mishra y cols., los autores indicaron que los productos con granada o uva produjeron mejores resultados que el grupo control, aunque la diferencia no fue significativa (72). Por otro lado, en el estudio de Nóbrega y cols., los autores señalaron que la clorhexidina produjo mejores resultados que el producto con granada (74). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 4).

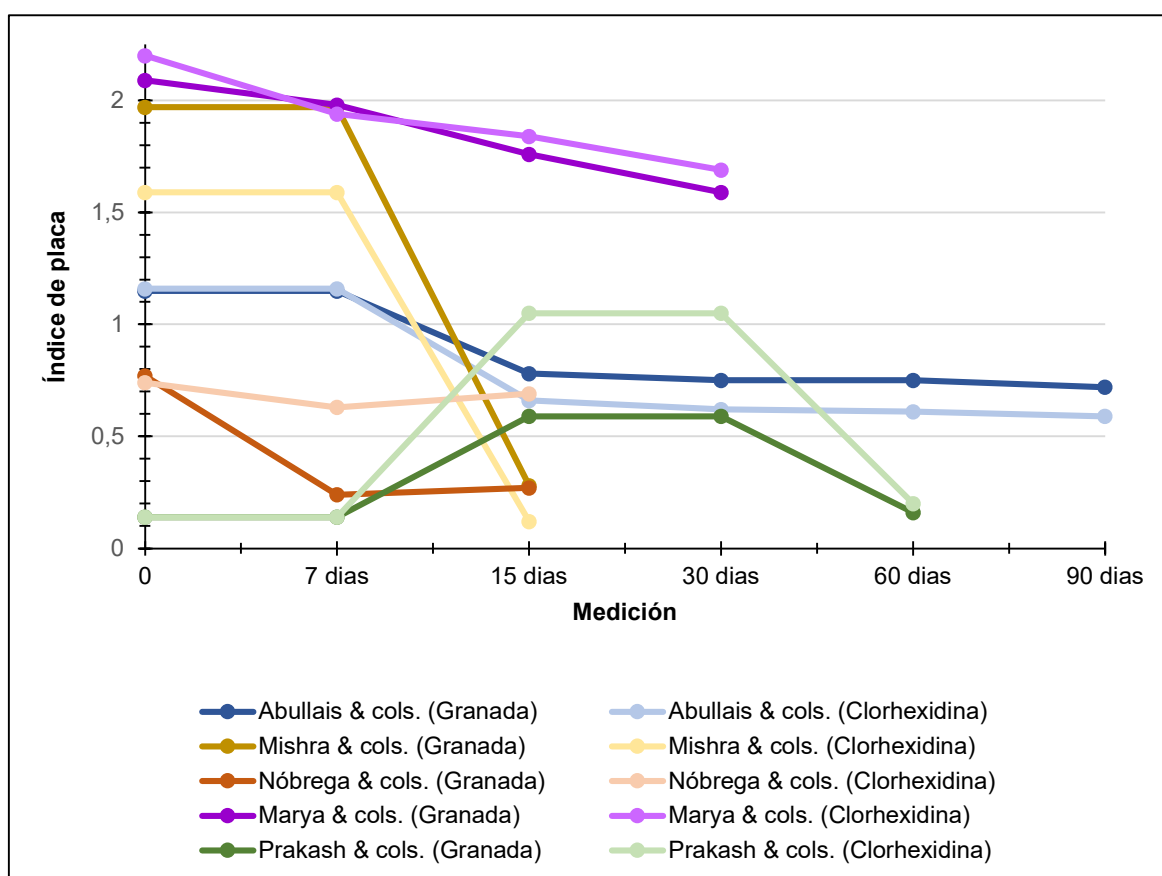


Gráfico 4: Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de placa (elaboración propia).



#### 10.4.6 pH del ambiente oral

El pH del ambiente oral o de la saliva fue analizado en tres de las publicaciones. Las publicaciones de Umar y cols. y Kadam y cols. analizan la evolución del pH en los minutos que siguen la intervención. A 10 minutos después el enjuague con clorhexidina o con granada el pH ambiental de la cavidad oral tiene un aumento significativo. Este aumento es gradual en los minutos que siguen. En este primer estudio, la diferencia entre 10 minutos y 60 minutos no fue significativa (70,75).

El artículo de Mishra y cols. analiza la evolución del pH y la capacidad tamponadora durante un período de 31 días. Los resultados muestran una disminución gradual del pH en todos los grupos con el tiempo, sin diferencias significativas entre los cuatro grupos. La granada logró mantener su capacidad de amortiguación con el tiempo, al igual que el grupo con uva. Los resultados también indican que el pH de la saliva se mantiene en el rango de 6,5-7,0 suficiente para mantener la integridad de la estructura dental (72).

### **11. DISCUSIÓN**

La presente revisión proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de la prevención de enfermedades orales mediante el uso de producto con extractos de frutos ricos en polifenoles en comparación con los productos de referencia (clorhexidina o flúor). El objetivo de esta revisión fue comparar los beneficios clínicos (profundidad de bolsas periodontales, índice de sangrado y estado de inflamación gingival) de los frutos ricos en polifenoles y de los tratamientos de referencias para la prevención de las enfermedades orales inducidas por bacterias; y de forma específica evaluar la reducción de bacterias/placa y el pH del ambiente oral.

### **11.1 Beneficios clínicos**

En cuanto a la profundidad de las bolsas periodontales, aunque en el estudio de Abullais no se observó una diferencia significativa entre el producto con granada y la clorhexidina en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales, es importante destacar que el producto a base de granada logró una reducción importante y gradual, lo que indica su potencial para mejorar la salud periodontal. Este resultado está en línea con las conclusiones de otros estudios (79,80).

Basándonos en los estudios analizados, se observa que la eficacia de la granada para reducir el índice de sangrado es variable. En algunos estudios se encontró una reducción significativa del índice con el uso de la granada, pero no se encontraron diferencias significativas en la eficacia en comparación con la clorhexidina. El estudio de Prakash y cols. (69) no permite concluir acerca de la eficacia del producto estudiado debido a la ausencia de sangrado al inicio del estudio. Aunque los resultados son heterogéneos, la reducción de este índice se ha observado en otras publicaciones (80–82).

Los resultados sugieren que la granada puede ser eficaz para reducir el índice gingival de Loe y Silness. Se observó que el producto con granada mostraba una mayor reducción del índice gingival en comparación con la clorhexidina en algunos momentos del tratamiento. Resultados similares fueron encontrados otras publicaciones (80,82–84).

### **11.2 Beneficios a nivel del ambiente oral**

Los estudios revisados indican que los productos con base de frutos son efectivos en la reducción de la presencia de *S. mutans*. La reducción de *S. mutans* con la ayuda de los tratamientos de prueba fue significativa en cada uno de los artículos. Sin embargo, la comparación intergrupala indica que esta reducción de los grupos de prueba no fue significativamente superior a la reducción de los grupos con tratamientos a base de clorhexidina, sino que fue casi similar.

El estudio de Philip y cols. mostró una mayor reducción de bacterias en comparación con el control de flúor. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar la eficacia comparativa. Además, en este estudio el producto con *cranberry* contiene CPP-ACP que esta conocido por su eficacia en la prevención de las caries. Un estudio similar sin este factor puede ser más relevante (68).

En cuanto a la reducción del índice de placa, la mayoría de los productos estudiados en los cinco artículos analizados mostraron eficacia en la reducción del índice, lo que sugiere que estos productos podrían ser utilizados como alternativas a la clorhexidina en la higiene oral. Sin embargo, en algunos casos, como en el estudio de Nóbrega y cols. (74), el producto estudiado no fue efectivo y la clorhexidina produjo mejores resultados.

Finalmente, los estudios analizados indican que el enjuague con granada y clorhexidina puede aumentar el pH ambiental de la cavidad oral, siendo este aumento significativo a los 10 minutos y sostenido en el tiempo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la granada y la clorhexidina en términos de eficacia. A pesar de eso, el jugo de frutos puede ser ácido y con una composición en azúcar muy elevada, una atención máxima a la hora de elegir un producto es imprescindible para no añadir un factor de riesgo frente a las caries (85,86).

### **11.3 Consecuencias teóricas y posibles aplicaciones**

El uso clorhexidina sigue siendo un tratamiento clave para las enfermedades periodontales con el objetivo de controlar la formación del biofilm y el desarrollo de patógenos orales. Sin embargo, su utilización a largo tiempo tiene un potencial nefaste para el paciente. La utilización de productos naturales a base de granada o de *cranberry* puede ser interesante en casos de tratamientos de larga duración, como reemplazo total o parcial del tratamiento con clorhexidina.

Hoy en día, el uso de flúor en prevención oral no está en controversia, no constituye un peligro para los pacientes y no requiere un reemplazo total. La utilización de fruto ricos en polifenoles como la granada o la *cranberry* no debería ser exclusivo en los tratamientos preventivos de las caries, sino que debería ser más considerado a la hora de elegir aditivos en los productos de prevención (pasta dental, enjuagues orales).

El mecanismo de acción de los polifenoles no fue precisamente analizado en las publicaciones. Ningún artículo de esta revisión ha analizado la molécula exacta que provoca estos resultados, sino que el fruto entero fue utilizado. Sin embargo, los artículos atribuyen el éxito de los estudios a la presencia de los polifenoles, entre otros, para la reducción del biofilm dental y la disminución de factores de riesgos de las enfermedades orales. Como podemos ver en otras revisiones, la granada contiene polifenoles como el ácido púnicico, que tiene propiedades antiinflamatorias y suprimen la producción de mediadores inflamatorios claves del proceso de la enfermedad periodontal (prostaglandinas, factor nuclear kappa B, óxido nítrico, entre otros). Además, esta molécula permite de inhibir la actividad de enzimas responsables de la destrucción del tejido extracelular y del hueso. El 85% de los taninos totales presentes en la granada está compuesto por punicalagina, la cual contribuye a más del 50% de la actividad antioxidante del jugo de granada. La actividad antioxidante de la punicalagina y de los flavonoides contenidos en la granda permite de reducir el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en los macrófagos (oxidación de los lípidos presentes en las membranas celulares de los macrófagos que afecta negativamente su capacidad a actuar durante respuestas inmunitarias) (35,79,80,82,84).

Además de tener un poder antioxidante potente, los polifenoles de la *cranberry* contribuyen a diversos mecanismos que limitan la colonización bacteriana, la destrucción tisular y la respuesta inflamatoria en enfermedades periodontales. Las proantocianidinas, por ejemplo, tienen el efecto de inhibir la liberación de IL-1 $\beta$  y TNF (citocinas proinflamatorias secretada por los macrófagos en respuesta a las bacterias del complejo rojo de Socransky). Además, se ha observado que esta clase de polifenoles reducen la actividad de las metaloproteinasas y la elastasa (enzimas destructivas de tejido)

disminuyendo la actividad de resorción ósea y la degradación del colágeno. Estas sustancias también inhiben la expresión de factores de transcripción, como el AP-1 (factor de transcripción que regula la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, la proliferación celular, la diferenciación de células y apoptosis), que regulan la producción de mediadores proinflamatorios (85–88).

#### **11.4 Excepciones y aspectos no resueltos**

El estudio de Prakash y cols. fue el artículo que ponía más duda en la eficacia del producto en término de la profundidad de sondaje, del índice de sangrado y del índice gingival de Loe y Silness. Los resultados del artículo estudio nos indica valores fluctuantes e imprevisible durante el estudio. Hago referencia al aumento de las variables a la mitad del estudio antes de estabilizarse al final del estudio. La razón principal fue que los pacientes no están en situación patológica al principio del estudio (profundidad de bolsas periodontales media debajo de 3, ausencia de sangrado al sondaje, y índice gingival cerca de 0), la gingivitis esta inducida por el diseño del estudio (los participantes no pueden usar otras medidas de higiene bucal que el gel del estudio), lo que provoca este aumento de variables. El aumento de los índices se resolvió en la segunda parte del estudio con la acción de los productos. A nivel de la comparación intergrupala, los autores han concluido que el producto con granada fue similar o un poco delante de la clorhexidina (69).

#### **11.5 Limitaciones**

La principal limitación fue la falta de estudios centrados en otros frutos con una alta composición en polifenoles. Nuestra búsqueda incluyó familias de frutos con un potencial de efectos beneficiosos altos, pero de los artículos *in vivo* ninguno fue centrado en arándano azul, cacao, banana, grosella ni otras bayas de interés (87–89).

En el caso de la *cranberry*, muchos estudios *in vitro* o revisiones bibliográficas indican la *cranberry* con un potencial antimicrobiano potente y con una composición en polifenoles alta, pero al final solo dos estudios compararon la *cranberry* con un tratamiento de referencia (22,86–90).

## **11.6 Futuros estudios**

Es necesario llevar a cabo un mayor número de estudios clínicos aleatorizados y controlados en el tema para evaluar y comparar la viabilidad de otros frutos para la prevención de las enfermedades orales como la caries, la gingivitis o la periodontitis. Además, sería interesante estudiar los efectos de una forma de consumo natural (crudos o en jugos exprimidos) y su combinación con una adecuada higiene bucal.

A medida que se prevé un tratamiento prolongado, es más probable que las personas estén en contacto con medicamentos con regularidad. En general, las interacciones de frutos con medicamentos pueden variar desde alteraciones en la absorción y metabolismo de los fármacos, hasta efectos adversos graves. Por lo tanto, un estudio riguroso que analice estas interacciones es crucial para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos a largo plazo en presencia de frutos ricos en polifenoles.

Finalmente, sería beneficioso realizar más estudios comparativos para evaluar el potencial de frutos ricos en polifenoles en comparación con la clorhexidina, en cuanto a su eficacia contra patógenos del complejo de Socransky. Aunque nuestra búsqueda inicial abarcó nueve patógenos asociados con enfermedades orales, solo el *S. mutans* resultó relevante para el análisis. En este sentido, estudios de ensayo clínico aleatorizado sería especialmente interesante para investigar directamente los efectos de los frutos y la clorhexidina en la inhibición del crecimiento de estos patógenos. Tal investigación proporcionaría información valiosa para la selección de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas para combatir las enfermedades orales.

