



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Eficacia de la Cúrcuma Longa (Zingiberacea) vs. Clorhexidina al
0.2% contra bacterias periodontales. Estudio in vitro.

Ana María de las Mercedes Carpio González

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Eficacia de la Cúrcuma Longa (Zingiberacea) vs. Clorhexidina al
0.2% contra bacterias periodontales. Estudio in vitro.

Autor: **Ana María de las Mercedes Carpio González**
Director/es: D. Fabio Camacho Alonso y D. Massimo Corigliano



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Ana María de las Mercedes Carpio González

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Eficacia de la Cúrcuma Longa (Zingiberaceae) vs. Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales. Estudio in vitro.

y dirigida por,

D./Dña. Fabio Camacho Alonso

D./Dña. Massimo Corigliano

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones e incluyere 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 30 de septiembre de 2024

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003, Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

DEDICATORIA

A mi esposo:

Por tu inmenso amor incondicional y por tu apoyo para permitirme alcanzar mi sueño. Te he quitado mucho tiempo para lograr mis metas profesionales y estaré infinitamente agradecida con Dios por bendecirme con tu presencia en mi vida y por ser el padre de nuestros tres hermosos hijos.

A mis hijos:

A Diego, Lucas y Thiago; a mis tres tesoros y mi razón de seguir esforzándome cada día más en ser una mejor persona. Gracias por comprender la importancia de este largo camino y de mi esfuerzo. A ustedes tres les dedico este logro y espero con ello poder enseñarles que, con la ayuda y la bendición de Dios, así como con el esfuerzo, la constancia y la dedicación, podrán lograr todo lo que ustedes se propongan en sus vidas. No olviden que los proyectos se deben concluir a pesar de las adversidades que te presente la vida. Recuerden siempre, que mientras más logros materiales y profesionales ustedes alcancen en sus vidas, más humildes de corazón deberán de ser y más agradecidos en todo momento por la gracia de Dios.

A mis padres:

Infinitas gracias por haberme dado los medios para una educación de calidad y por creer en mi capacidad para alcanzar todos mis sueños.

A mis suegros:

Por creer en mí y no permitir que me diera por vencida a pesar de tantos obstáculos. A mi querido Quico, quien desde el cielo celebra este logro con mucha alegría.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por darme las fuerzas necesarias para culminar mis estudios.

A los doctores María Ascensión Vicente Hernández, Fabio Camacho y Massimo Corigliano

Por su apoyo y comprensión durante estos años de trabajo. Gracias por toda su guía para alcanzar esta meta.

Al Instituto Bioquímico Dominicano perteneciente a LIMPHISAA International.

Por el apoyo y la apertura en un momento de crisis sanitaria durante la pandemia de la COVID-19.

Al Lcdo. Luis Fermín Morel

Por su constante preocupación para que culminara la investigación y por haberme guiado tanto durante estos años de trabajo.

A la Fundación Progreso y al Ing. José Ángeles.

Por permitirme conocer el proyecto de las plantaciones de Cúrcuma en la República Dominicana y proporcionarme muestras frescas recién cosechados.

A la Universidad Autónoma de Santo Domingo y su Laboratorio de Investigación en Sustancias Naturales LABISNAT.

Por su apertura, apoyo y acogida en un momento de crisis sanitaria durante la pandemia de la COVID-19.

Al Dr. Manuel Vásquez Tineo, profesor investigador de ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Santo Domingo y coordinador de LABISNAT y la Lcda. Maritza Ramírez, investigadora.

Por su acogida y ayuda incondicional. Siempre dispuesta a ayudarme.

Al Centro de Educación Médica Amistad Dominico - japonesa (CEMADOJA).

Por su apertura, apoyo y acogida en un momento de crisis sanitaria durante de la pandemia de COVID-19.

A la Lcda. Mildred Disla M. Coordinadora del Laboratorio de Investigación de CEMADOJA

Por su paciencia, apoyo, acompañamiento y ayuda incondicional. Siempre dispuesta a ayudarme.

Al equipo de Lcdas. Delfis Taveras y a Lcda. Alba M. Ramón del Laboratorio de Investigación de CEMADOJA

Por su ayuda y seguimiento.

Al Laboratorio de Aduanas. Santo Domingo, Rep. Dom.

Por su apoyo en un momento de crisis sanitaria durante la pandemia de la COVID-19.

Al Ing. Enmanuel Echavarría Lluberes, químico investigador en el Laboratorio de Aduanas

Por su ayuda y seguimiento durante el procesamiento de las muestras.

Agradecimientos especiales**A mi amiga incondicional Dra. María Teresa Thomas**

Por creer en mí y motivarme a no desmayar y no darme por vencida. Sin su ayuda y su último empujón, no lo hubiese logrado.

A mi amiga incondicional Dra. Angiolina Camilo

Por su apoyo en cada momento durante estos últimos años. Por sus palabras de aliento por comprender las situaciones adversas por las cuales me enfrenté en estos últimos años.

Ana María Carpio

RESUMEN- SUMMARY- RESUMO

RESUMEN

En los últimos años, se ha despertado el interés por los agentes antimicrobianos naturales debido a la alta resistencia bacteriana. La *Cúrcuma Longa* una planta perenne que pertenece a la familia Zingiberaceae, ha generado el interés de la comunidad científica debido a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Objetivo: Determinar la eficacia antibacteriana de los extractos de *Cúrcuma L.* a diferentes concentraciones vs. la Clorhexidina al 0.2%, en cepas periodontales in vitro: (*Porphyromonas gingivalis* ATTC ® 33277, *Tanneretta forsythia* ATTC 43037, *Treponema denticola* ATTC ®35405, *Peptostreptococcus micros* ATTC ®33270 y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ®ATTC 3338). Metodología: Se diseñó un estudio experimental de tipo exploratorio, analítico y según su temporalidad, de tipo longitudinal. Se prepararon diferentes tipos de extractos (etanólico, metanólico y acuoso) de *Cúrcuma* de la India y de la *Cúrcuma* cultivada en la República Dominicana, y se prepararon soluciones de *Cúrcuma* a diferentes concentraciones de cada una (100, 50, 25, 12.50, 6.25, 3.125, 1.562, 0.780, 0.390, 0.195 mg/ml). Se realizaron 5 repeticiones con cada grupo para una muestra total de 185 réplicas. Para evaluar la eficacia antibacteriana de la *Cúrcuma* y la Clorhexidina al 0.2%, se utilizó el método por difusión de discos y se modificó utilizando los medios de cultivos nutritivos y los requerimientos para cada cepa según el Global Bioresource Center (ATTC). Determinamos la eficacia de los extractos de *Cúrcuma L.* y de la Clorhexidina al 0.2% midiendo el halo de eficacia en mm. Resultados: Se observó que la *Cúrcuma L.* solamente tuvo eficacia frente a la *Peptostreptococcus micros* a concentración mínima de 50 mg/ml en los extractos (etanólico y metanólico) y a 100mg/ml en el (acuoso) con un promedio de halo de eficacia de 7mm, mientras que la Clorhexidina al 0.2 % mostró una mayor eficacia de todas las cepas analizadas con un promedio de halo de inhibición de 11.8 mm. Conclusión: Los extractos de los rizomas de la *Cúrcuma L.* presentaron un efecto antibacteriano frente a la *Peptostreptococcus micros* a una concentración mínima de 50mg/ml. La eficacia de la Clorhexidina en gel al 0.2% es superior a la de la *Cúrcuma L.* Se rechaza la hipótesis de igualdad entre ambos productos con un p valor = 0.00 < 0.05. La Clorhexidina sigue siendo el agente antiséptico tópico de uso en la terapia periodontal con una mayor eficacia antibacteriana.

Palabras claves: Inflamación, curcumina, enfermedad periodontal, Clorhexidina, *Peptostreptococcus micros*, antimicrobianos.

ABSTRACT

In recent years, interest in natural antimicrobial agents has been aroused due to high antimicrobial resistance. *Cúrcuma Longa* (Turmeric), a perennial plant that belongs to the Zingiberaceae family, has generated interest in the scientific community due to its antimicrobial and anti-inflammatory properties. **Objective:** To determine the antibacterial efficacy of Curcuma extracts at different concentrations vs. 0.2% Chlorhexidine with periodontal strains in vitro: (*Porphyromonas gingivalis* ATTC ® 33277, *Tanneretta forsythia* ATTC 43037, *Treponema denticola* ATTC ®35405, *Peptostreptococcus micros* ATTC ®33270 and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ®ATTC 3338). **Methodology:** An exploratory, analytical, and longitudinal experimental study was designed. Different types of extracts (ethanolic, methanolic and aqueous) were prepared from *Cúrcuma* from India and *Cúrcuma* grown in the Dominican Republic. Curcumas solutions were prepared at different concentrations (100, 50, 25, 12.50, 6.25, 3.125, 1.562, 0.780, 0.390, 0.195 mg/ml) from each one. Five repetitions were performed with each group for a total sample of 185. To evaluate the antibacterial efficacy of *Cúrcuma* and 0.2% Chlorhexidine, disk diffusion method was performed and modified using nutritional culture media and requirements for each strain according to the Global Bioresource Center (ATTC). The effectiveness of *Cúrcuma*s extracts and 0.2% Chlorhexidine was determined by measuring the efficacy halo in mm. **Results:** It was observed that Curcumas extracts had efficacy only against *Peptostreptococcus micros* at a minimum concentration of 50 mg/ml in the (ethanolic and methanolic) extracts and at 100 mg/ml in the (aqueous), with an average efficacy halo of 7mm, while 0.2% Chlorhexidine showed greater efficacy in all strains with an average efficacy halo of 11.8 mm. **Conclusion:** Extracts from the rhizomes of *Cúrcuma* have antibacterial efficacy against *Peptostreptococcus micros* at a minimum concentration of 50mg/ml. The effectiveness of 0.2% Chlorhexidine gel is higher than those of *Cúrcuma* and equality hypothesis between both products is rejected with a p value = $0.00 < 0.05$. However, Chlorhexidine continues to be the topical antiseptic agent used in periodontal therapy with greater antibacterial efficacy.

Keywords: Inflammation, curcumin, periodontal disease, Chlorhexidine, *Peptostreptococcus micros*, antimicrobials.

RESUMO

Nos últimos anos, o interesse por agentes antimicrobianos naturais tem despertado devido à alta resistência bacteriana. A *Curcuma Longa*, planta perene pertencente à família Zingiberaceae, tem gerado interesse na comunidade científica devido às suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. **Objetivo:** Determinar a eficácia antibacteriana dos extratos de *Cúrcuma L.* em diferentes concentrações vs. Clorexidina a 0,2%, em cepas periodontais in vitro: (*Porphyromonas gingivalis* ATTC ® 33277, *Tanneretta forsythia* ATTC 43037, *Treponema denticola* ATTC ®35405, *Peptostreptococcus micros* ATTC ®33270 e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ®ATTC 3338). **Metodologia:** Foi desenhado um estudo experimental de tipo exploratório, analítico e, dependendo da sua temporalidade, de tipo longitudinal. Foram preparados diferentes tipos de extratos (etanólico, metanólico e aquoso) de *Cúrcuma* da Índia e *Cúrcuma* cultivada na República Dominicana, e soluções de *Cúrcuma* foram preparadas em diferentes concentrações de cada um (100, 50, 25, 12,50, 6,25, 3,125, 1,562, 0,780, 0,390, 0,195 mg/ml). Foram realizadas 5 repetições com cada grupo para uma amostra total de 185 repetições. Para avaliar a eficácia antibacteriana da *Cúrcuma* e da clorexidina 0,2%, foi utilizado o método de difusão em disco, modificado utilizando o meio de cultura nutricional e os requisitos para cada cepa de acordo com o Global Bioresource Center (ATTC). Determinamos a eficácia dos extratos de *Cúrcuma L.* e Clorexidina 0,2%, medindo a zona de eficácia em mm. Resultados: Observou-se que *Cúrcuma L.* só apresentou eficácia contra *Peptostreptococcus micros* na concentração mínima de 50 mg/ml nos extratos (etanólico e metanólico) e a 100 mg/ml no (aquoso) com zona de eficácia média de 7mm., enquanto a Clorexidina 0,2% apresentou maior eficiência de toda as cepas analisadas com zona de inibição média de 11,8 mm. **Conclusão:** Extratos de rizomas de *Cúrcuma L.* apresentaram efeito antibacteriano contra *Peptostreptococcus micros* na concentração mínima de 50 mg/ml. A eficácia do gel de Clorexidina a 0,2% é superior à da *Cúrcuma L.* A hipótese de igualdade entre os dois produtos é rejeitada com valor de $p = 0,00 < 0,05$. A clorexidina continua a ser o agente antisséptico tópico utilizado na terapia periodontal com maior eficácia antibacteriana.

Palavras-chave: Inflamação, curcumina, doença periodontal, Clorexidina, *Peptostreptococcus micros*, antimicrobianos.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
RESUMO	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción a la Ayurveda y a la Fito odontología	3
1.2 Antecedentes y aplicaciones terapéuticos de productos naturales en la salud bucal	5
1.3 Origen, datos culturales e históricos de la Cúrcuma Longa L. (Zingiberacea).....	8
1.4 Usos y comercialización	9
1.5 Clasificación taxonómica	11
1.6 Características morfológicas	11
1.7 Hábitat y variedades	14
1.7.1 Cultivo y Cosecha	15
1.7.2 Composición química	16
1.8 Biodisponibilidad y usos terapéuticos de la Cúrcuma.....	18
1.8.1 Metabolitos.....	20
1.8.2 Concentración en suero	21
1.8.3 Vida media	22
1.8.4 Oportunidades y promesas terapéuticas de la aplicación de la nanotecnología y la curcumina.....	28
1.8.5 Liposomas	30
1.8.6 Micelas y complejos fosfolípidos	31
1.8.7 Derivados y análogos	31
1.8.8 Quelación de metales	32
1.8.9 Bioconjugados.....	32
1.9 Enfermedad periodontal	33
1.9.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.....	34

1.9.2 Microbiología periodontal.....	35
1.9.3 Clasificación de la enfermedad periodontal.....	39
1.9.4 Antisépticos de uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal.....	43
1.9.5 Antisépticos de uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal.....	45
1.9.5 Concentraciones disponibles en el mercado	47
1.9.6 Aplicaciones terapéuticas de la Cúrcuma en la enfermedad periodontal.....	49
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	53
2.1 Justificación	53
2.1.1 Pregunta de investigación	55
2.1.2 Objetivos del estudio.....	56
2.1.3 Hipótesis estadística	56
III. MARCO METODOLÓGICO	58
3.1 Metodología	58
3.1.1 Diseño del estudio	58
3.1.2 Tipo de estudio.....	58
3.1.3 Métodos de estudio	58
3.1.4 Flujograma de trabajo	59
3.1.5 Selección de muestra.....	59
3.1.6 Criterios de Selección e Inclusión.....	60
3.1.7 Criterios de exclusión.....	61
3.1.8 Criterios de anulación de las muestras	61
3.1.9 Operacionalización de las variables	61
3.2 Materiales y equipos	64
3.2.1 Procedimientos y recolección de datos	66
3.2.2 Preparación de los Rizomas	66
3.2.3 Preparación de las extracciones y diluciones	69
3.2.4 Fase microbiológica	75
3.2.5 Cuantificación de curcumina por UHPLC	79

Cuadro 16: Resultados de la cuantificación de curcumina de la Cúrcuma dominicana por técnica de UHPLC.....	79
IV ANÁLISIS DE RESULTADOS	81
4.1 Plan de Análisis de resultados	81
V. DISCUSIÓN	97
5.1 Eficacia de la Cúrcuma Longa (Zingiberaceae) a diferentes concentraciones vs Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales in vitro.....	98
5.2 Eficacia de la Cúrcuma a diferentes concentraciones.....	99
5.3 Dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma contra patógenos periodontales	100
5.4 Eficacia de los diferentes extractos de Cúrcuma y métodos de cuantificación de curcumina por UHPLC	101
CONCLUSIONES	103
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
ÍNDICE DE DIAGRAMAS	151
ÍNDICE DE FIGURAS	152
ÍNDICE DE CUADROS	153
ÍNDICE DE TABLAS	154
ÍNDICE DE GRÁFICOS	155
ÍNDICE DE FOTOS	156
ANEXOS	157
ANEXO 1	158
ANEXO 2	163
ANEXO 3	171
ANEXO 4	172

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La acción terapéutica de los antibióticos actuales, la poca efectividad en caso de resistencia bacteriana y sus usos desmedidos, incitan de urgencia a la búsqueda de nuevos compuestos naturales alternativos con propiedades anti inflamatorias y antimicrobianas contra bacterias de interés clínico (Laleman & Teughets, 2020). En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha despertado la necesidad de buscar agentes antimicrobianos naturales debido a la alta resistencia bacteriana a productos químicos.

El término de resistencia a los antimicrobianos con sus siglas en inglés (RAM), se ha convertido en un problema de salud pública en los últimos años generando un alto impacto económico y social a nivel mundial (Fariña, 2016). Esta problemática se ha acentuado aún más, debido al incrementado en el uso de los antibióticos durante la pandemia de la COVID-19. De acuerdo con estudios realizados por López-Jácome et al. (2021), UNAM el uso desmedido de antibióticos tales como la azitromicina y otros derivados betalactámicos, indicados para procesos infecciosos bacterianos de forma desmedida, han activado nuevamente las alarmas por lo que actualmente el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) le denomina la epidemia silente del siglo XXI (CDC, 2024). siendo una de las mayores amenazas para la salud a nivel mundial, comprometiendo así los logros de los objetivos de desarrollo del milenio y los objetivos de desarrollo sostenible establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024).

La OMS reevaluó su estrategia sobre medicina tradicional publicada en el Manual de Estrategia de Medicina Tradicional 2002-2005 (OMS 2002) y publica un segundo Manual 2014-2023, en el cual, se expone la creciente demanda a nivel mundial de la medicina tradicional complementaria (MTC), la cual por décadas ha sido poco valorada en los sistemas de salud (OMS, 2014). Se conoce por medicina tradicional al conjunto de conocimientos, creencias y experiencias autóctonas de diferentes culturas. La medicina complementaria o alternativa, se refiere al conjunto de prácticas en el área de la salud que no es parte de las tradiciones de un país o de la medicina convencional u occidental (OMS 2024). Las áreas geográficas de mayor consumo de MTC son África, Asia, Australia y América del Norte. Un dato que llama la atención es el caso de Suiza, en donde la tasa media de la población que recurre a esta práctica desde el 1990 es del 49%, por lo que su gobierno estableció un programa de evaluación para garantizar la calidad y la capacitación de sus profesionales. En agosto 2023, la OMS organizó la Cumbre Mundial sobre medicina tradicional en la India, donde se debatieron temas relevantes relacionados a la importancia de la medicina

tradicional, complementaria e integradora, con la finalidad de impulsar los estudios científicos que aporten pruebas de rigor y que cumplan con las directrices de la OMS (2023). Dentro de las recomendaciones propuestas por los Estados Miembros con relación a la temática, está la elaboración de estrategias actualizadas para el período 2025-2034 que dicten las directrices y metas a cumplir para la próxima década (OMS, 2023).

La Cúrcuma con el nombre científico de *Cúrcuma Longa L.*, que pertenece a la familia (*Zingiberaceae*) con su nombre en inglés de Turmeric. Sus compuestos curcuminoides constituyen sus principales fitoquímicos, es decir, los compuestos naturales de la planta, los cuales fueron descritos y publicados por primera vez a mediados del siglo 20 por (Schraufstatter & Brent et al., 1949).

Desde épocas ancestrales, la medicina basada en hierbas ha sido una práctica común en países en desarrollo. Los productos de origen natural reportados en la literatura y de mayor uso en el área odontológica han sido la Cúrcuma, el Neem, la Aloe Vera y el Clavo, así como la Manzanilla y Llantén (Bomdial et al., 2017). Según Go'sciniak et al. (2021) se reportan los usos y beneficios en el tratamiento de la enfermedad periodontal con el uso de raíces de Baikal, cáscara y corteza de la raíz de la Granada, hojas de Té, flor de Camomila, corteza de Magnolia Bark, hojas de Zarzamora, hojas de Arándano rojo y así como los aceites esenciales de Lippia sidoides que se consideran beneficiosos para el tratamiento periodontal.

La comunidad científica, así como los organismos internacionales están conscientes de la relevancia de la etiología de la enfermedad periodontal, ya que es una enfermedad crónica no transmisible multifactorial que se relaciona con enfermedades sistémicas tal como la diabetes. Hay una estrecha relación bidireccional entre ambas patologías en términos de comorbilidad, en donde se fortalece la expresión de los receptores bacterianos exacerbando la respuesta del sistema inmunológico al microbioma disbiótico en la cavidad bucal (Polak et al., 2020). Se caracterizan por desencadenar procesos inflamatorios, promoviendo al desarrollo y la progresión de patologías relacionadas con la diabetes, así como otras enfermedades sistémicas y de gran impacto en la morbilidad (Alshihayb et al., 2021). La enfermedad periodontal está asociada a otras enfermedades sistémicas que pueden conducir a la muerte prematura, a la diabetes (Sanz et al., 2018), a las enfermedades cardiovasculares (Herrera et al., 2023; Hernández-Ruiz et al., 2022). Así como problemas en el embarazo (Sanz et al., 2013). La periodontitis avanzada y la caries dental son las causas de más días de ausencia laboral por discapacidad a nivel mundial según el Global Burden of Disease (GBD, 2017).

Se conoce como gingivitis, a la fase inicial inflamatoria del tejido gingival, donde no se pierden estructuras de soporte dentario a diferencia de la periodontitis. La gingivitis asociada a la placa bacteriana es una respuesta inflamatoria del tejido gingival como respuesta a la acumulación localizada en el margen gingival (Murakami et al., 2017). La periodontitis es responsable de un alto porcentaje de pacientes con edentulismo, disfunción masticatoria y tiene un impacto negativo en la salud general, repercutiendo en altos costos de la atención odontológica (Tonetti et al., 2017; Cheng et al., 2024).

Se han reportado investigaciones sistemáticas para evaluar la eficacia de la *Cúrcuma Longa* L. como terapia coadyuvante en el tratamiento periodontal con resultados prometedores (Portela et al., 2018). En una revisión bibliográfica de artículos publicados en los últimos 5 años, (Anampa & Núñez, 2023) reconocen los beneficios terapéuticos de la *Cúrcuma Longa* como coadyuvante en la terapia mecánica en el tratamiento periodontal como agente antiinflamatorio, antimicrobiano, antioxidante y analgésico.

