



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS**

**Eficacia de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* para el tratamiento
complementario de la estomatitis protésica asociada a
candidiasis oral en personas mayores**

Mario Cavieres Cabrera

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ximena Lee Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Carla Lozano Moraga

**Adscrito a Proyecto FONIS SA19I0025
Santiago - Chile
2021**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS**

**Eficacia de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* para el tratamiento
complementario de la estomatitis protésica asociada a
candidiasis oral en personas mayores**

Mario Cavieres Cabrera

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ximena Lee Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Carla Lozano Moraga

**Adscrito a Proyecto FONIS SA19I0025
Santiago - Chile
2021**

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, Mario y Cecilia, por todo su amor y cariño, por apoyarme incondicionalmente día a día, por inculcarme valores y darme las herramientas para alcanzar mis metas.

A mis primos, tíos y abuelos, por el cariño y preocupación constante.

A mi polola, Maite, por acompañarme durante este proceso, apoyarme y darme todo su cariño.

A mis amigos, por estar ahí en los buenos y malos momentos, siempre dispuestos a brindar su ayuda y consejos.

A mis Tutoras, Dra. Ximena Lee y Dra. Carla Lozano, por estar ahí para responder mis dudas e inquietudes, por su compromiso y buena disposición a lo largo de este trabajo.

Al Proyecto FONIS SA19I0025, al cual se adscribe el presente trabajo de investigación.

A los Funcionarios de la Facultad, tanto personal de Clínica, Asistentes, personal Docente y Profesores, por su disposición y apoyo.

A la Universidad de Chile por formarme y entregarme las herramientas necesarias para mi desarrollo profesional.

ÍNDICE

| | | |
|--------------|---|----|
| I. | RESUMEN | |
| II. | MARCO TEÓRICO | 7 |
| | 2.1 Envejecimiento poblacional | 7 |
| | 2.2 Cambios bucales en las personas mayores | 7 |
| | 2.3 Prevalencia de lesiones orales en personas mayores en Chile | 9 |
| | 2.4 Estomatitis protésica | 10 |
| | 2.5 Especies vegetales | 15 |
| III. | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 17 |
| IV. | OBJETIVO GENERAL | 17 |
| V. | METODOLOGÍA | 18 |
| | 5.1 Búsqueda en Bases de Datos | 18 |
| | 5.2 Selección de los artículos | 18 |
| | 5.3 Análisis de los artículos seleccionados | 19 |
| VI. | RESULTADOS | 21 |
| VII. | DISCUSIÓN | 32 |
| VIII. | CONCLUSIONES | 38 |
| IX. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 39 |

I. RESUMEN

Introducción: El 81,7% de las personas mayores de 65 años en Chile, posee una dentición no funcional, de las cuales el 65,8% porta prótesis removible. La lesión oral más prevalente en este grupo etario, es la estomatitis protésica. El objetivo de este trabajo, es recopilar la evidencia disponible acerca del efecto de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* sobre especies de *Candida* y bacterias patógenas presentes en la cavidad oral, planteando la posibilidad de indicar estas especies vegetales para el tratamiento complementario a la estomatitis protésica asociada a candidiasis.

Metodología: Diseño metodológico mixto cualitativo y cuantitativo. Se realizaron búsquedas en las bases de datos: PubMed, SciELO, Scopus y WOS, el proceso de selección de artículos se llevó a cabo sometiendo los artículos sucesivamente a las etapas de identificación, revisión, elegibilidad e inclusión. Se realizó la lectura *in extenso* de los artículos utilizando las pautas CRIS y CONSORT para determinar la calidad de los artículos seleccionados, finalmente se procedió a elaborar una síntesis de la información obtenida.

Resultados: El extracto de *Juglans regia* posee actividad fungistática frente a las distintas especies de *Candida*, y es capaz de dañar las membranas celulares, la biopelícula e inhibir la adhesión y agregación celular de bacterias patógenas orales. El extracto de *Salvia officinalis*, es capaz de inhibir la adhesión y reducir en un 90% las colonias de *Candida albicans* sobre superficies de polimetilmetacrilato; posee actividad fungicida frente a distintas especies de *Candida* y es capaz de inhibir la formación de biopelículas de *C. albicans*. El extracto de *Salvia officinalis* presenta alta actividad bactericida y antibiopelícula, *in vitro*, frente a patógenos orales, tanto *S. mutans*, como periodontopatógenos.

Conclusiones: Ambas plantas poseen propiedades antifúngicas y antibacterianas frente a patógenos orales. Es necesario realizar estudios *in vivo*, *in situ* y ensayos clínicos, que aporten mayor información sobre la aplicabilidad de estos conocimientos, profundizando especialmente en la utilización de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* como agentes desinfectantes de prótesis removibles, y la posible utilización de estas plantas como tratamiento complementario a la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral en personas mayores portadoras de prótesis removible.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Envejecimiento poblacional

La población mundial está envejeciendo, lo cual se ha puesto de manifiesto en el hecho de que durante finales del siglo XX y principios del siglo XXI, estos cambios demográficos se han acentuado y en Latinoamérica no ha sido la excepción. En los últimos treinta años, Chile ha experimentado un proceso de envejecimiento demográfico acelerado, por tanto actualmente se considera que es un país con envejecimiento avanzado y se espera que para el año 2025, tenga el índice más alto de la región, resultado de lo cual llegue a tener una proporción de personas mayores cercana al 28% para el año 2050 (León y Giacaman, 2016).

En lo que respecta a los temas de salud pública, específicamente en lo odontológico, en Chile la cobertura para las personas mayores asegura solo atención de urgencia ambulatoria y atención integral para quienes tienen exclusivamente 60 años. En consecuencia, la mayor expectativa de vida de la población, sumada a la carencia de cobertura odontológica, acrecienta las desigualdades entre los distintos grupos etarios. Las personas mayores presentan una gran cantidad de problemas bucales, tales como caries, enfermedad periodontal, pérdida dentaria, lesiones en la mucosa oral y xerostomía, entre otros. Estos problemas pueden impactar en la calidad de vida de cada uno de ellos, desde las perspectivas funcional, sistémica y psicosocial (Rodríguez y cols., 2012).

2.2 Cambios bucales en las personas mayores

Los cambios morfológicos y funcionales que tienen lugar en la cavidad oral con la edad, forman parte del envejecimiento general del organismo. Es importante señalar que algunos cambios son naturales, tales como el oscurecimiento y desgaste de los dientes, en cambio otros son el resultado de la acción de enfermedades orales o sistémicas, como la periodontitis, o patologías asociadas al consumo de medicamentos como antihipertensivos, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, psicotrópicos y sedantes, entre otros, además de los efectos de los determinantes sociales que acompañan al envejecimiento, lo cual puede profundizar la desigualdad entre los grupos poblacionales (Guiglia y cols., 2010).

Ahora bien, profundizando en aquellos temas relativos al envejecimiento general a nivel del sistema estomatognático, se destaca aquello que guarda relación con los movimientos mandibulares. Algunos de los movimientos más complejos y sofisticados del ser humano, ocurren en relación a la cavidad oral. Los músculos masticatorios sufren cambios producto del envejecimiento, perdiendo hasta 20% de su eficacia entre los 30 a 65 años. De igual manera, la musculatura facial pierde elasticidad y resistencia debido a la deshidratación y al aumento del tejido fibroso (Sáez y cols., 2007).

En cuanto a la función salival, existe una disminución en el flujo salival, razón por la cual se puede afectar la fonética y dificultar la deglución de los alimentos. Esta disminución del flujo salival puede ser producto de cambios morfológicos glandulares, cuyo tejido es reemplazado por tejido adiposo o conectivo, o debido a la acción de aquellos medicamentos mencionados anteriormente (Xu y cols., 2019).

Por su parte, los dientes van cambiando de tamaño, posición, forma y color, debido a la modificación de los tejidos dentarios, como consecuencia del aumento o disminución de sustancias orgánicas, inorgánicas, esclerosamiento, entre otros, y por la acción del medio bucal propiamente tal, como consecuencia de los hábitos de higiene, dieta, presencia de parafunciones, entre otros factores, que pueden provocar atrición, caries, enfermedad periodontal y pérdida de dientes (Müller y cols., 2017).

Respecto del edentulismo, en muchas ocasiones la pérdida de dientes conlleva la pérdida de la dimensión vertical con un posterior colapso de la oclusión posterior, generando una rotación mandibular anterior, que se manifiesta clínicamente como un falso prognatismo mandibular, con disminución de la altura facial, colapso y depresión labial y aumento de la concavidad facial, entre otros (San Martín y cols., 2002).

Otro de los problemas asociados a la pérdida de dientes, es la reabsorción del reborde residual, el cual es un proceso crónico que afecta a los huesos especialmente de tipo reticular, que se caracteriza por ser progresivo e irreversible, afectando a todos los pacientes que presentan algún grado de edentulismo. Este proceso puede verse exacerbado por el uso de prótesis desajustadas o en mal

estado, y con el uso continuo de estos aparatos, entre otros factores (Andrés-Veiga y cols., 2012).

En cuanto a los cambios que se producen en la mucosa bucal, existe una disminución de la queratinización, también disminuye la cantidad de células del tejido conectivo, aumento de sustancia intercelular y disminución en el consumo de oxígeno. Lo anterior conlleva a una falta de elasticidad y atrofia del epitelio, volviendo a la mucosa más permeable a sustancias nocivas y más propensas a daños mecánicos producidos por ejemplo, por prótesis no funcionales (Sáez y cols., 2007).

En lo que respecta a las alteraciones que se producen a nivel sistémico, cabe destacar aquellas que ocurren en el sistema inmune. Estos cambios se conocen como inmunosenescencia, que se caracteriza por la disminución de la función tanto de los mecanismos inespecíficos de defensa, como de la inmunidad adaptativa, lo cual incrementa la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, condiciones patológicas relacionadas con inflamación y enfermedades autoinmunes, entre otros efectos (Saavedra y García, 2014).

2.3 Prevalencia de lesiones orales en personas mayores en Chile

De acuerdo a un estudio realizado en el año 2003, donde participaron 889 personas mayores de 65 años, de Santiago de Chile, se determinó que la prevalencia de una o más lesiones de la mucosa oral fue del 53%, siendo la lesión más frecuente la estomatitis protésica (22,3%), seguida de hiperplasia irritativa (9,4%) y varicosidades de la mucosa oral (9%) (Espinoza y cols., 2003).