## **12. CONCLUSIÓN**

Esta revisión sistemática ha examinado el potencial de los productos basados en frutos ricos en polifenoles como alternativas a los tratamientos a base de clorhexidina o de flúor en termino de beneficio ambiental y clínico. Se encontró que los frutos ricos en polifenoles demostraron ser efectivos para reducir tanto la cantidad de *S. mutans* como la cantidad de placa en la cavidad oral. Además, el pH del ambiente oral fue afectado de manera positiva en los dos tipos de tratamiento. Por último, se observó que tanto los frutos ricos en polifenoles como la clorhexidina tuvieron efectos similares y positivos en los signos clínicos de las enfermedades orales.

Estos hallazgos respaldan la eficacia potencial de los frutos ricos en polifenoles como una opción terapéutica alternativa en el campo de la salud oral. En el futuro, se debería enfocar la investigación en el estudio de las propiedades de estos productos con respecto a los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas.

### **13. BIBLIOGRAFÍA**

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet*. 2019;394:249–60.
2. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721–32.
3. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song ZJ, Moser C, Jensen PØ, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011;3(2):55–65.
4. Sapro A, Rathee M. Dental Caries. *StatPearls*. 2019;1(1):1–15.
5. Featherstone J. Dental caries a dynamic disease. *Aust Dent J*. 2008;53:266–91.
6. Acevedo AM. Role of Fluoride in Dental Caries and Risk Management. *Colgate Net*. 2015;1:1–23.
7. Caufield PW, Schön CN, Saraithong P, Li Y, Argimón S. Oral Lactobacilli and Dental Caries. *J Dent Res*. 2015;94(9):110–8.
8. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462–76.
9. Cabrini Carmello J, Raquel de Annunzio S, Raquel Fontana C. Composition, Structure, and Formation of Biofilms Constituted by Periodontopathogenic Microorganisms. *Bacterial Biofilms*. 2020;1:1–15.
10. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134–44.
11. Hitz Lindenmüller I, Lambrecht JT. Oral Care. In: Surber C, Elsner P, Farage MA, editors. *Curr Probl Dermatol*. Basel: Karger; 2011. p. 107–15.
12. Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:502–12.
13. Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J*. 2022;72(3):269–77.



14. James P, Worthington H, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):8676.
15. Flemming J, Meyer-Probst CT, Speer K, Kölling-Speer I, Hannig C, Hannig M. Preventive applications of polyphenols in dentistry - a review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4892–923.
16. Supranoto SC, Slot DE, Addy MA, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: A systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2015;13(2):83–92.
17. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res.* 2007;86(5):410–5.
18. Levy SM. An update on fluorides and fluorosis. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(5):286–91.
19. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010;2(12):1231–46.
20. Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid Basics: Chemistry, Sources, Mechanisms of Action, and Safety. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2012;31(3):176–89.
21. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019;10(2):514–28.
22. Nemzer BV, Al-Taher F, Yashin A, Revelsky I, Yashin Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health. Overview. *Molecules.* 2022;27(5):1–19.
23. Philip N, Walsh L. Cranberry Polyphenols: Natural Weapons against Dental Caries. *Dent J.* 2019;7:20–7.
24. Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li H Bin. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci.* 2010;11(2):622–46.

25. Kandylis P, Kokkinomagoulos E. Food applications and potential health benefits of pomegranate and its derivatives. *Foods*. 2020;9(2):122.
26. Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Gaforio JJ. Naturally lignan-rich foods: A dietary tool for health promotion? *Molecules*. 2019;24(5):917.
27. Ciesek S, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. *Hepatology*. 2011;54(6):1947–55.
28. Golovinskaia O, Wang CK. Review of functional and pharmacological activities of berries. *Molecules*. 2021;26(13):1–25.
29. Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *Eur J Nutr*. 2015;54(3):325–41.
30. Flemming J, Meyer-Probst CT, Speer K, Kölling-Speer I, Hannig C, Hannig M. Preventive applications of polyphenols in dentistry - a review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):1–31.
31. Gazzani G, Daglia M, Papetti A. Food components with anticaries activity. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23(2):153–9.
32. Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: Natural weapons against periodontal diseases. *J Agric Food Chem*. 2012;60(23):5728–35.
33. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr*. 2018;5:87.
34. Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, Scalbert A. Risks and safety of polyphenol consumption 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:325–9.
35. DiSilvestro RA, DiSilvestro DJ, DiSilvestro DJ. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. *Phytotherapy Research*. 2009;23(8):1123–7.

36. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*. 1991;30(12):3875–83.
37. Petti S, Scully C. Polyphenols, oral health and disease: A review. *J Dent*. 2009;37(6):413–23.
38. Yanagida A, Kanda T, Tanabe M, Matsudaira F, Cordeiro JGO. Inhibitory effects of apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of mutans streptococci. *J Agric Food Chem*. 2000;48(11):5666–71.
39. Saleh R, Bearth A, Siegrist M. “Chemophobia” Today: Consumers’ Knowledge and Perceptions of Chemicals. *Risk Analysis*. 2019;39(12):2668–82.
40. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):11–23.
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:71.
42. Higgins JPT, Thomas J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2nd Edition. Cochrane. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
43. Hrynash H, Pilly VK, Mankovskaia A, Xiong Y, Nogueira Filho G, Bresciani E, et al. Anthocyanin incorporated dental copolymer: bacterial growth inhibition, mechanical properties, and compound release rates and stability by <sup>1</sup>H NMR. *Int J Dent*. 2014;1–7.
44. Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S, Patil D, Hegde S, Potdar R, et al. Formulation of thermoreversible gel of cranberry juice concentrate: Evaluation, biocompatibility studies and its antimicrobial activity against periodontal pathogens. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;75:1506–14.

45. Kranz S, Guellmar A, Olschowsky P, Tonndorf-Martini S, Heyder M, Pfister W, et al. Antimicrobial Effect of Natural Berry Juices on Common Oral Pathogenic Bacteria. *Antibiotics*. 2020;9(533):1–14.
46. Sisodiya M, Ahmed S, Sengupta R, Priyanka, Saha AK, Verma G. A comparative assessment of pomegranate extract, sodium hypochlorite, chlorhexidine, Myrrh (*Commiphora molmol*), tulsi extract against *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Staphylococci epidermidis*. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;25(2):369.
47. Chen H, Xie S, Gao J, He L, Luo W, Tang Y, et al. Flavonoid Baicalein Suppresses Oral Biofilms and Protects Enamel Hardness to Combat Dental Caries. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):1–15.
48. Sanghavi AD, Chopra A, Shah A, Lobo R, Shenoy PA. Antimicrobial, anti-adhesion, anti-biofilm properties of goji berry (*Lycium barbarum*) against periodontal bacteria: potential benefits for periodontal diseases. *J Complement Integr Med*. 2023;20(1):129–36.
49. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, Sanz M, et al. New Evidences of Antibacterial Effects of Cranberry Against Periodontal Pathogens. *Foods*. 2020;9(2):246–66.
50. Xu X, Ou ZM, Wu CD. Growth Media Affect Assessment of Antimicrobial Activity of Plant-Derived Polyphenols. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–8.
51. Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the host inflammatory response. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):10.
52. Lall N, Kishore N, Bodiba D, More G, Tshikalange E, Kikuchi H, et al. Alkaloids from aerial parts of *Annona senegalensis* against *Streptococcus mutans*. *Nat Prod Res*. 2017;31(16):1944–7.
53. Vieira DR, Amaral FM, Maciel MC, Nascimento FR, Libério SA, Rodrigues VP. Plant species used in dental diseases: ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *J Ethnopharmacol*. 2014;155(3):1441–9.

54. Hussain MS, Wafaa SH, Altamemi S. Antibacterial activity of pomegranate peels aqueous extractions on dental caries and gingivitis *Streptococcus mutans* in compared with 0.2% chlorhexidine. *Drug Discov Today*. 2019;11(12):3097–100.
55. Kokilakanit P, Koontongkaew S, Roytrakul S, Utispan K. A novel non-cytotoxic synthetic peptide, Pug-1, exhibited an antibiofilm effect on *Streptococcus mutans* adhesion. *Lett Appl Microbiol*. 2020;70(3):151–8.
56. Geraldine K, Putriani D, Eriwati YK, Hermansyah H. Modification of fast release fluoride varnish by addition of plant-based extracts as antibacterial agents. *AIP Conf Proc*. 2021;1.
57. Chrubasik-Hausmann S, Hellwig E, Müller M, Al-Ahmad A. Antimicrobial Photodynamic Treatment with Mother Juices and Their Single Compounds as Photosensitizers. *Nutrients*. 2021;13(3):710–25.
58. Rao A, Ashwini S, Deveswaran R. Formulation and in vitro evaluation of grape seed extract containing dentifrice. *Mater Today Proc*. 2023;
59. Fernandes GL, Vieira APM, Danelon M, Emerenciano NG, Berretta AA, Buszinski AFM, et al. Pomegranate Extract Potentiates the Anti-Demineralizing, Anti-Biofilm, and Anti-Inflammatory Actions of Non-Alcoholic Mouthwash When Associated with Sodium-Fluoride Trimetaphosphate. *Antibiotics*. 2022;11(11):1477–96.
60. Pushpalatha C, Hegde S, Deveswaran R. Biocompatibility and sustained drug release prolife of novel cocoa polyphenol varnish. *AIP Conf Proc*. 2020;1:1–13.
61. Yumas M, Loppies JE, Khaerunnisa, Ramlah S, Rosniati, Lullung A. Characterization of Toothpaste Made With Unfermented Cocoa Powder (*Theobroma cacao* L) Againsts Bacteria *Streptococcus mutans*. *E3S Web Conf*. 2022;344:1–9.
62. Sedigh-Rahimabadi M, Fani M, Rostami-chijan 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.* 2017;22(1):59–67.
63. Malaiappan S, Abraham C. Effect of Pomegranate Green Tea Mouthwash in Orogranulocyte Migratory Rate in Gingivitis Patients. *Biomed Pharmacol J.* 2020;13(02):883–6.
  64. Gupta A, Bansal K, Marwaha M. Effect of high-molecular-weight component of Cranberry on plaque and salivary *Streptococcus mutans* counts in children: An in vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33(2):128–33.
  65. Pärnänen P, Nikula-Ijäs P, Sorsa T. Antimicrobial and Anti-inflammatory Lingonberry Mouthwash - A Clinical Pilot Study in the Oral Cavity. *Microorganisms.* 2019;7(9):331.
  66. Pärnänen P, Lomu S, Räisänen IT, Tervahartiala T, Sorsa T. Antimicrobial and Anti-Inflammatory Oral Effects of Fermented Lingonberry Juice - A One-Year Prospective Human Intervention Study. *Eur J Dent.* 2023;
  67. Abullais S, Dani N, Hamiduddin, Priyanka N, Kudyar N, Gore A. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Ayu.* 2015;36(4):380.
  68. Philip N, Leishman SJ, Bandara HMHN, Healey DL, Walsh LJ. Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and Cranberry on Dental Plaque. *JDR Clin Trans Res.* 2020;5(2):118–26.
  69. Prakash J, Bhatnagar V, Nath S, Pulikkotil S, Prajapati VK. Effect of *Punica granatum* Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;1:1–9.
  70. 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 Adv Pharm Technol Res.* 2016;7(1):13–6.

71. Jacob B, Malli Sureshababu N, Ranjan M, Ranganath A, Siddique R. The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*. 2021;2021:1–14.
72. Mishra P, Marwah N, Agarwal N, Chaturvedi Y, Suohu T. Comparison of *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, and *Vitis vinifera* Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary *Streptococcus mutans* Levels in Children. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(8):920–7.
73. Khairnar M, Karibasappa G, Dodamani A, Vishwakarma P, Naik R, Deshmukh M. Comparative assessment of Cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):35.
74. Nóbrega D, Santos R, Soares R, Alves P, Medeiros A, Pereira J. A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of *Punica granatum* Linn Mouthwash. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2015;15(1):301–8.
75. Kadam N, Kunte S, Patel A, Shah P, Lodaya R, Lakade L. Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An in vivo study. *J Int Oral Health*. 2019;11(1):40.
76. Marya C, Singroha S, Nagpal R, Taneja P, Kataria S, Kashyap P. Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial. *J Indian Assoc Public Health Dent*. 2022;20(4):427.
77. Srilekha M, Jayashri P. Comparing the Anti-Plaque and Anti-Gingival Effectiveness of *Punica Granatum* and Chlorhexidine Containing Mouthwash: A Single Blinded Randomized Clinical Trial. *Drug Discov Today*. 2018;10(8):1544–9.
78. Pinni J, Avula JSS, Mukthineni S, Bandi S, Gokul T. Antimicrobial Activity of Pomegranate (*Punica Granatum*) Pericarp Extract Against

- Streptococcus Mutans - A Source for Natural Mouth Rinse: An In-Vitro and In-Vivo Study. *Biomed Pharmacol J.* 2018;1:1–9.
79. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(10):978–91.
  80. Prasad D, Kunnaiah R. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(4):428–32.
  81. 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.* 2011;3(1):29.
  82. 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.* 2017;9(5):11.
  83. Dalai DR, Tangade P, Punia H, Ghosh S, Singh N, Yogesh Garg Y. Evaluation of anti-gingivitis efficacy of Punica granatum mouthwash and 02% chlorhexidine gluconate mouthwash through a 4 day randomized controlled trial. *Arch Dent Med Res.* 2016;2:9–14.
  84. Gościński A, Paczkowska-Walendowska M, Skotnicka A, Ruchała MA, Cielecka-Piontek J. Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2185–207.
  85. Mukherjee M, Bandyopadhyay P, Kundu D. Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(2):136.
  86. Bonifait L, Grenier D. Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:130.
  87. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Kubasiewicz-Ross P, Hadzik J. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis: Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients.* 2021;13(1):239.



88. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Hadzik J, Dobrowolska-Czopor B, Olchowyc C, Dominiak M, et al. Proanthocyanidins and Flavan-3-Ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis: Antibacterial Effects. *Nutrients*. 2021;13(1):165.
89. Karygianni L, Al-Ahmad A, Argyropoulou A, Hellwig E, Anderson AC, Skaltsounis AL. Natural Antimicrobials and Oral Microorganisms: A Systematic Review on Herbal Interventions for the Eradication of Multispecies Oral Biofilms. *Front Microbiol*. 2016;6.
90. de Medeiros AB, de Melo L, Alves RH, Barbosa GS, de Lima K, Porto Carreiro AF. Inhibitory effect of cranberry extract on periodontopathogenic biofilm: An integrative review. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(5):503.

## 14. ANEXOS

### ANEXO 1: Lista de verificación PRISMA

Sección/tema	Item #	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
<b>ABSTRACT</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA	1-2
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	10
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	11
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	12
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	13
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	13-14
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	15
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	15-16
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	15-16
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.	15-16
Evaluación del riesgo de sesgo	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo estudios individuales de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	17
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	15-16
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis).	15-16
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	15-16
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	15-16
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	15-16

Sección/tema	Item #	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión)	15-16
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	15-16
Evaluación del riesgo de sesgo	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	17
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	17
<b>RESULTS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	18
	16b	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	18
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	20-22
Riesgo de sesgo	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios individuales incluidos	23
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	22-23
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	22-29
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	24-29
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	24-29
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	24-29
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	23
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	23
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	29-33
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	33
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	33
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	34
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	-
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	-
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión	-

Sección/tema	Item #	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	-
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están materiales disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	-

# **Products based on polyphenol-rich fruits as alternatives to reference treatments for the prevention of oral diseases: a systematic review.**

Titouan Stephan Vibert,

Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz Prieto Moure,

Dr. D. Daniel López Malo

Universidad Europea de Valencia.

Grado de Odontología.

Correspondence:

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

## **Abstract**

**Introduction:** Fruits like pomegranate and cranberry contain polyphenols that possess antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties. These chemical compounds show promising potential in the prevention of oral diseases. The need to find viable alternatives to chlorhexidine and fluoride is becoming increasingly relevant due to the adverse effects associated with their use, as well as the demand for options from patients who suffer from chemophobia.

**Aim:** Compare fruit-based products rich in polyphenols with chlorhexidine across various variables such as bleeding index, Loe and Silness index, periodontal pocket depth, plaque index, and oral cavity pH.

**Material and Methods:** This systematic review was conducted following the PRISMA guidelines and using the PICO question strategy. An electronic search was conducted in the Medline Complete, Scopus, and Web of Science databases for polyphenol-rich fruits and dental reference treatments until January 2023.

**Results:** Out of 355 potentially eligible articles, 12 met the inclusion criteria. The selected studies were comparable in terms of their research objectives, methodology used, and evaluated variables, which allowed for comparative analyses between the use of cranberry, grape, and pomegranate in relation to chlorhexidine.

**Conclusions:** It was found that fruits rich in polyphenols were shown to be effective in reducing both the amount of *S. mutans* and the amount of plaque in the oral cavity. Additionally, the pH of the oral environment was positively affected in both types of treatment. Lastly, it was observed that both polyphenol-rich fruits and chlorhexidine had similar and positive effects on the clinical signs of oral diseases.

## **Introduction**

Our body harbors a wide variety of microorganisms, especially in the oral cavity, where over 700 bacterial species have been identified (1). Dental biofilm, formed by a complex community of bacteria adhering to the teeth, is responsible for the two most common oral diseases: tooth decay and gingivitis. These diseases are multifactorial and result from the interaction between diet, biofilm bacteria, and host characteristics (2). Conventional treatment is based on mechanical removal of the biofilm and the use of chemicals such as chlorhexidine and fluoride. However, these methods can have unwanted side effects. Chlorhexidine acts by disrupting the bacterial cell membrane, leading to their death, and making it an effective agent against a wide range of microorganisms. However, its use can result in side effects such as irritation of the skin and mucous membranes, temporary tooth discoloration, metallic taste in the mouth, and alteration of normal oral flora (3–5). On the other hand, fluoride is a beneficial element for dental health, strengthening the enamel and preventing tooth decay. It can be administered topically or systemically and is considered safe and beneficial when used appropriately. However, dental fluorosis is a rare but significant side effect that can occur due to excessive fluoride intake during enamel formation, manifesting as stains or streaks on the teeth and affecting their aesthetics (6,7).

Polyphenols, chemical compounds present in plant-based foods, possess antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and antiviral properties. Additionally, polyphenols have cardiovascular, neurological, anti-diabetic, and anticancer health benefits (8,9). Fruits such as cranberries, grapes, and pomegranates are rich in polyphenols (10). It is important to seek safe and acceptable alternatives for the prevention of oral diseases, considering patients fears (chemophobia) and the growing resistance of pathogens (11). Given the scarcity of systematic reviews on this topic, an update is necessary.

The hypothesis proposed is that polyphenols are promising as an alternative for the prevention of diseases caused by dental biofilm. This systematic review aims to compare their clinical and environmental benefits with reference treatments, evaluating variables such as probing depth, bleeding on probing index, Loe and Silness index, reduction of bacteria/plaque, and oral pH.

### **Material and Methods:**

This systematic review was conducted following the PRISMA guidelines and using the PICO question strategy (12).

#### **- Focus question:**

Among the population with periodontal disease or caries, do fruit polyphenols offer greater benefits against dental biofilm pathogens compared to reference treatments?

- P (population): Patients with caries or periodontal disease.
- I (intervention): Consumption of fruits or extracts rich in polyphenols.
- C (comparison): Reference treatments (chlorhexidine and fluoride).
- O (outcomes): Clinical and environmental benefits.
  - O1: Bleeding index.
  - O2: Periodontal pocket depth.
  - O3: Loe and Silness gingival index.
  - O4: Plaque index and pathogen count.
  - O5: Biofilm/oral medium pH.

#### **- Eligibility criteria:**

The inclusion criteria were as follows:

- Publication within the last 10 years (since 2012).
- Case series, case-control studies, randomized controlled clinical trials.
- Articles that involve a comparison with fluoride or chlorhexidine.
- Articles that involve a comparison with fruits rich in polyphenols.
- Articles that analyze the variables of interest.

The exclusion criteria were as follows:

- Studies that do not provide data on the studied oral diseases.
- Review articles.
- Publications with an insufficient number of patients (less than 5).
- Clinical cases, editorials/opinion articles.
- Studies not conducted in humans, *in vitro* studies.

### **- Information sources and data search:**

The databases used as sources were focused on the field of health, such as Scopus, Web of Science, and Medline Complete. The electronic search strategy was developed by combining terms from the Medical Subject Heading (MeSH). Boolean operators "AND" and "OR" were used to combine the terms and create the search strategy. In the first part of the search equation, terms related to fruits rich in polyphenols and flavonoids were applied. In the second part, terms related to the diseases of interest (causative bacteria and diseases) were applied. In a third part, terms related to reference treatments were applied.

The search was carried out using the MeSH keywords/terms: "Flavonoids", "Polyphenol", "Vitis", "Vaccinium", "Rubus", "Ribes", "Lycium", "Malus", "Pomegranate", "Streptococcus mutans", "Porphyromonas gingivalis", "Tannerella forsythia", "Treponema denticola", "Prevotella intermedia", "Fusobacterium nucleatum", "Prevotella intermedia", "Prevotella nigrescens", "Aggregatibacter actinomycetemcomitans", "Periodontal disease", "Dental caries".

A four-stage selection process was carried out. Initially, duplicate studies from different databases were eliminated. In the second stage, articles were filtered by title. In the third stage, they were filtered by abstracts, and in the fourth stage, they were filtered by full text.

### **- Extraction data:**

In each study, the following information is analyzed and collected in tables:

- Periodontal pocket depth: This is a quantifiable variable. It is the measurement in millimeters between the gum margin and the bottom of the periodontal pocket.
- Bleeding index: This is a quality variable that represents the percentage of teeth with gingival bleeding when probing the gingival sulcus.
- Loe and Silness gingival index: Evaluation of the inflammatory state of the gums based on the presence of plaque and its tendency to cause bleeding.
- Pathogen count: The authors collect biofilm samples and count the number of pathogens present. This is a quantifiable variable.



- Plaque index: Amount of plaque present on the surface of the teeth. Although it is indicated numerically, it is a quality variable.
- pH index of bacterial plaque/oral environment: This variable allows us to assess the proteolytic activity at the level of the bacterial plaque.

#### **- Quality and risk of bias assessment**

To assess the validity of the studies, the criteria of quality established by the Cochrane 5.1.0 guideline were followed. A series of questions will be answered with "Yes", "Unlikely", "No", or "No information". The questions are formulated in such a way that a "Yes" response may indicate either a low or high risk of bias, depending on the most natural way to ask the question. Once the questions have been answered, the next step is to reach a judgment on the risk of bias: low risk of bias, some concerns, or high risk of bias.

### **Results**

#### **- Study selection:**

A total of 355 articles were obtained from the initial search process: Medline Complete (n=45), SCOPUS (n=193), and Web of Science (n=117). Out of these publications, 257 were identified as potentially eligible articles through title and abstract screening. The full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 12 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review.

#### **- Study characteristics:**

All publications are randomized studies. Two studies focused on the analysis of cranberry, one on grape, and ten on pomegranate. Out of the twelve studies, only one compared fluoride as a means of caries prevention, while all the other studies compared it with varying concentrations of chlorhexidine (ranging from 0.12% to 1%). In Table 1, the characteristics of the 12 included studies are presented. The studies have very similar protocols, except for the intervention/posology method, study duration, and collected variables. The protocol always begins with the conception of the product being tested. An initial evaluation of the variables was conducted before any intervention. The products were distributed to the participants with a strict posology. Another measurement was taken after the intervention, at a different time depending on the

publication. All articles study the effect of mouth rinses for the prevention of oral diseases, except for three publications: Abullais and cols. focused on direct irrigation of the product in periodontal pockets (13). Philip et al. used fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) in the form of toothpaste for the intervention. CPP-ACP is a protein complex that contains calcium phosphates and is used as a remineralizing agent in dental caries treatment. Prakash et al. used chlorhexidine gel for the intervention (14). The Table 2 presents the similarities and differences of each protocol.

**- Risk of bias:**

All publications included in this research are randomized studies and assessable with the Cochrane 5.0 guideline. None of the articles had a very unfavorable bias assessment. Allocation concealment (selection bias) was the item with the most uncertainties. In Table 3, we can see the quality of each article according to the Cochrane guideline.

**- Synthesis of results:**

[Periodontal pocket index](#)

The periodontal pocket index (depth) was analyzed in two of the publications. The results of the two analyzed articles show that there was presence of periodontal pockets in the participants of both studies before the intervention. However, the effectiveness of the studied product in reducing the depth of periodontal pockets varies in both articles. In Abullais et al. study, the test product demonstrated a significant reduction in probing depth at 15 days, with a gradual reduction at 90 days (13). On the other hand, Prakash et al. study did not find a significant difference in probing depth between both groups over time (14). Regarding the comparison between the studied product and the control, in Abullais et al. study, no significant difference was observed between the studied product and the control in reducing the depth of periodontal pockets (13). Similarly, in Prakash et al. study, no significant difference was observed between the studied product and the control in reducing the depth of periodontal pockets (14). A line graph with markers was created to visualize the data for each article (Graph 1).

### Bleeding index

The bleeding index was analyzed in three of the publications. In the study by Abullais et al., it was found that there was bleeding on probing before the intervention, and the studied product achieved a significant reduction in the index. However, the difference between the studied product and the control (chlorhexidine) was not significant at 15 days, with chlorhexidine being more effective at 30, 45, and 60 days (13). In the study by Prakash et al., no bleeding on probing was found at the beginning of the study, so the reduction in bleeding during the intervention with the studied product could not be evaluated (14). Lastly, in the study by Nóbrega et al., bleeding on probing was found before the intervention, but a significant reduction in the index was not found in the group that received the studied product, with the reduction being significant only in the chlorhexidine group (15). A line graph with markers was created to visualize the data for each article (Graph 2).

### Loe and Silness gingival index

The Loe and Silness gingival index was analyzed in two of the articles. In the study by Marya et al., it was observed that before the intervention, the gingival index was higher than 1. However, after the intervention with the studied product, a significant decrease in the index occurred. Although the difference between the pomegranate product and the control (chlorhexidine) was not significant after one week, during weeks 2 and 3, the pomegranate product caused more reduction in the gingival index than the control (16). In the article by Prakash et al., it was found that before the intervention, the gingival index did not exceed a value of 1. However, after 14 days of using the pomegranate product, a significant decrease in the index occurred. The difference between the pomegranate group and the chlorhexidine group was significant after 14 days, with the pomegranate product causing a greater reduction in the gingival index. At 60 days, the results of both products did not show significant differences (14). A line graph with markers was created to visualize the data for each article (Graph 3).

### Streptococcus Mutans (*S. Mutans*) count

The number of *S. mutans* was analyzed in eight of the studies. The analyzed studies showed a previous presence of *S. mutans* in the participants before the intervention. The intervention with the test products resulted in a significant reduction in the presence of *S. mutans* in all studies. In the study by Umar et al., the reduction in the number of pathogens was similar in both groups, and there was no significant difference between the studied product and the control. The same occurred in the studies by Jacob et al., Khairnar et al., Nóbrega et al., Srilekha et al., and Pinni et al. (15,17–20). According to the study by Jacob et al., chlorhexidine demonstrated superiority in this aspect. The pomegranate product was able to reduce the number of *S. mutans* but not at the level of chlorhexidine (17). The study by Mishra et al. showed that both the pomegranate product and the grape extract product were effective in reducing the number of *S. mutans*. However, the difference with chlorhexidine was not significant, and only the pomegranate product showed a greater reduction in the number of *S. mutans* (21). The study by Philip et al. was the only one that compared a cranberry-based product with a fluoride control, and it found that the reduction in the number of *S. mutans* was significantly higher with the studied product than with the fluoride control (22).