Un dato de importancia para la comunidad científica fue reportado por la OMS en el Manual de Estrategia de Medicina Tradicional 2014-2023 (OMS, 2023). En el mismo, se evidencia que la mayor dificultad que afrontan los 105 países dentro de los Estados Miembros (120 países en total) con relación a las normativas relacionadas a la práctica de la medicina tradicional y complementaria, es la falta de investigaciones científicas sólidas y concluyentes que permitan formular recomendaciones que avalen los usos y las dosis seguras de los productos naturales y sus aplicaciones terapéuticas basadas en las evidencias.

1.1 Introducción a la Ayurveda y a la Fito odontología

Se conoce al término de Ayurveda como el sistema integral de salud y enfermedad que ha sido ampliamente utilizada en la península de Indostán por más de 5,000 años. Ésta incluye la dieta, la meditación, el ejercicio y el tratamiento con hierbas medicinales y minerales (Sharma & Wallace, 2020). Su práctica se ha extendido a nivel mundial y en Arabia Saudita en especial, es parte en las tradiciones de la tribu local y medicinal de nombre healers (*Hakim*). A lo largo de la historia, muchos países han recurrido a sistemas de curación tradicionales o indígenas arraigados a sus creencias y tradiciones. Dentro de estas, están la Ayurveda, la medicina tradicional China y Unani, que se practican también en todo el mundo, así como algunas formas de medicina complementaria tales como la medicina antroposófica, quiropráctica, homeopatía, naturopatía, osteopatía y en la actualidad son 102 países reportados por la OMS que recurren a este tipo de tratamientos (OMS, 2023).

Perejón-Rubio & García-Giménez en el (2021) publicaron que a la fecha se conocen unas 1,500 plantas medicinales en la India utilizadas en diferentes formulaciones naturales con un fundamento botánico seguro y efectivo. El interés por estas plantas medicinales en los últimos años ha llamado la atención a países de Norteamérica, Suramérica, Europa y Japón. Los resultados publicados en el Informe de la OMS sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles (OMS,2014) y sus dimensiones económicas en América Latina y el Caribe es el motor actual que impulsa el desarrollo y el fortalecimiento de alianzas colaborativas entre la medicina convencional y la medicina tradicional complementaria, buscando de unificar los esfuerzos por cerrar la brecha y el escepticismo entre los profesionales de la salud (OMS 2014).

Desde tiempos ancestrales a la fecha, los habitantes locales de la India han utilizado plantas como drogas herbales tales como la *Zingiber officinale* (*Gengibre*), la *Cúcuma longa* L. (*Curuima* o *Turmerik*), *Commiphora myrrha* (mirra o mirra de Yemen) y *Pimpinella anisum* (anis o anis verde) como parte de su cultura (Sheikh, 2023)

Los fitoquímicos son sustancias naturales encontradas en las plantas. En los últimos años se ha despertado mucho el interés por sus aplicaciones en el área de la salud pública y en el ámbito científico, con sus posibles usos terapéuticos, especialmente en las enfermedades crónicas de mayor índice de mortalidad en países en desarrollo como lo son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (Yang et al., 2016).

La Fito odontología es el uso de plantas y sus productos para el tratamiento de afecciones estomatológicas, así como en la fabricación de materiales de uso en la odontología (Hotwani et al, 2014). Los enjuagues a base de aceites esenciales se han utilizado en odontología como coadyuvante del tratamiento periodontal. En un estudio publicado por Gordon et al. (1985), reporto una reducción de la placa bacteriana con el uso del antiséptico Listerine (aceite esencial mezclado con timol, mentol y eucalipto) combinado con salicilato de metilo de un 34%. Los resultados reportan ser un producto que reduce la inflamación gingival, siendo un producto no tóxico y seguro (Gordon et al., 1985).

Existen alrededor de 500.000 especies de plantas y solo alrededor de 1% han sido probadas para el uso de medicamentos (Cragg & Newman, 2013). Se han realizado investigaciones con algunas de los plantas contra patógenos en la cavidad bucal y sus usos de aceites esenciales (Swamy et al., 2016); Palombo, 2011). Los usos de plantas medicinales han sido ampliamente utilizados para tratamientos de salud en la cavidad bucal debido a su baja toxicidad y beneficios económicos.

1.2 Antecedentes y aplicaciones terapéuticos de productos naturales en la salud bucal

De acuerdo con Silva et al. (2020), realizaron una revisión bibliográfica de los artículos publicados en un periodo de diez años relacionados al uso de la curcumina en el ámbito odontológico. De los 886 artículos encontrados, solo 20 cumplen con los requisitos de inclusión y dentro de las conclusiones esta su potencial antifúngico, antiinflamatorio, antineoplásico y cicatrizante. Dentro de sus aplicaciones terapéuticas citadas se reporta para el tratamiento de Leucoplasia, Liquen Plano, Carcinoma Adenoide Cístico, Mucositis, Fibrosis Submucosa, Edema, Osteítis Alveolar y como analgésico.

Estudios realizados in vitro han reportado beneficios de la eficacia de plantas medicinales en la prevención de caries dentales y su acción antimicrobiana en la enfermedad periodontal (Kelmanson et al., 2000). Los extractos herbales y sus efectos fitoquímicos han sido utilizados exitosamente como agentes antimicrobianos en colutorios bucales siendo sus usos prometedores en el área de la odontología (Singh et al., 2007; Amaral et al., 2017).

En una revisión sistemática de 52 artículos realizada por (Dagli et al., 2015) se concluye el potencial del uso de los aceites esenciales en el área odontológica. Se ha despertado mucho interés por los aceites esenciales y sus efectos antibacterianos y antifúngicos (Cowan, 1999; Kalembe & Kunicka, 2003). Los aceites esenciales son metabolitos secundarios y sus compuestos son básicamente una mezcla de hidrocarburos, especialmente monoterpenos y sesquiterpenos y derivados oxigenados tales como aldehídos, cetonas, epóxidos, alcoholes y ésteres. La composición de éstos en las plantas difiere de su localización geográfica y la madurez de esta (Dagli et al., 2015). Dentro de las plantas con beneficios de sus componentes de aceites esenciales y sus usos en la práctica odontológica y en los tratamientos de salud bucal se mencionan los siguientes:

- **Aceite de Lavándula angustifolia (lavanda):** Utilizado como anti ansiolítico en el consultorio dental.
- **Eucalyptus (eucalipto):** Anticariógeno.
- **Mentha (menta):** Antimicrobiano.
- **Aceite Citrus limón (limón):** Utilizado en enjuague bucales en lesiones de candidiasis oral.
- **Eugenol:** Compuesto oleoso extraído de ciertos aceites esenciales de clavo dulce, nuez moscada y canela. Se reconoce sus acciones antimicrobianas en lesiones orales.

- **Camellia Sinensis (planta de té):** Se han reportado sus beneficios en las lesiones de candidiasis oral.
- **Cúrcuma Longa:** En el 1970 se identificaron algunos de sus beneficios dentro de los cuales se reporta su capacidad para reducir los niveles de colesterol (Patil & Srinivasan, 1971), sus propiedades antidiabéticas (Srinivasan, 1971), antiinflamatorias (Srimal & Dhawan, 1973) y antioxidantes (Sharma, 1976). Meccatti en el (2022), en su artículo se refiere al potencial antifúngico de la Cúrcuma *longa* para ser utilizado en las terapias alternativas en odontología.

En una revisión de artículos realizada por Sin et al. (2021) con relación a los usos y aplicaciones de los aceites esenciales con cítricos y Camomila en la salud bucal, evidenciaron que los cítricos tienen mejor capacidad inhibitoria sobre patógenos periodontales con un nivel igual que la clorhexidina y no presenta efectos secundarios.

En los últimos años se ha incursionado por igual con el uso del aceite de coco como agente antibacteriano. En estudios recientes López & Freire (2020) reportaron efectividad en la reducción de placa bacteriana en niños de 6 años y otros autores como Villacreses et al. (2022), evidenciaron sus beneficios en la prevención de la caries dental. A la fecha se necesitan más estudios del aceite de coco para demostrar su eficacia y sus usos en el ámbito de la salud oral.

Otros estudios han reportado beneficios con la combinación de los aceites esenciales ante la presencia de la resistencia bacteriana en la enfermedad periodontal (Asquino et al. (2016). Sin embargo, Millet et al. (1981) reportaron efectos secundarios por sus usos tales como neurotoxicidad, alergias y hasta convulsiones. Una de las mayores preocupaciones expuestas por de la OMS en la Cumbre Mundial 2023 celebrada en la India, es la necesidad inminente de mayores regulaciones en cuanto al uso de productos naturales y la falta de normativas que evidencien los efectos adversos de los productos naturales, enfatizando que por ser natural no garantiza su uso seguro. En investigaciones realizadas, Rao (2000) establece que se han incursionado y demostrado con algunas plantas sus efectos antimicrobianos para el tratamiento de las caries dentales tales como la planta *Melia azadirachta* conocido como (Neem, nimbo de la India o margosa de la India), la *Calatropis gigantean* (algodón de seda), *Leuca aspera* (Thumbai o Thumba), *Vitex negundo*, (sauzgatillo chino y negundo macho de la India), *Moringa pterygosperma* (Moringa), *Balsamodendron mukul* (árbol de mirra de mukul). De la planta *Melia azadirachta* se aprovecha el tallo para la elaboración de cepillos dentales y se ha demostrado sus efectos antimicrobianos contra el *Streptococcus mutans* en la caries dental (Vanka et al., 2001).

La corteza, sus raíces y frutas son usadas como tónico, antiséptico, astringente y antimicrobiano (Saini et al., 2011). En comunidades indígenas de la India, esta planta es usada en polvos para la higiene dental, en pastas dentales y para la elaboración de jabones de baño (Singh et al., 2007). Otros estudios in vitro indican que ciertas fórmulas botánicas de la India exhiben un potencial antibacteriano y antifúngico y pueden demorar la formación de placa bacteriana, cálculo y la caries.

En una revisión bibliográfica publicada por Mosaddad et al. (2023), presenta evidencias en el uso de plantas como agentes antimicrobianos utilizados como coadyuvantes en la salud bucal y en particular se evidencia los beneficios en la salud periodontal. La comunidad científica recomienda más investigaciones para comparar los resultados en el tratamiento periodontal:

Acacia arábica (Babul) o goma arábica: Es una especie nativa de África y del subcontinente indio y conocido como Babul o Kikar. Es una fibra vegetal y es usada como palo limpiador o palo de mascar en la India. Se ha demostrado su potencial como agente anticancerígeno, antiinflamatorio y antioxidante. Debido a su característica fibrosa promueve beneficios en la estimulación y salud gingival, así como la disminución de la acumulación de placa bacteriana.

Corteza de Acacia nilótica o goma arábica: Es una especie de la familia de la Acacia arábica. Tiene efectos bactericidas y antioxidante en enjuagues bucales.

Allium sativum (Ajo): Se ha utilizado desde épocas ancestrales por su capacidad antibacterianas y antifúngico, así como infecciones, diabetes y enfermedades cardíacas. Sus beneficios son prometedores para el tratamiento de la enfermedad periodontal, la caries dental y el cáncer oral.

Aloe barbadensis Miller (Aloe Vera): Sus usos terapéuticos son ampliamente reconocidos para el tratamiento de hematomas, quemaduras, infecciones, picaduras de insectos entre otros. Es eficaz en la enfermedad periodontal y potencial antiinflamatorio.

Extracto de Neem: Es un potente agente antiinflamatorio y reduce el potencial oxidativo por lo que se han observado buenos resultados en el tratamiento periodontal.

Extracto de Berberis vulgaris (Berberidaceae family) (Agracejo): Esta raíz está compuesta por berberina como su principal ingrediente activo con potencial antibacteriano. Posee potencial bactericida de la *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinomyces naeslundii*, y *Prevotella nigrescens*.

Camellia sinensis (Té verde): Pertenece a la familia Theaceae. Sus hojas y tallos son utilizados para elaborar té y sus beneficios antioxidantes se atribuyen a sus componentes polifenólicos.

Amphipterygium adstringens (Cuachalate): Planta medicinal de usos ancestrales endémica mexicana. Es una especie de la familia Julianaceae y se utiliza por su potencial cicatrizante para úlceras bucales.

Ácido Anacárdico (aceite de la cáscara del marañón): Utilizada por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígena, anti ulcerativas y antibacteriana.

Azadirachta indica (Neem): Pertenece a la familia Meliaceae de los árboles de Mahogany. Es un árbol silvestre de la India y Myanmar. Debido a sus extractos polifenólicos constituidos por taninos, lignina y flavonoides, se le atribuyen sus potenciales antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatorios, y agentes inmunomoduladores. Sus tallos masticables y fibrosos son utilizados como utensilio de limpieza dental.

Cinnamomum zeylanicum (Ceylon Cinnamon) Canela: De la corteza se extraen aceites que contienen compuestos aromáticos y altas concentraciones de Cinnamaldehydos y Eugenol. Sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antibacteriales se han utilizado en la práctica médica en estudios de embarazo y en pacientes diabéticos. Sus usos se han asociado a la práctica en la salud bucal y posee efectos bactericidas contra *P. gingivalis*. El Eugenol es un compuesto asociado al Clavo que también se encuentra en la Canela y es reconocido junto al Cinnamaldehído por la Agencia. El Eugenol se ha asociado con su potencial antibacterial y beneficioso en la salud periodontal. Además, tienen otros mecanismos de acción reduciendo la producción de biofilm. Según la organización de Administración de Alimentos y Medicamentos con sus siglas en inglés (FDA), consideran al Eugenol y a la Cinnamaldehído como compuesto seguros y no tóxicos.

Citrus sinensis (naranja): En la familia de las Rutaceae, las naranjas se clasifican dentro de las Citrus sinensis. Se han reportado propiedades antibacterianas de la cáscara de naranja y eficacia contra *Klebsiella pneumoniae* así como eficacia en el tratamiento periodontal así como en tratamientos para la deficiencia de vitamina C.

1.3 Origen, datos culturales e históricos de la *Cúrcuma Longa* L. (Zingiberaceae)

La *Cúrcuma* se ha comercializado desde tiempos antiguos y su origen probablemente sea del centro de Asia, en específico el área de Vietnam y de las Indias Orientales donde se ha cosechado por más de 5000 años (Benavides, 2010).

Los árabes y persas utilizaban la Cúrcuma y la confundían como una variedad de azafrán y lo llamaron Kourkoum. Años después, esta palabra fue adaptada por los españoles como (Saiz de Cos, 2014). El nombre en inglés de turmeric data del siglo XVI y se piensa que su origen proviene del francés terre-merite y del latín terra merita o merita de la tierra (Saiz de Cos, 2014).

Los usos y aplicaciones de la Cúrcuma Longa L. se remontan desde las escrituras antiguas documentadas en el idioma hindú en la práctica ancestral de la Ayurveda. Es conocida en inglés como turmeric, haldi en hindú, ukon en japonés y ésta planta ha sido usada con finalidades medicinales y en la dieta desde el segundo milenio D.C. (Brouk, 1975).

Sus usos datan del año 600 A.C con las referencias escritas más antiguas proceden de un herbario asirio. En el Viejo Testamento se hace referencia al viaje de Marco Polo y la Ruta de las Especies refiriéndose a la Cúrcuma como la sal del oriente. Se menciona la existencia de la Cúrcuma que crecía en la región de Fu-Kien conocido actualmente como la República Popular de China, con propiedades similares al azafrán en color y olor (Montano & Montés, 2004). En otra publicación por Saiz de Cos (2014), su cultivo se remonta cerca del año 3000 A.C. por la civilización Harappa.

1.4 Usos y comercialización

La Cúrcuma longa L es una planta perenne que pertenece a la familia Zingiberaceae. Actualmente es ampliamente cultivada en las regiones tropicales y subtropicales de la India, así como en el sureste de Asia y China. La India es el mayor país exportador de Cúrcuma y su producción es alrededor del 80 % del total a nivel mundial. También es cultivada en Pakistan, China, Bangladesh, Taiwan, Sri Lanka, Taiwan, Burma (Myanmar) e Indonesia y en el área del Caribe y Latinoamérica en los países de Jamaica, Haití, República Dominicana, Costa Rica, Perú, y Brasil (FAO,2004); (Montano & Montés 2004). En Costa Rica se exporta el producto fresco a varios países de Europa, Norte y Centro América (Manual de agricultura y ganadería, 2020).

En la India esta especie es ampliamente utilizado como parte del ritual en las bodas donde los novios se tiñen los brazos y también como cosmético para dar color dorado al cutis (Gopinath y Karthikeyan 2018; Chauhan, 2019). Se le considera en Asia como una planta mágica y se le asocia con ritos en la agricultura ya que se cree que plantando una mata de Cúrcuma en medio de los arrozales se asocia con la buena suerte para las futuras cosechas (Manual de agricultura y ganadería, 2020). En el área textil, es conocida por sus usos como colorante y como indicador de alcalinidad.

Los mayores importadores de esta especie están en el Medio Oriente y los países del norte de África, Irán, Japón y Sri Lanka con un aproximado de un 19.56% de la producción mundial. Estos países importadores representan un 75% del comercio internacional de la Cúrcuma desde la India y los países europeos y de América del Norte representan un 15% y se suplen principalmente de la India y de países Latinoamericanos (Weiss, 2002).

En la República Dominicana las importaciones de Cúrcuma provienen principalmente de la India. A nivel de producción local, los cultivos se han afianzado en los últimos años y se localizan mayormente en la zona suroeste de la isla. Entre el 2014 y abril del 2018, el país realizó exportaciones a los Países Bajos, Haití, Reino Unido, Estados Unidos, Aruba, Curazao y Alemania (Ministerio de agricultura, 2020). La producción en la República Dominicana de Cúrcuma Longa se ha incentivado desde el 2002 en la zona de Monte Plata y en conjunto con los productores y técnicos del área, elaboraron un Manual de Inocuidad del Cultivo de la Cúrcuma, Guía Técnica con el objetivo de mejorar la producción de esta planta (Alberto, 2015).

A principios del año 2000, como parte de la estrategia agrícola en la República Dominicana, se incursionó en diversos proyectos con plantas medicinales y aromáticas participando en múltiples proyectos y programas de desarrollo rural comunitario, estatales, privadas y no gubernamentales. Estos proyectos tuvieron como objetivo evaluar la posibilidad de generación de riquezas y empleo para llegar a la fase agroindustrial de aprovechamiento de la Cúrcuma Longa, en la zona de Monte Plata en el municipio de Yamasá, ubicada en la zona suroeste de la isla. En esa ocasión se introdujo al país la variedad Madrás de Cúrcuma desde Puerto Rico por la Fundación Progreso, organización dominicana sin fines de lucro dirigida a la conservación de los recursos naturales y el medio ambiente.

La producción en la República Dominicana de Cúrcuma Longa se ha incentivado desde el 2002 en la zona de Monte Plata en conjunto con los productores y técnicos. Se elaboró un Manual de Inocuidad del Cultivo de la Cúrcuma, Guía Técnica con el objetivo de mejorar los productos de esta planta (Alberto, 2015).

Se incursionó en diversos proyectos con plantas medicinales y aromáticas participando en múltiples programas de desarrollo rural comunitario, estatales, privados y no gubernamentales. Estos proyectos tuvieron como objetivo evaluar la posibilidad de generación de riquezas y empleo para llegar a fase agroindustrial de aprovechamiento de la Cúrcuma Longa, en la zona de Monte Plata, ubicada en la zona suroeste de la isla.

Esta planta ha llamado la atención por sus propiedades como materia prima en productos alimenticios y por su alto nivel curativo para el tratamiento de enfermedades. La producción en el país se ha incentivado en la zona geográfica de la isla de Hato Viejo, Sierra Prieta y Yamasá. El Instituto Agrario Dominicano (IAD) en el 2002 incursionó en un proyecto con el propósito de incentivar su cultivo por la alta rentabilidad que promete frente a otros cultivos tradicionales. Sin embargo, en la actualidad, en la República Dominicana su mayor consumo es a nivel culinario (IAD,s,f).

1.5 Clasificación taxonómica

De acuerdo con el Sistema de Clasificación APG (APG IV) con sus siglas en inglés Angiosperm Phylogeny Group, la *Cúrcuma Longa L.* taxonómicamente se clasifica en: Monocotiledónea del orden Zingiberales de la Familia Zingiberaceae. Se ha agrupado con las Comelínidas ya que posee paredes celulares fluorescentes bajo luz ultravioleta por la presencia de ácido ferúlico, cumárico y silícico en las hojas (Phumthum & Balslev, 2020).

De acuerdo con The Linnean Society of London (2016) se clasifica de la siguiente manera:

- Reino Plantae
- División: Magnoliophita
- Clase: Liliopsida
- Subclase: Lilidae
- Orden: Zingiberales
- Familia: Zingiberaceae
- Género: Cúrcuma
- Especie: *Cúrcuma longa L.*

1.6 Características morfológicas

Según la descripción de la (FAO 2007), la *Cúrcuma* es el rizoma seco. Es una planta herbácea perenne con raíces rizomatosas y de tuberosidad que crece hasta de 1.50 m de altura. Tiene hojas pecioladas y lanceoladas, con peciolo envainado largas alternas y de un color verde uniforme. Posee flores hermafroditas, casi siempre amarillas que forman inflorescencias bracteadas. La *Cúrcuma* es el rizoma seco y se compone del rizoma primario y del secundario denominados (dedos). Su composición varía entre ambas estructuras y el rizoma secundario posee una mayor composición de curcumina.

Foto 1: Follaje y rizomas de la planta de *Cúrcuma Longa*



Fuente: Propia del autor

Según la National Tropical Botanical Garden (s.f), tiene tubérculos oblongo-palmeados, rugosos en el exterior, de color marrón por fuera y de un color naranja profundo características que puede fluctuar de acuerdo con su variedad. La cúrcuma es un triploide estéril ($2n=3x=63$), pocas veces florece y cuando lo hace sus flores son de color amarillo opaco con tendencia al blanco y brácteas de 3 a 5 flores. La inflorescencia es de color rosa, siendo más intenso en la parte terminal superior. No existe formación de semillas y la planta se reproduce vegetativamente por esquejes a partir del rizoma. La raíz está formada por el rizoma principal, aovado o piriforme del tamaño de una nuez y está dividido en 2 a 4 partes, con rizomas laterales denominados (dedos) y cilíndricos de 10 a 15 mm de grosor. Dueñas & Suzuki (1996) describen los rizomas de forma compacta, pesados, córneos, con una cubierta de color gris o amarillo por dentro y color rojo amarillento y aspecto céreo.

De acuerdo con las publicaciones realizadas por (Dueñas & Zuzuki (1996), anatómicamente se pueden distinguir dos formas de rizomas: la Cúrcuma larga (*Cúrcuma Longa*) y la Cúrcuma redonda (*Cúrcuma Rotunda*).