Un estudio más reciente, comparó la prevalencia de lesiones orales en personas mayores institucionalizadas y no institucionalizadas. Los resultados demostraron que las lesiones orales más prevalentes en personas mayores institucionalizadas, fueron la estomatitis protésica (45,5%) y la hiperplasia irritativa (11%); mientras que en las personas mayores no institucionalizadas estas lesiones se encontraron con menor frecuencia. Además, la presencia de xerostomía fue similar en ambos grupos, con un 46% y 51%, respectivamente (Lozano y cols., 2018).

Dentro de este marco, la Encuesta Nacional de Salud aplicada entre 2016 y 2017, determinó que 27% de la población posee una dentición no funcional, es decir, que posee menos de 20 dientes en la cavidad oral, este porcentaje aumenta a 81,7% si se focaliza en las personas mayores de 65 años, de las cuales el 65,8% porta prótesis removible (MINSAL, 2017).

2.4 Estomatitis protésica

La estomatitis protésica es un cuadro clínico que aparece en portadores de prótesis mucosoportadas, completas o parciales, caracterizado por alteraciones eritematosas en la mucosa sobre la que ésta se asienta. Corresponde a una lesión generalmente de carácter traumática y su origen implica diversos factores, como lo son la falta de higiene, la polifarmacia, la cual induce un flujo salival reducido, enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, déficit inmunológico, infecciones por *Candida*, consumo de tabaco y uso prolongado de la prótesis, entre otros (Martori y cols., 2014).

De todos los factores enunciados, la presencia de levaduras del género *Candida*, se encuentra directamente relacionada con la estomatitis protésica, siendo la especie *C. albicans* la que se asocia con mayor frecuencia. Estas levaduras corresponden a hongos unicelulares de forma redondeada u ovalada, de reproducción asexual por gemación y metabolismo principalmente aerobio. Se encuentran como microorganismos comensales en la cavidad oral entre el 20% a 50% de la población dentada sana, y en el 75% de los portadores de prótesis removible en su forma patogénica, cuando la estomatitis está asociada a candidiasis oral (revisado en Ferrando, 2014).

La estomatitis protésica aparece con mayor frecuencia en portadores de prótesis removibles con mala higiene oral, por lo que la presencia de placa bacteriana favorece la colonización de *Candida* tanto en la superficie de las prótesis como en la mucosa y otros tejidos orales. Ahora bien, también puede adquirirse esta infección durante la manipulación de la prótesis para posicionarla en boca, donde los pacientes pueden infectar las superficies dactilares de sus dedos con *Candida*, generando así un círculo de reinfección sucesiva entre los dedos y la cavidad oral (Darwazeh y cols., 2001).

En cuanto a los factores predisponentes dependientes del hospedero, la población adulta mayor es más susceptible a desarrollar la patología, esto debido principalmente a que al flujo salival está reducido, producto de lo cual se produce una disminución en la cantidad de enzimas salivales, tales como lisozimas y lactoferrina, y también de citoquinas, cuya función es inhibir y controlar el crecimiento de los microorganismos patógenos, entre ellos *Candida*. Los pacientes con problemas de inmunocompetencia y enfermedades sistémicas no controladas como diabetes, también suelen ser más susceptibles. Además, el hecho de no quitarse las prótesis por la noche y fumar, son dos factores que pueden provocar una mayor inflamación de la mucosa, exacerbando el cuadro clínico (Leigh y cols., 2002).

Como factores dependientes de las prótesis, el hecho de portar la prótesis por sí mismo corresponde a un factor predisponente para la patología, ya que se crea un ambiente cerrado, de carácter anaerobio entre la prótesis y la mucosa, que favorece el crecimiento de *Candida*, pudiendo pasar de comensales a comportarse como un patógeno o patobionte. Además, el traumatismo por presión que pueden ejercer las prótesis sobre la mucosa, especialmente cuando se encuentran desajustadas o en mal estado, hace que ésta sea más susceptible a la aparición de estomatitis (Ayuso-Montero y cols., 2004).

Se ha demostrado que *Candida* es capaz de adherirse directamente o a través de una biopelícula a la superficie interna de las prótesis, debido a la porosidad e hidrofobicidad superficial del polimetilmetacrilato, material base con el que se confeccionan las prótesis acrílicas, lo que produce que éstas actúen como un reservorio para estas levaduras, favoreciendo la adhesión a las células de la mucosa oral.

Cuando *Candida* se acumula en su forma patógena, con presencia de hifas o pseudohifas, las cuales corresponden a la forma filamentosa de estas levaduras, ocurre como consecuencia de aquello que se puede provocar un daño en la superficie epitelial debido a la secreción de proteasas, lo cual favorece la penetración de antígenos y toxinas, desencadenando una respuesta inflamatoria por parte del hospedero (Williams y cols., 2011).

De acuerdo al aspecto clínico de la mucosa afectada bajo la zona de soporte de la prótesis (Figura 1), la estomatitis protésica se puede clasificar en tres tipos según severidad (Newton, 1962).

- a) Tipo I: Localizado y caracterizado por un punteado rojizo sobre la mucosa palatina.
- b) Tipo II: Lesión eritematosa generalizada que afecta parte o a toda la mucosa cubierta por la prótesis.
- c) Tipo III: Es un tipo granular que afecta a la parte central del paladar y bordes alveolares.

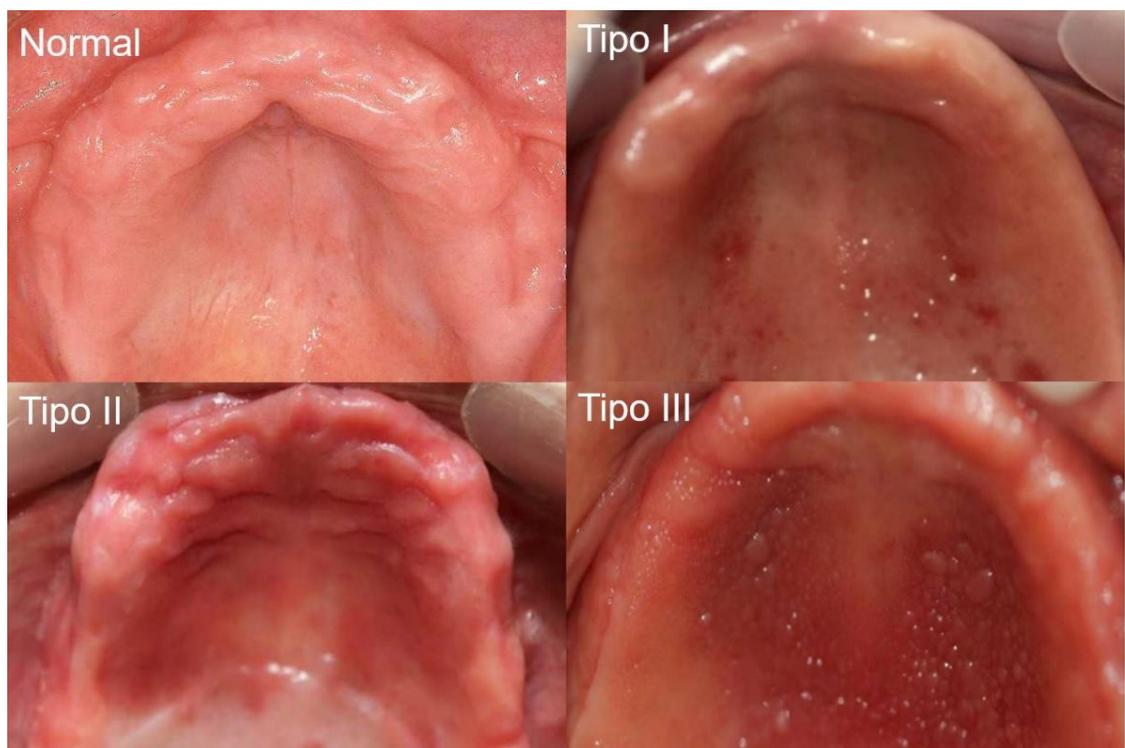


Figura 1. Fotografía de mucosa palatina normal. Tomada de D'Avenia, F. (2011). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-tecnica-33-articulo-puentes-implantosoportados-los-maxilares-superior-X1130533911268061>

Fotografías de estomatitis protésica y su severidad basadas en la Clasificación de Newton. Tomadas de Jiménez, R. (2016). Disponible en: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/16272>

Respecto del tratamiento y abordaje clínico de la estomatitis protésica, en primer lugar, se deben controlar los factores etiológicos predisponentes tales como, reforzar las medidas de higiene oral y protésica, además se debe aconsejar a los

pacientes dejar de fumar. Desde el punto de vista de los requisitos funcionales de los aparatos protésicos, evaluar la retención, el soporte y la estabilidad. Se debe indicar la confección de una nueva prótesis si es que no se cumple alguno o la totalidad de los requisitos funcionales explicitados. Se debe hacer especial hincapié en las instrucciones para el paciente, en cuanto al correcto uso de prótesis removibles, entre las que se incluyen el reposo nocturno y la desinfección de éstas con gluconato de clorhexidina al 0,12% y tabletas limpiadoras para prótesis, entre otros (Otero y cols., 2015).

En el caso de que la enfermedad no haya remitido con lo anteriormente descrito, o aumente su severidad, se suele prescribir un tratamiento mediante terapia antifúngica, para lo cual se indican de manera tópica para los casos más simples, o sistémica para las formas más severas de la enfermedad. La terapia con antimicóticos tópicos es la manera más efectiva para tratar la candidiasis oral en personas mayores. Los antifúngicos normalmente utilizados para tratar este cuadro son polienos como nistatina y anfotericina B, y derivados azólicos como miconazol, clotrimazol y ketoconazol. Sin embargo, algunos de los antifúngicos mencionados presentan una serie de desventajas, como interacción con otros medicamentos, desarrollo de resistencia y efectos secundarios (García-Cuesta y cols., 2014). En definitiva, el tratamiento de la estomatitis protésica asociada a candidiasis es complejo y puede implicar tratamientos de alto costo para el paciente y el sistema de salud, además de una serie de desventajas desde el punto de vista farmacológico.

Por su parte, para tratar la estomatitis protésica, también se utilizan ciertos colutorios de amplio espectro microbiano, tales como la clorhexidina al 0,12%. La clorhexidina es un antiséptico y desinfectante de tipo biguanida, con acción frente a una amplia gama de bacterias Gram positivo y Gram negativo, anaerobios facultativos, aerobios y levaduras. Sin embargo, su uso prolongado, más allá de quince días, suele provocar ciertos efectos secundarios sobre los tejidos dentales, como tinciones y acumulación de cálculo, alteración transitoria del gusto y efectos sobre la mucosa oral. (James y cols., 2017).