### Plaque index

The plaque index was analyzed in four of the publications. It was observed that, in most of the studies, the plaque index was higher than 1 before the intervention, indicating a high plaque accumulation. However, in the study by Nóbrega et al., the initial plaque index was low. It was found that most of the products studied were effective in reducing the plaque index. The difference between the studied product and chlorhexidine was not significant, as in the case of Abullais et al., Marya et al., and Prakash et al. (13,14,16). However, in the study by Mishra et al., the authors indicated that the pomegranate or grape products produced better results than the control group, although the difference was not significant (21). On the other hand, in the study by Nóbrega et al., the authors noted that chlorhexidine produced better results than the pomegranate product (15). A line graph with markers was created to visualize the data for each article (Graph 4).

### pH of the oral environment

The pH of the oral environment or saliva was analyzed in three of the publications. The studies by Umar et al. and Kadam et al. analyzed the pH evolution in the minutes following the intervention. At 10 minutes after rinsing with chlorhexidine or pomegranate, the ambient pH of the oral cavity showed a significant increase. This increase was gradual in the following minutes. In this initial study, the difference between 10 minutes and 60 minutes was not significant (23,24). The article by Mishra et al. analyzed the pH evolution and buffering capacity over a period of 31 days. The results showed a gradual decrease in pH in all groups over time, with no significant differences among the four groups. Pomegranate was able to maintain its buffering capacity over time, similar to the grape group. The results also indicate that saliva pH remains within a sufficient range to maintain dental structure integrity (21).

### **Discussion:**

This literature review provides evidence-based information on the outcomes of oral disease prevention using products with polyphenol-rich fruit extracts compared to chlorhexidine or fluoride. The aim of this review was to compare the clinical benefits (periodontal pocket depth, bleeding index, and gingival inflammation status) of polyphenol-rich fruits and reference treatments for the prevention of bacteria-induced oral diseases. Additionally, a secondary objective was to evaluate the reduction of bacteria/plaque and the pH of the oral environment.

Regarding the depth of periodontal pockets, although the study by Abullais et al. did not observe a significant difference between the pomegranate-based product and chlorhexidine in reducing the depth of periodontal pockets, it is important to highlight that the pomegranate-based product achieved a significant and gradual reduction, indicating its potential to improve periodontal health. This result is consistent with the conclusions of other studies (25,26). Based on the analyzed studies, it is observed that the efficacy of pomegranate in reducing the bleeding index is variable. Some studies found a significant reduction in the index with the use of pomegranate, but no significant differences were found in efficacy compared to chlorhexidine. Although the results are heterogeneous, a reduction in this index has been observed in other

publications (25,27). The results suggest that pomegranate may be effective in reducing the Loe and Silness gingival index. It was observed that the pomegranate-based product showed a greater reduction in the gingival index compared to chlorhexidine at some points during the treatment. Similar results were found in other publications (25,28).

The reviewed studies indicate that fruit-based products are effective in reducing the presence of *S. mutans*. The reduction of *S. mutans* with the help of the test treatments was significant in each of the articles. However, intergroup comparison indicates that this reduction in the test groups was not significantly superior to the reduction in the groups with chlorhexidine-based treatments, but rather almost similar. The study by Philip et al. showed a greater reduction in bacteria compared to the fluoride control. However, further research is needed to determine comparative efficacy. Additionally, in this study, the cranberry product contains CPP-ACP, which is known for its effectiveness in preventing cavities. A similar study without this factor may be more relevant (22). Regarding the reduction of the plaque index, most of the products studied in the five analyzed articles showed efficacy in reducing the index, suggesting that these products could be used as alternatives to chlorhexidine in oral hygiene. However, in some cases, such as in the study by Nóbrega et al., the studied product was not effective, and chlorhexidine produced better results (15). Finally, the analyzed studies indicate that rinsing with pomegranate and chlorhexidine can increase the environmental pH of the oral cavity, with this increase being significant at 10 minutes and sustained over time. However, no significant differences were found between pomegranate and chlorhexidine in terms of efficacy. However, fruit juice can be acidic and have a very high sugar content, so careful attention when choosing a product is essential to avoid adding a risk factor for cavities.

The use of chlorhexidine remains a key treatment for periodontal diseases aimed at controlling biofilm formation and the development of oral pathogens. However, its long-term use has the potential to be harmful to the patient. The use of natural products based on pomegranate or cranberry may be interesting in cases of long-term treatments, as a total or partial replacement for chlorhexidine treatment. Currently, the use of fluoride in oral prevention is not

controversial, it does not pose a danger to patients, and does not require a complete replacement. The use of fruits rich in polyphenols such as pomegranate or cranberry should not be exclusive to preventive treatments for cavities but should be more considered when choosing additives in preventive products (toothpaste, mouthwashes). The mechanism of action of polyphenols was not precisely analyzed in the publications. None of the articles in this review have examined the exact molecule that causes these results, but rather the whole fruit was used. However, the articles attribute the success of the studies to the presence of polyphenols, among others, for the reduction of dental biofilm and the decrease of risk factors for oral diseases.

The main limitation was the lack of studies focused on other fruits with a high polyphenol composition. Our search included fruit families with a high potential for beneficial effects, but none of the *in vivo* articles focused on blueberry, cocoa, banana, currant, or other berries of interest. Regarding cranberry, many *in vitro* studies or literature reviews indicate cranberry with a potent antimicrobial potential and a high polyphenol composition, but in the end, only two studies compared cranberry with a reference treatment (29). It is necessary to carry out a greater number of randomized and controlled clinical studies in the field to assess and compare the viability of other fruits for the prevention of oral diseases such as tooth decay, gingivitis, or periodontitis. Furthermore, it would be interesting to study the effects of a natural consumption form (raw or in squeezed juices) and its combination with proper oral hygiene. As prolonged treatment is expected, it is more likely for people to be regularly in contact with medications. In general, interactions between fruits and medications can range from alterations in drug absorption and metabolism to serious adverse effects. Therefore, a rigorous study examining these interactions is crucial to ensure the safety and efficacy of long-term pharmacological treatments in the presence of fruits rich in polyphenols.

### **Conclusions**

This systematic review has examined the potential of polyphenol-rich fruit-based products as alternatives to chlorhexidine or fluoride-based treatments in terms of environmental and clinical benefits. It was found that polyphenol-rich fruits proved to be effective in reducing both the quantity of *S. mutans* and the

amount of plaque in the oral cavity. Additionally, the pH of the oral environment was positively affected in both types of treatment. Finally, it was observed that both polyphenol-rich fruits and chlorhexidine had similar and positive effects on the clinical signs of oral diseases. These findings support the potential effectiveness of polyphenol-rich fruits as an alternative therapeutic option in the field of oral health. In the future, research should focus on studying the properties of these products regarding potential adverse effects and pharmacological interactions.

### **References:**

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721–32.
2. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet.* 2019;394:249–60.
3. Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:502–12.
4. Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J.* 2022;72(3):269–77.
5. Flemming J, Meyer-Probst CT, Speer K, Kölling-Speer I, Hannig C, Hannig M. Preventive applications of polyphenols in dentistry - a review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4892–923.
6. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res.* 2007;86(5):410–5.
7. Levy SM. An update on fluorides and fluorosis. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(5):286–91.
8. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010;2(12):1231–46.
9. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019;10(2):514–28.
10. Nemzer BV, Al-Tajer F, Yashin A, Revelsky I, Yashin Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health. Overview. *Molecules.* 2022;27(5):1–19.
11. Saleh R, Bearth A, Siegrist M. “Chemophobia” Today: Consumers’ Knowledge and Perceptions of Chemicals. *Risk Analysis.* 2019;39(12):2668–82.



12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:71.
13. Abullais S, Dani N, Hamiduddin, Priyanka N, Kudyar N, Gore A. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Ayu*. 2015;36(4):380.
14. Prakash J, Bhatnagar V, Nath S, Pulikkotil S, Prajapati VK. Effect of Punica granatum Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;1:1–9.
15. Nóbrega D, Santos R, Soares R, Alves P, Medeiros A, Pereira J. A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of Punica granatum Linn Mouthwash. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2015;15(1):301–8.
16. Marya C, Singroha S, Nagpal R, Taneja P, Kataria S, Kashyap P. Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial. *J Indian Assoc Public Health Dent*. 2022;20(4):427.
17. Jacob B, Malli Sureshababu N, Ranjan M, Ranganath A, Siddique R. The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*. 2021;2021:1–14.
18. Khairnar M, Karibasappa G, Dodamani A, Vishwakarma P, Naik R, Deshmukh M. Comparative assessment of Cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):35.
19. Srilekha M, Jayashri P. Comparing the Anti-Plaque and Anti-Gingival Effectiveness of Punica Granatum and Chlorhexidine Containing Mouthwash: A Single Blinded Randomized Clinical Trial. *Drug Discov Today*. 2018;10(8):1544–9.
20. Pinni J, Avula JSS, Mukthineni S, Bandi S, Gokul T. Antimicrobial Activity of Pomegranate (Punica Granatum) Pericarp Extract Against Streptococcus Mutans - A Source for Natural Mouth Rinse: An In-Vitro and In-Vivo Study. *Biomed Pharmacol J*. 2018;1:1–9.
21. Mishra P, Marwah N, Agarwal N, Chaturvedi Y, Suohu T. Comparison of Punica granatum, Terminalia chebula, and Vitis vinifera Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary Streptococcus mutans Levels in Children. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(8):920–7.

22. Philip N, Leishman SJ, Bandara HMHN, Healey DL, Walsh LJ. Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and Cranberry on Dental Plaque. *JDR Clin Trans Res*. 2020;5(2):118–26.
23. 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 Adv Pharm Technol Res*. 2016;7(1):13–6.
24. Kadam N, Kunte S, Patel A, Shah P, Lodaya R, Lakade L. Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An in vivo study. *J Int Oral Health*. 2019;11(1):40.
25. Prasad D, Kunnaiah R. *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(4):428–32.
26. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(10):978–91.
27. 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*. 2011;3(1):29.
28. Dalai DR, Tangade P, Punia H, Ghosh S, Singh N, Yogesh Garg Y. Evaluation of anti-gingivitis efficacy of *Punica granatum* mouthwash and 0.2% chlorhexidine gluconate mouthwash through a 4 day randomized controlled trial. *Arch Dent Med Res*. 2016;2:9–14.
29. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Kubasiewicz-Ross P, Hadzik J. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis: Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients*. 2021;13(1):239.

**Funding:** None declared.

**Conflict of interest:** None declared

**Table 1:** Included articles and their characteristics of the present systematic review.

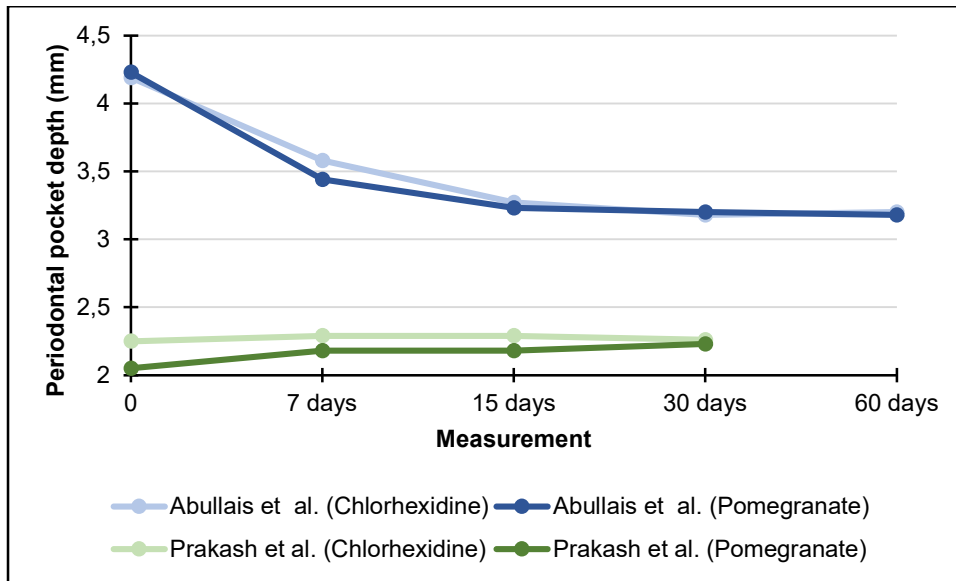
Author. Year	Study	Number of participants	Age	Reference
Umar et al. 2016	The effect of pomegranate mouthrinse on <i>Streptococcus mutans</i> count and salivary pH: An <i>in vivo</i> study.	50	15 - 25	(23)
Abullais et al. 2015	Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial.	30	Sin información	(13)
Jacob et al. 2021	The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial.	60	19 - 59	(17)
Mishra et al. 2019	Comparison of <i>Punica granatum</i> , Terminalia chebula, and <i>Vitis vinifera</i> Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary <i>Streptococcus mutans</i> Levels in Children.	80	8 - 15	(21)
Philip et al. 2020	Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and cranberry on Dental Plaque.	90	Sin información	(22)
Khairnar et al. 2015	Comparative assessment of cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial.	50	18 - 20	(18)
Nóbrega et al. 2015	A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of <i>Punica granatum</i> Linn Mouthwash.	35	9 - 12	(15)
Kadam et al. 2019	Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An <i>in vivo</i> study.	30	6 - 8	(24)
Marya et al. 2022	Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial.	50	21 - 22	(16)
Prakash et al. 2017	Effect of <i>Punica granatum</i> Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 beta, Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial.	76	22 - 25	(14)
Srilekha et al. 2018	Comparing the antimicrobial effectiveness of <i>Punica granatum</i> and chlorhexidine-containing mouthwash: A single-blind randomized clinical trial.	20	Superior a 18	(19)
Pinni et al. 2018	Antimicrobial activity of pomegranate ( <i>Punica Granatum</i> ) pericarp extract against <i>Streptococcus mutans</i> - A source for natural mouth rinse: An <i>in-vitro</i> and <i>in-vivo</i> study.	30	6 - 12	(20)