La Cúrcuma Longa es el rizoma no engrosado, considerado como tubérculo lateral de aproximadamente 4 a 6 cm de largo y de 8 a 12mm de espesor, es cilíndrico, sencillo o con ramas cortas obtusas y tienen cicatrices que forman anillos poco notorios (Mayer,1965).

La Cúrcuma Rotunda, considerada como un tubérculo central, está formada por retículos subterráneos engrosados, trozos aovados o piriformes, de 20 a 30 mm de largo y de 15 a 30 mm de grosor con anillos transversales de raíces delgadas y cicatrices redondeadas (Maistre,1969).

El rizoma tiene sabor picante y amargo parecido al del jengibre, que tiñe de amarillo, con olor aromático, fuerte y característico. Su tejido nutritivo está formado por polispermo y endospermo. Los rizomas contienen abundantes granos de fécula, estos generalmente reticulares y sus capas son muy excéntricas (Maistre,1969).

El polvo se caracteriza por abundantes restos de parénquima, grumos amarillos de engrudo, células de esencia, masa de resinas y trozos de vasos reticulados que destacan poco y escasas fibras. El color puede ser amarillo naranja o amarillo limón. El color amarillo naranja es mejor ya que resiste mejor la exposición directa o indirecta a los rayos de solares (Maistre,1969)

Está relacionada con la planta del jengibre con características similares en su método de cultivo (PROCOMER s.f.). Es muy utilizada por sus propiedades colorantes sin embargo en los últimos años ha ganado mucho interés por sus propiedades medicinales. Su color es amarillo brillante y varía según la variedad y según la acidez del medio en el cual es cultivada. El color es muy sensible al pH y es buen indicador de sus valores en el suelo. El color amarillo claro se desarrolla en medio ácido y el naranja en medio alcalino (Actander,1960).

Foto 2: Rizomas frescos de Cúrcuma L y polvo de Cúrcuma deshidratada.



Fuente: Propia del autor

1.7 Hábitat y variedades

Es una planta que no se encuentra en estado silvestre. Es una planta tropical que crece en zonas cálidas y húmedas con una alta pluviosidad sobre todo de los 7 a 10 meses de cultivo y maduración y altos niveles de luz y necesita temperaturas entre 20 C y 30 C. Crece mejor en suelos francos, fértiles y bien drenados con pH ligeramente ácidos de 5-6 (FAO 2007).

Su método de propagación para su cultivo es por medio de sus rizomas, conocidos como sus semillas que pesan entre 20 y 50 gramos. La reproducción se realiza a partir de sus yemas o dedos que brotan del rizoma en el último año de crecimiento (FAO, 2007).

Según Montano y Montés (2004), para la siembra, se debe respetar una distancia de 0.5 m entre filas y 0.3 m entre plantas. El rendimiento de rizomas por planta oscila entre 0.5 kg (20 TM) de cúrcuma fresca por hectárea o 6 TM de cúrcuma seca por hectárea (FAO, 2007). Se puede cultivar en altitudes entre el nivel del mar y los 2000 metros y requiere de un clima caliente y húmedo. El rendimiento de cúrcuma cruda es entre 7-9 toneladas por hectárea cuando se cultiva bajo riego, pero se puede obtener rendimientos de hasta 50 T/ha. Los rendimientos de especies secas varían entre 0,4 a 1,7 T/ha (FAO, 2004).

Según Montano y Montés (2004), de acuerdo al origen geográfico de la Cúrcuma *Longa L.* presenta 3 variedades: Madrás, Allepey, Haití. Sin embargo, en la investigación realizada por Aguirre (1986), menciona una cuarta variedad, la del Perú.

Variedad Madrás: El tipo más apreciado en el mercado internacional por su color Amarillo limón. (Montano y Montés, 2004). Son rizomas alargados en forma dactilares que están pulidos y tienen color amarillo naranja (Aguirre, 1986). Su contenido de Curcumina varía de 3.0 a 3.5 %. Sus mayores cultivos se encuentran en la India. En la República dominica la variedad introducida es la Madrás.

Variedad Alleppey: Color amarillo oscuro a anaranjado. Son rizomas alargados en forma de dedos sin pulir de color marrón rojizo (Aguirre, 1986). Su contenido de curcumina varia de 5.0-6.5%.

Variedad Haití: color amarillo anaranjado oscuro. Sus rizomas son de color marrón rojizo a café oscuro. Contiene 5.8-6.0 % de curcumina.

Variedad Perú: alto contenido de curcumina, sin embargo, por su color marrón rojizo no es muy apreciada en el mercado internacional (Aguirre, 1986).

Las variedades con mayor valor comercial y aceptación son la Madrás y Allepey debido a su color, siendo el marrón oscuro poco atractivo. Estudios revelan que el color marrón rojizo que presentan los rizomas se debe al alto contenido de manganeso (Aguirre, 1986). No hay mucha información con relación a la variedad del Perú mencionada por (Dueñas y Suzuki, 1996) y de la Cúrcuma haitiana no se ha encontrado sustentos.

La curcumina y sus derivados, la dimetoxi-curcumina y bis dimetoxicurcumina, denominados curcuminoides se encuentran en cantidades variables en la Cúrcuma Longa y son los que le confieren el color amarillo naranja (Aguirre, 1986).

1.7.1 Cultivo y Cosecha

Las fechas entre abril y mayo son las ideales para el cultivo y sus hojas brotan a los 30 días generalmente. La época de cosecha es alrededor de los 8 a 9 meses cuando las hojas inician a marchitarse. (FAO, 2004).

Pasos de la post cosecha según la FAO (2020):

Limpieza: Se limpian los rizomas inmediatamente de su destierre y se quitan las raíces y tierra adherida.

Lavado: Se lavan con agua limpia no contaminada para eliminar residuos de tierra y desechos. Se hace de manera artesanal o mecánica con movimiento.

Cortado: Trocear los rizomas utilizando máquina especial o artesanal.

Secado: Se elimina la humedad, la cual debe ser de 10 a 12% (Saiz de Cos, 2014), otras fuentes refieren un 14% (Dueñas & Suzuki, 1996) otra 10% a 12% (PROCOMER s.f.).

Secado al sol: Se coloca en pedazos al sol. Sin embargo, se reporta pérdida de color y baja el contenido curcumina (Saiz de Cos, 2014).

Secado con luz indirecta y otras fuentes alternativas: Se deshidrata en secadores tipo SAMOA similares a las utilizadas para el secado del cacao. Mantiene el color y porcentajes de Cúrcuma (Saiz de Cos, 2014). También con secadores al vacío Fisher entre 60 C y 70 C durante 24 horas (Dueñas & Suzuki, 1996) y se reporta una humedad de 14% (Saiz de Cos, 2014). Este procedimiento mantiene el color y porcentaje adecuado de curcumina (2002).

Molienda: Dependiendo de los requerimientos, se utiliza molienda con molino de granos Landers de operación manual (Dueñas & Suzuki, 1996).

Tamizaje: se separan o se clasifican de acuerdo con el tamaño de las partículas. Se ha reportado el uso de tamiz malla 30 US (Dueñas & Suzuki, 1996).

1.7.2 Composición química

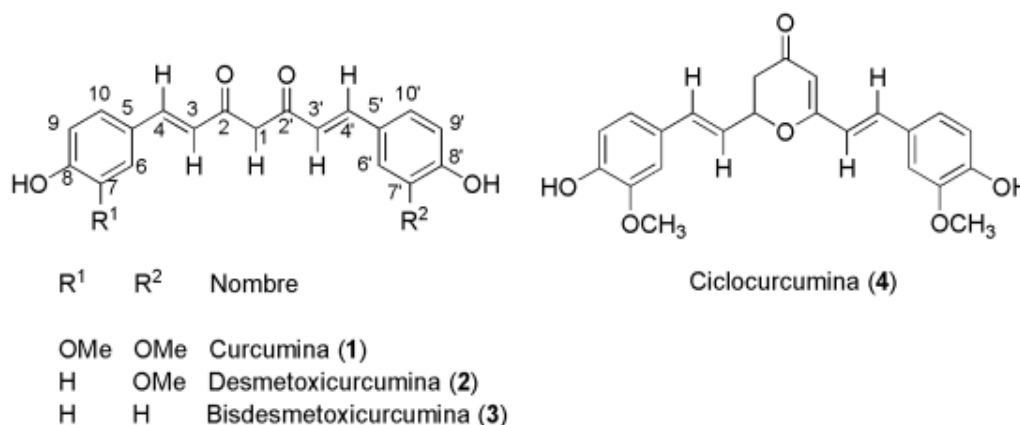
Las características de sus rizomas y sus beneficios biológicos fueron descritas por primera vez en el siglo 20 (Heger et al., 2014) y en la actualidad se reportan más de 100 especies de Cúrcuma (Esatbeyoglu et al., 2012).

En el 1970 se identificaron algunos de sus beneficios dentro de los cuales se reporta su capacidad para reducir los niveles de colesterol, sus propiedades antidiabéticas (Patil & Srinivasan, 1971), antiinflamatorias y antioxidantes (Srimal & Dhawan, 1973; Sharma, 1976).

La composición química de la Cúrcuma fue descrita por primera vez en el siglo XVIII y su nombre en la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada con sus siglas en inglés (IUPAC) es (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona. Su fórmula química y peso molecular son $C_{21}H_{20}O_6$ y 368.38 g/mol. (National Center for Biotechnology Information, 2024).

Diagrama 1

Estructura molecular de la Cúrcuma



Fuente: Tomado de González-Albadejo et al. (2015)

Los constituyentes de la Cúrcuma son los siguientes: Curcumina (diferuloylmethane: primer constituyente y el responsable del color amarillo vibrante), demethoxycurcumina y bisdemethoxycurcumina, así como aceites volátiles (tumerone, atlantone y zingiberone) (Jurenka, 2009). El color amarillo vibrante y constituyentes fueron identificados por primera vez en 1910 (Sethi et al., 2009). Estos compuestos son responsables de sus propiedades biológicas y farmacológicas (Anand et al., 2008).

La estructura química la hace menos soluble en agua a pH neutro y ácido y soluble en etanol, cetona, alcaloides, metanol, ácido acético, cloroformo, dimetilsulfóxido y acetona. Su temperatura de fusión es de 176–177°C (Mosovska et al., 2016). La curcumina es relativamente insoluble en agua, pero se disuelve en acetona, dimetilsulfóxido y etanol (Garcea et al., 2005).

La *Cúrcuma Longa L.* en sus rizomas contiene abundante almidón (45-55%), arabinogalactanas (ukonanas), aceite esencial con sesquiterpenos monocíclicos en un (60%) de tumerona, ar-tumerona, atlantonas, zingiberono, cineol, borneol, sabineno y felandreno, hidrocarburos (zingibereno, curcumenol) y los derivados oxigenados turmerona, curculona, atlantonas. Los principales colorantes son curcuminoides hasta en un 8%. El compuesto más abundante es la curcumina (derivado del fenilpropano), pero hay otros pigmentos relacionados (demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, dihidrocurcumina) (Shishodia et al., 2005).

La *Cúrcuma* contiene turmerin, aceites esenciales (como turmerones, atlantonas y zingibereno) y curcuminoides incluyendo curcumina [1,7-bis-(4-hidroxil-3-metoxifenil)-1,6-heptadiene-3,5-dione]. Los curcuminoides pueden ser definidos como compuestos fenólicos derivados de raíces de la *Cúrcuma* spp (Zingiberaceae). La curcumina (diferuloilmetano) es un polifenol de bajo peso molecular, caracterizado por primera vez químicamente en 1910, que es generalmente referido como el constituyente más activo que ocupa de un 2-8 % en todas las preparaciones de *Cúrcuma* (Cavaleri, 2018).

La curcumina es un compuesto fenólico derivado de la *Cúrcuma*. Es un polifenol hidrofóbico del rizoma. Químicamente es un bis- α , β -insaturada β -dicetona (comúnmente llamada diferuloilmetano). Esta existe en equilibrio con su enol tautómero. La forma bis-keto predomina en soluciones acuosas ácidas y neutras y en la membrana celular (Jovanovic et al., 2001). Esto es así, debido a que la forma keto de la curcumina, el ligando heptadieno entre los dos anillos de metoxifenólicos contienen átomos altamente activos y el enlace C-H en este carbono son débiles debido a la deslocalización de un electrón impar en el oxígeno adyacente (Cavaleri, 2018).

A niveles de pH por encima de 8, la forma enrollada de la cadena de heptadieno predomina, y la curcumina actúa como un donante de electrones, un mecanismo típico de actividad de búsqueda de antioxidantes fenólicos (Jovanovic et al., 2001).

La curcumina no es estable a pH básico y se degrada a los 30 minutos a trans-6-(4'-hidroxil-3'-metoxifenil)-2,4-dioxi-5-hexanal, ácido ferúlico, ferulimetano y vanilina (Tonnesen & Karlsen, 1985). Tiene un peso molecular de 368.37 y un punto de fusión de 183 °C. La curcumina grado

comercial contiene desmetoxicurcumina curcuminóide (NW 338; típicamente 10-20%) y disdesmethoxicurcumina (NW 308; típicamente menos del 5%).

Según Wang et al. (1997), reporta que en presencia de suero fetal o sangre humana o en adición de antioxidante como ácido ascórbico, N-acetilcisteína o glutatión, la curcumina bloquea esta degradación en medios de cultivo o en solución buffer de fosfato por encima de pH 7. Bajo condiciones ácidas, la degradación de curcumina es más lenta, con menos de un 20% del total de composición de la curcumina a 1 hora (Wang et al., 1997).

Tonnesen & Karlsen (1985), estudiaron las propiedades y estabilidad fitoquímicas, informando por primera vez su potencial antimicrobiano por fotosensibilidad. Como resultado de la sensibilidad a la luz, las muestras que contienen curcumina deben de protegerse de la luz. Por encima de un pH 7, el color de la curcumina es más rojo y menos amarilla (García-Elizalde et al., 2021). En investigaciones de espectrofotometría ultravioleta-visible, la máxima absorción de luz de la curcumina ocurre a 420nm (Huang & Lu, 1995; Sreejayan & Rao, 1994).

De acuerdo con la publicación de Mau et al. (2003), se desconoce que los aceites esenciales tienen efectos intrínsecos en la actividad de la curcumina. Los aceites esenciales y sus mecanismos de acción dependen de su composición química y la localización de uno o más de sus grupos funcionales en la molécula presentes (Dorman & Deans, 2000). La curcumina es un polifenol lipofílico que es casi insoluble en agua, pero es muy estable en el pH ácido del estómago. (Aggarwal et al., 2003).

1.8 Biodisponibilidad y usos terapéuticos de la Cúrcuma

La biodisponibilidad es un término farmacológico utilizada para referirse al tiempo que demora un fármaco en llegar a su área de acción. Las causas de una baja biodisponibilidad en el cuerpo de una sustancia, es su baja actividad intrínseca, pobre absorción, alto porcentaje de metabolismo, inactividad de productos metabólicos y/o rápida eliminación del cuerpo. Estudios a la fecha sugieren una actividad intrínseca fuerte y una alta eficacia de la Cúrcuma como agente terapéutico (Anand et al., 2007). Sin embargo, la Cúrcuma posee una pobre absorción y un rápido metabolismo que afecta severamente su biodisponibilidad (Jurenka, 2009; Anand et al., 2007). Debido a la rápida eliminación en plasma de la curcumina y sus conjugados, los usos terapéuticos han sido limitados. Los investigadores han realizado combinaciones con otros compuestos que están en estudios como los alcaloides de piperidina, un constituyente de la pimienta negra (*piper nigrum*) y ají largo (*piper longum*), razones por las cuales los científicos han dirigido la atención a

desarrollar moléculas químicamente alteradas de curcumina, así como aplicaciones de la nanotecnología en busca de estabilizar y potencializar sus efectos terapéuticos a nivel sistémico (Jurenka 2009; Gera et al., 2017).

Estudios demuestran que la curcumina es rápidamente metabolizada y conjugada en el hígado y excretada en las heces, por consiguiente, tiene biodisponibilidad sistémica limitada (Fu, et al., 2023). Su potencial como agente terapéutico sistémico requiere de más estudios por la comunidad científica.

Estudios realizados por Liu et al. (2020), demuestran que la curcumina es rápidamente metabolizada y conjugada en el hígado y excretada en las heces, por consiguiente, tiene biodisponibilidad sistémica limitada. Su potencial como agente terapéutico sistémico requiere de más estudios por la comunidad científica. Estudios de química cuántica y de técnica de acoplamiento molecular realizados por Patil & Balasubramaniam (2016), demostraron que la combinación de moléculas de piperidina y de la Cúrcuma potencializa 20 veces más la biodisponibilidad de la curcumina debido a la formación de puentes de hidrógenos haciendo más soluble a la molécula de curcumina.

En un estudio publicado por Jurenka (2009), refiere que la curcumina es rápidamente metabolizada y conjugada en el hígado y excretada en las heces, por lo que tiene biodisponibilidad sistémica limitada. Estudios clínicos en pacientes demuestran que la Cúrcuma tiene una biodisponibilidad limitada sistémicamente, registrando niveles séricos altos entre la primera y las dos horas después de la dosis inicial y luego disminuye rápidamente (Cheng et al., 2001).

En otros estudios clínicos realizados por Sharma et al. (2004), con 15 pacientes con cáncer colono rectal avanzado, no se identificaron restos de curcumina en pacientes a quienes se le administraron bajas dosis. Sin embargo, los glucurónicos y los metabolitos de sulfato de curcumina, si fueron detectadas en los 6 pacientes a quienes se le administraron altas dosis (Sharma et al., 2004). A pesar de estos resultados, otros estudios realizados por Cheng et al., (2001), encontraron discrepancias con relación a la biodisponibilidad de la curcumina en estudios clínicos en pacientes con cáncer. A pesar de que la distribución sistémica de la curcumina tiende a ser baja (Garcea et al., 2005), se demostró que el suministrar 3.6 gramos de curcumina en 12 pacientes con diferentes estadios de cáncer de colon por un periodo de 7 días, mantuvo concentraciones de curcumina en el tejido maligno y en el tejido normal, asegurando beneficios antiinflamatorios observados en enfermedades del tracto gastrointestinal con una eficacia farmacológica y niveles altos de concentración (Garcea et al., 2005).

Shoba et al., (1998), reportaron que, al suministrarle 20 mg de piperina en combinación con 2 g de curcumina en pacientes, se registró un aumento de hasta 20 veces la biodisponibilidad en suero, atribuido a la inhibición de la glucuronización hepática y al metabolismo intestinal. Otro método investigado es el de complejizar la curcumina con un fosfolípido, conocido como fitosoma. El complejo fosfatidilcolina-curcumina (Meriva) se incorpora en la membrana celular lipofílica, aumentando significativamente su biodisponibilidad (Jurenka, 2009).

1.8.1 Metabolitos

Se define como metabolito a una sustancia que el cuerpo elabora o descompone para ser utilizado o asimilado. Los estudios actuales buscan fórmulas de nano curcumina para potencializar su biodisponibilidad (Karthikeyan et al., 2021).

Después de absorbida la curcumina, la misma está sujeta a la conjugación como sulfatación y glucuronización en diferentes tipos de tejido. El hígado ha sido indicado por ser el órgano responsable por el mayor metabolismo. Holder et al. (1978); Sharma et al. (2006) reportaron en una investigación en ratas que los mayores metabolitos biliares de la curcumina son los glucurónidos de tetrahideocurcumina (THC) y hexahidrocucumina (HHC). Un metabolito biliar menor fue el ácido dihidroferúlico junto con trazos de ácido ferúlico revelando por igual que esos metabolitos son los mayores de la curcumina in vitro (Hoehle et al., 2006). Según Pan et al. (1999) demostraron que el 99% de la curcumina en el plasma estaba presente como conjugado glucurónico. Begun et al. (2008) coinciden con los resultados de Mesa et al. (2000) que examinaron los metabolitos de la curcumina en ratas y humanos.

Asai & Miyazawa (2000), evaluaron la absorción y el metabolismo de la administración oral de la curcumina en ratas. La hidrólisis enzimática en plasma mostró que los metabolitos principales en plasma seguido de la administración oral fueron sulfato glucurónicos de curcumina. La concentración de conjugado en plasma de curcuminoides alcanzó un máximo de una hora después de administrado. Los resultados coinciden con Ireson et al. (2001) que examinaron los metabolitos de la curcumina en ratas y humanos.

1.8.2 Concentración en suero

La Cúrcuma presenta una baja concentración en suero. El primer estudio que demostró esta distribución y su excreción fue realizado por Wahlstron & Blennow en 1978 en rata Dawley de Sprague. En 1980, Ravindranah y colaboradores demostraron que después de la administración oral de 400 mg de curcumina a las ratas, no se identificaron rastros del producto a nivel de los vasos cardíacos, detectando rastros de menos de 5 $\mu\text{m}/\text{ml}$ en la sangre porta desde los 15 minutos hasta las 24 h después de su administración (Ravindranath & Chadrsekshara, 1980). Se aplicaron dosis altas de curcumina vía oral a las ratas y fue pobremente absorbida a nivel intestinal (Aggarwal, et al., 2003).

Perkins et al. (2002), examinaron la farmacocinética de la Cúrcuma en min /+ modelo de ratón FAP (modelo animal para el estudio de la respuesta inflamatoria sistémica y de nutrición parenteral) usando curcumina como dieta a dosis única de curcumina radioactiva marcada vía intraperitoneal y demostró que respectivamente a la dosis, se detectaron rastros de curcumina presentes en plasma cerca de los niveles límites de detección (5pmol/ml). En contraste con las experimentaciones con ratones realizadas por Cheng et al. (2001), la administración oral de curcumina en humanos mostró picos en plasma de 0.41-1.74 μm después de 1 hora de su dosis inicial. En estudios por Yang et al. (2007) reportaron que una dosis de 50 veces mayor que la dosis de curcumina oral inicial reportó 0.06 +/- 0.01 $\mu\text{g}/\text{m}/$ de niveles máximos en ratas. Una dosis vía oral de curcumina de 1g/kg en ratas produce niveles máximos en suero de curcumina de 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 45 minutos de la dosis de curcumina (Rodríguez et al., 2004).

En contraste de los roedores, la administración oral en humanos de curcumina mostró picos en plasma de 0.41-1.74 μm después de 1 hora de dosis. Similar a estudios clínicos en humanos, 3.6 g de cúrcuma vía oral se encontró que producen niveles en plasma de curcumina de 11.1 nmol/L después de una hora (Sasaki et al., 2011).