Ahora bien, como se ha puesto de manifiesto en este texto, el abordaje clínico y el tratamiento de la estomatitis protésica, tiende a ser de alto costo debido a que involucra el recambio protésico, lo cual presenta una escasa cobertura en el sistema público de salud. Junto con ello, cuando el cuadro se complica con una candidiasis, la terapia involucra, tal como se indicó anteriormente, prescribir colutorios o fármacos antifúngicos orales y/o sistémicos, los cuales pueden desencadenar efectos secundarios en el sujeto que los consume, ya sea por sus reacciones adversas, porque no se ajustan en dosis a las condiciones generales de quienes los consumen, o porque se han generado previamente mecanismos de resistencia a ellos.

Producto de las reacciones adversas a los medicamentos, es que en el último tiempo han cobrado relevancia las terapias complementarias para el tratamiento de la estomatitis protésica. Entre algunas de ellas se puede mencionar la utilización de probióticos y principios activos de origen natural como Carvacrol. Los primeros contribuyen a estimular el sistema inmune, y dependiendo de la cepa, estos pueden competir con microorganismos patógenos evitando así infecciones, como por ejemplo, la candidiasis oral. Por su parte, los principios activos de origen natural como Carvacrol, que es un derivado de plantas aromáticas como el tomillo y el orégano, han demostrado ser activos frente a levaduras del género *Candida* (Vera, 2018).

2.5 Especies vegetales

En relación a la problemática expuesta, se ha decidido indagar en medicamentos herbarios tradicionales, específicamente en especies vegetales que el Ministerio de Salud ha relevado como importantes (MINSAL, 2009), destacando especies de la flora nacional con propiedades medicinales, avaladas tanto por la tradición como por la evidencia científica. Dentro de ellas, se han estudiado alternativas naturales con efecto antimicrobiano similar a los fármacos tradicionales, pero sin los efectos secundarios descritos, tales como *Juglans regia* (Nogal), que presenta propiedades antimicóticas y bactericidas, y *Salvia officinalis* (Salvia) que es utilizada para tratar estomatitis y gingivitis.

De acuerdo con estudios realizados en los últimos años, existe variedad en la composición de los extractos de *Juglans regia*, según la parte de la planta utilizada, la variedad, y la zona geográfica de donde proviene la muestra. Según el estudio de Paudel y cols. (2013), la presencia de eugenol (27,5%) en las hojas de *Juglans regia*, es consistente con su uso tradicional para tratar infecciones fúngicas. Otros estudios muestran que el aceite esencial de hojas de *Juglans regia* presenta un amplio espectro de inhibición bacteriana, siendo las bacterias Gram positivo las más susceptibles (Rather y cols., 2012). En relación al estudio anterior, uno de sus principales componentes es β -cariofileno (15,5%), que posee efectos inhibitorios sobre biopelículas de *S. mutans* (Yoo y Jwa, 2018), además presenta fuerte actividad antimicrobiana frente a periodontopatógenos, inhibiendo el crecimiento de *P. gingivalis* y *T. forsythia*, y tener un efecto inhibitorio en la expresión de citoquinas inducida por lipopolisacáridos extraídos de *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola* (Yoo y Jwa, 2019).

Otra molécula a destacar es la juglona, que es uno de los principales componentes de la cáscara verde de nuez con actividad antifúngica. Se ha demostrado que la juglona, junto a otros compuestos fenólicos, son capaces de modular la actividad antifúngica de los extractos de *Juglans regia* (Wianowska y cols., 2016).

En cuanto a *Salvia officinalis*, se ha demostrado que la composición química de los aceites esenciales varía significativamente de acuerdo al grado de maduración de la planta durante una temporada de crecimiento (Lakusic y cols., 2013). De acuerdo al estudio de Badiie y cols. (2012) los principales componentes del aceite esencial de *S. officinalis* son cineol, borneol, α -tujona, ledeno, β -pineno, α -humuleno, β -cariofileno y alcanfor. El mismo autor señala que dicho extracto presenta buenas propiedades antifúngicas frente a levaduras del género *Candida*. De los compuestos mencionados, β -pineno presenta actividad fungicida frente a *Candida albicans*, además inhibe la formación de biopelículas *in vitro* de la misma (Rivas da Silva y cols., 2012). Otro compuesto a destacar es β -cariofileno, el cual presenta una alta actividad antibacteriana frente a *S. mutans* y periodontopatógenos, como se describió anteriormente.

En consecuencia, el objetivo principal de esta revisión es recopilar la evidencia disponible acerca del efecto que estas plantas pueden tener sobre las especies de *Candida*, y secundariamente en bacterias patobiontes presentes en la cavidad oral, planteando la posibilidad de indicar estas especies vegetales para el tratamiento complementario a la estomatitis protésica asociada a candidiasis, de carácter costo efectivo y de escasa o nula toxicidad, favoreciendo la recuperación de la salud oral de las personas mayores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVO GENERAL

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la eficacia de los compuestos derivados de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* para el tratamiento complementario de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral en personas mayores portadoras de prótesis removible?

IV. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la eficacia de compuestos derivados de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* para el tratamiento complementario de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral en personas mayores portadoras de prótesis removible.

V. METODOLOGÍA

5.1 Búsqueda en Bases de Datos:

La presente revisión sistemática, se llevó a cabo utilizando un diseño metodológico mixto cualitativo y cuantitativo. Se utilizaron los criterios declarados en PRISMA (Moher y cols., 2009) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos: PubMed, SciELO, Scopus y WOS, utilizando los algoritmos de búsqueda que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Algoritmos de búsqueda.

| Búsqueda | Algoritmos de búsqueda |
|----------|---|
| 1 | “Juglans regia” OR “Salvia officinalis” AND “ <i>Candida</i> ” |
| 2 | “Juglans regia” OR “Salvia officinalis” AND “Antifungal” |
| 3 | “Juglans regia” OR “Salvia officinalis” AND “Antibacterial” |
| 4 | Búsquedas combinadas 1, 2 y 3 en bases de datos PubMed, SciELO, Scopus y WOS, publicado entre los años 2010-2020 en inglés y español. |

5.2 Selección de los artículos:

El proceso de selección de los artículos, se realizó sometiendo los artículos sucesivamente a las etapas de identificación, revisión, elegibilidad e inclusión, proceso ilustrado en la Figura 2. En primer lugar se eliminaron los artículos duplicados, utilizando el Software Mendeley Desktop versión 1.19.8. Luego se descartaron los artículos que no son atinentes al tema de acuerdo a su título. Se realizó la lectura de los resúmenes de los artículos restantes y se seleccionaron aquellos más relevantes para la investigación. Una vez concluida la etapa de inclusión, comenzó el análisis cualitativo de la investigación, utilizando los conceptos de la Teoría Fundamentada, para lo cual se realizó una lectura *in extenso* de los textos seleccionados, integrando y analizando la información con el fin de identificar aquellos conceptos que permitan agrupar y categorizar la información por tema (codificación abierta). Posteriormente, se realizó el proceso analítico de

codificación central o axial, con el objetivo de establecer la relación entre las categorías.

5.3 Análisis de los artículos seleccionados:

Se realizó la lectura *in extenso* de los artículos obtenidos en la etapa de elegibilidad, se seleccionaron aquellos más relevantes para la revisión, aplicando los criterios de inclusión y exclusión contenidos en la Tabla 2, y utilizando las pautas CRIS (Krithikadatta y cols., 2014) y CONSORT (Moher y cols., 2001), para determinar la calidad de los artículos seleccionados, determinando como mínimo 60% del puntaje que asigna cada pauta para estudios *in vitro* y ensayos clínicos aleatorizados, respectivamente. Finalmente, luego de integrar y analizar la información de los artículos seleccionados, se procedió a elaborar una síntesis de la información obtenida. Se realizó el proceso analítico de codificación central o axial ya descrito, con el objetivo de establecer la relación entre las categorías (Hernández y cols., 2010). El análisis de los datos se planteó en términos de ordenar, seleccionar y resumir la información para facilitar dicho análisis. La identificación de los temas significativos permitió la posterior categorización de la información.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión de artículos científicos.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|
| Lenguaje inglés y español. | Estudios secundarios tales como libros, comentarios, revisiones, resúmenes de congresos, entre otros. |
| Publicados entre 2010 – 2020. | |
| Estudios cuantitativos o cualitativos. | |
| Publicaciones en revistas con comité editorial, con números regulares y revisión de pares ciegos, o en su defecto, indexadas en WOS, Scopus, SciELO y PubMed. | |

Finalmente, se estableció la fase de interpretación y reflexión de la información generada. Con todos los datos obtenidos se crearon tablas resúmenes de los artículos seleccionados.