**Table 2:** Included articles and their differences in the protocols.

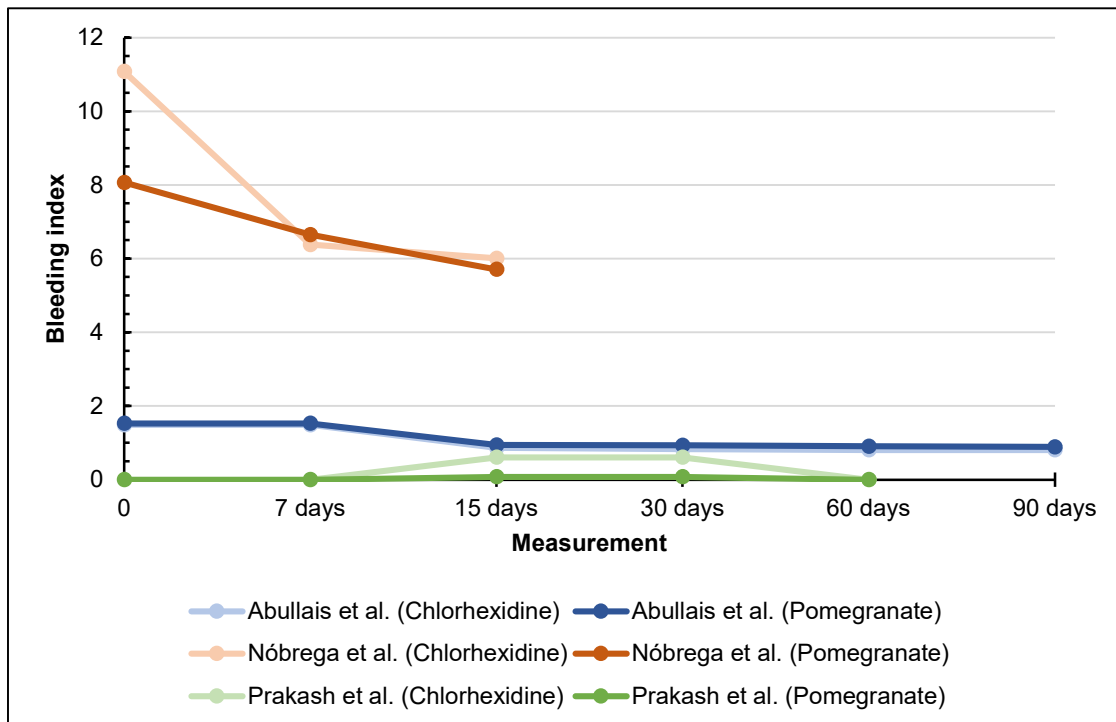
	<b>Molecule control</b>	<b>Form</b>	<b>Studied product</b>	<b>Concentration</b>	<b>Measurement moment</b>	<b>Reference</b>
Umar et al. 2016	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	300 mg/mL	- Prior to the intervention - 10 and 60 minutes	(23)
Abullais et al. 2015	Chlorhexidine 0.2%	Periodontal pocket irrigation	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	3000 mg/dose	- Prior to the intervention - 15, 30, 60 and 90 days	(13)
Jacob et al. 2021	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Hydroalcoholic.	444 mg/mL	- Prior to the intervention - 14 and 28 days	(17)
Mishra et al. 2019	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content 1: Grape Seed Content 2: Pomegranate Dilution: Distilled water.	Without information	- Prior to the intervention - 16 and 31 days	(21)
Philip et al. 2020	Fluoride (1.100 ppm)	Toothpaste with CPP-ACP	Content: Cranberry	Without information	- Prior to the intervention - 31 days	(22)
Khairnar et al. 2015	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Cranberry Dilution: Hydroalcoholic	6 mg/mL	- Prior to the intervention -14 days	(18)
Nóbrega et al. 2015	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Hydroalcoholic	Without information	- Prior to the intervention - 7 and 14 days	(15)
Kadam et al. 2019	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	Without information	- Prior to the intervention - 10, 30 and 60 minutes	(24)
Marya et al. 2022	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	0.05%	- Prior to the intervention - 7, 14 and 21 days	(16)
Prakash et al. 2017	Chlorhexidine Gel 1%	Gel	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	10%	- Prior to the intervention - 14, 30 and 60 days	(14)
Srilekha et al. 2018	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	Without information	- Prior to the intervention - 7 days	(19)
Pinni et al. 2018	Chlorhexidine 0.2%	Mouthrinse	Content: Pomegranate Dilution: Distilled water.	50 mg/mL	Before and after intervention	(20)

**Table 3:** Quality Study and Bias Evaluation.

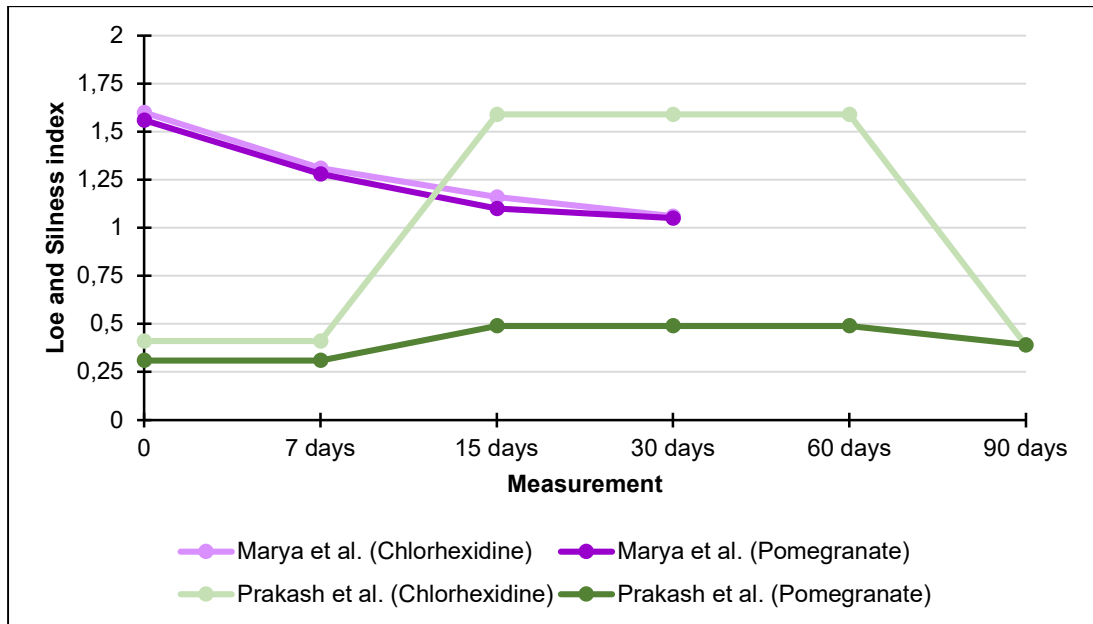
<b>Study</b>	<b>Type of bias.</b>	<b>Generate randomized sequence</b>	<b>Concealment of the assignment</b>	<b>Blinding for outcome assessment</b>	<b>Tracking and exclusions</b>	<b>Selective description</b>	<b>Other biases</b>
Umar et al. (23)		Unlikely	Unlikely	Yes	Yes	Yes	Yes
Abullais et al. (13)		Yes	Unlikely	Yes	Yes	Yes	Yes
Jacob et al. (17)		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mishra y cols. (21)		Yes	Unlikely	Yes	Yes	Yes	Yes
Philip et al. (22)		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Khairnar et al. (18)		Yes	Unlikely	Si	Unlikely	Yes	Yes
Nóbrega et al. (15)		Yes	Yes	Unlikely	Yes	Yes	Yes
Kadam et al. (24)		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Marya et al. (16)		Yes	Unlikely	Unlikely	Yes	Yes	Yes
Prakash et al. (14)		Yes	Unlikely	Yes	Yes	Yes	Yes
Srilekha et al. (19)		Yes	Si	Yes	Yes	Yes	Yes
Pinni et al. (20)		Yes	Unlikely	Yes	Unlikely	Yes	Yes



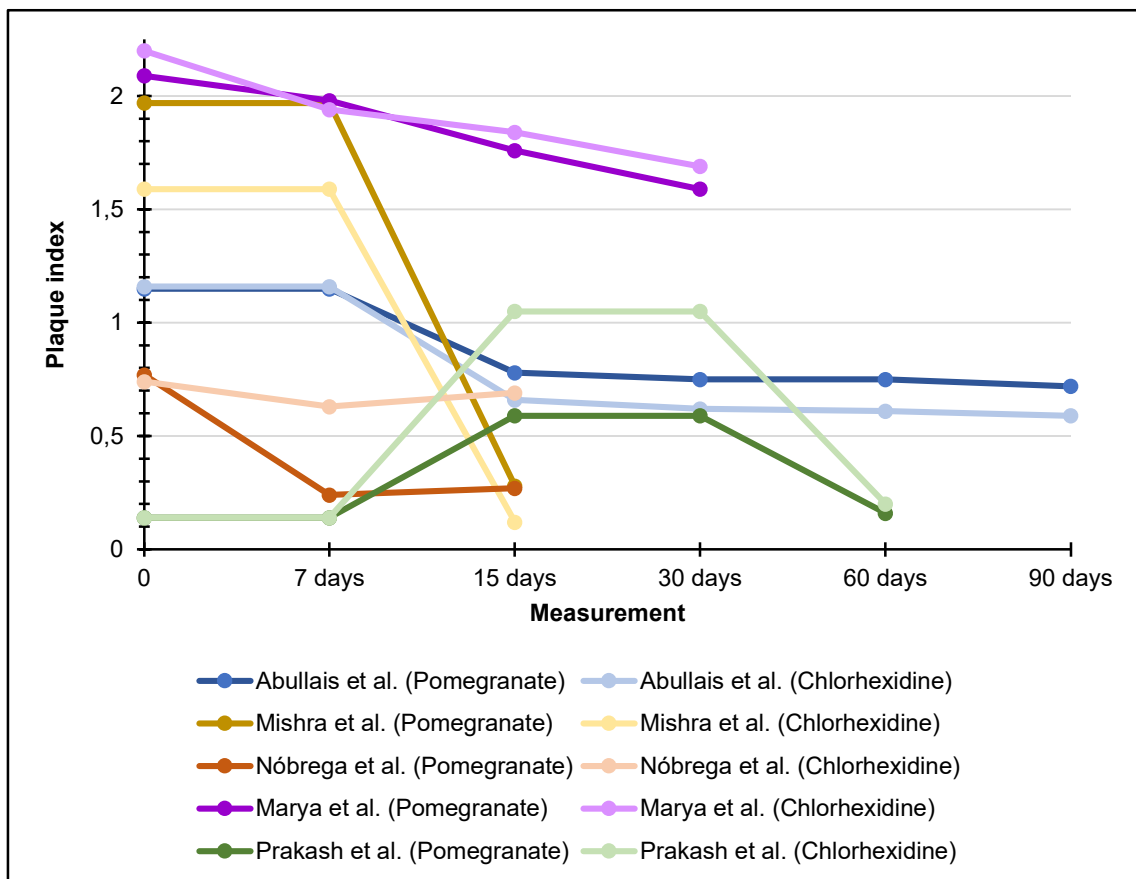
**Graph 1:** Results of the studies including probing depth (own elaboration).



**Graph 2:** Results of the publications including the bleeding index (own elaboration).



**Graph 3:** Results of the publications including the Loe and Silness gingival index (own elaboration).



**Graph 4:** Results of the publications including the plaque index (own elaboration).

# **Productos basados en frutos ricos en polifenoles como alternativas a los tratamientos de referencia para la prevención de enfermedades orales: una revisión sistemática**

Titouan Stephan Vibert,

Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz Prieto Moure,

Dr. D. Daniel López Malo

Universidad Europea de Valencia.

Grado de Odontología.

Correspondencia:

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

## **Resumen**

**Introducción:** Frutas como la granada y el arándano contienen polifenoles que poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antibacterianas. Estos compuestos químicos muestran un potencial prometedor en la prevención de enfermedades bucales. La necesidad de encontrar alternativas viables a la clorhexidina y el fluoruro se está volviendo cada vez más relevante debido a los efectos adversos asociados con su uso, así como a la demanda de opciones por parte de pacientes que sufren de quimofobia.

**Objetivo:** Comparar productos a base de frutas ricos en polifenoles con clorhexidina en diferentes variables como el índice de sangrado, el índice de Loe y Silness, la profundidad de los bolsillos periodontales, el índice de placa y el pH de la cavidad oral.

**Material y métodos:** Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la guía PRISMA y siguiendo la estrategia de la pregunta PICO. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline Complete, Scopus y Web Of Science sobre frutos ricos en polifenoles y tratamientos de referencias de odontología hasta enero de 2023.

**Resultados:** De los 355 artículos potencialmente elegibles, 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados eran comparables en términos de sus objetivos de investigación, metodología utilizada y variables evaluadas, lo que permitió realizar análisis comparativos entre el uso de arándano, uva y granada en relación con la clorhexidina.

**Conclusión:** Se encontró que los frutos ricos en polifenoles demostraron ser efectivos para reducir tanto la cantidad de *S. mutans* como la cantidad de placa en la cavidad oral. Además, el pH del ambiente oral fue afectado de manera positiva en los dos tipos de tratamiento. Por último, se observó que tanto los frutos ricos en polifenoles como la clorhexidina tuvieron efectos similares y positivos en los signos clínicos de las enfermedades orales.