Estudios realizados sugieren la combinación con sustancias que puedan bloquear el metabolismo a favor de la Cúrcuma tales como las nanopartículas, liposomas, micelas y complejos de fosfolípidos son otras promesas de fórmulas que puedan proveer una mayor biodisponibilidad y circulación en el cuerpo y una mejor permeabilidad y resistencia de la Cúrcuma a los procesos metabólicos (Amekyeh et al. (2022); Clapé et al. (2012). Otros agentes que han demostrado un efecto sinérgico cuando son usados en combinación con la Curcumina en diferentes estudios in vitro parecen prometedoras para el beneficio de la biodisponibilidad (Ravichandran, 2013).

Estos estudios claramente sugieren el papel y ruta de la curcumina administrada para alcanzar niveles en suero y que no son comparables en roedores y en humanos. Estas razones son las bases para que la comunidad científica se avoca desde hace unos años a buscar alternativas y modificación química de la molécula y nanotecnología (Schiborr et al., 2014).

I.8.3 Vida media

La eliminación sistémica de la curcumina también es importante ya que determina su actividad biológica. En un estudio por (Wahlstrom & Blennow, 1978) reportaron que cuando 1g/kg de curcumina era suministrada oralmente a las ratas y un 75% fue excretada en las heces y en orina y el suministro intravenoso o intraperitoneal resultaba en excreción biliar en ratas. Otro estudio utilizando radio marcador de curcumina demostró que cuando la droga era suministrada oralmente a las ratas a una dosis de 400mg/rata aproximadamente, el 40% de la curcumina se encontraba en las heces (Pinzón et al., 2024).

La absorción y eliminación de vida media de la curcumina administrada oralmente (2g/kg) en ratas reportó que de 0.31 ± 0.07 y 1.7 ± 0.5 horas respectivamente. Pero en humanos, la misma dosis de curcumina no se pudo calcular debido a sus valores tan bajos en suero (Kroon et al., 2023).

Figura 1: Propiedades biológicas y terapéuticas de la curcumina.**Fuente:** Adaptado de Karthikeyan et al., (2020)

Potencial de acción	Mecanismo biológico	Investigaciones reportadas
Antiinflamatorio	Controla la respuesta inflamatoria a través de la supresión de la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX 2), lipooxigenasa (LOX), fosfolipasa A2 (PLA2s) e induce la síntesis del óxido nítrico (iNOS) ruta enzimática que bloquea la síntesis de la prostaglandina y leucotrienos proinflamatorios y mediadores esenciales de la respuesta inflamatoria. La curcumina tiene diversos objetivos moleculares, así como transcritores de crecimiento y sus receptores, citoquinas, enzimas y en genes que regulan la apoptosis y proliferación celular. Se cree que la Curcumina suprime la activación del NF-Kb y la expresión de genes proinflamatorios bloqueando la fosforilación del factor inhibitorio I'kappa B kinasa (IkB). La supresión de NF-Kb y la activación y expresión de COX-2 y Inos, inhibiendo el proceso inflamatorio y tumor génesis.	(Shakeri & Boskabady. 2017) (Yuan et al., 2028) (Kumari et al., 2019) (Lee et al., 2020), (Bhatia et al., 2016), (Gupta et al., 2012), (Goel et al., 2008) (Abe et al., 1999), (Wilken et al., 2011), (Surh et al., 2001), (Jobin et al., 1999), (Sheikh et al., 2023).
Anticancerígeno	Las vías de señalización de STAT3 y NF-κB desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer. La curcumina bloquea la actividad de STAT3 y NF-κB así como la formación, migración y metástasis al controlar la expresión de Sp-1 y sus genes. Es bien conocido que el proceso proinflamatorio precede a la producción de tumores.	(Vallianou et al., 2015), (Buhrmann et al., 2019), (Chung et al., 2019), (Wong et al., 2019); (Khan et al., 2019), (Li Riu et al., 2010), (Aggarwal, et al., 2003).

	Los fitoquímicos como la Curcumina que ejercen una fuerte acción antiinflamatoria se espera tener cierto grado de actividad quimio preventiva. Investigaciones preclínicas de cáncer usando curcumina, han demostrado que inhibe la carcinogénesis en diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer colono rectal, pancreático, gástrico, prostático, hepático, de mama, cáncer oral, leucemia.	
Antioamiloide	Regula el metabolismo de la beta amiloide ($A\beta$) e inhibe la agregación de $A\beta$ y además se desagrega para formar proteínas beta amiloides fibrilares ($A\beta$ 16, $A\beta$ 40 y $A\beta$ 42) de muchas maneras para producir fuertes efectos anti-amiloide.	(Rao et al., 2015), (Brahmkhatri et al., 2018), (Hotsumi et al., 2019).
Antioxidante	Capaz de eliminar los radicales libres (ROS Y RNS) y también modular la actividad de las enzimas (GSH, catalasa y SOD) con la finalidad de neutralizar los radicales libres. Obstruye por igual las enzimas productoras e ROS (lipoxigenasa /ciclooxygenasa).	(Jagetia & Rajanikant 2015), (Lourestanpour et al., 2027), (Abrahams et al., 2019) (Fakhri et al., 2020).
Antimicrobiano	Su potencial antibacteriano se relaciona con la FtsZ, proteína vital que inicia la división celular.	(Groundwater et al., 2017), (da Silva et al., 2018), (Rai et al., 2020).
Anti fibrótico	Previene la migración, la producción de colágeno y la capacidad de proliferación de los fibroblastos mediante la modulación de la expresión del factor de crecimiento ($TGF-\beta$) y la señalización de angiotensinas (Ang).	(Sun et al., 2017), (Chen et al., 2020).

Antidiabético	Suprime la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) la cual implica una disminución de la expresión del receptor AGE (RAGE) mediante la activación de la actividad del receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas (PPAR γ) y el aumento de la síntesis de glutatión. El aumento de la secreción de la insulina de las células pancreáticas reduce la resistencia a la insulina.	(Wozniak et al., 2012), (Gutierrez et al., 2019), (Den Hartogh et al.,2020).
---------------	--	--

Fuente: Material adaptado de Karthikeyan et al. (2020).

Figura 2: Áreas de aplicaciones y estudios de tratamiento con Cúrcuma

Áreas terapéuticas	Referencias
Helicobacter pylori.	(Mosallam et al., 2023), (Mahady et al., 2002) (Ji et al., 2024).
Diabetes	(Ataei et al.,2023), (Su et al., 2017)
Cáncer	(Adiwidjaja et al., 2017), (Thompson et al., 2004); (Giordano et al.,2029), (Kunwar & Priyadarsini, 2016).
Osteoartritis y artritis reumatoidea	(Funk et al., 2006). (Daili et al., 2026), (Chin, 2016), (Zeng et al., 2022).
Enfermedades hepáticas	Clapé et al., (2012), (Farzaei et al., 2018)
Desórdenes neurológicos	(Aggarwal & Sung, 2009).
Enfermedades renales y pulmonares crónicas	(Gupta et al., 2013), (Trujillo et al., 2013), (Adiwidjaja et al., 2017).
Enfermedades metabólicas	(Panahi et al.,2016) (De la Garza, 2022).
Enfermedad cardiovascular	(Pourbagher-Shahri et al., 2021). (Kalhori et al., 2022).
Desórdenes digestivos	(Ried et al., 2020).
Enfermedades inflamatorias	(Zhou et al., 2011), (Beevers et al., 2013).
Cáncer de colon y pancreático	(Esatbeyoglu et al.,2012), (Adiwidjaja, 2017), (Pricci et al., 2020), (Martin et al., 2010); (Aggarwal & Harikumar, 2009), (Feng et al., 2017).
Colitis ulcerativa.	(Ukil, 2003).
Lesiones de la cavidad bucal: Liquen plano, Cáncer bucal, Leucoplasia, Carcinoma Adenoideo Cístico, Mucositis, Fibrosis Submucosa, Edema, Osteítis Alveolar, Dolor.	(Zuine & Bhide, 1994), (Bertoncini-Silva et al., 2024) (Hsieh, 2001), (Wilken et al., 2011) (Shanmuga et al., ,2015), (Ravindran et al., 2009), (Hazare, et al., 2015), (Gharibpour, et al., 2021).
Alzheimer	(Shao et al., 2023) (Panknin et al., 2023).
Izquemia cerebral	(Fan & Lei, 2022.
Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP)	(Cruz-Correa et al., 2006).
Enfermedad periodontal	
Patologías Agudas Cerebrales (epilepsia, derrames, daño cerebral traumático)	(Eybl et al., 2006) (Vajragupta, et al., 2003)

Usos en el tratamiento con cáncer de colon

En función a la posible correlación de la enfermedad periodontal y el cáncer de colon, la *P. micras* ha sido objeto de interés clínico debido a las nuevas evidencias que sugieren que esta bacteria juega un papel importante en el establecimiento de una sinergia polimicrobiana en los procesos infecciones en diferentes partes del cuerpo (Higashi, et al. 2023). La creciente tasa de mortalidad a causa de las enfermedades crónicas no transmisibles en los últimos años es una preocupación de la comunidad científica (OMS, 2024). Higashi, et al. (2023), reporta que, a pesar de no estar caracterizada genéticamente, es una de las pocas especies comúnmente abundantes en diferentes mucosas durante los procesos inflamatorios agudos y crónicos. Adicional, se ha propuesto ser un biomarcador para múltiples tipos de malignidades. En ausencia de enfermedad, la *P. micros* se encuentra en cantidades reducidas y habita comúnmente en la cavidad bucal en estado de eubiosis y en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, es una bacteria que se caracteriza por tener un rápido crecimiento beneficiándose de procesos inflamatorios y de la destrucción tisular. En la enfermedad periodontal, cuando ocurren cambios en la comunidad bacteriana, ésta participa en el establecimiento de la enfermedad periodontal por la liberación de proteasas proinflamatorias y en la formación de abscesos apicales. Hujoel et al. (2003) y Michaud et al. (2008), identificaron dos familias (A y B) exhibiendo dos tipos diferentes de fenotipos y de capacidad de adhesión, observándose una fuerte relación del fenotipo A con cáncer de colon con un aumento significativo de su presencia en las heces fecales de estos pacientes y en tejido tumoral en comparación con pacientes sanos. Se ha asociado a esta bacteria por su capacidad disbiótica con el cáncer.

Bergsten, et al. (2023), recientemente han publicado y descrito acerca de esta bacteria disbiótica que se enriquece en la cavidad bucal durante los procesos inflamatorios y su relación con pacientes con cáncer. Wang et al. (2022) realizó una revisión de 5 base de datos de estudios observacionales y estudió la relación de la enfermedad periodontal y diferentes estudios de cáncer (mama, próstata, pulmonar y colorrectal). Concluyó, que existe una relación positiva entre la enfermedad y la incidencia de cáncer de mama y del total de mortalidad de otros tipos de cáncer. Sin embargo, Hujoel et al. (2021), enfatizó que el término de correlación positiva no es lo mismo que agente causal. Los autores recomiendan más estudios a largo plazo ya que hay otros factores de riesgo que predisponen la incidencia de cáncer.

Al analizar toda esta información y con la posibilidad de una posible relación de la *Peptostreptococcus micros* y con cáncer colorrectal, se puede relacionar la información publicada

del uso terapéutico de la Cúrcuma en los tratamientos de pacientes con cáncer colorrectal con resultados prometedores.

En un estudio clínico reportado por Cruz-Correa et al. (2006), con una muestra pequeña, se evaluaron a pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF). El grupo de pacientes con colectomías previas recibieron 480 mg de curcumina y 20 mg de Quercetina tres veces al día por vía oral durante 6 meses. Se reportó mejoría y la reducción de los pólipos en número y tamaño a los 6 meses de seguimiento.

En otro estudio en fase II, Carroll et al., (2011) reporta el uso de Cúrcuma para la prevención de neoplasias colorrectales reportando mejoría en la reducción de los focos de criptas aberrantes en el grupo tratado con Cúrcuma vía oral con 4000 mg., con un aumento significativo de la concentración de curcumina plasmáticas después el tratamiento.

A pesar de los grandes esfuerzos de la comunidad científica por introducir productos naturales para el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles, aún falta camino por recorrer y se recomiendan más estudios.

1.8.4 Oportunidades y promesas terapéuticas de la aplicación de la nanotecnología y la curcumina.

Las características químicas y el comportamiento biológico de la molécula natural de la Cúrcuma han sido estudiadas por muchos años. Su pobre solubilidad en agua y su inestabilidad fitoquímica, su baja biodisponibilidad y farmacocinética, pobre absorción bioactiva, rápida metabolización y baja penetración y eficacia en células diana, sensibilidad a las condiciones alcalinas, sensibilidad al calor de metales iónicos y luz, son razones importantes por las cuales los científicos han incursionado en el diseño y la implementación de nanopartículas y modificación química de la molécula de curcumina con prometedoras beneficios terapéuticas (Karthikeyan et al., 2020), (Shome et al., 2016), (Yallapu et al., 2012), (Paolino et al., 2016).

En un primer enfoque, los científicos se avocaron a resolver la problemática de la pobre solubilidad y biodisponibilidad de la molécula de curcumina, sin embargo, años después se encapsuló la curcumina en poli (ácido láctico-co-glicólico) en nanopartículas (PLA NPs) y se estudió la biodisponibilidad oral demostrando que el encapsulado con nanopartículas mejora la biodisponibilidad de la curcumina de un mínimo de 9 veces comparado con la curcumina administrada con piperidina como potencializado (Shaikh et al., 2009).

En una revisión bibliográfica realizada por Karthikeyan et al. (2020) se reportó que se han publicado más de 1,500 artículos relacionados a nanopartículas y curcumina disponibles en la base de datos NCBI donde en la mayoría se concluye que la integración de nano vehículos con diferentes tecnologías son opciones terapéuticas que potencializan la actividad biológica de la curcumina aumentando su biodisponibilidad, solubilidad y mayores concentraciones en plasma, la cual sobrepasada las barreras fisiológicas que impide la llegada de éstas a las células diana.

La integración de estas nano curcuminas también reduce la toxicidad involuntaria de los tejidos, así como los beneficios y aplicaciones de usos tópicos de productos basado en tensioactivos cargados de curcumina para aplicaciones tópicas (Chopra et al., 2021), (Rahimi et al., 2016), (Bathia et al., 2016), (Aggarwal et al., 2013). Sin embargo, en estudios publicados por Tiyaboonchai, et al. (2007), la nano curcumina tuvo efectos similares a la curcumina natural solo en células lineares pancreáticas. Se recomiendan más estudios clínicos y a largo plazo en esta área.

Figura 3: Sistema de transporte de drogas a base de nanotecnología

Sistema de transporte de drogas	Mecanismo de acción	Referencias
Liposomas (curcumina liposomal)	Excelentes sistemas de transporte de drogas ya que pueden transportar tanto moléculas hidrofílicas como hidrofóbicas.	(Li et al., 2007), (Karewicz et al., 2013), (Kang et al., 2022), (Zhou et al., 2028).
Miceles y complejos fosfolípidos	Mejora la absorción de las drogas naturales proporcionando niveles más altos en plasma y su eliminación cinética mejora su biodisponibilidad.	(Anand et al., 2007), (Wang et al., 2020), (Ji et al., 2018).
Derivados y análogos.	Mejora la actividad biológica de la Curcumina por modificación estructural.	(Gupta et al., 2018), (Noureddin et al., 2019).
Quelación con metales.	La presencia de dos grupos fenólicos y un grupo activo de metileno en una molécula de Curcumina lo hace un excelente ligando para cualquier quelación.	(John et al., 2002); (Sui, 1993).
Bioconjugados	Aumentar y promover una mayor biodisponibilidad de la curcumina.	(Mishra et al., 2005), (Yurvenka, 2009).

1.8.5 Liposomas

En investigaciones realizadas por (Feng et al. (2017) Drakalska et al. (2016) con curcumina liposomal contra células de carcinoma pancreático en humanos, demostraron que la curcumina liposomal inhibe el crecimiento del carcinoma y exhibe efectos anti angiogénicos. Suprime el crecimiento del carcinoma pancreático en modelos de xenoinjertos murinos e inhibe la angiogénesis tumoral (Li et al., 2007). En estudios por Chen et al., (2019) se comparó la eficacia de la curcumina liposomal con los de Oxaliplatino, un agente estándar quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer colorrectal (Li et al., 2005), (Guo et al., 2015). En otro estudio Ruby et al. (1995), también reportaron la actividad antitumoral y antioxidante en curcuminoides liposomales neutrales unilamelares en ratones. Otros estudios han demostrado que un vehículo liposomal es capaz de

cargar más curcumina en la célula que Dextrano40/albúmina sérica humana (HSA) o que el Dimetilsulfóxido (DMSO) acuoso (Suwannasom et al., 2023). Las células de linfomas mostraron preferencia por la curcumina que por linfocitos (Kunwar, et al., 2006).

1.8.6 Micelas y complejos fosfolípidos

Las micelas y los complejos de fosfolípidos pueden mejorar la absorción de las drogas naturales, por consiguiente, proporcionando niveles más altos en plasma y su eliminación cinética resulta en la mejora de su biodisponibilidad (Anand et al., 2007). La absorción intestinal de la curcumina y de la formulación de la curcumina micelar con fosfolípidos y una pizca de sal fue evaluada usando in vitro modelos en ratas. Sugiere la transformación biológica de la curcumina durante la absorción. En otros estudios in vitro reportados por Suresh & Srinivasan, (2007) se han reportado acerca de la absorción intestinal de la curcumina para aumentar de un 47% al 56% cuando están presentes las micelas.

Estudios farmacocinéticos publicados por Rajan et al., 2012 también demostraron que la curcumina polimérica micelar fue 60 veces más alta la vida media de la curcumina en ratas comparada a la solubilidad de la curcumina en una mezcla de (PEG) Poli (etileno glicol) y (DMA) dextrosa Metoxipoli (etilenglicol)-b. Liu et al. (2006) mostraron un aumento significativo en la biodisponibilidad de la curcumina debido a la formación de complejo de curcumina y fosfolípidos, evidenciando que estos complejos pueden significativamente mejorar los niveles de circulación en sangre en ratas. Otros estudios por (Maiti et al., 2007) mostraron un aumento de 3 veces la solubilidad en solución y un mejor efecto hepatoprotector de complejo de fosfolípidos con curcumina comparado con curcumina sola en el hígado. En contraste, la concentración de curcumina en la mucosa gastrointestinal después de la ingesta del compuesto Meriva fueron bajos con relación a aquellos observados después de la administración de curcumina sin formulación (Marczylo et al., 2007); (Wang & Sukumar, 2020).

1.8.7 Derivados y análogos

Los derivados y análogos esperan obtener y mejorar la actividad biológica de la curcumina por modificación estructural. Numerosos estudios se enfocan en la mejora de la actividad biológica de los derivados de la curcumina y análogos. Un análogo designado de la curcumina el EF-24 fue reportado como un componente líder mejorando la acción antitumoral in vitro y in vivo en comparación de la Curcumina sola (Gupta et al., 2012), (Fu-xin, 2014), (Torres et al., 2013).

1.8.8 Quelación de metales

Otra estrategia para mejorar la actividad biológica de la curcumina es por quelación con metales. La presencia de dos grupos fenólicos y un grupo activo de metileno en una molécula de curcumina lo hace un excelente ligando para cualquier quelación (Anand et al., 2007).

De acuerdo con Jhon et al., (2002), en un estudio clínico de cáncer con el uso de la curcumina, la piperina y curcumina, 2-hidroxinaftilcurcumina, canela y curcumina y sus complejos de cobre, se reportaron que fueron encontrados ser mejores agentes antitumorales que los compuestos originales. Estudios por Sui et al. (1993) demostraron una modesta actividad de la curcumina in vitro inhibiendo las proteasas de pacientes con HIV-1 y HIV-2, potencializando más de 10 veces su acción cuando la curcumina está en un complejo con el metaloide boro. Se demostró que el complejo de curcumina con manganeso exhibe un neuro protector más potente que la curcumina tanto in vitro y en vivo sugiriendo que puede ser de importancia como agente neuro protector en tratamientos de patologías agudas cerebrales no inducidas las lesiones por neurotoxicidad ni estrés oxidativo como en epilepsia, derrames y daño cerebral traumático (Borra et al., 2015), (Thomson et al., 2004), (Saewan et al., 2014).

El complejo de vanadio curcumina (VO (cur) 2) fue documentado por su doble aumento en la actividad antirreumática y 4 veces mayor en la inhibición de la proliferación de células musculares del músculo liso comparado con la curcumina sólo in vitro. Este complejo fue más efectivo como agente anticancerígeno comparado a la curcumina sólo (Cardona et al., 2016). En estudios in vitro y en vivo reportados por Mohammadi et al. (2005) y Shirmohammadi (2023) con complejos de derivados de curcumina e indio y galio, han demostrado que la modificación estructural con iones metálicos pueden estimular estos complejos con aplicaciones terapéuticas, así como nanopartículas cargadas de sílice para mejorar sustentividad.

1.8.9 Bioconjugados

Los bioconjugados pueden aumentar y promover una mayor biodisponibilidad de la curcumina. Por ejemplo, BCM-95 (llamado también Biocurcumax) curcuminoides combinado con aceite de Cúrcuma (turmerones) en proporciones específicas mejoran la biodisponibilidad y demuestran una mejor absorción y niveles en sangre comparada con la curcumina sola. Este producto demostró un 700% más de actividad y 7-8 veces más biodisponibilidad sobre la curcumina en estudios clínicos en pacientes. Se aplicó en estudios en lesiones orales premalignas y en cáncer cervical con buenos resultados (Mishra et al, 2005). En otros estudios se conjugó la curcumina con glicina, alanina y ácido pipérico y se encontró ser más efectivo como agente antimicrobiano que la

curcumina sólo, sugiriendo un aumento en la absorción celular resultando en una mayor concentración dentro de las células infectadas y mayor concentración de las citoquinas (Yurvenka, 2009).

1.9 Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal, en sus dos estadios gingivitis y periodontitis, se han convertido en un problema de salud pública debido a su alta prevalencia. Sus efectos ocasionan repercusiones en la salud general, la calidad de vida y la capacidad productiva de los individuos siendo las afecciones bucales más comunes a nivel mundial (Carvajal et al., 2016). La periodontitis es la enfermedad inflamatoria crónica no contagiosa más común en los seres humanos (Herrera et al 2023).

La gingivitis asociada a la placa bacteriana es una respuesta inflamatoria del tejido a la acumulación localizada de bacterias en el margen gingival sin pérdida de la estructura de soporte del diente (Murakami et al., 2017). Sin embargo, si esta no es tratada o es tratada de forma ineficiente y el proceso inflamatorio no se detiene, se establece la periodontitis, la cual es responsable de un alto porcentaje de pacientes con edentulismo y disfunción masticatoria, impactando negativamente en la salud general del individuo generando altos costos de atención odontológica (Tonetti et al., 2017).