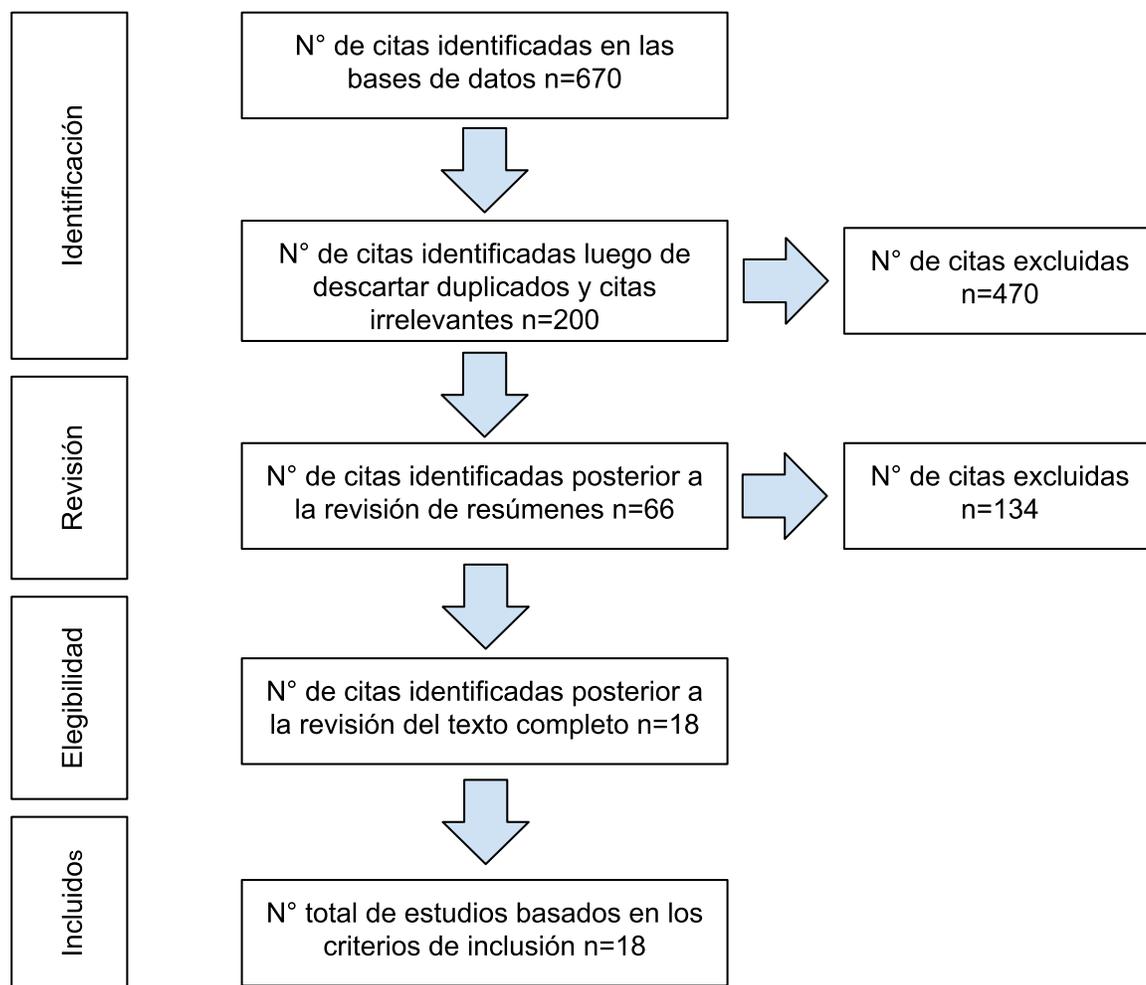


Figura 2: Proceso de selección de artículos.

VI. RESULTADOS

En la Tabla 3 se presentan un resumen con los artículos identificados e incluidos de acuerdo a la metodología explicada en el capítulo anterior.

Tabla 3: Resumen de Artículos seleccionados.

| Estudio | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Resultados |
|--|--|--|---|---|
| Plants used in folk medicine: The potential of their hydromethanolic extracts against <i>Candida</i> species. (Martins y cols., 2015a) | Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio | Identificar y destacar el potencial de los extractos hidrometanólicos preparados de diez plantas diferentes comúnmente utilizadas en la medicina popular contra especies del género <i>Candida</i> . | Se estudiaron 10 plantas medicinales, entre ellas <i>J. regia</i> . Se prepararon extractos hidrometanólicos a partir de las muestras vegetales con metanol:agua (80:20, v/v) y posterior liofilización, luego se disolvieron en agua, realizando soluciones con concentraciones de 50 mg/mL, a partir de las cuales se prepararon varias diluciones. Se utilizaron 4 cepas de <i>Candida</i> estandarizadas y 15 aislados clínicos, todas las cepas se cultivaron en agar dextrosa sabouraud durante 24 h a 37 °C, se realizaron pruebas de difusión en discos y Concentración Inhibitoria Mínima para determinar la actividad antifúngica de los extractos. | El extracto de <i>J. regia</i> fue el más efectivo, presentando un halo de inhibición evidente (entre 9-14 mm) para todas las cepas de <i>Candida</i> del estudio (<i>C. albicans</i> 12-13 mm; <i>C. glabrata</i> 10-14 mm; <i>C. parapsilosis</i> 10-12 mm; <i>C. tropicalis</i> 9-12 mm). A diferentes concentraciones, tanto el extracto de <i>J. regia</i> como el de <i>Eucalyptus globulus</i> , provocaron una reducción considerable de Unidades Formadoras de Colonias (UFC), sin evidencias de una inhibición total del crecimiento. |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| <p>Fractionation of crude extracts from controlled dried and commercially available stem bark of <i>Juglans regia</i> and their antimicrobial effects. (Bakht y cols., 2017)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Estudiar y comparar el potencial antimicrobiano de muestras de corteza de tallo de <i>Juglans regia</i> secadas controlada y comercialmente disponibles.</p> | <p>Las plantas frescas fueron obtenidas de diferentes localidades en Pakistán. Las muestras comercialmente disponibles se compraron en el mercado local. Se mezclaron con metanol, se preparó extracto crudo, y se mezcló con n-hexano, acetato de etilo, n-butanol y agua para obtener diferentes extractos. Se utilizó agar nutritivo para el cultivo de todos los microorganismos propuestos mediante prueba de difusión en disco, donde se probó la actividad antimicrobiana de los distintos extractos de <i>J. regia</i> contra cepas bacterianas y fúngicas. Como control positivo se utilizó ciprofloxacino y fluconazol.</p> | <p>Para los extractos de muestras secadas controladamente, el extracto metanólico crudo y acetato de etilo presentaron las Zonas Inhibitorias (ZI) más altas (60% en relación al control positivo) seguida de fracción de n-butanol (53%) contra <i>C. albicans</i> cuando se aplica en concentración de 1 mg en disco. La actividad más baja fue del extracto acuoso (30%) aplicado en una concentración de 0,5 mg. Las muestras de n-hexano y acuosas mostraron un 47% de ZI a una concentración de 1 mg en disco.</p> <p>Para las muestras comercialmente disponibles, n-butanol mostró la actividad inhibidora más alta contra <i>C. albicans</i>, 50% en concentración de 1 mg en disco. Por otra parte, el acetato de etilo inhibió el crecimiento de la levadura tanto en 0,5 mg como en 1 mg de concentración de disco en un 37 y 47%, respectivamente en comparación con la actividad del control positivo.</p> |
|--|--|---|---|--|

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| <p>Phytochemical analysis, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of male flower of <i>Juglans regia</i> L. (Muzafer y Paul, 2018)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar el análisis fitoquímico, actividad antioxidante y antimicrobiana de la flor masculina de <i>J. regia</i> y su mayor utilización en productos alimenticios.</p> | <p>La parte de la flor masculina de <i>J. regia</i> se recolectó de la región del Himalaya, India, durante la etapa de floración (abril de 2014). El material vegetal se secó a la sombra y se utilizó para preparar extractos metanólicos, etanólicos y acuosos. Se determinó el contenido total de fenoles y flavonoides, y se midió la capacidad antioxidante de los extractos. Se realizaron ensayos de difusión en disco y determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC), utilizando 4 cepas bacterianas y 2 cepas fúngicas (<i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i>).</p> | <p>Los extractos metanólicos de <i>J. regia</i> presentaron la mayor actividad antifúngica contra <i>C. albicans</i> ($40,57 \pm 3,7$ mm ZI) y <i>C. glabrata</i> ($39,4 \pm 2,5$ mm ZI), seguido de los extractos etanólicos ($33,7 \pm 3,5$ mm ZI) y ($33,9 \pm 1,2$ mm ZI) respectivamente, y los extractos acuosos ($31,7 \pm 3,7$ mm ZI) y ($36,2 \pm 1,8$ mm ZI) respectivamente, a concentración de 50 mg/mL. Los extractos metanólicos de <i>J. regia</i> presentaron mayor capacidad antioxidante en comparación a los extractos etanólicos y acuosos.</p> |
| <p>Antifungal Activity of <i>Juglans regia</i> (L.) Leaf Extracts Against <i>Candida albicans</i> Isolates. (Sytykiewicz y cols., 2015)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar el potencial antifúngico de cuatro fracciones de extracto (metanólico, acetato de etilo, alcaloide y metanólico hidrolizado) derivado de hojas de <i>J. regia</i> contra cepas patógenas de <i>Candida albicans</i>.</p> | <p>Las hojas de <i>J. regia</i> fueron recolectadas en Junio de 2010, en Siedlce, Polonia. Se prepararon extractos derivados de <i>J. regia</i> con metanol, acetato de etilo, alcaloides y metanol hidrolizado; se realizó un análisis químico de los extractos y se evaluó la actividad antifúngica de estos con 140 muestras clínicas de <i>C. albicans</i> y una cepa de referencia, mediante método de difusión en disco. Además se estudió la susceptibilidad de éstas a 10 agentes antifúngicos estandarizados.</p> | <p>Todas las muestras fueron susceptibles a nistatina y anfotericina B. A concentración de 2 mg/mL, el extracto metanólico presentó la más alta actividad antifúngica ($20,5 - 22,4$ mm ZI), seguido por el extracto alcaloide ($16,0 - 18,5$ mm ZI), mientras que los extractos de metanol hidrolizado y acetato de etilo, presentaron una menor actividad antifúngica ($12,4 - 16,8$ mm ZI) y ($12,5 - 18,8$ mm ZI) respectivamente.</p> |