## **Introducción**

La biopelícula dental, formada por una compleja comunidad de bacterias que se adhieren a los dientes, es responsable de las dos enfermedades bucales más comunes: las caries dentales y la gingivitis. Estas enfermedades son multifactoriales y resultan de la interacción entre la dieta, las bacterias de la biopelícula y las características del huésped (1). El tratamiento convencional se basa en la eliminación mecánica de la biopelícula y el uso de productos químicos. Sin embargo, estos métodos pueden tener efectos secundarios indeseados. La clorhexidina actúa al perturbar la membrana celular de las bacterias, lo que lleva a su muerte y la convierte en un agente eficaz contra una amplia gama de microorganismos. Sin embargo, su uso puede provocar efectos secundarios como irritación de la piel y las membranas mucosas, decoloración temporal de los dientes, sabor metálico en la boca y alteración de la flora oral normal (2–4). Por otro lado, el flúor se considera seguro y beneficioso cuando se utiliza adecuadamente, sin embargo, la fluorosis dental es un efecto secundario raro pero significativo que puede ocurrir debido a una ingesta excesiva de fluoruro durante la formación del esmalte, manifestándose como manchas o rayas en los dientes y afectando su estética (5,6). Los polifenoles, compuestos químicos presentes en alimentos de origen vegetal, poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y antivirales. Además, los polifenoles tienen beneficios para la salud cardiovascular, neurológica, antidiabética y anticancerígena (7,8). Frutos como los arándanos, las uvas y las granadas son ricos en polifenoles (9). Es importante buscar alternativas seguras y aceptables para la prevención de enfermedades bucales, considerando los temores de los pacientes (quimofobia) y la creciente resistencia de los patógenos (10). Dada la escasez de revisiones sistemáticas sobre este tema, es necesario hacer una actualización del tema. La hipótesis es que los polifenoles son prometedores como alternativa para la prevención de enfermedades orales. Esta revisión sistemática tiene como objetivo comparar sus beneficios clínicos y medioambientales con los tratamientos de referencia, evaluando variables como la profundidad de sondaje, el índice de sangrado al sondaje, el índice de Loe y Silness, la reducción de bacterias/placa y el pH oral.



## **Material y métodos**

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la guía PRISMA y siguiendo la estrategia de la pregunta PICO (11).

### **- Identificación de la pregunta**

Entre la población con enfermedad periodontal o caries, ¿los polifenoles de los frutos ofrecen mayores beneficios frente a los patógenos del biofilm dental que el uso de tratamientos de referencias?

- P (población): Pacientes con caries o enfermedad periodontal.
- I (intervención): Consumo de frutos o extractos ricos en polifenoles.
- C (comparación): Tratamientos de referencias (Clorhexidina y flúor).
- O (resultados): Beneficios clínicos y ambiental.
  - O1: Profundidad de bolsa periodontal.
  - O2: Índice de sangrado.
  - O3: Índice gingival de Loe y Silness.
  - O4: Índice de placa y recuento de patógenos.
  - O5: pH del biofilm/medio oral.

### **- Criterios de elegibilidad**

Criterios de inclusión:

- Publicación hace menos de 10 años (desde 2012).
- Series de casos, estudios de caso-control, estudios clínicos controlados aleatorizados.
- Artículos que implica una comparación con flúor o clorhexidina.
- Artículos que implica una comparación con frutos ricos en polifenoles.
- Artículos que analizan las variables de interés.

Criterios de exclusión :

- Estudios que no aportan datos sobre las enfermedades orales estudiadas.
- Artículos de revisión, estudios no realizados en humano, estudios *in vitro*.
- Publicaciones con un numero insuficiente de pacientes (menos de 5).
- Casos clínicos, editoriales/artículos de opinión.

### **- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

Las bases de datos utilizadas como fuentes han sido aquellas enfocadas en el campo de la salud como Scopus, Web of Science y Medline complete. La

estrategia de búsqueda electrónica se desarrolló combinando términos del Medical Subject Heading (MeSH). Se aplicaron los operadores booleanos "AND" y "OR" para combinar los términos y crear la estrategia de búsqueda.

En la primera parte de la ecuación de búsqueda se aplicaron los términos con relación con los frutos ricos en polifenoles y flavonoides. En la segunda parte se aplicaron los términos con relación con las enfermedades de interés (bacterias causantes y enfermedades). En una tercera parte se aplicaron los términos en relación con los tratamientos de referencias.

La búsqueda se llevó a cabo con las palabras claves/términos MeSH: "Flavonoids", "Polyphenol", "*Vitis*", "*Vaccinium*", "*Rubus*", "*Ribes*", "*Lycium*", "*Malus*", "Pomegranate", "*Streptococcus mutans*", "*Porphyromonas gingivalis*", "*Tannerella forsythia*", "*Treponema denticola*", "*Prevotella intermedia*", "*Fusobacterium nucleatum*", "*Prevotella intermedia*", "*Prevotella nigrescens*", "*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*", "Periodontal disease", "Dental caries".

Se llevó a cabo un proceso de selección en cuatro etapas. En un primer momento se eliminaron los estudios duplicados de las diferentes bases de datos. En la segunda etapa se filtraron los artículos por título, en la tercera etapa se filtraron por los resúmenes y en la cuarta se filtraron por el texto completo.

#### **- Extracción de datos:**

En cada estudio, se analiza y recopila la siguiente información:

- Profundidad del bolsillo periodontal: Esta es una variable cuantificable. Es la medición en milímetros entre el margen de las encías y el fondo del bolsillo periodontal.
- Índice de sangrado: Esta es una variable de calidad que representa el porcentaje de dientes con sangrado gingival al sondear el surco gingival.
- Índice gingival de Loe y Silness: Evaluación del estado inflamatorio de las encías basada en la presencia de placa y su tendencia a causar sangrado.

- Recuento de patógenos: Los autores recopilan muestras de biofilm y cuentan el número de patógenos presentes. Esta es una variable cuantificable.
- Índice de placa: Cantidad de placa presente en la superficie de los dientes. Aunque se indica numéricamente, es una variable de calidad.
- Índice de pH de la placa bacteriana/entorno oral: Esta variable nos permite evaluar la actividad protolítica a nivel de la placa bacteriana.

#### **- Valoración de la calidad**

Para evaluar la validez de los estudios, se siguieron los criterios de calidad establecidos por la guía Cochrane 5.1.0. Se responderá a una serie de preguntas con "Sí", "Poco probable", "No" o "Sin información". Las preguntas están formuladas de tal manera que una respuesta "Sí" puede indicar tanto un riesgo bajo como un riesgo alto de sesgo, dependiendo de la forma más natural de plantear la pregunta. Una vez que se hayan respondido las preguntas, el siguiente paso es llegar a un juicio sobre el riesgo de sesgo: riesgo bajo de sesgo, algunas preocupaciones o riesgo alto de sesgo.

### **Resultados**

#### **- Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 355 artículos durante el proceso de búsqueda inicial: Medline Complete (n=45), SCOPUS (n=193) y Web of Science (n=117). De estos artículos, se identificaron 257 como potencialmente elegibles mediante la revisión del título y resumen. Los artículos completos se obtuvieron posteriormente y se evaluaron minuciosamente. Como resultado, se cumplieron los criterios de inclusión en 12 artículos, los cuales se incluyeron en la presente revisión sistemática.

#### **- Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 12 estudios incluidos en esta revisión sistemática, solo uno trata de una comparación con el flúor como medio de prevención frente a las caries, todos los otros estudios trataron de una comparación con la clorhexidina (de concentración variable desde 0.12% hasta 1%). Todas las publicaciones están estudios aleatorizados, 2 estudios se centraron en el análisis de la *cranberry*, 1 de la uva y 10 de la granada. En la Tabla 1 se presenta las características de

los 12 estudios incluidos. Los estudios tienen protocolos muy similares, excepto por el método de intervención/posología, la duración del estudio y las variables recopiladas. El protocolo siempre comienza con la concepción del producto que se está probando. Se realizó una evaluación inicial de las variables antes de cualquier intervención. Los productos se distribuyeron a los participantes con una estricta posología. Se realizó otra medición después de la intervención, en un momento diferente dependiendo de la publicación. Todos los artículos estudian el efecto de los enjuagues bucales para la prevención de enfermedades bucales, excepto tres publicaciones: Abullais y cols. se enfocaron en la irrigación directa del producto en bolsas periodontales (12). Philip y cols. utilizaron fluoruro y fosfopéptido de caseína-amorfos de calcio (CPP-ACP) en forma de pasta dental para la intervención (13). Prakash y cols. utilizaron gel de clorhexidina para la intervención (14). La Tabla 2 presenta las similitudes y diferencias de cada protocolo.

#### **- Evaluación de la calidad metodológica:**

Todas las publicaciones incluída en la presente investigación son estudio aleatorizados y evaluable con la guía Cochrane 5.0. En la Tabla 6, podemos ver la calidad de cada artículo según la guía Cochrane 5.0. Ningún artículo tenía una valoración de sesgo muy desfavorable. La ocultación de la asignación (sesgo de selección) fue el ítem con más dudas. En la Tabla 3, podemos ver la calidad de cada artículo según la guía Cochrane.

#### **- Síntesis de resultados:**

##### [Índice de bolsas periodontales](#)

El índice de bolsas periodontales (profundidad) fue analizado en dos de las publicaciones (12,14). Los resultados de los dos artículos analizados muestran que antes de la intervención había presencia de bolsas periodontales en los participantes de ambos estudios. Sin embargo, la efectividad del producto estudiado en reducir la profundidad de las bolsas periodontales varía en ambos artículos. En el estudio de Abullais y cols., el producto de prueba demostró una reducción significativa en la profundidad de sondaje a los 15 días, con una reducción gradual en 90 días (12). Por otro lado, el estudio de Prakash y cols. no encontró una diferencia significativa en la profundidad de sondaje en ambos grupos a lo largo del tiempo (14). En cuanto a la

comparación entre el producto estudiado y el control, en el estudio de Abullais y cols., no se observó una diferencia significativa entre el producto estudiado y el control en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales (12). Mientras que en el estudio de Prakash y cols., tampoco se observó una diferencia significativa entre el producto estudiado y el control en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales (14). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 1).

#### Índice de sangrado

El índice de sangrado fue analizado en tres de las publicaciones (12,14,15). En el estudio de Abullais y cols., se encontró que antes de la intervención había presencia de sangrado al sondaje y que el producto estudiado logró una reducción significativa del índice. Sin embargo, la diferencia entre el producto estudiado y el control (clorhexidina) no fue significativa a los 15 días, siendo la clorhexidina más efectiva a los 30, 45 y 60 días (12). En el estudio de Prakash y cols., no se encontró presencia de sangrado al sondaje al inicio del estudio, por lo que no se pudo evaluar la reducción de sangrado durante la intervención con el producto estudiado (14). Por último, en el estudio de Nóbrega y cols., se encontró presencia de sangrado al sondaje antes de la intervención, pero no se encontró una reducción significativa del índice en el grupo que recibió el producto estudiado, siendo la reducción significativa únicamente en el grupo con clorhexidina (15). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 2).

#### Índice gingival de Loe y Silness

El índice gingival de Loe y Silness fue analizado en dos de los artículos (14,16). En el estudio de Marya y cols., se observó que antes de la intervención el índice gingival era superior a 1. Sin embargo, después de la intervención con el producto estudiado, se produjo una disminución significativa del índice. Aunque la diferencia entre el producto con granada y el control (clorhexidina) no fue significativa después de una semana, durante las semanas 2 y 3 el producto con granada provocaba más reducción del índice gingival que el control (16). En el artículo de Prakash y cols., se encontró que antes de la

intervención, el índice gingival no superaba el valor de 1. No obstante, después de 14 días de uso del producto con granada, se produjo una disminución significativa del índice. La diferencia entre el grupo con granada y el grupo con clorhexidina fue significativa después de 14 días, siendo el producto con granada el que provocaba una mayor reducción del índice gingival. A los 60 días, los resultados de ambos productos no presentaron diferencias significativas (14). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 3).

#### Recuento de patógenos

El número de *S. mutans* fue analizado en ocho de los estudios (13,15,17–22). Los estudios analizados mostraron una presencia previa de *S. mutans* en los participantes antes de la intervención. La intervención con los productos prueba resultó en una reducción significativa de la presencia de *S. mutans* en todos los estudios. En el estudio de Umar y cols., la reducción del número de patógenos fue similar en los dos grupos y no hubo diferencia significativa entre el producto estudiado y el control. Lo mismo ocurrió en el estudio de Khairnar y cols., Nóbrega y cols., Srilekha y cols. y Pinni y cols. (15,17–19,22). Según el estudio de Jacob y cols. la clorhexidina demostró estar por delante en ese aspecto. El producto con granada ha podido reducir el número de *S. Mutans*, pero sin estar al nivel de la clorhexidina (21). El estudio de Mishra y cols. mostró que tanto el producto con granada como el producto con extractos de uva fueron eficaces en la reducción del número de *S. mutans*. Sin embargo, la diferencia con la clorhexidina no fue significativa y el producto con granada mostró una mayor reducción del número de *S. mutans* (20). El estudio de Philip y cols. fue el único que comparó un producto a base de *cranberry* con un control de flúor, y encontró que la reducción del número de *S. mutans* fue significativamente mayor con el producto estudiado que con el control de flúor (13).

#### Índice de placa

El índice de placa fue analizado en cuatro de las publicaciones (12,14–16). Se observó que, en la mayoría de los estudios, el índice de placa fue superior a 1 antes de la intervención, lo que indica una alta acumulación de placa. Sin embargo, en el estudio de Nóbrega y cols., el índice de placa inicial

fue bajo. Se encontró que la mayoría de los productos estudiados fueron efectivos en la reducción del índice de placa, con excepción del estudio de Nóbrega y cols., en el que el producto con granada no mostró eficacia (15). La diferencia entre el producto estudiado y la clorhexidina no fue significativa, como en el caso de Abullais y cols., Marya y cols. y Prakash y cols. (12,14,16). Sin embargo, en el estudio de Mishra y cols., los autores indicaron que los productos con granada o uva produjeron mejores resultados que el grupo control, aunque la diferencia no fue significativa (20). Por otro lado, en el estudio de Nóbrega y cols., los autores señalaron que la clorhexidina produjo mejores resultados que el producto con granada (15). Se realizó un gráfico de línea con marcadores para visualización de los datos de cada artículo (Gráfico 4).