De acuerdo con la publicación más reciente del Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factor Study (GBD) en el (2019), la periodontitis crónica es la séptima causa de muerte con una prevalencia mundial de 1.09 billones ocupando el puesto treinta y dos (incidencia de 91.5 millones de casos a nivel mundial). La prevalencia de la periodontitis es mayor a 100,000 millones en la población mundial y según los estudios de Cheng et al. (2021) hubo un aumento en la prevalencia estandarizada por edad de la periodontitis severa entre el 1990 y 2019.

La República Dominicana ocupa el 17.01% de la población (GBD, 2019) así como la prevalencia de las formas más leves de periodontitis puede llegar al 50% (Billings et al., 2018). Según la (GBD, 2019), la periodontitis avanzada y la caries dental, son responsables de un alto número de días de ausentismo laboral y discapacidad en los seres humanos. Además, las infecciones periodontales están asociadas a una serie de enfermedades sistémicas que pueden conducir a la muerte prematura, incluida la diabetes, a las enfermedades cardiovasculares, así como durante el embarazo Sanz et al. (2018), (Sanz et al. 2019), (Sanz, 2013). Un dato importante es que la prevalencia mundial de diabetes según la Federación Internacional de Diabetes por sus siglas en

inglés (IFD) es de 537 millones en el 2021 y la prevalencia de diabetes en la República Dominicana en el 2021 es de 12.7 % (IFD, 2021).

En la República Dominicana se están haciendo grandes esfuerzos para concientizar a la población de la relación bidireccional que existe entre la enfermedad periodontal y la diabetes ya que la prevalencia mundial de diabetes según la Federación Internacional de Diabetes por sus siglas en inglés (IFD) es de 537 millones en el 2021 y la prevalencia de diabetes en la República Dominicana en el 2021 es de 12.7 % (IFD, 2021).

Collins et al. (2024) presentaron el protocolo de atención de la persona viviendo con diabetes y enfermedad periodontal [conferencia]. bajo la campaña "Esta boca tiene un cuerpo" en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, la cual en los próximos días será de conocimiento público y adoptada por el Ministerio de Salud Pública como normativa regulada en la atención primaria.

La comunidad científica en el área odontológica se ha enfocado en la búsqueda de opciones terapéuticas antibacterianas de origen natural, que minimicen los efectos secundarios por el uso prolongado de los agentes químicos.

Se han realizado estudios clínicos con gel a base de extractos de *Cúrcuma Longa*, comprobando sus efectos antibacterianos contra la gingivitis y evidenciando sus propiedades antiinflamatorias como coadyuvante de la terapia mecánica (Roopa et al., 2016), (Hatcher et al., 2008), así como determinado su eficacia contra patógenos periodontales Gram positivas y negativos en estudios in vitro (Bathia et al., 2014), (Tang et al., 2021), (Pullikotil & Nath, 2015).

1.9.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal

La gingivitis es un proceso inflamatorio no específico inducido por la placa bacteriana. Estudios recientes evidencian que las bacterias responsables son distintas a las asociadas a la salud y a la periodontitis. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los patógenos específicos con el microbiota de la gingivitis. Este concepto permanece invariable desde 1999 (Murakami et al., 2018).

Murakami et al. (2018), Offenbacher et al. (2009), y Jonsson et al. (2011) han documentado los cambios biológicos en la transcripción de genes en tejido gingival sano y del tejido gingival inflamado:

1. Interacción bacteriana con el huésped.

2. Quimiotaxis de células huésped.
3. Fagocitosis y desgranulación.
4. Nueva vía de señalización celular/molecular incluyendo, pero no limitado a la señalización de citoquinas y adhesión celular.
5. Respuesta de linfocitos T.
6. Angiogénesis.
7. Respuestas inmunológicas epitelial.

Cuando el proceso inflamatorio no se detiene, se establece la periodontitis y se forma un infiltrado inflamatorio conformado por linfocitos y macrófagos. Como respuesta del sistema inmunológico, se activarán citoquinas proinflamatorias que activará el proceso de destrucción del tejido conectivo (Báscones & González, 2003). Esta destrucción del tejido es ocasionada por una disbiosis de la placa bacteriana (Herrera et al., 2022).

1.9.2 Microbiología periodontal

Las enfermedades periodontales constituyen un grupo de enfermedades infecciosas crónicas con una etiología bacteriana. Esta la placa bacteriana localiza en el surco gingivodental (Báscones & González, 2003). Las bacterias juegan un papel primordial en el proceso inflamatorio inicial, en formación de bolsas periodontales, la destrucción de tejido conectivo y en la reabsorción de hueso alveolar.

Las bacterias anaerobias gram negativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphlyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) y *Bacteroides forsythus* (Bf), *Eikenella*, y *Capnocytophaga*. Sin embargo, hay otros patógenos asociados en menor frecuencia a los cuales se refiere Hajishengallis & Lamont (2012), (Peña Sisto et al. (2012), (Báscones & González, 2003).

Las bacterias juegan un papel primordial en la patogénesis promoviendo la formación de bolsas periodontales, destrucción de tejido conectivo y reabsorción de hueso alveolar.

El estadio inicial es la gingivitis donde no hay pérdida de estructura de soporte y es irreversible. Sin embargo, si el proceso inflamatorio continua se establece la periodontitis. A partir de aquí, se forma un infiltrado inflamatorio formado por diferentes grupos celulares tales como

linfocitos y macrófagos activando las citoquinas proinflamatorias que participan en la inducción de la destrucción del tejido conectivo.

Se define microbiota como el conjunto de bacterias, hongos, virus, y arquea que conviven en una relación simbiótica con el hospedero. Los principales nichos están en el intestino, vagina, córnea, piel y en la cavidad bucal. El término de biofilm, se refiere a las comunidades de microorganismos que crecen impregnados en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o viva. Además, en de la cavidad bucal, este biofilm es adicional embebido por la saliva y el fluido crevicular (Báscones & González, 2003).

El microbiota de la cavidad bucal está compuesto por más de 700 especies bacterianas y su asociación depende de diferentes factores tales como su localización en la cavidad bucal y estructuras anatómicas, tales como lengua, mucosas, placa supragingival o subgingival, la dieta, y el estilo de vida del hospedero. En estadios de eubiosis, se encuentran 5 tipos o familias (*phylum*) microbianas predominantes que colonizan el cuerpo humano y específicamente, la cavidad bucal: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Actinobacteria*. La alteración de esta homeóstasis ocasiona disbiosis. Sin embargo, la enfermedad periodontal se caracteriza por microorganismos más complejos y se relaciona con las características clínicas y estadios de la enfermedad. Hace unas décadas y antes de los avances de secuenciación genómica de nueva generación, se asociaba a la enfermedad periodontal solo con tres microorganismos: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*. Sin embargo, en la actualidad es aceptado por la comunidad científica una asociación polimicrobiana de diferentes patógenos presentes en individuos con periodontitis enfatizando su relación entre géneros *Treponema*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium* (Báscones & González, 2003); (Hernández-Ruiz, 2022) (Orrego-Cardozo et al., 2015).

El concepto de disbiosis es un reto y los microbiólogos han clasificado a los grupos bacterianos en dos: comensales y patógenos. En las asociaciones de los organismos comensales en salud, estos pueden contribuir a la programación y al mantenimiento de la inmunidad homeostática. Se conoce como eubiosis, el estadio de normalidad y homeostasis. Sin embargo, una comunidad disbiótica, induce una respuesta inmunológica descontrolada, inefectiva y destructiva. En la actualidad está claro que el paso de un organismo de comensal a patogénico conlleva la participación de otros actores denominados patógenos accesorios, patógenos dominantes, patobiontes y patógeno clave (Hajishengallis, 2014). Esta asociación contribuye a un gran reto para

el sistema inmunológico debido a su comportamiento y el reconocimiento por parte del hospedero y respuesta inmunológica.

La periodontitis es una enfermedad crónica infecciosa no transmisible que ocupa la séptima posición de causa muerte (GBD 2019). A finales de los 90 se creía que esta enfermedad era causada por microorganismos sitio específicos y bien definidos dentro de la bolsa periodontal que iniciaban el proceso inflamatorio y posterior destrucción del tejido. Socranky et al. (1998), definieron el concepto del Complejo Rojo como la asociación y la presencia de estos periodontos patógenos específicos. Sin embargo, a lo largo de los años y de acuerdo con nuevas evidencias científicas, surge la necesidad de replantear la teoría de los complejos microbianos y Hajishengallis & Lamont (2012), proponen el modelo etiológico de la enfermedad periodontal con sus siglas en inglés (PSD) Modelo Polimicrobiano de Sinergia y Disbiósis. Tal es así, que un nuevo paradigma surge con relación al comportamiento disbiótico de las bacterias que se originan en membranas mucosas e inician por la acción de comunidades polimicrobianas de organismos autóctonos, colaborando en conjunto para disrumpir el proceso homeostático salud hospedero (Hajishengallis & Lamont, 2016).

De acuerdo con Hajishengallis & Lamont (2012) y su Modelo Polimicrobiano de Sinergia y Disbiósis con sus siglas en inglés (PDS) de la etiología de la enfermedad periodontal se establece lo siguiente:

Complejo 1: bacterias estrictamente asociadas con mediciones clínicas de la enfermedad periodontal en bolsas periodontales y sangrado al sondaje. *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*. Estos patógenos correspondían al Complejo Rojo de Socranky et al. (1998).

Complejo 2: grupo de bacterias que incluye miembros de *Fusobacterium nucleatum* y subespecies periodontopatógenas, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* y *Peptostreptococcus micros*. Las especies asociadas con este grupo están las *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* y *Campylobacter gracilis*. Estos patógenos correspondían al Complejo Naranja de Socranky et al. (1998).

Complejo 3: consiste en *Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii* and *S. intermedius*. Estos patógenos correspondían al Complejo Amarillo de Socranky y et al. (1998).

Complejo 4: *Capnocytophaga species*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo a. Estos patógenos correspondían al Complejo Verde de Socranky et al. (1998), sin embargo, en el nuevo modelo se han sumado otros.

Báscones y González (2003) establecen la importancia de la asociación polimicrobiana en la enfermedad periodontal y la relación con las enfermedades cardiovasculares. Por migración de periodontopatógenos a través del sistema circulatorio.

Figura 4

Relación del microbiota en la cavidad oral

Tabla original tomada de Báscones y González (2003).

Periodontitis (disbiosis) (a)	Translocación (identificación en circulación sanguínea) (b)	Enfermedades cardiovasculares (c)
Porphyromonas	Propionibacterium	Porphyromonas
Fusobacterium	Granulicatella	Capnocytophaga
Capnocytophaga	Rothia	Fusobacterium
Prevotella		Prevotella
Tannerella		Selenomonas
Filifactor		Haemophilus
Actinomyces		Leptotrichia
		Rothia

A: Relación del microbiota de la cavidad oral asociada a la enfermedad periodontal y translocación, migración a través de vasos sanguíneos en estado de disbiosis.

B: Géneros aislados de placas ateromatosas, los cuales fueron identificados en circulación sanguínea.

C: Géneros de cavidad oral identificados como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

1.9.3 Clasificación de la enfermedad periodontal

De acuerdo con Armitage en el 1999, se establece la clasificación de la enfermedad periodontal la cual fue adoptada por la comunidad científica y aplicada para tratar los parámetros clínicos de la enfermedad por varias décadas. Sin embargo, la misma presentaba debilidades con relación a su etiología y tratamientos y surge una revisión y actualización en el 2017. Esta necesidad de revisión promueve una nueva clasificación introducida en el Word Workshop de 2017 (Papapanou et al., 2017) la cual incorporó los estadios y grados de la enfermedad con el objetivo de estandarizar los enfoques preventivos y terapéuticos. Esta nueva clasificación toma en consideración los siguientes puntos:

1. Clasificación de la periodontitis basada en los estadios definidos por la severidad en relación con el nivel de la pérdida de inserción interdental, pérdida ósea radiográfica, así como la complejidad extensión y la distribución. Se ha clasificado en estadios I, II, III, IV.
2. Clasificación de la periodontitis basada en el grado la cual refleja los hallazgos biológicos de la enfermedad incluyendo las evidencias y/o los riesgos para una rápida progresión un tratamiento anticipado y sus efectos a nivel sistémico.
3. La periodontitis necrotizante, las lesiones Endoperiodontales y los abscesos periodontales permanece como una clasificación aparte con criterios específicos.

La Federación Europea de Periodoncia (EFP), ha establecido los siguientes pasos para ayudar a los profesionales en el proceso del diagnóstico y clasificación de la enfermedad periodontal:

- 1) Identificación de un paciente sospechoso de tener periodontitis.
- 2) Confirmación del diagnóstico de periodontitis.
- 3) Clasificación del caso de periodontitis por estadios.
- 4) Clasificación del caso de periodontitis por grados (Tonetti & Sanz, 2019).

Clasificación de la gingivitis inducida por placa y factores modificante (Murakami et al., 2018).

- A. Asociada con el biofilm bacteriano solamente.
- B. Factores potenciales modificantes de la gingivitis inducida por placa.
 1. Condiciones sistémicas.
 - a) Hormonas sexuales esteroideas.
 - 1) Pubertad.

- 2) Ciclo menstrual.
- 3) Embarazo.
- 4) Anticonceptivos orales.
- b) Hiperglicemia.
- c) Leucemia.
- d) Tabaquismo.
- e) Malnutrición.
- 2. Factores orales que promueven la acumulación de la placa.
 - a) Márgenes de restauraciones sobre contorneadas y mal ajustadas.
 - b) Xerostomía
- C. Agrandamientos gingivales inducidas por medicamentos.

La Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) elaboró una guía bajo los auspicios de la Federación Europea de Periodoncia (EFP), siguiendo la orientación metodológica de la Asociación de Sociedades Médico-Científicas de Alemania y la estructura Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Esta guía incluye los acuerdos con relación a las recomendaciones de estas directrices para los tratamientos de la estadia I, II y III de la periodontitis (Herrera et al., 2018):

- 1. Cambios de comportamiento, control de biofilm supragingival y factores de riesgo.
- 2. Instrumentación supragingival y subgingival con o sin tratamientos coadyuvantes.
- 3. Diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas periodontales.
- 4. Mantenimiento periodontal.

Figura 5: Guía de Práctica Clínica de Nivel S3 de la Federación Europea de Periodoncia (EFP) Tratamiento de la Periodontitis en Estadios I-IV. Información tomada de la Guía Adopción/Adaptación para España Guía de Práctica Clínica de Nivel S3 de la Federación Europea de Periodoncia (EFP) Tratamiento de la Periodontitis en Estadios I-III.

Fuente: Herrera et al., 2018

Estadio de periodontitis		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	CAL interproximal en zona de mayor pérdida	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (<15%)	Tercio coronal (15%-33%)	Extensión a tercio medio o apical de la raíz.	Extensión a tercio medio o apical de la raíz.
	Pérdida dentaria	No hay pérdida dentaria por periodontitis		Pérdida dentaria por periodontitis de ≤ 4 dientes.	Pérdida dentaria por periodontitis de ≥ 5 dientes.
Complejidad	Local	Profundidad de sondaje máxima ≤ 4 mm Principalmente pérdida ósea horizontal.	Profundidad de sondaje máxima ≤ 5 mm Principalmente pérdida ósea horizontal.	Adicionalmente a la complejidad del estadio II: Profundidad de sondaje ≥ 6 mm Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm Lesión de furca de clase II o III Defecto de cresta moderado.	Adicionalmente a la complejidad del estadio III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria Trauma oclusal secundario (movilidad dentaria ≥ 2) Defecto de cresta grave Colapso oclusal, migraciones, abanicamiento Menos de 20 dientes residuales (10 parejas antagonistas).
Extensión y distribución	Añadir a estadio como descriptor	En cada estadio, describa la extensión como localizada (< 30% de dientes afectados), generalizada o patrón molar/incisivo.			

Figura 6: Grado de periodontitis. Información tomada de la versión online de Journal of Clinical Periodontology.

Grado de periodontitis			Grado A: Tasa de progresión lenta	Grado B: Tasa de progresión moderada	Grado C: Tasa de progresión rápida
Criterios primaries	Evidencia directa de progresión.	Datos longitudinales (pérdida ósea radiográfica o CAL).	Evidencia de ausencia de pérdida en 5 años.	< 2 mm en 5 años.	≥ 2 mm en 5 años.
	Evidencia indirecta de progresión	% pérdida ósea/edad.	< 0.25.	0.25-1.0.	>1.0.
		Fenotipo del caso.	Importantes depósitos de biofilm con niveles de destrucción bajos.	Destrucción acorde a los depósitos de biofilm.	La destrucción excede a lo que cabe esperar en vista de un biofilm determinado; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápida y/o enfermedad de aparición temprana (por ejemplo, patrón molar/incisivo, ausencia de respuesta esperada a tratamientos estándar de control bacteriano).
Modificadores de grado	Factores de riesgo.	Tabaquismo.	No fumador.	Fumador de <10 cigarrillos/ día.	Fumador de ≥ 10 cigarrillos/día.
		Diabetes.	Normogluce- mia/no hay diagnóstico de diabetes.	HbA1c < 7.0% en pacientes con diabetes.	HbA1c $\geq 7.0\%$ en pacientes con diabetes.

Fuente: Herrera et al., (2018)

1.9.4 Antisépticos de uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal

Para fines terapéuticos, el control mecánico de la placa bacteriana es el procedimiento clínico de rutina en el tratamiento de las enfermedades periodontales en combinación con agentes químicos en colutorios, geles, pastas, así como antibioticoterapias sistémicas. Muchos productos se han probado y comercializado como coadyuvantes para reducir y controlar la enfermedad. Dentro de los productos tópicos utilizados con mejores resultados están el Digluconato de Clorhexidina (CHX), el Triclosán, la Yodopovidona, Cloruro de Cetilpiridinio, así como varios compuestos fenólicos y aceites esenciales. De acuerdo con la potencia, los antisépticos se clasifican en; de alta potencia con acción similar a los antibióticos como lo es la Clorhexidina; de baja potencia o muy baja como lo es el Cloruro de Cetilperidio (Bacones et al., 2002). Sin embargo, se han reportado efectos secundarios del uso de productos a base de Clorhexidina tales como la hipersensibilidad, manchas en los dientes, en los materiales de las restauraciones y en las mucosas sobre todo del dorso de la lengua, así como un sabor desagradable en la boca cuando estos productos son utilizados por períodos prolongados de tiempo (Báscones & Morante, 2006).

La Clorhexidina es considerado como el agente químico, de uso tópico de mayor eficacia para el tratamiento de la gingivitis debido a su afinidad por las paredes bacterianas lo que permite su acción bactericida permaneciendo allí para una acción sostenida hasta después de 12 horas del enjuague (Daily Med, 2014). La Clorhexidina en presentaciones a bajas concentraciones tiene efecto bacteriostático y a altas concentraciones bactericida.

En otros estudios se han reportado evidencias que el contacto de la Clorhexidina con la superficie de las raíces dentarias a altas concentraciones similares a enjuagues y geles puede impedir la adhesión de fibroblastos durante el proceso de cicatrización del periodonto (Alleyn et al., 1991) así como la presencia de más cálculos y más tinciones que otros productos fenólicos y de aceites esenciales (Charles et al., 2004), (Calsina-Gomis, 2005), (Liu et al., 2018). En estudios se reportan la disminución de la vida media celular e inhibición de la migración celular a concentraciones tan bajas hasta 0.002%. El Gluconato de Clorhexidina es un efectivo antiséptico con efectos bactericidas y bacteriostáticos a diferentes concentraciones, sin embargo, se recomiendan más estudios para caracterizar los efectos adversos en la cicatrización del tejido (George et al., 2017), (Tsourounakis et al., 2013), (Chen et al., 2016).

Lo más importante es el control de placa bacteriana en la prevención de las enfermedades periodontales. Se ha implementado el control químico de la placa de manera complementaria al control mecánico de raspados y alisados que, debido al difícil acceso en algunas zonas y bolsas

periodontales, el tratamiento mecánico sólo no es eficaz. Los fármacos más utilizados a tal fin son los antisépticos bucodentales, siendo ampliamente aceptada la Clorhexidina como el de mayor eficacia (Báscones et al., 2003).

La gingivitis responde generalmente a la terapia convencional y no se recomienda el uso de antibióticos (Palmer 2020), (Fragoso & Abreu-Placeres, 2023). El uso de antibióticos en la terapia de la periodontitis ha sido tema de discusión en las últimas décadas presentado ambigüedades a la hora de la toma de decisiones. Feres et al. (2016) recomienda su indicación en el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad periodontal como coadyuvante de la terapia mecánica ya que las bacterias pueden invadir el tejido conectivo, el hueso y así como los túbulos dentinarios. Teughels et al. (2020) y Zandberger et al. (2013), propusieron el uso de antibióticos basados en los estudios que han demostrado mejoras en los parámetros clínicos de ganancia de inserción clínica, profundidad de bolsa y sangrado al sondaje. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de periodontitis en la población y los riesgos de resistencia bacteriana, los organismos e instituciones académicas tales como la European Federation of Periodontology (EFP), la American Academy of Periodontology (AAP), la Scottish Dental Clinic Effectiveness Program, la Faculty of General Dental Practice (FGDP) y la Faculty of Dental Surgery of UK contradicen sus usos en el tratamiento rutinario de la enfermedad periodontal (Sanz et al., 2020).

La EFP S3 level clinical guidelines (CPG) del 2020, recomienda la prescripción en situaciones particulares tales como periodontitis generalizada stage III en adultos jóvenes (Sanz et al., 2020). La Faculty of General Dental Practice (FGDP) y la Faculty of Dental Surgery of UK comparte las mismas indicaciones en pacientes mayores a 40 años con enfermedad periodontal progresiva stage III y VI grado C (Ansiliero et al., 2021). En la revisión bibliográfica realizada por Fragoso & Abreu-Placeres (2023) se establece que los resultados de las investigaciones científicas que respaldan las indicaciones para sus usos en la enfermedad periodontal que no responde al tratamiento no son concluyentes. A pesar de esto la American Academy de Periodontology en el 2004 recomienda su uso en condiciones sistémicas que predisponen a la periodontitis, sin embargo, otros estudios reportan buenos resultados con terapia mecánica y uso de antiséptico (Fragoso & Abreu-Placeres 2023).