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| <p><i>Salvia officinalis</i> L. Essential Oils from Spain: Determination of Composition, Antioxidant Capacity, Antienzymatic, and Antimicrobial Bioactivities. (Cutillas y cols., 2017)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Identificar los constituyentes de los aceites esenciales obtenidos de <i>S. officinalis</i> cultivado en Murcia (España), tanto en su composición relativa como absoluta, y determinar si sus composiciones químicas cumplen los requisitos de la ISO 9909.</p> | <p>Se obtuvieron 4 aceites esenciales de <i>S. officinalis</i> cultivada en diferentes zonas del sur este de España, mediante hidrodestilación. Se realizaron pruebas en "Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas" para determinar su composición. Se determinó su actividad antioxidante y antimicrobiana, mediante método de micro disolución utilizando cepas estandarizadas de <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i> y <i>C. albicans</i>. Se usó estreptomina y fluconazol como referencias.</p> | <p>Todos los aceites esenciales contienen α-tujona (22,8-41,7%), alcanfor (10,7-19,8%), β-tujona (6,1-15,6%) y 1,8-cineol (4,7-15,6%) como constituyentes principales, además α-humuleno, α-pineno, canfeno y limoneno están presentes en relativa alta concentración. Para <i>C. albicans</i>, los valores de MIC y MFC (Concentración Fungicida Mínima) fueron 2,5 y 5,0 μl/mL de aceite esencial de <i>S. officinalis</i>.</p> |
| <p>Antimicrobial activity of noncytotoxic concentrations of <i>Salvia officinalis</i> extract against bacterial and fungal species from the oral cavity. (de Oliveira y cols., 2019)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar el efecto antimicrobiano del extracto glicólico de <i>S. officinalis</i> frente a muestras clínicas de la cavidad oral y cepas de referencia de <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. mutans</i>, <i>C. albicans</i>, y <i>C. tropicalis</i>, y <i>C. glabrata</i>.</p> | <p>El extracto glicólico de <i>S. officinalis</i> fue comercialmente adquirido. Se utilizó una cepa de referencia y 9 aislados clínicos para <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. mutans</i>, <i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i> y <i>C. glabrata</i>. Mediante el método de micro disolución se determinó MIC, MBC (Concentración Bactericida Mínima) y MFC. Se analizó la citotoxicidad del extracto mediante cultivo de macrófagos murinos.</p> | <p>Con una concentración de 50 mg/mL de extracto glicólico de <i>S. officinalis</i>, todas las cepas fueron eliminadas. El cultivo de macrófagos murinos muestran una viabilidad de 95%, 98% y 95% luego de 24 h de exposición a 12,5, 25 y 50 mg/mL, respectivamente de <i>S. officinalis</i>.</p> |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| <p>Studying the Affects of <i>Salvia officinalis</i> and <i>Commiphora myrrha</i> Extracts on Poly Methyl Methacrylate Acrylic (PMMA) and Flexible Acrylic Materials Exposed to <i>Candida albicans</i>. (Ensaif, 2019)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar la actividad antimicrobiana de las soluciones de extracto de <i>Salvia officinalis</i> y <i>Commiphora myrrha</i> sobre materiales dentales acrílicos de polimetilmetacrilato y acrílicos flexibles contaminados con <i>C. albicans</i> de alta resistencia en comparación con antibióticos convencionales.</p> | <p>Se prepararon extractos acuosos de <i>S. officinalis</i> y <i>C. myrrha</i> a concentración 2%, 5% y 10%. Se prepararon placas de polimetilmetacrilato (PMMA) y de acrílico flexible. Se cultivó <i>C. albicans</i> en agar papa dextrosa, luego en las placas acrílicas y de PMMA. Las placas fueron tratadas con los extractos a diferente concentración. Se utilizó agua destilada y clorhexidina 2% como control, luego se calculó el porcentaje de reducción de colonias.</p> | <p>Para las placas de PMMA tratadas con extracto de <i>S. officinalis</i> al 2%, 5% y 10%, la reducción de colonias de <i>C. albicans</i> fue del 60,9%, 84,1% y 90,63%, respectivamente. La reducción de colonias en las placas tratadas con clorhexidina al 2% fue de 98,56%.</p> |
| <p>Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from <i>Salvia officinalis</i> L. (Martins y cols, 2015b)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar los efectos antifúngicos de extractos acuosos y metanol/agua (80:20, v/v) de <i>S. officinalis</i> contra especies de <i>Candida</i> y determinar su actividad antioxidante e identificar las principales moléculas bioactivas.</p> | <p>Las partes aéreas florecientes de <i>S. officinalis</i> fueron comercialmente adquiridas, se preparó extracto acuoso mediante infusión y decocción, y metanol/agua (80:20, v/v). Se determinó la cantidad de compuestos fenólicos, se evaluó la actividad antioxidante y la actividad antifúngica, con 4 cepas estandarizadas de <i>Candida</i> y 15 aislados clínicos de cavidad oral y tracto vaginal, mediante método de difusión de discos.</p> | <p>En general los extractos testeados no presentaron o mostraron un débil (3-7 mm) de halo de inhibición. <i>C. tropicalis</i> ATCC 750 (MIC=1,25 mg/mL; MFC=2,5 mg/mL para todos los extractos) y <i>C. parasilosis</i> (MIC=2,5 mg/mL para todos los extractos) presentaron halos de inhibición moderados (8-10 mm) a fuertes (mayor a 11 mm).</p> |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| <p>Bioassay-Guided Isolation of Anti-<i>Candida</i> Biofilm Compounds From Methanol Extracts of the Aerial Parts of <i>Salvia officinalis</i> (Annaba, Algeria). (Kerkoub y cols., 2018)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Aislar los componentes anti-"biopelícula de <i>Candida</i>" de las partes aéreas de <i>Salvia officinalis</i> mediante purificación guiada por bioensayo.</p> | <p><i>S. officinalis</i> fue recolectada al noreste de Argelia. Se dejó secar por una semana, se utilizó como solvente: acetona, metanol, hexano y agua para producir diferentes extractos. Se utilizaron las cepas estandarizadas de <i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i> y <i>C. parapsilosis</i>, para evaluar la actividad anti <i>Candida</i> en crecimiento planctónico y anti biopelícula de los diferentes extractos, mediante método de micro disolución y método de fluorescencia, respectivamente. Se preparó un extracto a gran escala mediante maceración en metanol, seguido de fraccionamiento en una columna de gel de sílice y se evaluó su actividad antifúngica.</p> | <p>Con una concentración de 1 mg/mL el extracto de metanol (97%) presentó un mayor porcentaje de inhibición de biopelícula de <i>C. albicans</i>, seguido de los extractos de hexano (96%), acetona (73%) y acuoso (14%). Las fracciones 31 y 39 presentaron la mayor actividad antifúngica, de las cuales se aisló ácido 12-metoxi-trans-carnósico y carnosol como principales compuestos activos, con valores de BIC50 (Concentración Inhibidora de Biopelícula requerida para inhibir el 50% de crecimiento) de 94 μM y 314 μM, respectivamente.</p> |
| <p>In vitro activity of essential oils extracted from condiments against fluconazole-resistant and -sensitive <i>Candida glabrata</i>. (Soares y cols., 2015)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar la susceptibilidad in vitro de cepas de <i>C. glabrata</i> sensibles a fluconazol y resistentes a fluconazol, a aceites esenciales de diferentes especies vegetales.</p> | <p>Se evaluaron 2 grupos de <i>C. glabrata</i>, el grupo (a) 30 aislados clínicamente susceptibles a fluconazol (MIC<8 μg/mL), tomados de pacientes con SIDA y el grupo (b) 30 aislados resistentes a fluconazol, obtenidos del grupo (a) a través de la inducción de resistencia (MIC>64 μg/mL). Los aceites esenciales fueron solubilizados en metanol, y las pruebas de susceptibilidad se realizaron a través del método de micro disolución.</p> | <p>Los aceites esenciales de <i>O. basilicum</i>, <i>R. officinalis</i>, <i>S. officinalis</i> y <i>T. vulgaris</i> no inhibieron el crecimiento de <i>C. glabrata</i> a las concentraciones testeadas (MIC > 3200 μg/mL).</p> |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| <p>In vitro effects of <i>Salvia officinalis</i> L. essential oil on <i>Candida albicans</i>. (Sookto y cols., 2013)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Determinar la actividad anti-<i>Candida</i> del aceite esencial de <i>Salvia officinalis</i> frente a <i>C. albicans</i> y los efectos inhibidores sobre la adhesión de <i>C. albicans</i> a la superficie de resina de polimetilmeta_criolato (PMMA).</p> | <p>Se utilizó el método de difusión de disco para testear la actividad anti <i>Candida</i> del aceite esencial de <i>S. officinalis</i> contra una cepa de referencia y 2 aislados clínicos de <i>C. albicans</i>. La MIC y la Concentración Mínima Letal (MLC), fueron determinadas por el método de membrana modificado. La adhesión de <i>C. albicans</i> a la superficie de PMMA se evaluó luego de la inmersión en aceite esencial de <i>S. officinalis</i> a diferentes concentraciones, se utilizó clorhexidina y agua destilada como referencias.</p> | <p>La Zona de Inhibición del aceite esencial de <i>S. officinalis</i> a concentración de 855 g/L contra <i>C. albicans</i> ATCC 90028 y los 2 aislados clínicos fue de 31,5 ± 9,97 mm, 24 ± 1,26 mm y 24,33 ± 4,71 mm, respectivamente. MIC y MLC fue de 2.780 g/L contra todas las cepas. El porcentaje de inhibición en la adhesión de <i>C. albicans</i> a la superficie de PMMA tratada con <i>S. officinalis</i> a concentración MIC fue entre 89 y 96%, para clorhexidina (0,2%) fue de 98%, en comparación al control con agua destilada.</p> |
| <p>Comparing the effectiveness of <i>Salvia officinalis</i>, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. (Ahangari y cols., 2019)</p> | <p>Experimental In Vivo Clínico Aleatorizado</p> | <p>Determinar el efecto de la tableta vaginal de <i>Salvia officinalis</i>, sola y en combinación con clotrimazol, en la recuperación de la candidiasis vulvovaginal.</p> | <p>Ensayo controlado aleatorio triple ciego, 111 mujeres casadas entre 15 y 49 años con candidiasis vulvovaginal fueron asignadas aleatoriamente en 3 grupos, que recibieron tabletas vaginales de 100 mg clotrimazol + placebo (CP), tableta vaginal de 400 mg de <i>S. officinalis</i> + placebo (SP) y tableta vaginal de <i>S. officinalis</i> y clotrimazol (SC), durante 7 días. Luego del tratamiento, se evaluaron los síntomas de candidiasis vulvovaginal, se realizó test vaginal y en caso de ser positivo, se realizó un cultivo en chromagar para detectar especies de <i>Candida</i>.</p> | <p>Todas las participantes presentaron un test vaginal positivo previo a la intervención. Luego de la intervención, la frecuencia del test vaginal positivo fue de 19,4%, 2,8% y 5,7% para los grupos CP, SC y SP, respectivamente. La recuperación completa de los síntomas al séptimo día fue 83,3% en el grupo CP, 88,2% para el grupo SC y 92% en el grupo SP.</p> |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| <p>Anti-inflammatory potential of an essential oil-containing mouthwash in elderly subjects enrolled in supportive periodontal therapy: a 6-week randomised controlled clinical trial. (Juenger y cols., 2020)</p> | <p>Experimental In Vivo Clínico Aleatorizado</p> | <p>Evaluar el potencial de un enjuague bucal que contiene salvia para aliviar los signos inflamatorios de la mucosa intraoral y la encía en comparación con un placebo en base a agua/alcohol.</p> | <p>Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de diseño paralelo. 48 personas dentadas fueron asignadas aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo utilizó enjuague bucal que contiene salvia, y el otro grupo un placebo (agua/solución a base de alcohol). Los sujetos se enjuagaron una vez al día por 30 seg durante un período de 6 semanas. Se evaluó índice de sangrado del surco, índice de placa, tinción de los dientes, xerostomía y el grado de estomatitis protésica de acuerdo al índice de Newton, al inicio del estudio y después de 6 semanas.</p> | <p>La edad media de los sujetos fue $77,5 \pm 7,3$ años. El índice de sangrado del surco se redujo de $1,3 \pm 0,9$ a $0,8 \pm 0,7$ (grupo experimental) y de $1,4 \pm 0,9$ a $1,1 \pm 0,7$ (grupo placebo). El índice de placa se redujo de $1,2 \pm 0,5$ a $1,0 \pm 0,3$ (grupo experimental) y $1,3 \pm 0,4$ a $1,1 \pm 0,6$ (Grupo placebo). No se encontraron diferencias entre grupos. La estomatitis protésica, xerostomía y las tinciones dentales no revelaron cambios después de 6 semanas.</p> |
| <p>The antibacterial effect of sage extract (<i>Salvia officinalis</i>) mouthwash against <i>Streptococcus mutans</i> in dental plaque: A randomized clinical trial. (Beheshti-Rouy y cols., 2015)</p> | <p>Experimental In Vivo Clínico Aleatorizado</p> | <p>Evaluar los efectos clínicos del enjuague bucal que contiene extractos de salvia (<i>Salvia officinalis</i>) sobre <i>Streptococcus mutans</i> que causan placa dental en niños de edad escolar.</p> | <p>Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con 70 niñas de entre 11 y 14 años, con las mismas condiciones socioeconómicas y de higiene oral. Las niñas fueron divididas aleatoriamente en 2 grupos, el primer grupo utilizó un enjuague bucal con salvia, y el segundo grupo un placebo sin ingredientes activos. Se realizó un recuento de colonias de <i>S. mutans</i> antes de la intervención, y luego de 21 días utilizando enjuague bucal.</p> | <p>El enjuague bucal con salvia redujo significativamente el recuento de colonias de <i>S. mutans</i>. Disminuyó de 3900 colonias a 600 colonias luego de la intervención. En el grupo control (placebo), el recuento de colonias inicial fue de 4071, y posterior a la intervención fue de 3714.</p> |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| <p>Antibacterial Activity of Algerian Chewing Sticks Extracts on Oral Denture Biofilm. (Didi y cols., 2019)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar la actividad anti biopelícula de dos palitos de masticar argelinos, <i>Salvadora persica</i> y <i>Juglans regia</i>, en especies bacterianas orales adheridas a prótesis dentales de personas mayores.</p> | <p>Se tomaron muestras de la superficie interna y externa de prótesis totales y se cultivaron en agar Columbia. Se evaluó la actividad antibacteriana de los extractos metanólicos de <i>J. regia</i> y <i>S. persica</i>, y el efecto sobre la formación de biopelículas <i>in vitro</i> mediante el método de microdilución. El efecto antibiofilm se probó <i>in vitro</i> en biopelículas orales artificiales adheridas sobre resina compuesta y se visualizó mediante un microscopio electrónico de barrido.</p> | <p>Los extractos de <i>J. regia</i> y <i>S. persica</i> mostraron una IC50 (Concentración a la que el extracto agota la biomasa de la biopelícula en al menos un 50%) $\geq 51,2$ mg/mL para la inhibición de la biopelícula. El análisis en microscopio electrónico de barrido ambiental mostró que las células fueron dañadas y sus contornos se distorsionaron, la acción de los extractos produjo hendiduras en las membranas celulares y fuga del contenido celular, además de brechas en la biopelícula.</p> |
| <p>Antibacterial Effect of <i>Juglans regia</i> Bark against Oral Pathologic Bacteria. (Zakavi y cols., 2013)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar la actividad antimicrobiana de extractos etanólicos y acuosos de corteza de <i>J. regia</i> contra cuatro especies de bacterias orales.</p> | <p>Se prepararon extractos acuosos y etanólicos de corteza de <i>J. regia</i>. Se utilizaron cepas estandarizadas de <i>S. mutans</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. sanguis</i> y <i>S. aureus</i> para determinar la actividad antibacteriana de los extractos, mediante método de difusión en disco. Se utilizó tetraciclina 30 µg y eritromicina 15 µg como control positivo y agua como control negativo.</p> | <p>El extracto etanólico tuvo un efecto antibacteriano significativo contra todas las bacterias probadas, MIC entre 1,25 y 5 mg/mL. El extracto acuoso no mostró efecto antibacteriano sobre <i>S. mutans</i>.</p> |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| <p>Antibacterial activity of <i>salvia officinalis</i> L. against periodontopathogens: An in vitro study. (Ferreira Mendes y cols., 2020)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Analizar la actividad microbiológica del extracto crudo, particiones, fracciones y sustancias puras de <i>S. officinalis</i> contra periodontopatógenos.</p> | <p>Se evaluó la actividad antimicrobiana del extracto crudo de diclorometano (SOD) de <i>S. officinalis</i>, fracciones solubles en diclorometano (SODH y SODD), subfracciones de SODD y sustancias puras, contra cepas estandarizadas de <i>P. gingivalis</i>, <i>A. actinomycetemcomitans</i>, <i>P. intermedia</i>, <i>P. nigrescens</i>, <i>F. nucleatum</i> y <i>P. melaninogenica</i>, y 3 aislados clínicos, mediante el método de microdilución. Se determinó MIC y MBC.</p> | <p>El extracto crudo de <i>S. officinalis</i> (SOD) proporcionó un MIC 50 µg/mL, contra cepa de referencia de <i>A. actinomycetemcomitans</i>. Para el resto de cepas el MIC fue de 100 y 400 µg/mL. En cuanto a la actividad antibioplécula, la MIC50 (Concentración más baja de agente antibacteriano que conduce a un 50% o más de Inhibición de la formación de Bioplécula) varía de 3.668 a 200 µg/mL para <i>P. gingivalis</i> y de 12 a 100 µg/mL para cepa de referencia de <i>F. nucleatum</i>. El manool fue el compuesto puro más activo contra <i>A. actinomycetemcomitans</i> MIC50 12,5 µg/mL.</p> |
|---|--|---|--|--|