#### pH del ambiente oral

El pH del ambiente oral o de la saliva fue analizado en tres de las publicaciones. Las publicaciones de Umar y cols. y Kadam y cols. analizan la evolución del pH en los minutos que siguen la intervención. A 10 minutos después el enjuague con clorhexidina o con granada el pH ambiental de la cavidad oral tiene un aumento significativo. Este aumento es gradual en los minutos que siguen. En este primer estudio, la diferencia entre 10 minutos y 60 minutos no fue significativa (22,23). El artículo de Mishra y cols. analiza la evolución del pH y la capacidad tamponadora durante un período de 31 días. Los resultados muestran una disminución gradual del pH en todos los grupos con el tiempo, sin diferencias significativas entre los cuatro grupos. La granada logró mantener su capacidad de amortiguación con el tiempo, al igual que el grupo con uva. Los resultados también indican que el pH de la saliva se mantiene en el rango de 6,5-7,0 suficiente para mantener la integridad de la estructura dental (20).

#### **Discusión:**

La presente revisión proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de la prevención de enfermedades orales mediante el uso de producto con extractos de frutos ricos en polifenoles en comparación con los productos de referencia (clorhexidina o flúor). El objetivo de esta revisión fue comparar los beneficios clínicos (profundidad de bolsas

periodontales, índice de sangrado y estado de inflamación gingival) de los frutos ricos en polifenoles y de los tratamientos de referencias para la prevención de las enfermedades orales inducidas por bacterias; y de forma específica evaluar la reducción de bacterias/placa y el pH del ambiente oral.

En cuanto a la profundidad de las bolsas periodontales, aunque en el estudio de Abullais no se observó una diferencia significativa entre el producto con granada y la clorhexidina en la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales, es importante destacar que el producto a base de granada logró una reducción importante y gradual, lo que indica su potencial para mejorar la salud periodontal (12). Este resultado está en línea con las conclusiones de otros estudios (24,25). Basándonos en los estudios analizados, se observa que la eficacia de la granada para reducir el índice de sangrado es variable. En algunos estudios se encontró una reducción significativa del índice con el uso de la granada, pero no se encontraron diferencias significativas en la eficacia en comparación con la clorhexidina. El estudio de Prakash y cols. (14) no permite concluir acerca de la eficacia del producto estudiado debido a la ausencia de sangrado al inicio del estudio. Aunque los resultados son heterogéneos, la reducción de este índice se ha observado en otras publicaciones (24,26). Los resultados sugieren que la granada puede ser eficaz para reducir el índice gingival de Loe y Silness. Se observó que el producto con granada mostraba una mayor reducción del índice gingival en comparación con la clorhexidina en algunos momentos del tratamiento. Resultados similares fueron encontrados otras publicaciones (24,27).

Los estudios revisados indican que los productos con base de frutos son efectivos en la reducción de la presencia de *S. mutans*. La reducción de *S. mutans* con la ayuda de los tratamientos de prueba fue significativa en cada uno de los artículos. Sin embargo, las comparaciones intergrupales indican que esta reducción de los grupos de prueba no fue significativamente superior a la reducción de los grupos con tratamientos a base de clorhexidina, sino que fue casi similar. El estudio de Philip y cols. mostró una mayor reducción de bacterias en comparación con el control de flúor. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar la eficacia comparativa. Además, en este estudio el producto con *cranberry* contiene CPP-ACP que esta conocido por su



eficacia en la prevención de las caries. Un estudio similar sin este factor puede ser más relevante (13). En cuanto a la reducción del índice de placa, la mayoría de los productos estudiados en los cinco artículos analizados mostraron eficacia en la reducción del índice, lo que sugiere que estos productos podrían ser utilizados como alternativas a la clorhexidina en la higiene oral. Sin embargo, en algunos casos, como en el estudio de Nóbrega y cols. (15), el producto estudiado no fue efectivo y la clorhexidina produjo mejores resultados. Finalmente, los estudios analizados indican que el enjuague con granada y clorhexidina puede aumentar el pH ambiental de la cavidad oral, siendo este aumento significativo a los 10 minutos y sostenido en el tiempo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la granada y la clorhexidina en términos de eficacia. A pesar de eso, el jugo de frutos puede ser ácido y con una composición en azúcar muy elevada, una atención máxima a la hora de elegir un producto es imprescindible para no añadir un factor de riesgo frente a las caries.

El uso clorhexidina sigue siendo un tratamiento clave para las enfermedades periodontales con el objetivo de controlar la formación del biofilm y el desarrollo de patógenos orales. Sin embargo, su utilización a largo tiempo tiene un potencial nefasto para el paciente. La utilización de productos naturales a base de granada o de *cranberry* puede ser interesante en casos de tratamientos de larga duración, como reemplazo total o parcial del tratamiento con clorhexidina. Hoy en día, el uso de flúor en prevención oral no está en controversia, no constituye un peligro para los pacientes y no requiere un reemplazo total. La utilización de fruto ricos en polifenoles como la granada o la *cranberry* no debería ser exclusivo en los tratamientos preventivos de las caries, sino que debería ser más considerado a la hora de elegir aditivos en los productos de prevención (pasta dental, enjuagues orales).

El mecanismo de acción de los polifenoles no fue precisamente analizado en las publicaciones. Ningún artículo de esta revisión ha analizado la molécula exacta que provoca estos resultados, sino que el fruto entero fue utilizado. Sin embargo, los artículos atribuyen el éxito de los estudios a la presencia de los polifenoles, entre otros, para la reducción del biofilm dental y la disminución de factores de riesgos de las enfermedades orales.

La principal limitación fue la falta de estudios enfocados en otras frutas con una alta composición de polifenoles. Nuestra búsqueda incluyó familias de frutas con un alto potencial de efectos beneficiosos, pero ninguno de los artículos *in vivo* se centró en arándanos, cacao, plátano, grosella u otras bayas de interés. En cuanto a los arándanos, muchos estudios *in vitro* o revisiones de literatura indican que los arándanos tienen un potencial antimicrobiano potente y una alta composición de polifenoles, pero al final, solo dos estudios compararon los arándanos con un tratamiento de referencia (28). Es necesario llevar a cabo un mayor número de estudios clínicos aleatorizados y controlados en el campo para evaluar y comparar la viabilidad de otras frutas para la prevención de enfermedades bucales como la caries dental, la gingivitis o la periodontitis. Además, sería interesante estudiar los efectos de una forma de consumo natural (en crudo o en jugos exprimidos) y su combinación con una higiene oral adecuada. Dado que se espera un tratamiento prolongado, es más probable que las personas estén regularmente en contacto con medicamentos. En general, las interacciones entre las frutas y los medicamentos pueden ir desde alteraciones en la absorción y metabolismo de los fármacos hasta efectos adversos graves. Por lo tanto, es crucial realizar un estudio riguroso que examine estas interacciones para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos a largo plazo en presencia de frutas ricas en polifenoles.

### **Conclusión**

Esta revisión sistemática ha examinado el potencial de los productos basados en frutos ricos en polifenoles como alternativas a los tratamientos a base de clorhexidina o de flúor en termino de beneficio ambiental y clínico. Se encontró que los frutos ricos en polifenoles demostraron ser efectivos para reducir tanto la cantidad de *S. mutans* como la cantidad de placa en la cavidad oral. Además, el pH del ambiente oral fue afectado de manera positiva en los dos tipos de tratamiento. Por último, se observó que tanto los frutos ricos en polifenoles como la clorhexidina tuvieron efectos similares y positivos en los signos clínicos de las enfermedades orales. Estos hallazgos respaldan la eficacia potencial de los frutos ricos en polifenoles como una opción terapéutica alternativa en el campo de la salud oral. En el futuro, se debería enfocar la

investigación en el estudio de las propiedades de estos productos con respecto a los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas.

### **Bibliografía:**

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet*. 2019;394:249–60.
2. Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J*. 2022;72(3):269–77.
3. Flemming J, Meyer-Probst CT, Speer K, Kölling-Speer I, Hannig C, Hannig M. Preventive applications of polyphenols in dentistry - a review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4892–923.
4. Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:502–12.
5. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res*. 2007;86(5):410–5.
6. Levy SM. An update on fluorides and fluorosis. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(5):286–91.
7. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010;2(12):1231–46.
8. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*. 2019;10(2):514–28.
9. Nemzer B, Al-Taher F, Yashin A, Revelsky I, Yashin Y. *Cranberry*: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health. Overview. *Molecules*. 2022;27(5):1503.
10. Saleh R, Bearth A, Siegrist M. “Chemophobia” Today: Consumers’ Knowledge and Perceptions of Chemicals. *Risk Analysis*. 2019;39(12):2668–82.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:71.
12. Abullais S, Dani N, Hamiduddin, Priyanka N, Kudyar N, Gore A. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Ayu*. 2015;36(4):380.
13. Philip N, Leishman SJ, Bandara HMHN, Healey DL, Walsh LJ. Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and *Cranberry* on Dental Plaque. *JDR Clin Trans Res*. 2020;5(2):118–26.

14. Prakash J, Bhatnagar V, Nath S, Pulikkotil S, Prajapati VK. Effect of Punica granatum Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial. J Clin Diagnostic Res. 2017;1:1–9.
15. Nóbrega D, Santos R, Soares R, Alves P, Medeiros A, Pereira J. A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of Punica granatum Linn Mouthwash. Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr. 2015;15(1):301–8.
16. Marya C, Singroha S, Nagpal R, Taneja P, Kataria S, Kashyap P. Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial. J Indian Assoc Public Health Dent. 2022;20(4):427.
17. Pinni J, Avula JSS, Mukthineni S, Bandi S, Gokul T. Antimicrobial Activity of Pomegranate (Punica Granatum) Pericarp Extract Against *Streptococcus Mutans* - A Source for Natural Mouth Rinse: An In-Vitro and In-Vivo Study. Biomed Pharmacol J. 2018;1:1–9.
18. Srilekha M, Jayashri P. Comparing the Anti-Plaque and Anti-Gingival Effectiveness of Punica Granatum and Chlorhexidine Containing Mouthwash: A Single Blinded Randomized Clinical Trial. Drug Discov Today. 2018;10(8):1544–9.
19. Khairnar M, Karibasappa G, Dodamani A, Vishwakarma P, Naik R, Deshmukh M. Comparative assessment of *Cranberry* and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial. Contemp Clin Dent. 2015;6(1):35.
20. Mishra P, Marwah N, Agarwal N, Chaturvedi Y, Suohu T. Comparison of Punica granatum, Terminalia chebula, and Vitis vinifera Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary *Streptococcus mutans* Levels in Children. J Contemp Dent Pract. 2019;20(8):920–7.
21. Jacob B, Malli Sureshbabu N, Ranjan M, Ranganath A, Siddique R. The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial. Int J Dent. 2021;2021:1–14.
22. 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 Adv Pharm Technol Res. 2016;7(1):13–6.
23. Kadam N, Kunte S, Patel A, Shah P, Lodaya R, Lakade L. Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An in vivo study. J Int Oral Health. 2019;11(1):40.

24. Prasad D, Kunnaiah R. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(4):428–32.
25. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(10):978–91.
26. 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.* 2011;3(1):29.
27. Dalai DR, Tangade P, Punia H, Ghosh S, Singh N, Yogesh Garg Y. Evaluation of anti-gingivitis efficacy of Punica granatum mouthwash and 0.2% chlorhexidine gluconate mouthwash through a 4 day randomized controlled trial. *Arch Dent Med Res.* 2016;2:9–14.
28. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Kubasiewicz-Ross P, Hadzik J. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis: Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients.* 2021;13(1):239.

Financiamiento: Ninguno declarado.