Según Palmer (2020), su uso se recomienda en las infecciones para la fase aguda de la periodontitis necrotizante, en abscesos y lesiones periodontales. Otros recomiendan su uso como coadyuvante en la periodontitis necrotizante (Haffajee et al., 2003) (Dufty et al., 2017). Con relación a los procedimientos de biopsias, cirugía plástica periodontal, regeneración periodontal, no

hay evidencias suficientes que respalden sus usos. (Fragoso & Abreu-Placeres 2023). Otros resultados publicados en la literatura científica tienen discrepancias en los protocolos con relación al uso de la terapia antibiótica en la enfermedad periodontal. Tanto es así que la European Society of Cardiology y la American Heart Association (AHA) recomienda el uso de antibiótico en situaciones clínicas en donde los beneficios tenga mayor peso que el riesgo (Hussein et al., 2022).

Dentro del uso de antibióticos en la periodontitis reportados con buenos resultados clínicos están el metronidazol y la azitromicina. También se han observado buenos resultados clínicos con amoxicilina y metronidazol, 500mg amoxicilina más 400 mg metronidazol 3 veces por día por 5 día en adultos, así como 500mg de azitromicina por 3 días (Palmer, 2020), (Zhao et al., 2021), (Sgolastra et al., 2012). Sin embargo, nuevamente el riesgo a un sinergismo para la resistencia promueve la falta de consenso para sus indicaciones.

Otro punto de discusión ha sido el tiempo de administración durante el tratamiento periodontal de los antibióticos. Se reportan mejores resultados de sus usos durante el tratamiento que después (Fritoli et al., 2015). En las infecciones se recomienda para fase aguda de la periodontitis necrotizante, abscesos y lesiones periodontales (Palmer 2020).

1.9.5 Antisépticos de uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal

Muchos productos químicos han sido probados y como coadyuvantes en la terapia periodontal. Estos compuestos actúan sobre la placa bacteriana evitando la adherencia y la proliferación bacteriana (Báscones et al., 2002).

Características de los agentes antisépticos

- **Especificidad:** Su indicación debe estar sustentada en las necesidades clínicas.
- **Eficacia:** Este concepto obedece a la dosis mínima inhibitorio.
- **Sustantividad:** La capacidad del producto que permanece en contacto con el sustrato. La Clorhexidina ha sido clasificada como agente antimicrobiano de segunda generación y alta sustentividad (Báscones, et al., 2002).
- **Seguridad:** Sus usos deben estar avalados por la comunidad científica. Con características de llegar al punto de acción, baja toxicidad y eficacia.

Sustancias utilizadas para el control de placa:

Dentro de las sustancias más utilizadas están los antibióticos, enzimas, antisépticos, compuestos de amonio cuaternario, fenoles, aceites esenciales, productos naturales, sales metálicas, agentes oxidantes, detergentes y alcoholes aminados.

Figura 7: Antisépticos de uso oral.

Compuesto	Nombre Comercial del Colutorio
Clorhexidina.	Corsodyl 0.2%. Peridex 0.12% (EE. UU.). Perio -Aid 0.12%. Cariax Gingival 0.12% (con fluor 0.05%). Clorhexidina Lacer 0.12%.
Fluoruro de estaño (SnF ₂).	Omni (EEUU).
Hexetidina.	Oraldine Oraldine pasta.
Sanguinaria.	Periogard.
Triclosan.	Gingilacer (con cloruro de Zinc 0.20%).
Compuesto de amonio cuaternario.	Scope (EE. UU.), Cepacol (EE. UU.)
Aceites esenciales.	Listerine.
Enzimas.	Zendium (pasta).
Compuestos que liberan H ₂ O ₂ .	Amosan.
Detergentes.	Plax.

Fuente: Material adaptado de Báscones et al., (2002).

Propiedades de la Clorhexidina y mecanismo de acción

La Clorhexidina es una molécula bicatiónica simétrica con dos anillos (cuatro clorofenil y dos grupos bisguanina unidas por una cadena central de decametileno (clorofenilo bisguanina 1,2,3). Es una base y posee una mayor estabilidad en forma de sal y su preparación más común es la sal de Digluconato por su alta solubilidad en agua (Fardal & Turnbull, 1986). Se une a la membrana bacteriana, lo que a baja concentraciones tiene efecto bacteriostático y en altas concentraciones el efecto bactericida (Báscones et al., 2002).

Esta molécula fue desarrollada en la década de los 40 por un grupo de científicos que realizaban un estudio para la malaria en el Imperial Chemical Industries en Inglaterra Ellos

desarrollaron un compuesto de polibiguanidas con un amplio espectro antimicrobiano. Este producto fue comercializado por primera vez en el 1954 como antiséptico para las heridas (Báscones et al., 2022). Sin embargo, Schiott et al., (1970) publicaron un estudio el cual introdujo de forma oficial a la Clorhexidina en el mundo de la periodoncia. Demostrando que un enjuague dos veces al día por 60 segundos con un colutorio a base de Digluconato de Clorhexidina al 0.2% en ausencia de cepillado, inhibe la formación de placa y posterior gingivitis.

Su pH óptimo se encuentra entre 5.5 y 7. Con un pH de 5.0 a 8:0 es activa contra bacterias Gram positivas y Gram negativas incluyendo hongos y levaduras. Presenta un espectro antimicrobiano y no se reportan sus efectos de resistencia bacteriana (AMA Drug Evaluation Annal, 1993). Es capaz de reducir la placa bacteriana con microorganismos aeróbicos y anaeróbicos de un 54 a un 97% (PDR, 1993).

1.9.5 Concentraciones disponibles en el mercado

- Suele presentarse en dos concentraciones, 0.12 y 0.2%.
- Colutorios: 0.12 y 0.2%.
- Gel: 0.2% y 0.12% para aplicaciones localizadas.
- Sprays: recomendado para discapacitados físicos.
- Dentífricos, barnices e irrigadores.

Figura 8: Formulaciones comerciales de la Clorhexidina

Producto	Compuesto
Paroex.	CHD al 0.12% sin alcohol.
Cariax gingival.	CHD al 0.12% sin alcohol más fluoruro sódico.
Perio Aid.	CHD 0.12% con 11.6% de alcohol.
Perio Aid sin alcohol.	Al 0.12% más Cloruro de Cetilpiridinio.
Clorhexidina Laser.	Al 0.12 % sin alcohol.
Gel de Clorhexidina Laser.	Al 0.2% sin alcohol.
Eludril.	0.1% más clorbutanol.
Corsodyl.	0.2% con alcohol al 0.7%.
Halita.	Baja concentración de CHD.
Perio Aid mantenimiento.	0.05% más CPC al 0.05%.

Fuente: Báscones et al., (2002).

La clorhexidina es el agente químico más efectivo para el tratamiento periodontal en sus tres formas: digluconato, acetato e hidrocloreto (Báscones et al., 2001). Para su mayor eficacia, se ha implementado el control químico de la placa de manera complementaria a un control mecánico ineficaz. (Báscones et al. 2003). En el mercado está disponible a diferentes concentraciones y disponibilidad de aplicación como colutorio, geles, chips principalmente.

La Clorhexidina es considerado como el agente químico, de uso tópico de mayor eficacia para el tratamiento de la gingivitis debido a su afinidad por las paredes bacterianas lo que permite su acción bactericida permaneciendo allí para una acción sostenida hasta después de 12 horas del enjuague (Daily Med, 2014). La clorhexidina en presentaciones a bajas concentraciones tiene efecto bacteriostático a altas concentraciones bactericida.

La Clorhexidina se ha empleado en las últimas décadas como un agente químico con capacidades bactericidas y bacteriostáticas de acuerdo con sus concentraciones. Debido a su uso indiscriminado, no solo se han reportado efectos adversos clínicos sino también resistencia bacteriana, por lo que Graciano et al., 2020 recomienda realizar más estudios con relación a la eficacia y concentraciones mínimas inhibitorias.

En otros estudios se han reportado evidencias que el contacto de la Clorhexidina con la superficie de las raíces dentarias a altas concentraciones similares a enjuagues y geles puede impedir la adhesión de fibroblastos durante el proceso de cicatrización del periodonto (Alleyn et al., 1991) así como la presencia de más cálculos y más tinciones que otros productos fenólicos y de aceites esenciales (Charles y cols. 2004), (Calsina-Gomis, 2005), (Liu et al., 2018). En estudios se reportan la disminución de la vida media celular e inhibición de la migración celular a concentraciones tan bajas hasta 0.002%. El Gluconato de Clorhexidina es un efectivo antiséptico con efectos bactericidas y bacteriostáticos a diferentes concentraciones, sin embargo, se recomiendan más estudios para caracterizar los efectos adversos en la cicatrización del tejido (George et al., 2017), (Tsourounakis et al., 2013), (Chen et al., 2016).

En estudios publicados por Kõljalg, et al., (2002) realizaron cultivos bacterianos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* (no resistente a la penicilina), *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis* utilizando la concentración mínima bactericida y mínima concentración inhibitoria de una gama de antibióticos tales como ciprofloxacina, imipenem, cefotaxime, ceftazidime, gentamicina y aztreonam. Los resultados fueron la resistencia bacteriana y se relaciona con una resistencia a la

Clorhexidina ante bacterias Gram negativas. Estas evidencias pueden ayudar a los clínicos a predecir la sensibilidad bacteriana de la Clorhexidina basándose en los antibiogramas.

En una revisión sistemática realizada por Kvashnina et al., (2018), acerca de resistencia bacteriana a la Clorhexidina, concluye que hay variaciones en los resultados de acuerdo con las técnicas empleadas. Los resultados evidencian una resistencia significativa a 0.5% de solución acuosa de Clorhexidina. Los autores recomiendan que se realicen más estudios y que se incluya este antimicrobiano en los monitoreos rutinarios de resistencia bacteriana en los centros de salud.

Thomas, et al., (2000), reportaron resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* a las exposiciones repetitivas a la Clorhexidina. En otros experimentos con *Escherichia coli* y Clorhexidina o Cloruro de Cetilpiridinio, no se registró resistencia bacteriana.

Buxser et al., (2021), menciona sus amplios usos en diferentes áreas tales como desinfectantes de superficies en centros de salud, para el lavado de manos etc. Sin embargo, surge la interrogante entre una relación de resistencia bacteriana a antibióticos y los usos de la Clorhexidina a lo largo de los años como biocida. Se ha reportado una resistencia bacteriana en aumento a nivel mundial, y Buxser y su equipo de trabajo realizaron una revisión exhaustiva y un análisis para detectar cambios de susceptibilidad a la Clorhexidina en el tiempo. Dentro de los resultados se encontró que ha habido un aumento a la resistencia bacteriana de la *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* en donde los cambios más significativos han sido con *Acinetobacter baumannii*. Se registraron diferencias con *Staphylococcus aureus* penicilina resistente y no penicilina resistente. Sin embargo, los niveles de resistencia encontrados respondieron a dosis mucho menor usadas como biocidas en el área médica y alimenticia.

1.9.6 Aplicaciones terapéuticas de la Cúrcuma en la enfermedad periodontal

La Cúrcuma *Longa* ha despertado el interés científico en los últimos años con su enfoque dirigido a la salud periodontal. Debido a la etiología de la enfermedad, surge el interés en el área en la búsqueda de tratamientos coadyuvantes con moléculas naturales. En un estudio reportado por Silva en el 2020, se observaron los efectos beneficiosos de la Cúrcuma como coadyuvante en la terapia de raspados y alisados radiculares. Gharibpour (2021) reporta que sus usos mejoran los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal por sus efectos antibacterianos, así como también de modulador de la respuesta inflamatoria del paciente. En una publicación realizada por Molayem (2021), publica resultados de mejoras en la osteogénesis, la regulación de las proteasas, en la cicatrización de las heridas y en la supresión de las bacterias periodontales.

En estudios in vitro se reporta la eficacia antibacteriana de extractos de *Cúrcuma Longa* al 1% y de Clorhexidina al 0.2% contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por método de difusión de discos. Los datos reportados muestran resultados similares entre ambos productos y recomiendan más estudios estandarizados para evaluar la sustentividad de la *Cúrcuma* para poder sustentar sus beneficios en la terapia periodontal (Jalaluddin et al., 2019).

Otros estudios experimentales y clínicos demostraron que la Curcumina es igual o más eficaz que la Clorhexidina contra patógenos periodontales (Sivani et al., 2022), (Umapathy et al., 2022). Sin embargo, en otros estudios publicados por Meccatti, (2022) los productos herbarios con mayor potencial de sus componentes bioactivos y su actividad antimicrobiana contra la *Porphyromonas gingivalis* al usar dosis de 100mg/ml son la *Rosmarinus officinalis*, *Plantago major*, *Equisetum arvense*, *Piper aduncum* y *Origanum vulgare* así como Camacho & Bravo (2021) reportan la eficacia inhibitoria del aceite esencial de Camomila y de los cítricos contra la bacteria *Porphyromonas gingivalis*.

Anampa y Nuñez (2023), así como Pórtela et al. (2018), reconocen en revisiones bibliográficas, el potencial terapéutico de la *Cúrcuma* como coadyuvante en la terapia mecánica periodontal y su potencial como antiinflamatorio.

Otros autores como Izui, et al., (2016), reportaron que la curcumina inhibió el crecimiento de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* dosis dependiente. El crecimiento bacteriano fue inhibido a baja dosis, sin embargo, no inhibió el crecimiento de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a dosis de 100 µg/ml. Se demostró que inhibe el crecimiento de la *P. gingivalis* homotípico y *P. gingivalis* y *S. gordonii* heterotípico en la formación del biofilm en dosis dependiente a 20 µg/ml en >80%.

Sha (2019), reporta efecto antibacteriano de la curcumina en gel contra *Porphyromonas gingivalis* aislada en tejido conectivo. En un estudio realizado por Kumbar et al. (2021) sobre el efecto de la curcumina en la formación del biofilm y estudios de expresión de factores de virulencia genética de la *Porphyromonas gingivalis*, demostraron que la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima bactericida para ambas ATTC y cepas clínicas es de 62.5 y 125 µg ml⁻¹ respectivamente. Se concluyó que la curcumina previene la adhesión de bacterias y la formación de biofilm dependiendo de la dosis. Se evidenció un efecto de atenuación de la virulencia de la *P. gingivalis*, reduciendo la expresión de la codificación genética de factores de

virulencia incluyendo adhesión (fimA, 51aga, y hagB) y proteinasas (rgpA, rgpB, and kgp). Los resultados indican que los efectos minimizan la formación del biofilm, y tiene efectos antimicrobianos contra la *P. gingivalis*. En otros estudios también se ha reportado efectos inhibitorios de la Cúrcuma contra patógenos periodontales mejorando los parámetros clínicos inflamatorios tales como *Tanerella forsythia* y *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Al-Hassan & Sh Mahmood (2024), (Izui, et al 2016), (Bomdial, 2017), (Mubarak et al., 2021).

La comunidad científica ha realizado grandes esfuerzos por modificar químicamente la molécula de curcumina con la finalidad de mejorar su biodisponibilidad. Wang et al. (2019), reporta buenos resultados con cúrcuma modificada y su efectividad en la periodontitis experimental en ratas. Mohammad et al., (2023) publicó un artículo sobre los beneficios del uso de gel de Cúrcuma en los biomarcadores inflamatorios y en periodontitis experimental inducida en ratas comparados con el uso de tetraciclina en la reducción de biomarcadores (MMP-8, IL-6 y ALP y el aumento de antiinflamatorio marcadores IL-10 en comparación con tetraciclina después de 6 semanas de aplicación y concluye que la curcumina es una alternativa prometedora como antibiótico para la enfermedad periodontal. En humanos, Zhang et al., (2022), reporta evidencias del uso de curcumina en el tratamiento periodontal con resultados positivos en los parámetros clínicos del índice gingival y el índice de sangrado comparado con la terapia mecánica sola, evidenciando el potencial antiinflamatorio de la Cúrcuma.

En una publicación por Molayem 2021, se reportan los beneficios de la Cúrcuma químicamente modificada con evidencias de efectos antiinflamatorias, antibacteriano, antiviral, antifúngico, antioxidante, anti angiogénico, anti carcinogénico, antiespasmódico, hepato protector y cicatrizante. Las aplicaciones tópicas de productos a base de curcumina modificada han sido evaluadas en estudios clínicos (gel, enjuague, solución de irrigación, tiras adhesivas, esponjas, y chip) en estudios preclínicos con resultados similares a la clorhexidina.

Los beneficios de esta planta, su baja toxicidad, sus limitados efectos adversos, la disponibilidad y bajo costo, son muchas de las razones para tomar en consideración este novel producto prometedor para la terapia periodontal. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos con más muestras a largo plazo para confirmar los beneficios en la enfermedad periodontal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Justificación

La urgencia por identificar, evaluar y modificar moléculas con actividad biológica aisladas de fuentes naturales es cada vez más relevante en los estudios modernos a nivel mundial (Barba-Ostria et al., 2022), (Echeverri López, 2023). Es por esto, que se ha despertado la necesidad de buscar agentes antimicrobianos naturales debido a la alta resistencia bacteriana a los productos químicos (Corrêa et al., 2020). En las últimas décadas, la Cúrcuma ha sido protagonista de un sin número de publicaciones por su capacidad antimicrobiana, antioxidante, antiinflamatoria y en la prevención contra el cáncer (Xu et al., 2018), (Kaur, 2021).

En la República Dominicana, hay poco conocimiento acerca de los beneficios de esta planta. En el país, la producción de Cúrcuma se ha destinado para los fines culinarios principalmente y está siendo incorporada en la dieta por sus beneficios antioxidantes y antiinflamatorios, pero de forma artesanal, ya que el gremio de la medicina convencional y ortodoxa se manifiestan escépticos, profundizando aún más la brecha entre la medicina convencional y la medicina tradicional complementaria (MTC).

A pesar de la renuencia de la comunidad médica y odontológica a la incorporación de la Fito odontología en sus prácticas, en las últimas décadas se ha incursionado con productos a base de Cúrcuma en el tratamiento coadyuvante de la terapia mecánica en la enfermedad periodontal, con resultados prometedores en la reducción de los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal (Reboucas, 2024) (Oliveira et al. 2021).

En la última actualización de la clasificación y tratamiento de la enfermedad periodontal publicada por Herrera et al. (2018), se evidencia una fuerte discrepancia y una falta de consenso con relación al uso de antibióticos en el tratamiento periodontal (Herrera et al., 2023). La razón de esto es la alta prevalencia de la enfermedad periodontal y la resistencia bacteriana en la población mundial (GBD, 2019).

El Digluconato de Clorhexidina es un producto químico utilizado como un antiséptico tópico y como colutorio en la salud bucal. Es considerada hoy en día como el compuesto químico "Gold Standard" y como coadyuvante de la terapia mecánica en el tratamiento de la enfermedad periodontal (Graciano et al., 2020). A pesar de no ser un antibiótico sistémico, posee un potencial bactericida y bacteriostático (George et al., 2017) y debido a sus usos indiscriminados y al contacto frecuente con el tejido, se reporta resistencia bacteriana (Graciano et al., 2020).

Así mismo Báscones & Morante, (2006) reportan otros efectos adversos tales como la hipersensibilidad, manchas en los dientes y alteración del gusto. Por estas razones, es inminente la búsqueda de moléculas naturales que puedan sustituir y/o complementar los tratamientos en la enfermedad periodontal.

A lo largo de los años se han publicado estudios que miden la eficacia antibacteriana de la Cúrcuma a diferentes concentraciones en cepas ATTC in vitro, sin embargo, una de las grandes quejas por parte de la comunidad científica, es que no cumplen con el rigor metodológico y sus resultados no puede ser normatizados como lo exige la OMS para las investigaciones relacionadas a la medicina tradicional complementaria (MTC). Por otro lado, se ha visto el uso frecuente de Cúrcuma comercial, de usos culinarios en la mayoría de las investigaciones publicadas, razón por la cual en esta investigación se utilizó Cúrcuma recién cosechada, así como importada de la India y de esta forma poder documentar los procesos agrícolas, químicos y biológicos desde sus orígenes hasta la cuantificación de curcumina en los extractos, por técnica de cromatógrafo líquido de alta resolución (UHPLC).

Existen grandes presiones sociales y económicas que propician la utilización de la MTC, principalmente la prevalencia de la morbilidad debido a las enfermedades crónicas como lo es la enfermedad periodontal. En el Informe de la OMS sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles (2011), se establece que éste es el motivo más urgente necesario para desarrollar y fortalecer la colaboración entre ambos sectores. De los 120 países de los Estados Miembros presentes en el Informe, 105 países reportaron que es inminente la necesidad de realizar más investigaciones para el fortalecimiento de las directrices y el trabajo colaborativo entre ambos gremios (OMS, 2011). En ese contexto, es importante que se realicen más estudios para determinar las propiedades de la Cúrcuma y sus promesas terapéuticos a nivel tópico y sistémico con el objetivo de minimizar el impacto de la resistencia bacteriana y de los efectos secundarios de los medicamentos.

Este estudio fue realizado en la República Dominicana durante el periodo comprendido entre 2021 al 2023. Se seleccionaron los rizomas de la planta Cúrcuma *Longa* cultivada en la República Dominicana y rizomas secos de uso comercial importados desde la India, con el propósito de determinar la eficacia de la Cúrcuma a diferentes concentraciones vs la Clorhexidina al 0.2% contra patógenos periodontales.

Se realizaron extractos etanólicos, metanólicos y acuosos de Cúrcuma y se prepararon diluciones a diferentes concentraciones para determinar la concentración mínima de eficacia para

cada cepa. Es un estudio in vitro, donde se compraron cepas ATTC seleccionadas dentro del grupo de las anaerobias Gram positivas y Gram negativas características del microbiota en la enfermedad periodontal.

2.1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de la Cúrcuma Longa (Zingiberaceae) vs. la Clorhexidina al 0.2% contra patógenos periodontales?

En suma, las otras preguntas de investigación que se han planteado en este estudio son las siguientes:

1. ¿Serán las soluciones de Cúrcuma a diferentes concentraciones igual de efectivos que la Clorhexidina al 0.2%?
2. ¿Cuál es la dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma contra patógenos periodontales?
3. ¿Tendrán igual de eficacia antibacteriana los diferentes extractos de curcumina (metanólico, etanólico y acuoso)?
4. ¿Tendrán igual de porcentaje de curcumina la Cúrcuma de la India y la introducida y cultivada en la Rep. Dominicana al analizarse en la cromatografía líquido de alta resolución (UHPLC)?
5. ¿Sera igual de efectiva la Cúrcuma nativa cultivada en la República Dominicana que la importada de la India?