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| <p>In Vitro Evaluation of the Antimicrobial and Immunomodulatory Activity of Culinary Herb Essential Oils as Potential Periosteal (Papa y cols., 2020)</p> | <p>Experimental In Vitro Preclínico No Aleatorio</p> | <p>Evaluar los aceites esenciales de <i>Salvia officinalis</i>, <i>Satureja hortensis</i> y <i>Anethum graveolens</i> mediante un análisis <i>in vitro</i> de su actividad antimicrobiana contra cepas bacterianas Gram positivo y Gram negativo aisladas de la cavidad oral de pacientes con periodontitis.</p> | <p>Se prepararon extractos de <i>S. officinalis</i>, <i>S. hortensis</i> y <i>A. graveolens</i> mediante hidrodestilación y se analizaron mediante cromatografía de gases. Se evaluó la actividad antibacteriana y antiopelícula de los extractos con cepas aisladas de pacientes con periodontitis mediante el método de microdiluciones en serie y análisis en citometría de flujo.</p> | <p>Los principales componentes de <i>S. officinalis</i> fueron α-tujona (25,7%) alcanfor (26,3%). El aceite esencial de <i>S. officinalis</i>, mostró valores de MIC entre 5,7 y 45,9 mg/mL. La citometría de flujo reveló que los aceites esenciales testeados, inhibieron la actividad de las bombas de eflujo en <i>S. salivarius</i> y <i>S. acidominimus</i>.</p> |
|--|--|--|---|--|

VII. DISCUSIÓN

En este capítulo, se propone establecer relaciones entre las tendencias dominantes percibidas a través de la lectura *in extenso* de los textos, en relación directa con cada uno de los objetivos específicos planteados. Se han establecido también conexiones con el marco teórico y los conceptos allí analizados, a la luz del objeto de estudio que ha orientado esta investigación.

En primer lugar, los artículos incluidos e identificados en esta revisión, revelan la capacidad antifúngica de las distintas partes de *Juglans regia*, en estudios *in vitro*. Se utilizaron corteza (Bakht y cols., 2017), flor masculina (Muzaffer y Paul, 2018) y hojas (Martins y cols., 2015a; Sytykiewicz y cols., 2015), procesadas con diferentes solventes para preparar los extractos, siendo los más eficaces los extractos metanólicos e hidro metanólicos. De acuerdo al trabajo de Bakht y cols. (2017), el secar controladamente el material vegetal, conserva de mejor manera sus componentes activos, debido a las precauciones tomadas de no exponer el material a luz fuerte ni a altas temperaturas, dando como resultado una mayor actividad antimicrobiana en comparación a las muestras adquiridas comercialmente.

En relación a lo anterior, cabe destacar que el extracto hidro metanólico de las hojas de *J. regia*, provocó una reducción considerable en las Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de las distintas especies de *Candida*, sin evidencias de inhibición total de crecimiento, por lo que resulta ser más fungistático que fungicida (Martins y cols., 2015a). Todos los artículos mencionados anteriormente, señalan que los extractos en base a metanol, utilizando diferentes partes de esta planta, presentan actividad antifúngica, ya sea contra cepas estandarizadas de levaduras del género *Candida*, o contra aislados clínicos de diversas muestras biológicas (hisopos orofaríngeos, rectales y vulvovaginales, lesiones cutáneas, esputo, orina y heces) (Sytykiewicz y cols., 2015). Además, los resultados obtenidos por Muzaffer y Paul (2018), señalan que los extractos metanólicos de la flor masculina de *J. regia*, poseen importante actividad antioxidante y antimicrobiana, y que la composición fitoquímica puede variar según la estación, el hábitat o las condiciones ecológicas de las plantas, lo que concuerda con el estudio de Paudel y cols. (2013).

Por otro lado, los estudios de Didi y cols. (2019) y Zakavi y cols. (2013) se centran en la capacidad antibacteriana, *in vitro*, de los extractos de raíz y corteza de *J. regia*, respectivamente. En primer lugar se utilizaron muestras tomadas de la superficie interna y externa de prótesis totales, y se determinó que el extracto metanólico de esta planta, posee actividad antibacteriana tanto en bacterias planctónicas como en biopelículas, siendo capaz de dañar las membranas celulares, la biopelícula e inhibir la adhesión y agregación celular (Didi y cols., 2019). En el segundo estudio, se demostró que el extracto etanólico de corteza de *J. regia*, presenta actividad antibacteriana significativa frente a los patógenos orales testeados (Zakavi y cols., 2013), lo que coincide con Rather y cols. (2012), quienes señalan que el aceite esencial de esta planta posee un amplio espectro de inhibición bacteriana.