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

**Tabla 1:** Artículos incluidos y sus características de la presente revisión sistemática.

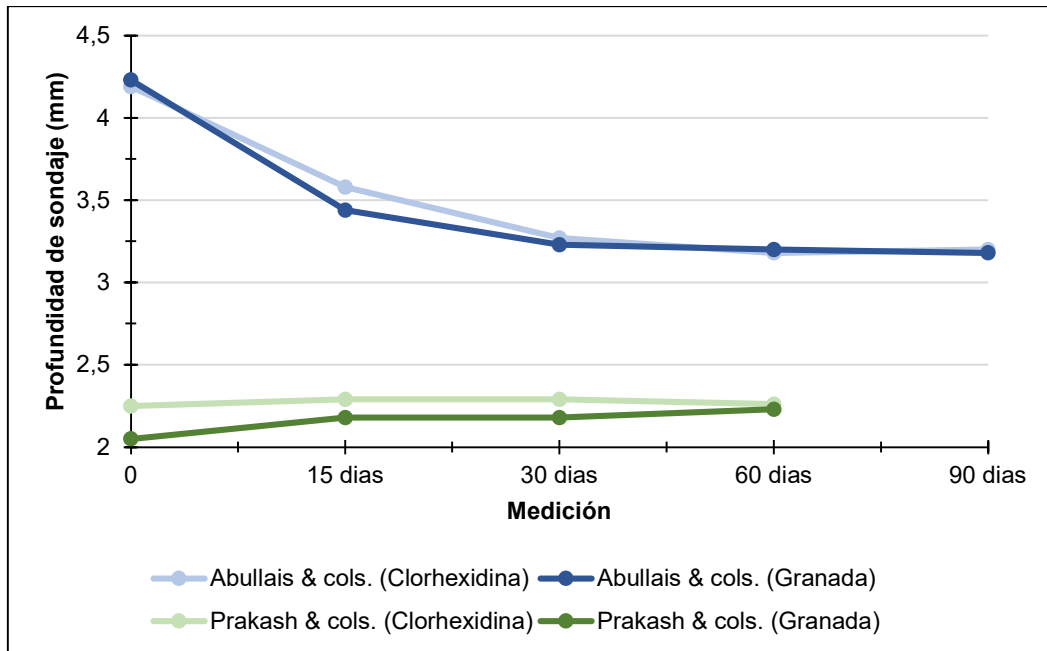
<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Edad</b>	<b>Referencia</b>
Umar y cols. 2016	The effect of pomegranate mouthrinse on <i>Streptococcus mutans</i> count and salivary pH: An <i>in vivo</i> study.	50	15 - 25	(22)
Abullais y cols. 2015	Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial.	30	Sin información	(12)
Jacob y cols. 2021	The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial.	60	19 - 59	(21)
Mishra y cols. 2019	Comparison of <i>Punica granatum</i> , Terminalia chebula, and <i>Vitis vinifera</i> Seed Extracts used as Mouthrinse on Salivary <i>Streptococcus mutans</i> Levels in Children.	80	8 - 15	(20)
Philip y cols. 2020	Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and <i>cranberry</i> on Dental Plaque.	90	Sin información	(13)
Khairnar y cols. 2015	Comparative assessment of <i>cranberry</i> and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial.	50	18 - 20	(19)
Nóbrega y cols. 2015	A Randomized, Controlled Clinical Trial on the Clinical and Microbiological Efficacy of <i>Punica granatum</i> Linn Mouthwash.	35	9 - 12	(15)
Kadam y cols. 2019	Comparative evaluation of the effect of pomegranate peel extract and chlorhexidine 0.2% mouthwash on salivary pH in children between 6 and 8 years of age: An <i>in vivo</i> study.	30	6 - 8	(23)
Marya y cols. 2022	Effect of pomegranate mouthrinse on gingival health: A 21 day randomised controlled clinical trial.	50	21 - 22	(16)
Prakash y cols. 2017	Effect of <i>Punica granatum</i> Extract Gel on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1 beta, Interleukin-8 and CCL28 Levels: Randomised Controlled Clinical Trial.	76	22 - 25	(14)
Srilekha y cols. 2018	Comparing the antimicrobial effectiveness of <i>Punica granatum</i> and chlorhexidine-containing mouthwash: A single-blind randomized clinical trial.	20	Superior a 18	(18)
Pinni y cols. 2018	Antimicrobial activity of pomegranate ( <i>Punica Granatum</i> ) pericarp extract against <i>Streptococcus mutans</i> - A source for natural mouth rinse: An <i>in-vitro</i> and <i>in-vivo</i> study.	30	6 - 12	(17)

**Tabla 2:** Artículos incluidos y sus diferencias en los protocolos.

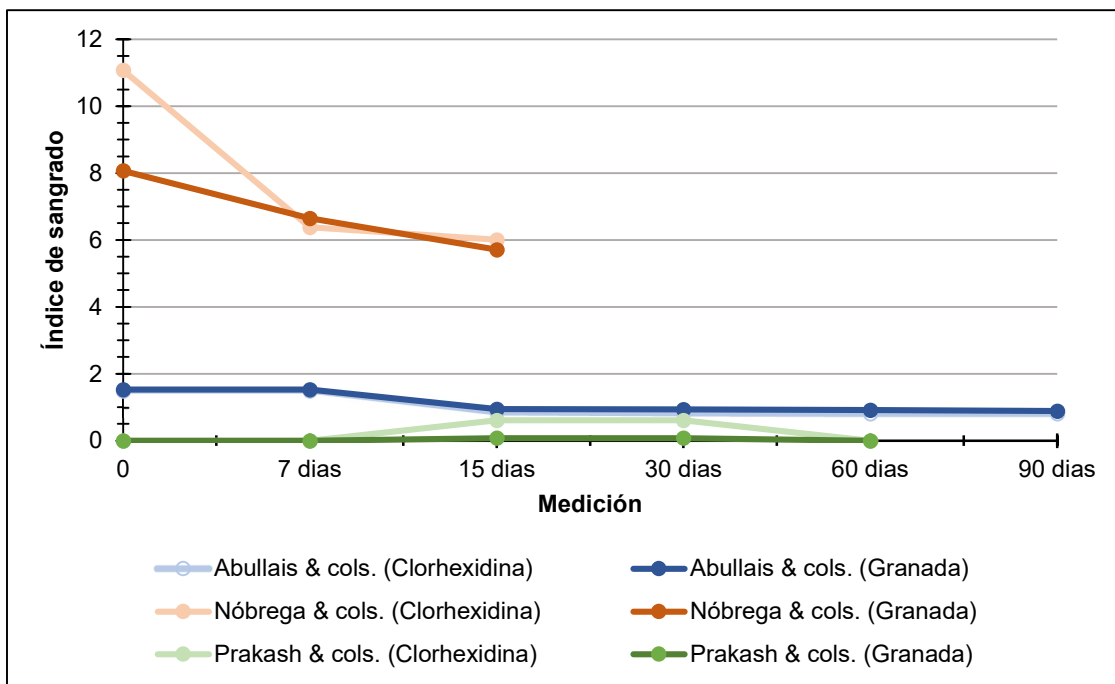
	<b>Molécula control</b>	<b>Forma del producto</b>	<b>Producto estudiado</b>	<b>Concentración</b>	<b>Momento de medición</b>	<b>Referencia</b>
Umar y cols. 2016	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	300 mg/mL	- Antes de intervención - 10 y 60 minutos	(22)
Abullais y cols. 2015	Clorhexidina 0.2%	Irrigación de bolsa periodontal	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	3000 mg/dosis	- Antes de intervención - 15, 30, 60 y 90 días	(12)
Jacob y cols. 2021	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Hidroalcohólica	444 mg/mL	- Antes de intervención - 14 y 28 días	(21)
Mishra y cols. 2019	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido 1: Semilla de uva Contenido 2: Granada Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 16 y 31 días	(20)
Philip y cols. 2020	Fluor (1.100 ppm)	Pasta dental con CPP-ACP	Contenido: <i>Cranberry</i>	Sin información	- Antes de intervención - 31 días	(13)
Khairnar y cols. 2015	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: <i>Cranberry</i> Dilución: Agua destilada	6 mg/mL	- Antes de intervención -14 días	(19)
Nóbrega y cols. 2015	Clorhexidina 0.12%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Hidroalcohólica	Sin información	- Antes de intervención - 7 y 14 días	(15)
Kadam y cols. 2019	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 10, 30 y 60 minutos	(23)
Marya y cols. 2022	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	0.05%	- Antes de intervención - 7, 14 y 21 días	(16)
Prakash y cols. 2017	Gel de clorhexidina 1%	Gel	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	10%	- Antes de intervención - 14, 30 y 60 días	(14)
Srilekha y cols. 2018	Clorhexidina 0.12%	Enjuague	Contenido: Extracto de granada Dilución: Agua destilada	Sin información	- Antes de intervención - 7 días	(18)
Pinni y cols. 2018	Clorhexidina 0.2%	Enjuague	Contenido: Granada Dilución: Agua destilada	50 mg/mL	- Antes y despues de intervención	(17)

**Tabla 3:** Estudio de calidad y evaluación de sesgo.

<b>Tipo de sesgo</b>	<b>Generar secuencia aleatorizada</b>	<b>Ocultación de la asignación</b>	<b>Cegamiento evaluación de resultados</b>	<b>Seguimiento y exclusiones</b>	<b>Descripción selectiva</b>	<b>Otros sesgos</b>
<b>Publicaciones</b>						
Umar y cols. (22)	Poco probable	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Abullais y cols. (12)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Jacob y cols. (21)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Mishra y cols. (20)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Philip y cols. (13)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Khairnar y cols. (19)	Si	Poco probable	Si	Poco probable	Si	Si
Nóbrega y cols. (15)	Si	Si	Poco probable	Si	Si	Si
Kadam y cols. (23)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Marya y cols. (16)	Si	Poco probable	Poco probable	Si	Si	Si
Prakash y cols. (14)	Si	Poco probable	Si	Si	Si	Si
Srilekha y cols. (18)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pinni y cols. (17)	Si	Poco probable	Si	Poco probable	Si	Si

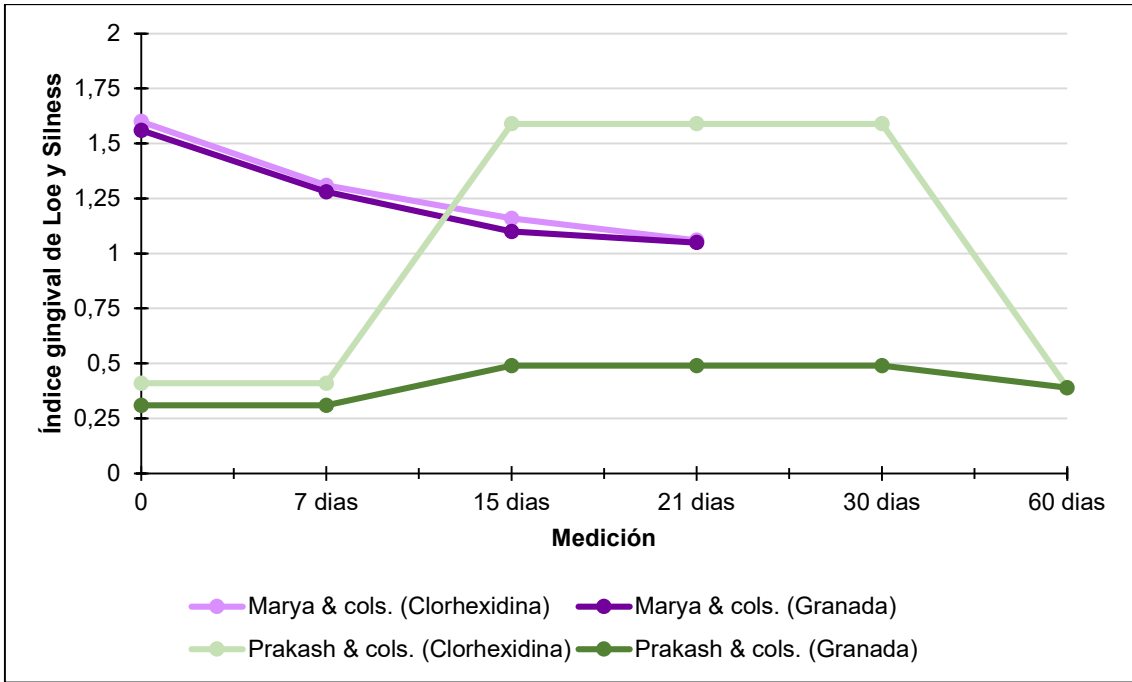


**Gráfico 1:** Resultados de los estudios incluyendo la profundidad de sondaje (elaboración propia).

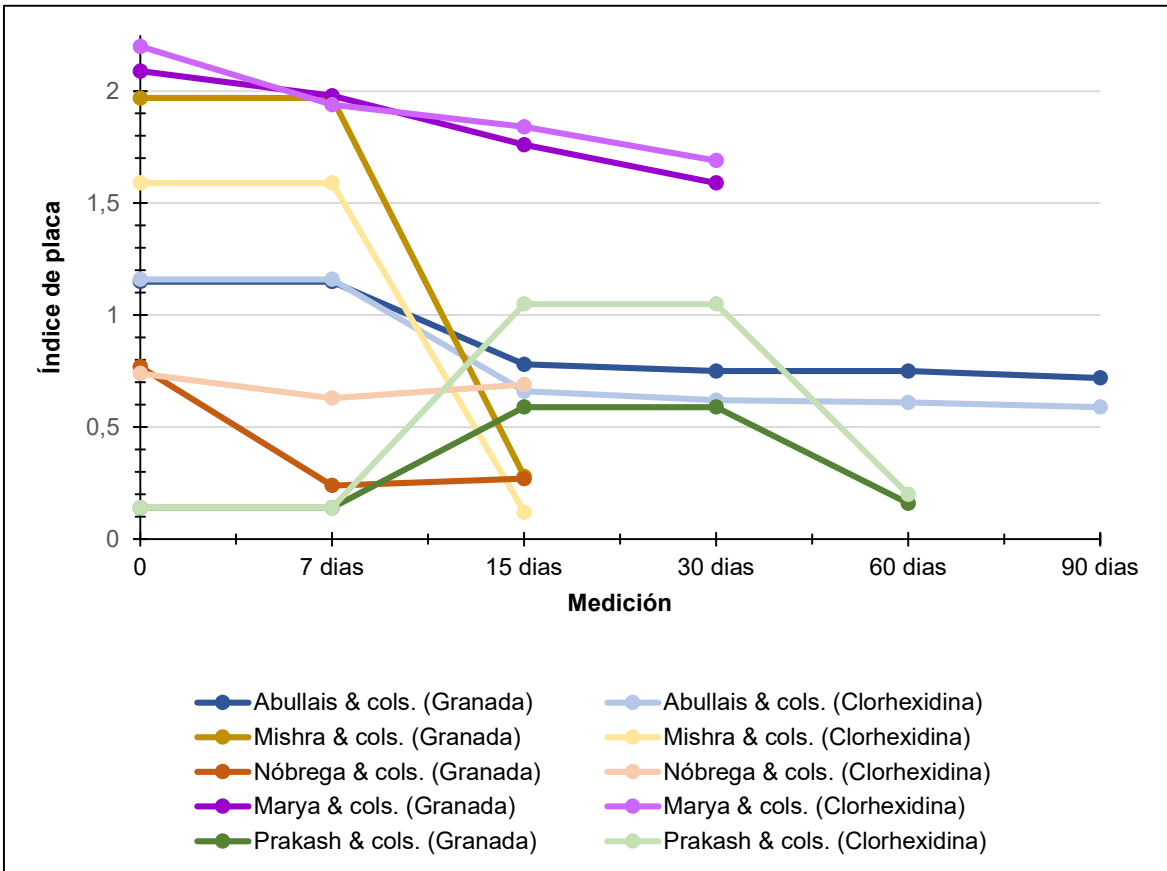


**Gráfico 2:** Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de sangrado (elaboración propia).





**Gráfico 3:** Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de gingival Loe y Silness (elaboración propia).



**Gráfico 4:** Resultados de las publicaciones incluyendo el índice de placa (elaboración propia).