2.1.2 Objetivos del estudio

Objetivo General:

Determinar la eficacia de la *Cúrcuma Longa* (Zingiberaceae) vs. Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la dosis mínima de eficacia de la *Cúrcuma Longa* a diferentes concentraciones (100, 50, 25, 12.5, 6.5, 3.12, 1.6, 0.8, 0.4 0.2 mg/ml) contra bacterias periodontales.
2. Medir el halo de eficacia de los discos embebidos en diferentes concentraciones y diferentes extractos de *Cúrcuma* y de Clorhexidina al 0.2% en cultivos con agar de cepas ATTC (American Type Culture Collection).
3. Comparar la eficacia de diferentes extractos de curcumina (etanólico, metanólico y acuoso) contra bacterias periodontales vs. la Clorhexidina al 0.2%.
4. Comparar la eficacia antibacteriana de la *Cúrcuma* de la India y la dominicana.
5. Cuantificar por medio de técnica por cromatógrafo líquido de alta resolución (UHPLC) los porcentajes de curcumina de los diferentes extractos (acuosa, etanólica y metanólica) de la *Cúrcuma* de la India y la cultivada en la Rep. Dom.

2.1.3 Hipótesis estadística

H1: La capacidad antibacteriana de la *Cúrcuma* es más efectiva que la Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales en colonias de bacterias cultivadas in vitro.

H0: La capacidad antibacteriana de la *Cúrcuma* es igual de efectiva que la Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales en colonias de bacterias cultivadas in vitro.

MARCO METODOLÓGICO

III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Metodología

3.1.1 Diseño del estudio

En este estudio se utilizó un diseño de investigación de tipo experimental. Se define como un estudio en donde el investigador interviene y no es un simple observador (Latorre et al., 1996).

3.1.2 Tipo de estudio

Según Arnal et al. (1994), este estudio fue considerado como una investigación de tipo exploratorio, analítico con la finalidad de evaluar una posible relación causa y efecto (Díaz, 2010), (Arnal et al. 1994), (Henríquez Sampieri et al., 2014).

Según la temporalidad, el estudio será longitudinal, ya que se realizará en diferentes fases de trabajo (Henríquez Sampieri et al. 2018).

3.1.3 Métodos de estudio

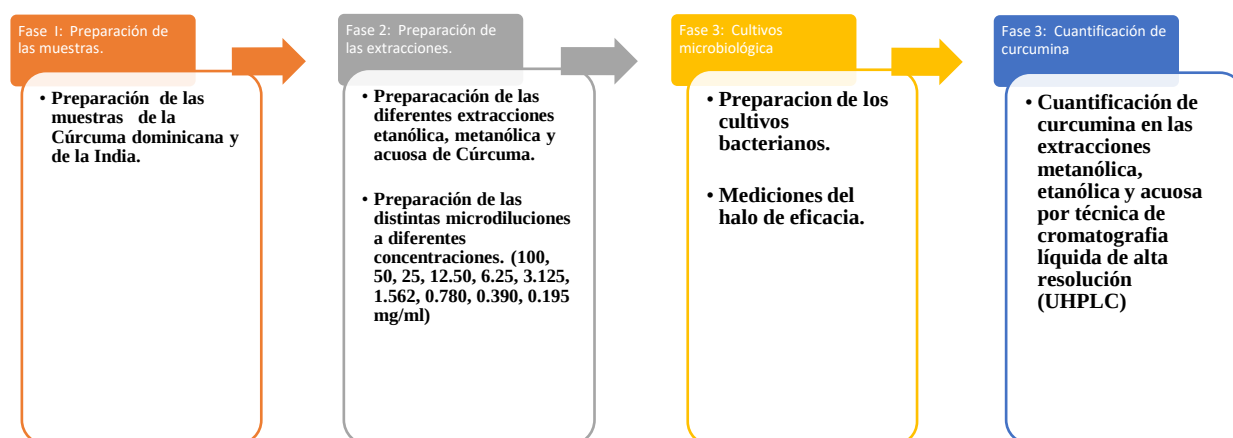
Los métodos de estudio fueron deductivos que son de análisis y síntesis. Los métodos y técnicas que fueron utilizados en este estudio son:

Se define un método analítico como el proceso que establece la comparación de variables entre grupos de estudio y de control. El método de síntesis consiste en la reunión racional de varios elementos dispersos en una nueva totalidad (Henríquez Sampieri et al. 2018).

Este método permitió analizar, describir, evaluar y establecer comparaciones de los resultados con los estudios realizados hasta llegar a obtener la información requerida para el cumplimiento de los objetivos de la investigación. La síntesis se relaciona con el método analítico ya que genera un nuevo conocimiento que no está en los conceptos anteriores (Ruiz et al. 2023).

3.1.4 Flujograma de trabajo

Diagrama 2: Flujograma de fases de trabajo



3.1.5 Selección de muestra

Los rizomas de Cúrcuma fresca fueron cuidadosamente seleccionados de la zona geográfica de Monte Plata, zona de mayor cultivo de la variedad Madrás introducida a la Republica Dominicana en el 2002. La Cúrcuma de la India de grado comercial, se importó de la India y fue seleccionada dentro de las de mayor demanda por su calidad de la marca Pabmas®

Selección de las cepas de estudio compradas:

Cuadro 1: Cepas y referencia ATTC (ATTC, 2018)

Cepas	Referencia ATTC
Porphyromonas gingivalis (Pg)	33277
Tanneretta forsythia (Tf)	43037
Treponema denticola (Td)	35405
Parvimonas micra (actualmente Peptostreptococcus micros o Micromonas micros (Pm)	33270
Aggregatibacter actinomycetemcomitans (anteriormente denominado Actinobacillus Actinomycetemcomitans)	33384

Fuente: Propia de autor

Ver anexo 1: Principales características de las cepas de estudio y requerimientos de cultivo según ATTC, 2018.

Se compraron cepas de las bacterias periodontales reportadas en la literatura asociadas con la enfermedad periodontal (Hajishengallis & Lamont (2012), (Socranky et al., 1998).

3.1.6 Criterios de Selección e Inclusión

Dentro de los productos seleccionados en este estudio están los siguientes:

- Cepas ATTC (33277, 43037, 35405, 33270, 33384).
- Rizomas de Cúrcuma frescos cultivados en la Rep. Dom. De la variedad Madrás.
- Rizomas de Cúrcuma secos de grado comercial de la marca Pabmas® importado de la India de la variedad Madrás.
- Clorhexidina al 0.2% gel bioadhesivo de la marca Lacer®.



Foto 3



Foto 4



Foto 5

Fuente: Propias del autor

Foto 3: Rizomas de Cúrcuma frescos cultivados en la Rep. Dom. de la variedad Madrás.

Foto 4: Rizomas de Cúrcuma secos de uso comercial de la marca Pabmas importado de la India de la variedad Madrás.

Foto 5: Clorhexidina al 0.2% gel bioadhesivo de la marca Lacer.

3.1.7 Criterios de exclusión

Otro tipo de Cúrcuma que no sea de la especie Cúrcuma Longa y su variedad Madrás.

3.1.8 Criterios de anulación de las muestras

- Contaminación por hongos de la materia prima.
- Cepas que no crezcan

3.1.9 Operacionalización de las variables

Se define una variable como un factor susceptible de ser medido o cuantificado (Latorre, et.al., 1999). (Ver cuadro 2).

Variable independiente:

Agente de estudio en solución in vitro: Cúrcuma L. y Clorhexidina al 0.2%. Se realizaron extractos (metanólicos, etanólicos y acuosos) de Cúrcuma L. y diluciones a diferentes concentraciones de (100, 50, 25, 12.50, 6.25, 3.125, 1.562, 0.780, 0.390, 0.195 mg/ml). Adaptado de (Bondyal et al. 2017).

Dos grupos:

1: Rizomas secos importados de la India.

2: Rizomas frescos cosechados en la Rep. Dom.

Grupo control positivo: Clorhexidina gel al 0. 2% marca comercial Lacer. ®

El número de cultivos bacterianos a los cuales se les aplicó Cúrcuma de la India y Cúrcuma dominicana fue de 77 (41,6%) en ambos casos, mientras que 31 cultivos fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,8%).

Variable Dependiente:

Esta variable corresponde a la eficacia antibacteriana de los extractos (etanólico, metanólico y acuoso) de Cúrcuma a diferentes concentraciones y de la Clorhexidina al 0.2%. No se utilizó la técnica de Kirby- Bauer ya que se comparó la actividad antimicrobiana de una molécula natural, no de un antibiótico. Se procedió a utilizar la técnica de difusión por discos y se modificó utilizando los medios de cultivos enriquecidos recomendados para cada cepa por la ATTC (2018). El halo de eficacia de los discos fue medido con un Vernier calibrado en milímetros. Esto corresponde al diámetro de la circunferencia del halo alrededor del disco donde no hubo crecimiento bacteriano.

Para los fines, se siguieron las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (NCCLS).

Variables Constantes: Son todos los factores que quedaron estandarizados durante la investigación.

- Origen de las muestras de Cúrcuma.
- Origen de las cepas ATCC.
- Equipos de laboratorio.
- Método de extracciones de la Cúrcuma.
- Lugar de trabajo.
- Concentraciones de Cúrcuma.
- Técnicas de cultivo.

Cuadro 2: Operacionalización de variables, dimensiones e indicadores.

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Categoría	Indicador	Fuente
Tipo de solución in vitro: Extractos de Cúrcuma L. (metanólico, etanólico y acuoso) a diferentes concentraciones. Clorhexidina a 0.2%	Eficacia de una solución con la capacidad antibacteriana frente bacterias periodontales.	Soluciones de los extractos de Cúrcuma L. a diferentes concentraciones . Solución de Clorhexidina a una concentración	Cuantitativa	Soluciones en mg/ml Solución al 0.2%	Cúrcuma L. CHX 0.2%	Ficha de registro en Excel

Variable Independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Categoría	Indicador	Fuente
Eficacia antibacteriana sobre las cepas: <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg). <i>Tanneretta forsythia</i> (Tf), <i>Treponema denticola</i> (Td) <i>Peptostreptococcus micros</i> (Pm) y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa)	Inhibición del crecimiento bacteriano a través del uso de compuestos naturales y químicos.	Capacidad de inhibir el crecimiento y desarrollo de: (Pg), (Tf), (Td), (Pm), (Aa)	Cuantitativa	≥ 0.0 mm de diámetro	Medición del halo de eficacia con un Vernier calibrador	Ficha de registro en Excel

Variables intervinientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Categoría	Indicador	Fuente
Tiempo particular de crecimiento de las cepas: <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg). <i>Tanneretta forsythia</i> (Tf), <i>Treponema denticola</i> (Td) <i>Peptostreptococcus micros</i> (Pm) y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa)	Recopilación de información en diferentes tiempos.	Características de cada cepa y requerimientos Patógenos anaerobios estrictos	Cuantitativa	≥ 0.0 mm de diámetro	Tiempos de crecimiento o	Ficha de registro en Excel

3.2 Materiales y equipos

Los materiales utilizados en el estudio se detallan a continuación:

1. Rizomas secos de la variedad Madrás marca comercial Padmas® de alta calidad comprados en la India.
2. Rizomas frescos recién cosechados en las plantaciones de la Fundación Progressio República Dominicana.
3. Cristalería de laboratorio (pipetas, micropipetas, matraces, agitadores de cristal, tubos de ensayo, embudos, cajas Petri, balón, alícuota, etc.).
4. Frascos de 1 onza ámbar con tapa roscable de malaquita.
5. Etiquetas.
6. Estufa seca para deshidratar (IKE).
7. Rayador.
8. Malla de cedazo.
9. Balanza analítica marca.
10. Clorhexidina al 0.2 % en gel de la casa comercial Lacer.
11. Inoculador de bacterias (LAB-LINE).
12. Solución de dimetilsulfóxido (Merck, Germany).
13. Nevera (NIHON FREEZER).
14. Incubadora para bacterias marca (Thermo Fischer).
15. Termómetros ambientales.
16. Rotavapor BUCHI R-124.
17. Equipo ultrasonido Ultrasons (P Selecta).
18. Bolsa de anaerobiosis.
19. Reactivos de Mac Farlan Turbidity No. 05.
20. Tioglicolato agar/caldo suplemento.

21. Suero de caballo y medion N-acetyl murámico acid (NAM) agar/caldo.
22. Medio modificado de carne picada.
23. Medio con carne picada con carbohidratos con 0.1% celobiosa, 0.1% maltosa, 0.1% almidón y 0.1% Tween 80.
24. Tripticasa de soya agar-caldo con sangre desfibrinada de oveja.
25. Caldo cerebro corazón.
26. Agar sangre.
27. Vitamina K.
28. Metanol 99.9%.
29. Etanol 95%.
30. Acetonitrilo.
31. Ácido acético al 2%.
32. Agua destilada.
33. UHPLC Perkin Elmer, modelo Flexar-20.
34. Detector de fluorescencia marca Perkin Elmer, modelo LC300.
35. Campana de flujo laminar Marca SANYO CLEAN BEACH 222LB004E01J96.
36. Incubadora LAB LINE 2221B001E01JOO.
37. Papel de filtro Watman 41.
38. Estándar de curcumina.

3.2.1 Procedimientos y recolección de datos

Para una mayor comprensión de los procedimientos, se procedió a dividirlos en fases de trabajo.

Fase I: Recolección de las muestras: rizomas frescos de Cúrcuma L recién cosechada de la zona de Monte Plata, Rep. Dominicana y muestras de rizomas de Cúrcuma L secos de uso comercial importado desde la India.

3.2.2 Preparación de los Rizomas

Preparación de los Rizomas frescos de Cúrcuma cultivados en la Rep. Dom.:

1. Se desterraron los rizomas frescos, se transportaron y se lavaron con agua destilada.
2. Se escurrieron los rizomas en colador plástico y se dejaron secar al aire libre sin exposición a la luz solar directa para evitar la inactivación de los componentes (Macías-Giler et al., 2023).
3. Se pelaron con un rallador de malla fina estéril.
4. Luego de pelados se almacenaron en un frasco estéril hermético de cristal opaco para protegerlos contra la luz.
5. Se pesaron en una balanza digital Gram FC-2000 previo a la deshidratación.
6. Se colocaron los rizomas en un horno de secado a 37% (Thermo Fisher) por 11 días para su deshidratación.
7. Se retiraron los rizomas del horno y se pesaron nuevamente en la balanza digital para calcular la pérdida de masa.
8. Se calculó la diferencia de masa para realizar el cálculo del porcentaje de humedad del tejido remanente.
9. Se rallaron y se pulverizaron.
10. Se procedió a envasar al vacío en bolsas plásticas estériles, se etiquetaron y almacenaron en frasco de cristal hermético y opaco para protegerlos de la exposición a la luz.
11. Se pasaron los rizomas por un tamiz de malla fina estéril.

Foto 6: Lavado y cepillado de los rizomas

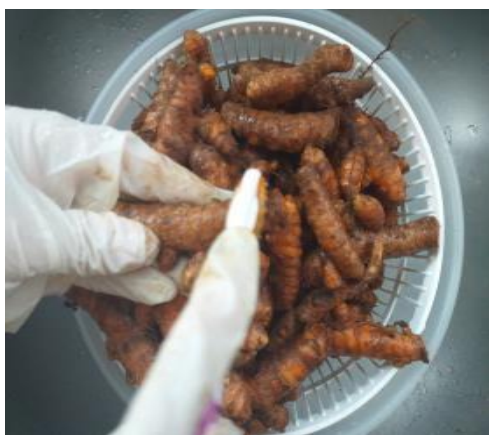


Foto 7: Pelado de los rizomas



Foto 8: Pesado de los rizomas



Foto 9: Secado de los rizomas en horno



Foto 10: Empaquetado al vacío



Fuentes: Propias del autor.

Preparación de los rizomas secos de Cúrcuma comprados directamente en la India:

El concentrado de polvo de Cúrcuma de uso comercial de la marca Padmas® fue comprado con una pureza de 67% según el fabricante.

1. Se pesaron los rizomas en balanza digital Gram FC-2000.
2. Se rallaron y se pulverizaron.
3. Se almacenaron en frasco estéril, hermético y opaco para protegerlos de la exposición a la luz.



Foto 11: Rizomas de la India



Foto 12: Rizoma rallado de la India

Fotos: Propias del autor

Cuadro 3: Diferencia de masa de las muestras de Cúrcuma Longa cultivadas en la Rep. Dominicana después de la deshidratación.

Masa Inicial (gr +/- 0.01 g)	Masa Final (gr +/- 0.01 g).	Porcentaje de Humedad %
978.49	249.87	25.53

Foto 13: Balanza analítica

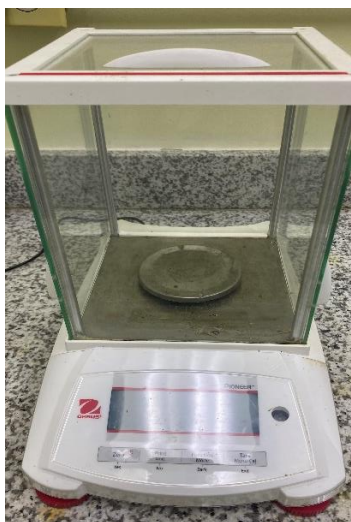


Foto 14: Cúrcuma dominicana y de la India en polvo



Fuentes: Propias del autor

3.2.3 Preparación de las extracciones y diluciones

Fase II: Preparación de las extracciones y diluciones: realizado en el laboratorio de química de la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). Santo Domingo, Rep. Dom.

1. Pesado del polvo de ambas muestras.
2. Se calculó la humedad de cada muestra.
3. Se prepararon extractos por maceración con 20g de cada tejido, se utilizaron los solventes metanol, etanol y agua en maceración durante 14 días y protegidos de la luz.
4. Los extractos metanólico y etanólico fueron concentrados hasta sequedad en una rota evaporador marca Buchi.
5. Los extractos acuosos se le determinó la cantidad de material extraíble, utilizando crisoles de porcelana en un horno a 80 grados C durante una hora, según se muestra en el cuadro 5.
6. Se rotularon y se almacenaron en un refrigerador a 4 grados C.
7. Se procedió a filtrar en papel filtro Watman 41.

8. Luego se llevaron al Rotavapor para el secado a temperatura y presión controlada hasta sequedad.
9. Luego se trasvasaron de los balones a los frascos de 2 onzas para el secado total y su almacenamiento.
10. Se rotularon y se cubrieron con papel estraza para evitar exposición a la luz.

Foto 15: Equipo rotavapor



Foto 16: Frascos con extractos a sequedad



Fuente: Propias del autor

Ver anexo 2: Fotos proceso de extracción

Cuadro 4: Proceso de pesado del polvo de la Cúrcuma dominicana

Peso plato vacío	Peso con material
P1: 2.391 g	19.998g
P2: 2.254g	19.999g
P3: 0.884g	20.000g

Fuente: Propia del autor

Cuadro 5: Proceso de pesado del polvo de la Cúrcuma de la India

Peso plato vacío	Peso con material
P1: 2.391g	9.997g+10.001g
P2: 2.454	19.999g

Fuente: Propia del autor

Cuadro 6: Humedad de la Cúrcuma dominicana

Peso material vegetal	1.000g
Temperatura	138 C
% de humedad	12.725
Peso final	0.8770g
Tiempo	3.02 min

Fuente: Propia del autor

Cuadro 7: Humedad Cúrcuma de la India

Peso material vegetal	1.000g
Temperatura	140 C
% de humedad	12.725
Peso final	0..905g
Tiempo	35.07 min

Fuente: Propia del autor

Observaciones% humedad: 10.400% (rango dentro del porcentaje de humedad recomendada para un material vegetal) (Antonio-Bautista et al. 2020)

Cuadro 8: Obtención de los extractos de Cúrcuma dominicana

20 gmv/200ml de metanol 99.9%
20 gmv/200 ml de etanol al 95%
20 gmv/200 ml de agua destilada

gmv: gramos vegetales

Fuente: Propia del autor

Cuadro 9: Obtención de los extractos de Cúrcuma de la India

10 gmv/100ml de metanol 99.9%
10 gmv/100 ml de etanol al 95%
10 gmv/100 ml de agua destilada

gmv: gramos vegetales

Fuente: Propia del autor

Para el estudio, se realizaron las diluciones del polvo de Cúrcuma en dimetilsulfóxido, disolvente orgánico, para garantizar solubilidad.

Cuadro 10: Preparación de las soluciones de Cúrcuma a diferentes concentraciones para cada extracto (metanólica, etanólica y acuosa) disuelto en 5 ml de DMSO.

Concentración mg/ml (+/- 1)	Masa mg (+/- 0.001)
100.000	500.000
50.000	250.000
25.000	125.000
12.500	61.250
6.250	30.625
3.125	15.625
1.562	7.810
0.781	0.781
0.390	0.390
0.195	0.195

Fuente: Propia del autor

Observaciones: Dado el rendimiento de la Cúrcuma de la India en etanol, se prepararon 2.5 ml de muestra en cada dilución, manteniendo con esto la misma concentración, pero menos volumen. La cantidad de materia soluble es menor.

Se prepararon extractos por maceración con 20g de cada tejido, se utilizaron los solventes metanol, etanol y agua en maceración durante 14 días y protegidos de la luz. Los extractos metanólico y etanólico fueron concentrados hasta sequedad en una rota evaporador marca Buchi.

Los extractos acuosos se le determinó la cantidad de material extraíble, utilizando crisoles de porcelana en un horno a 80 grados C durante una hora, según se muestra en el cuadro 5.

Cuadro 11: Determinación materia soluble maceración seriada

Determinación materia soluble maceración seriada								
Código	P.C.V(g)	Volumen (ml)	P.C.M (g)	Diferencia	E/C	F	Valor en (mg)	Media
CD1	38.596	2	38.631	0.0347	0.02	1000	17.35	17.15
CD2	36.488	2	36.522	0.0339	0.017	1000	16.95	
CI1	29.933	2	29.954	0.0211	0.011	1000	10.55	10.56
CI2	28.155	2	28.176	0.0211	0.011	1000	10.56	

Fuente: Propia del autor

P.C.V: Peso crisol vacío

P.C.N: Peso crisol más muestra

E/C: Extracto/concentración

F: Factor de conversión

Observaciones cuadro 11: Los valores obtenidos se tomaron en cuenta para la preparación de las diluciones a ser aplicadas en el ensayo antibacterial.