En relación al objetivo de esta investigación, la evidencia recopilada no es suficiente para implementar un tratamiento complementario para la estomatitis protésica utilizando extractos derivados de *J. regia*, debido a que la evidencia actual solamente contempla estudios *in vitro*, en los que sí se ha demostrado su actividad antimicrobiana frente a patógenos orales, tanto levaduras del género *Candida* como bacterias. En base a lo anterior, se necesitan estudios *in vivo*, *in situ* y ensayos clínicos que aporten mayor información, para poder llevar a la práctica clínica estos conocimientos. En relación a los compuestos derivados de *J. regia*, solo un estudio (Muzaffer y Paul, 2018) de los que se incluyen en esta investigación, realizó un análisis fitoquímico para determinar la composición del extracto, reportando por primera vez la presencia de elefantopina, Gamma-L-glutamil-cisteína, artemisinina, ácido madecásico, dihidromiricetina, swietenina, securinina y esfinganina, sin especificar si a estos compuestos se les puede atribuir las propiedades antimicrobianas presentes en el extracto. De los compuestos mencionados anteriormente, cabe destacar la artemisinina que presenta actividad antifúngica y antibiopelícula, *in vitro*, contra *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (Das y cols., 2020) y la dihidromiricetina que presenta actividad antimicrobiana, *in vivo*, modelado en ratas, frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *C. albicans* (Shevelev y cols., 2020).

En cuanto a *Salvia officinalis*, la mayoría de los artículos identificados e incluidos en esta revisión, señalan que esta planta posee actividad antifúngica, en estudios *in vitro*, frente a las diferentes especies de *Candida*, tal como demostró Badiee y cols. (2012), a excepción de Soares y cols. (2015), quienes no registraron inhibición en el crecimiento de *C. glabrata* en las concentraciones testeadas.

En relación a la adhesión de *C. albicans* a las superficies de polimetilmetacrilato, Ensaif (2019) observó una reducción del 90% de las colonias de *C. albicans* sobre una superficie de PMMA tratada con extracto acuoso de *S. officinalis*, lo que genera la posibilidad de utilizar este extracto como agente desinfectante para la limpieza de prótesis removibles. De la misma manera, el extracto de *S. officinalis* inhibe la adhesión de *C. albicans* a las superficies de PMMA previamente tratadas, además de tener propiedades fungicidas frente a cepas estandarizadas y aislados clínicos (Sookto y cols., 2013). De acuerdo al trabajo de Oliveira y cols. (2019), el extracto glicólico de *S. officinalis* es capaz de eliminar *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mutans*, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* a una concentración de 50 mg/mL (Concentración Bactericida/Fungicida Mínima), además señala que a esa concentración la viabilidad de macrófagos murinos luego de 24 horas de exposición al extracto es del 95%, por lo que no es citotóxico.

Sobre la composición química de los extractos de *Salvia officinalis*, Cutillas y cols. (2017) determinaron que los principales constituyentes del aceite esencial de *S. officinalis* obtenido mediante hidrodestilación, corresponden a α -tujona (22,8-41,7%), alcanfor (10,7-19,8%), β -tujona (6,1-15,6%) y 1,8-cineol (4,7-15,6%), además de otros componentes presentes en menor proporción, que poseen propiedades antifúngicas contra *C. albicans*, *in vitro*, como α - pineno (3,6 - 5,1%), p-cimeno (0,6 - 1,2%), limoneno (1,5 - 4,3%) y borneol (0,7-2,1%). Los mismos autores determinaron la presencia de β -cariofileno (0,9 - 5,1%) y β -pineno (0,8 - 5,3%), este último presenta actividad fungicida contra *C. albicans*, además de inhibir la formación de biopelículas *in vitro* de la misma (Rivas da Silva y cols., 2012). En el año 2018, Kerkoub y cols., determinaron que el extracto metanólico de *S. officinalis*, presenta el mayor porcentaje de inhibición (97%) de la biopelícula de *C.*

albicans, *in vitro*, y además señala que el ácido 12-metoxi-trans-carnósico y el carnosol eran los principales compuestos responsables de la actividad antifúngica, y que ambos compuestos pueden tener potencial terapéutico por sí mismos o en combinación con antimicrobianos clínicos. Un tercer estudio señala que el extracto acuoso de *S. officinalis*, obtenido por decocción, presenta un mayor efecto antifúngico, *in vitro*, sobre la mayoría de cepas de *Candida*, además mostró la mayor concentración de compuestos fenólicos. Junto a lo anterior, Martins y cols. (2015b), concluyen que este extracto podría proporcionar beneficios antimicóticos, ya sea incorporado como suplemento alimenticio o utilizado como coadyuvante en terapias antifúngicas.

En cuanto a la actividad antibacteriana, Popa y cols. (2020) determinaron que los extractos de *S. officinalis* obtenidos mediante hidrodestilación exhibieron una alta actividad bactericida y antibiopelícula, *in vitro*, contra cepas bacterianas aisladas de pacientes con periodontitis. El mismo autor determinó que los principales componentes presentes en el extracto fueron α -tujona (25,7%) y alcanfor (26,3%), lo que coincide con los resultados de Cutillas y cols. (2017), sin embargo el estudio de Popa y cols. (2020) no identifica la presencia de β -cariofileno en el extracto mencionado anteriormente, el cual sí fue identificado en los estudios de Cutillas y cols. (2017) y Badiee y cols. (2012). Cabe señalar que este compuesto presenta una alta actividad antibacteriana frente a *S. mutans* y periodontopatógenos de acuerdo a los estudios de Yoo y Jwa realizados en 2018 y 2019. En otro estudio, Ferreira Mendes y cols. (2020) también obtienen resultados positivos sobre la acción antimicrobiana, *in vitro*, de *S. officinalis* frente a periodontopatógenos, destacando al manool como un componente crucial en la actividad antimicrobiana de esta planta, especialmente contra *A. actinomycetemcomitans*, logrando un efecto inhibitorio y bactericida. Beheshti-Rou y cols. (2015), llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, donde se utilizó un enjuague bucal con extracto de *S. officinalis* al 5%, el cual redujo significativamente el recuento de colonias de *S. mutans*, en comparación al grupo control, que utilizó un enjuague sin ingredientes activos.

En los últimos años, se han realizado diversos estudios clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de los extractos de *S. officinalis*, en la resolución de distintos

cuadros clínicos. De acuerdo al estudio de Ahangari y cols. (2019), las tabletas de *S. officinalis* obtenidas a partir de extractos, redujeron significativamente los síntomas de candidiasis vulvovaginal, ya sea de forma individual o en combinación con clotrimazol, logrando la resolución completa del cuadro en un 92% y 88%, respectivamente, al cabo de 7 días. Por otro lado, Juenger y cols. (2020) realizaron un estudio aplicando un enjuague bucal con *S. officinalis* y registrando una serie de parámetros clínicos, entre ellos, el grado de estomatitis protésica de acuerdo al índice de Newton, en pacientes mayores de 65 años, sin observar una disminución significativa de la severidad de la estomatitis luego de seis semanas de tratamiento, en cuanto al resto de índices estudiados, tanto el grupo de prueba como el grupo placebo, mostraron una mejora similar del índice de sangrado del surco y el índice de placa, lo que se puede atribuir a que el grupo placebo utilizó un enjuague en base a alcohol, además de un posible “efecto del observador” en donde los sujetos de estudio modifican su comportamiento por la circunstancia de ser observados.

La evidencia recopilada en la presente investigación, en cuanto a las propiedades antimicrobianas de *S. officinalis*, abre la posibilidad de la utilización de esta planta como un desinfectante de prótesis removibles, debido a que reduce las colonias de *Candida* sobre superficies de PMMA (Ensaif, 2019), además de inhibir la adhesión a esta misma superficie (Sookto y cols., 2013). Existe evidencia que demuestra la eficacia de ésta para tratar candidiasis, ya sea de forma individual o asociada a un antifúngico convencional (Ahangari y cols., 2019), sin embargo no existen estudios clínicos enfocados en el tratamiento de la estomatitis protésica, por lo tanto se necesitan más estudios para poder implementar en la práctica clínica el uso de los extractos de *S. officinalis* como tratamiento complementario para la estomatitis protésica. En relación a los compuestos asociados a la actividad antimicrobiana de *Salvia officinalis*, destacan α -tujona, alcanfor, 12-metoxi-trans-carnósico, carnosol, α -pineno, β -pineno, p-cimeno, limoneno y borneol, como antifúngicos; α -tujona, alcanfor, β -cariofileno y manool como antibacterianos; lo que abre la posibilidad a futuras investigaciones para profundizar las propiedades de estos compuestos, buscando implementar la utilización de estos por sí solos o en combinación con antimicrobianos estandarizados en la práctica clínica.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, muestran la necesidad de realizar estudios *in vivo*, *in situ* y ensayos clínicos, que aporten mayor información sobre la aplicabilidad de estos conocimientos, profundizando especialmente en la utilización de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* como agentes desinfectantes de prótesis removibles, y la posible utilización de estas plantas como tratamiento complementario a la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral en personas mayores portadoras de prótesis removible.

VIII. CONCLUSIONES

Como conclusiones de este trabajo, se han develado las siguientes:

La composición de los extractos de *Juglans regia*, varía según la parte de la planta utilizada y la zona geográfica de donde proviene la muestra.

El extracto de *Juglans regia* posee actividad antimicrobiana frente a patógenos orales, tanto levaduras del género *Candida* como bacterias. En relación a las distintas especies de *Candida*, resulta ser fungistático, en cuanto a las bacterias orales, es capaz de dañar las membranas celulares, la biopelícula e inhibir la adhesión y agregación celular.

Los extractos de *Salvia officinalis*, poseen actividad fungicida frente a distintas especies de *Candida*, además de inhibir la formación de biopelícula de *Candida albicans*, *in vitro*. En relación a las bacterias patógenas orales, presenta alta actividad bactericida y antibiopelícula, *in vitro*, tanto contra *S. mutans*, como periodontopatógenos.

Es necesario realizar estudios *in vivo*, *in situ* y ensayos clínicos, que aporten mayor información sobre la aplicabilidad de estos conocimientos, profundizando especialmente en la utilización de *Juglans regia* y *Salvia officinalis* como agentes desinfectantes de prótesis removibles, y la posible utilización de estas plantas como tratamiento complementario a la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral en personas mayores portadoras de prótesis removible.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahangari, F., Farshbaf-Khalili, A., Javadzadeh, Y., Adibpour, M., Sadeghzadeh Oskouei, B. (2019). Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(4), 897–907.

Andrés-Veiga, M., Barona-Dorado, C., Martínez-González, M., López-Quiles-Martínez, J., Martínez-González, J. (2012). Influence of the patients' sex, type of dental prosthesis and antagonist on residual bone resorption at the level of the premaxilla. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(1), 178-82.

Ayuso-Montero, R., Torrent-Collado, J., López-López, J. (2004). Estomatitis protésica: puesta al día. *Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España*, 9(6), 645-652.

Badiee, P., Nasirzadeh, A., Motaffaf, M. (2012). Comparison of *Salvia officinalis* L. Essential oil and antifungal agents against *Candida* species. *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research*, 1.

Bakht, J., Khan, S., Shafi, M., Iqbal, A. (2017). Fractionation of crude extracts from controlled dried and commercially available stem bark of *Juglans regia* and their antimicrobial effects. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(5), 1581–1588.

Beheshti-Rouy, M., Azarsina, M., Rezaie-Soufi, L., Alikhani, M., Roshanaie, G. y cols. (2015). The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Microbiology*, 7(3), 173–177.

Cutillas, A., Carrasco, A., Martinez-Gutierrez, R., Tomas, V., Tudela, J. (2017). *Salvia officinalis* L. Essential Oils from Spain: Determination of Composition, Antioxidant Capacity, Antienzymatic, and Antimicrobial Bioactivities. *Chemistry and Biodiversity*, 14(8).

- Darwazeh, A., Al-Refai, S., Al-Mojaiwel, S. (2001). Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete denture wearers. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 86(4), 420–423.
- Das, S., Czuni, L., Báló, V., Papp, G., Gazdag, Z. y cols. (2020). Cytotoxic Action of Artemisinin and Scopoletin on Planktonic Forms and on Biofilms of *Candida* Species. *Molecules*, 25(3), 473.
- De Oliveira, J., Vilela, P., Almeida, R., De Oliveira, F., Talge Carvalho, C. y cols. (2019). Antimicrobial activity of noncytotoxic concentrations of *Salvia officinalis* extract against bacterial and fungal species from the oral cavity. *General Dentistry*, 67(1), 22–26.
- Didi, W., Hassaine, H., Gaouar, S. (2019). Antibacterial activity of Algerian chewing sticks extracts on oral denture biofilm. *Journal of International Oral Health*, 11(5), 260–267.
- Ensaif, B. (2019). Studying the affects of *salvia officinalis* and *commiphora myrrha* extracts on poly methyl methacrylate acrylic (PMMA) and flexible acrylic materials exposed to *candida albicans*. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10(5), 400–405.
- Espinoza, I., Rojas, R., Aranda, W., Gamonal, J. (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 32(10), 571–575.
- Ferrando, R. (2014). Ocurrencia de levaduras del género *Candida* en sujetos con estomatitis protésica en tratamiento. (Trabajo de investigación requisito para optar al Título de Cirujano-Dentista) Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Ferreira Mendes, F., Garcia, L., Moraes, T., Casemiro, L., de Alcantara, C. y cols. (2020). Antibacterial activity of *Salvia officinalis* L. against periodontopathogens: An in vitro study. *Anaerobe*, 63, 102194.
- Garcia-Cuesta, C., Sarrion-Pérez, M., Bagán, J. (2014). Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(5), 576–582.

- Guiglia, R., Musciotto, A., Compilato, D., Procaccini, M., Lo Russo, L. y cols. (2010). Aging and oral health: effects in hard and soft tissues. *Current pharmaceutical design*, 16(6), 619–630.
- Hernández Sampieri, H., Fernández Collado, C., Baptista Lucio, P. (2010). Metodología de la investigación (5a edición). México D.F: Mc Graw Hill.
- James, P., Worthington, H., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T. y cols. (2017). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3).
- Juenger, H., Jaun-Ventrice, A., Guldener, K., Ramseier, C., Reissmann, D. y cols. (2020). Anti-inflammatory potential of an essential oil-containing mouthwash in elderly subjects enrolled in supportive periodontal therapy: a 6-week randomised controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 24(9), 3203–3211.
- Kerkoub, N., Panda, S., Yang, M., Lu, J., Jiang, Z. y cols. (2018). Bioassay-guided isolation of anti-*Candida* biofilm compounds from methanol extracts of the aerial parts of *Salvia officinalis* (Annaba, Algeria). *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1418.
- Krithikadatta, J., Gopikrishna, V., Datta, M. (2014). CRIS Guidelines (Checklist for Reporting In-vitro Studies): A concept note on the need for standardized guidelines for improving quality and transparency in reporting in-vitro studies in experimental dental research. *Journal of Conservative Dentistry* 17(4), 301–304.
- Leigh, J., Steele, C., Wormley, F., Fidel, P. (2002). Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with *Candida*-associated denture stomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(5), 311–314.
- León, S., Giacaman, R. (2016). Realidad y desafíos de la salud bucal de las personas mayores en Chile y el rol de una nueva disciplina: Odontogeriatría. *Revista Médica de Chile*, 144(4), 496–502.
- Lozano, C., Vergara, C., Lee, X. (2018). Prevalence of oral lesions and chronic non-communicable diseases in a sample of chilean institutionalized versus non-institutionalized elderly. *Journal of Oral Research*, 7(3), 108–113.

Lakusic B., Ristic M., Slavkovska V., Stojanovic D., Lakusic D. (2013). Variations in essential oil yields and compositions of *Salvia officinalis* (Lamiaceae) at different developmental stages. *Botanica Serbica*, 37(2), 127–139.

Martins, N., Ferreira, I., Barros, L., Carvalho, A., Henriques, M. y cols. (2015a). Plants used in folk medicine: The potential of their hydromethanolic extracts against *Candida* species. *Industrial Crops and Products*, 66, 62–67.

Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S. y cols. (2015b). Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food Chemistry*, 170, 378–385.

Martori, E., Ayuso-Montero, R., Martinez-Gomis, J., Viñas, M., Peraire, M. (2014). Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 111(4), 273–279.

MINSAL (2017). Encuesta nacional de salud 2016-2017.

MINSAL (2009). Medicamentos herbarios tradicionales 103 especies vegetales.

Moher D., Schulz K., Altman D. (2001). The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet*, 357(9263), 1191–1194.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical Therapy*, 89(9), 873–880.

Müller, F., Shimazaki, Y., Kahabuka, F., Schimmel, M. (2017). Oral health for an ageing population: the importance of a natural dentition in older adults. *International dental journal*, 67(2), 7–13.

Muzaffer, U., Paul, V. (2018). Phytochemical analysis, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of male flower of *Juglans regia* L. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 345–356.

- Newton A (1962). Denture sore mouth. A possible etiology. *British Dental Journal* 112, 357-360.
- Otero Rey, E., Peñamaría Mallón, M., Rodríguez Piñón, M., Martín Biedma, B., Blanco Carrión, A. (2015). Candidiasis oral en el paciente mayor. *Avances en Odontoestomatología*, 31(3), 135-148.
- Paudel, P., Satyal, P., Dosoky, N., Maharjan, S., Setzer, W. (2013). *Juglans regia* and *J. nigra*, Two Trees Important in Traditional Medicine: A Comparison of Leaf Essential Oil Compositions and Biological Activities. *Natural Product Communications*, 8(10), 1481–1486.
- Popa, M., Marutescu, L., Oprea, E., Bleotu, C., Kamerzan, C. y cols. (2020). In Vitro Evaluation of the Antimicrobial and Immunomodulatory Activity of Culinary Herb Essential Oils as Potential Periosteutics. *Antibiotics*, 9(7), 428.
- Rather, M., Dar, B., Dar, M., Wani, B., Shah, W. y cols. (2012). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the leaf essential oil of *Juglans regia* L. and its constituents. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 19(13), 1185–1190.
- Rivas da Silva, A., Lopes, P., Barros de Azevedo, M., Costa, D., Alviano, C. y cols. (2012). Biological activities of α -pinene and β -pinene enantiomers. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(6), 6305–6316.
- Rodrigues, H., Scelza, M., Boaventura, G., Custódio, S., Moreira E. y cols. (2012). Relation between oral health and nutritional condition in the elderly. *Journal of Applied Oral Science*, 20(1), 38-44.
- Saavedra Hernández, D., García Verdecia, B. (2014). Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(4), 332-345.
- Sáez Carriera, R., Carmona, M., Jiménez Quintana, Z., Alfaro, X. (2007). Cambios bucales en el adulto mayor. *Revista Cubana de Estomatología*, 44(4).

San Martín, C., Villanueva, J., Labraña, G. (2002). Cambios del Sistema Estomatognático en el Paciente Adulto Mayor (Parte II). *Revista Dental de Chile*, 93(3), 23-26.

Shevelev, A., La Porta, N., Isakova, E., Martens, S., Biryukova, Y. y cols. (2020). In Vivo Antimicrobial and Wound-Healing Activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens*, 9(4), 296.

Soares, I., Loreto, É., Rossato, L., Mario, D., Venturini, T. y cols. (2015). In vitro activity of essential oils extracted from condiments against fluconazole-resistant and -sensitive *Candida glabrata*. *Journal de Mycologie Medicale*, 25(3), 213–217.

Sookto, T., Srithavaj, T., Thaweboon, S., Thaweboon, B., Shrestha, B. (2013). In vitro effects of *Salvia officinalis* L. essential oil on *Candida albicans*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 376–380.

Sytykiewicz, H., Chrzanowski, G., Czerniewicz, P., Leszczyński, B., Sprawka, I., y cols. (2015). Antifungal activity of *Juglans regia* (L.) leaf extracts against *Candida albicans* isolates. *Polish Journal of Environmental Studies*, 24(3), 1339–1348.

Vera, D. (2018). Efecto de terapia en base a carvacrol en el recuento e identificación de levaduras del género *Candida* en adultos mayores portadores de prótesis removible con candidiasis oral asociada a estomatitis protésica. (Trabajo de investigación requisito para optar al Título de Cirujano-Dentista) Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Wianowska, D., Garbaczewska, S., Cieniecka-Roslonkiewicz, A., Dawidowicz, A., Jankowska, A. (2016). Comparison of antifungal activity of extracts from different *Juglans regia* cultivars and juglone. *Microbial Pathogenesis*, 100, 263–267.

Williams, D., Kuriyama, T., Silva, S., Malic, S., Lewis, M. (2011). *Candida* biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontology 2000*, 55(1), 250–265.

Xu, F., Laguna, L., Sarkar, A. (2019). Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding?. *Journal of texture studies*, 50(1), 27–35.

Yoo, H. J., Jwa, S. K. (2018). Inhibitory effects of β -caryophyllene on *Streptococcus mutans* biofilm. *Archives of Oral Biology*, 88, 42–46.

Yoo, H. J., Jwa, S. K. (2019). Efficacy of β -caryophyllene for periodontal disease related factors. *Archives of Oral Biology*, 100, 113–118.

Zakavi, F., Golpasand Hagh, L., Daraeighadikolaei, A., Farajzadeh Sheikh, A., Daraeighadikolaei, A. y cols. (2013). Antibacterial effect of *Juglans regia* bark against oral pathologic bacteria. *International Journal of Dentistry*, 2013, 854765.