Cuadro 12: Preparación de las diluciones etanólica y metanólica

Cantidad (mg)			Disolvente (ml)	Concentración (mg/ml)	
Concentración de la solución madre: 1000mg/10 ml= 10 mg/ml	1000		10.00	100.00 10 ml	(100 mg/ml)
Conc.mg /ml	Solución madre (uL)	Solución madre (mL)	Solvente (uL)	Volúmen final	
100	5,000.00	5.00	0	5,000	
50	2,500.00	2.50	2,500.0	5,000	
25	1,250.00	1.25	3,750.0	5,000	
12.5	625.00	0.63	4,375.0	5,000	
6.25	312.50	0.31	4,687.0	5,000	
3.125	156.25	0.16	4,844.0	5,000	
1.562	78.10	0.08	4,922.0	5,000	
0.781	39.05	0.04	4,961.0	5,000	
0.39	19.50	0.02	4,980.0	5,000	
0.195	9.75	0.01	4,990.0	5,000	

Fuente: Propia del autor

Observaciones cuadro 12: Dado que el rendimiento de la Cúrcuma de la India en Etanol, se prepararon 2.5 ml de muestra de cada dilución manteniendo con esto la misma concentración, pero menos volumen. La cantidad de materia soluble es menor.

Cuadro 13: Preparación de las diluciones del extracto acuoso Cúrcuma India, concentración 10.56 mg-ml.

Concentración	Volumen
100	9.47
50	4.78
25	2.37
12.5	1.18
6.25	1.5

Fuente: Propia del autor

Cuadro 14: Preparación de las diluciones del extracto acuoso Cúrcuma RD, concentración 17.56 mg-ml.

Concentración	Volumen
100	5.8
50	2.92
25	1.45
12.5	1.4
6.25	2.52

Fuente: Propia del autor

Foto 17: Solución de Cúrcuma a diferentes concentraciones.



Fuente: Propia del autor

3.2.4 Fase microbiológica

Fase III: Microbiológica de preparación y cultivo de muestras de cepas ATTC: realizados en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonesa (CEMADOJA). Santo Domingo, Rep. Dom.

La técnica seleccionada para medir la eficacia de la Cúrcuma fue la de difusión de discos. Sin embargo, esta fue modificada ya que se utilizaron los medios de cultivo específicos para el requerimiento de cada bacteria según la ATTC, 2018. (Ver anexo 1).

Tratamiento de las cepas:

1. Se procedió a hidratar las cepas liofilizadas a temperatura ambiente.
2. Se prepararon los medios de cultivo ideales para el crecimiento de las cepas (Ver anexo 1)
3. Se procedió a la siembra e incubación a temperatura y tiempo según cada cepa.
4. Se sembraron las cepas crecidas en placas de agar y se suministraron los nutrientes requeridos para cada bacteria. Se cultivaron las 5 cepas en los medios de cultivo recomendados por la ATTC (2018) para cada cepa. (Ver anexo 1).

Observaciones: La cepa # 4 (35405) no creció en ningún momento. Se desconoce las razones. La cepa #5 no creció en la primera siembra y luego en la segunda creció.

5. Se tomó como referencia el estándar de MacFarland al 0.5 % para realizar suspensiones de microorganismos según tiempo y crecimiento, se sembraron por embadurnamiento las cepas crecidas en placas con medios de cultivo con los nutrientes requeridos para cada bacteria.

6. Se embebieron los discos de papel filtro estériles en las diluciones en las diferentes concentraciones para cada extracto (etanólica, metanólica y acuosa) a diferentes concentraciones (100 mg/ml, 50 mg/ml, 25 mg/ml, 12.5 mg/ml, 6.125 mg/ml, 3.125 mg/ml, 1.562 mg/ml, 0.781 mg/ml, 0.390 mg/ml, 0.195 mg/ml) y como control positivo se utilizó la Clorhexidina al 0.2% para un total de muestras de 185 réplicas (Ver tabla 1).
7. Se incubaron y a las 48/ 72 horas se procedió a la lectura en las bacterias que crecieron en anaerobiosis y se midió con un caliper Vernier milimétrico el diámetro del halo de eficacia de cada muestra se anotaron los datos en la hoja de registro en Excel (ver anexo 2).

Cuadro 15: Relación de la eficacia de la Cúrcuma a diferentes concentraciones y de Clorhexidina al 0.2 % (mediciones del halo de eficacia en mm).

ATTC	Cepa	100 mg/ml	50 mg/ml	25 mg/ml	12.50 mg/ml	6.25 mg/ml	3.125 mg/ml	1.562 mg/ml	0.781 mg/ml	0.390 mg/ml	0.195 mg/ml	Control positivo CHX 0.2%
33277 P. g	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	+9.6
43037 T. f	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	+11.9
33279 P. m	3	+8	+8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	+14.2
33384 A.a Cepa 5	5	+6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	+11.7

Fuente: Propia del autor

Leyenda: (+) eficacia (0.0) no eficacia

Control positivo: Promedio del halo de eficacia.

Observaciones cuadro 15: La cepa 4 (*T. denticola*) no creció. Se desconoce las causas.

Los resultados de eficacia de la *P. micros* fueron iguales para las extracciones etanólicas, metanólicas y acuosas de la Cúrcuma de la India y dominicana.

Para el control positivo (CHX 0.2%), solamente se midió el halo de eficacia para las muestras en las concentraciones de 100 mg/ml y 50mg/ml de Cúrcuma en las diferentes cepas y extractos para confirmar resultados, ya que la concentración de Clorhexidina se mantuvo constante desde 0.2%.

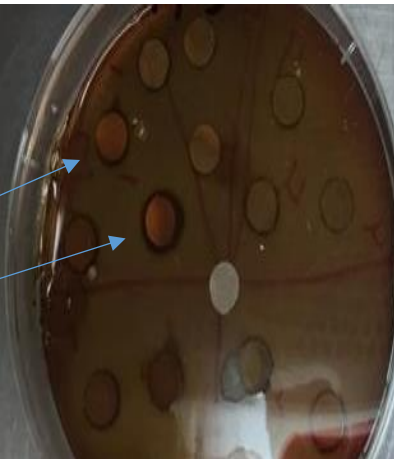
Foto 18: Cultivos en cámara de anaerobiosis



Foto 19: Colocación de discos de difusión

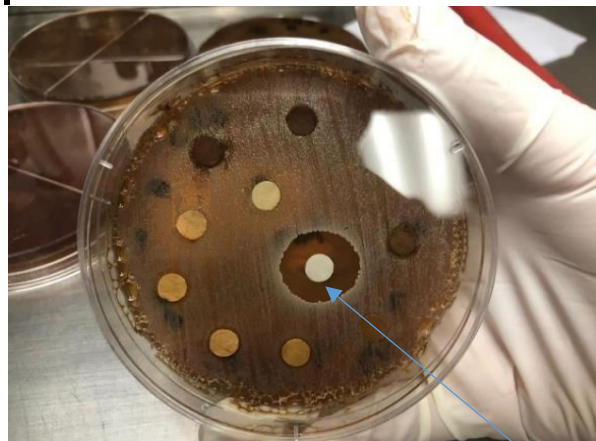


Foto 20: Halo de eficacia de la *Peptrostreptococcus micros*



Fuente: Propia del autor

Foto 21: Halo de eficacia de la CHX 0.2%



Fuente: Propia del autor

Foto 22: Instrumento Caliper Vernier



Fuente: Propia del autor

Fase IV: procesamiento de los extractos, por técnica de cromatógrafo líquido de alta resolución (UHPLC). Realizados en el Laboratorio Nacional de Aduanas. Santo Domingo, Rep. Dom.

1. Del extracto madre se cogió una alícuota de 0.5 ml aforado en 10 ml con cada uno de los solventes. Se filtraron las muestras en filtro millipore de 0.22 micrómetros y se envasaron 2 ml en viales ámbar para cromatografía líquida de alta resolución.
1. Se procedió a ejecutar la marcha analítica en un cromatógrafo líquido de alta resolución (UHPLC) marca Perkin Elmer, modelo Flexar-20, usando una columna de fase reversa con relleno C18 (L1) de 50 mm de largo x 2.1 mm de diámetro y 2.7 micrómetro de tamaño de partículas del relleno o fase estacionaria.
2. Se usó un detector de fluorescencia marca Perkin Elmer, modelo LC300 con una longitud de onda de excitación de 425 nm y una longitud de onda de emisión de 515 nm
3. Las fases móviles fueron: Fase A (acetonitrilo) y fase B (ácido acético al 2 %) en modo isocrático por 4 minutos con una concentración de las fases de 70 % de A y 30 % de B a un flujo constante de 0.4 mL/min a 35°C.
4. Se inyectaron 5 μ L de muestra con un voltaje bipolar desde -1.250 V a 1.250 V.
5. Se preparó un estándar con una concentración de 20 ppm de Cúrcuma en metanol, y se procedió calcular el área de integración debajo del pico, con el cual se compararon las áreas de las muestras. El valor reportado fue ajustado a la unidad de porcentaje con los factores de dilución.

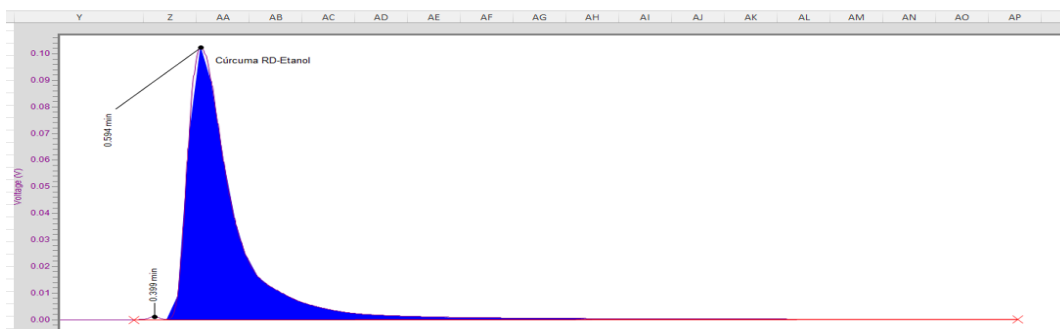
Foto: Equipo de cromatografía líquida de alta resolución UHPLC.



Fuente: Propia del autor

Foto: Imagen de la data análisis del extracto etanólico de curcumina (Cúrcuma dominicana).

Resultados informe data análisis por UHPLC (Ver anexo 4)



Fuente: Propia del autor

3.2.5 Cuantificación de curcumina por UHPLC

Cuadro 16: Resultados de la cuantificación de curcumina de la Cúrcuma dominicana por técnica de UHPLC.

Cúrcuma Rep. Dom.				
Solvente	Masa (g)	Volumen (mL)	Factor dilución	%
Metanol	20	200	20	3.03
Etanol	20	200	20	3.67
Agua	20	200	20	0.11

Fuente Propia del autor

Ver anexo 4: Análisis cuantitativo por HPLC y gráficos de picos de curcumina.

Cuadro 17: Resultados de la cuantificación de curcumina de la Cúrcuma dominicana por técnica de UHPLC

Cúrcuma India				
Solvente	Masa (g)	Volumen (mL)	Factor dilución	%
Metanol	10	100	20	1.89
Etanol	10	100	20	2.93
Agua	10	100	20	0.10

Fuente: Propia del autor

ANÁLISIS DE RESULTADOS

IV ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Plan de Análisis de resultados

Los datos observados y analizados en la presente investigación, son el resultado de la medición del nivel de eficacia del halo de inhibición en mm y la dosis mínima inhibitorias en los diferentes extractos a diferentes concentraciones, en la muestra de 185 cultivos bacterianos, de los cuales 48 cultivos fueron de la cepa 1 (*Pg.*), 50 fueron de la cepa 2 (*T.f.*), 39 de la cepa 3 (*P.m.*) y 48 de la cepa 5 (*A.a.*), debe señalarse que los cultivos sembrados con la cepa 4 nunca crecieron, por esta razón el tamaño de la muestra analizado es de 0 cultivos. Estos datos nos proporcionan la información necesaria para cuantificar los objetivos establecidos en esta investigación.

Los datos recopilados fueron registrados en una hoja de cálculo diseñada en el programa Microsoft Excel para almacenar la información asociada a todas las variables en estudio.

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas Office Excel 2016 para Windows® y el software estadístico SPSS IBM ® en español en versión número 24.0 para Windows 10 ®. (Ver anexo 2).

En la presente investigación se realizaron tablas unidimensionales y bidimensionales de frecuencia, para conocer el comportamiento individual y conjunto de las variables de interés, además se presentan gráficamente dichos valores para conocer de forma sencilla el comportamiento de las variables de interés.

Seguidamente se realizó el Análisis de la Varianza (ANOVA) para determinar si distintos promedios de interés son iguales o diferentes, y poder así cuantificar los objetivos de la investigación.

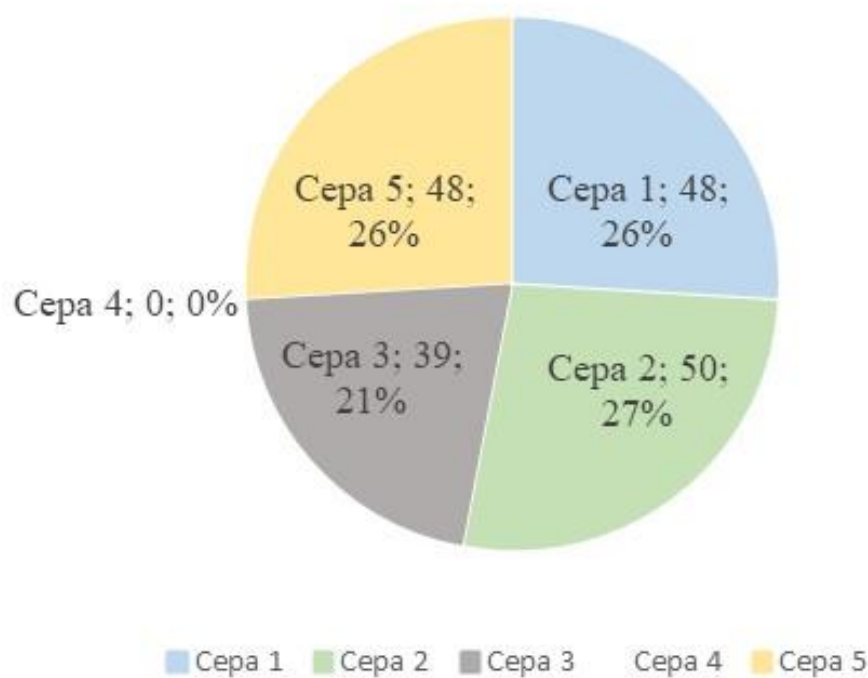
A continuación, se muestra el análisis de los resultados más relevantes de la investigación.

Se inicia este capítulo mostrando el tamaño de la muestra de los cultivos bacterianos analizados para cada cepa.

Tabla 1. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada.

Tamaño de muestra	Total	%
Cepa 1	48	26%
Cepa 2	50	27%
Cepa 3	39	21%
Cepa 4	0	0%
Cepa 5	48	26%
Total	185	100%

Fuente: Propias del autor

Gráfico 1. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada.

En la tabla 1 se observa que el tamaño de la muestra analizada fue de 185 cultivos bacterianos de los cuales 50 fueron de la cepa 2 (27%), seguido de 48 cultivos de la cepa 1 y cepa 5 (26%) y el menor tamaño fue de 39 cultivos de la cepa 3 (21%).

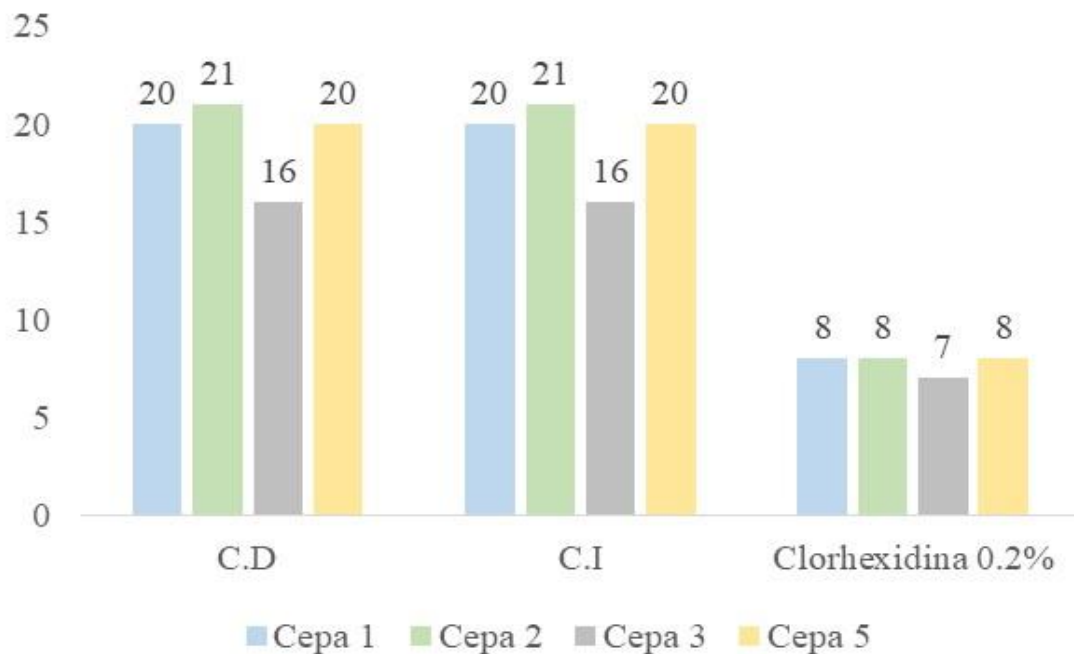
Debe señalarse que de la cepa 4 no crecieron las bacterias por lo cual su tamaño de muestra fue de 0 (0%).

Seguidamente se presenta el tamaño de la muestra distribuido por tipo de Cúrcuma usada y Clorhexidina 0.2%.

Tabla 2. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo al tratamiento.

Tamaño de muestra	Tratamiento						Total
	C.D	%	C.I	%	Clorhexidina 0.2%	%	
Cepa 1	20	10,8%	20	10,8%	8	4,3%	48
Cepa 2	21	11,4%	21	11,4%	8	4,3%	50
Cepa 3	16	8,6%	16	8,6%	7	3,9%	39
Cepa 5	20	10,8%	20	10,8%	8	4,3%	48
Total	77	41,6%	77	41,6%	31	16,8%	185

Gráfico 2. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo con el tratamiento.



En la tabla 2 se observa que el número de cultivos bacterianos a los cuales se les aplicó Cúrcuma de la india y Cúrcuma dominicana fue de 77 (41,6%) en ambos casos, mientras que 31 cultivos fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,8%).

Cuando analizamos cada cepa por separado, se observa que en la cepa 1, 20 cultivos fueron tratados con Cúrcuma dominicana (10,8%) y otros 20 con cúrcuma de la india (10,8%), mientras que los restantes 8 fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (4,3%). Para la cepa 2, cepa 3 y cepa 5 se observa la misma distribución del tamaño de la muestra.

En la cepa 2, 21 cultivos fueron tratados con Cúrcuma dominicana (11,4%) y otros 21 con Cúrcuma de la india (11,4%), mientras que los restantes 8 fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (4,3%).

En la cepa 3, 16 cultivos fueron tratados con Cúrcuma dominicana (8,6%) y otros 16 con Cúrcuma de la india (8,6%), mientras que los restantes 7 fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (3,9%).

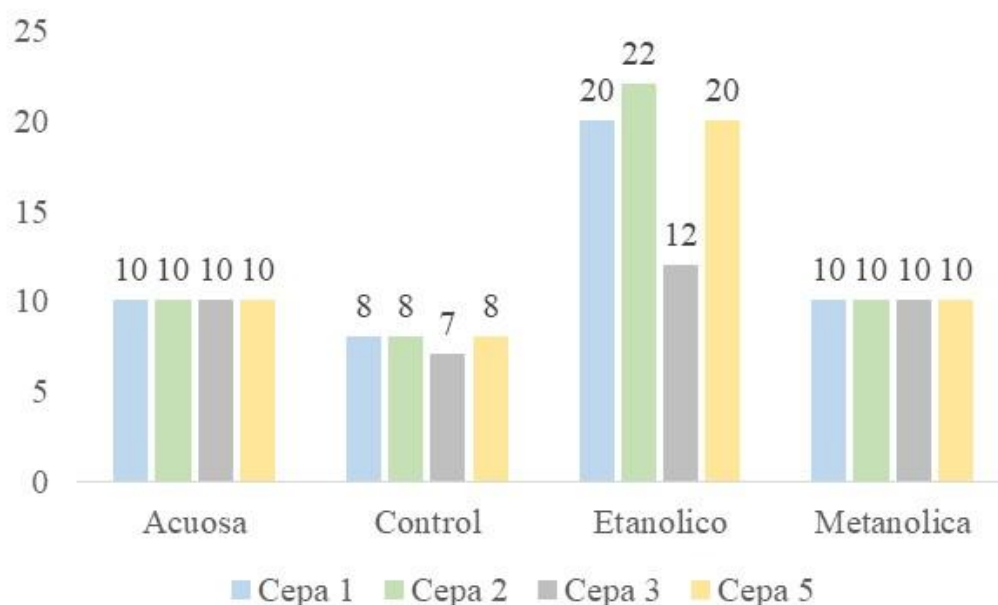
En la cepa 5, 20 cultivos fueron tratados con Cúrcuma dominicana (10,8%) y otros 20 con Cúrcuma de la india (10,8%), mientras que los restantes 8 fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (4,3%).

Seguidamente se presenta el tamaño de la muestra distribuido, de acuerdo con el tipo de extracciones.

Tabla 3. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo al tipo de extracción.

Tamaño de muestra	Tipos de extracciones								Total
	Acuosa	%	Control	%	Etanólico	%	Metanólica	%	
Cepa 1	10	5,4%	8	4,3%	20	10,8%	10	5,4%	48
Cepa 2	10	5,4%	8	4,3%	22	11,9%	10	5,4%	50
Cepa 3	10	5,4%	7	3,7%	12	6,5%	10	5,4%	39
Cepa 5	10	5,4%	8	4,3%	20	10,8%	10	5,4%	48
Total	40	21,6%	31	16,8%	74	40,0%	40	21,6%	185

Gráfico 3. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo con el tipo de extracción.



En la tabla 3 se observa que el mayor número de cultivos bacterianos recibió extracciones etanólico con 74 (40,0%), seguido de 40 cultivos que recibieron extracciones metanólicas y acuosa (21,6%), mientras que 31 cultivos recibieron o fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,8%).

En el caso de los 74 cultivos tratados con extracción etanólico: 22 tenían la cepa 2 (11,9%), 20 tenían la cepa 1 y 5 (10,8%) y solo 12 cultivos tenían la cepa 3 (6,5%).

Por su parte los 40 cultivos tratados con extracciones acuosa y metanólica: 10 cultivos tenían cepa 1, 2, 3 y 5 (5,4%).

En el caso de los 31 cultivos del grupo control, la muestra también estuvo distribuida equitativamente en cada una de las 4 cepas analizadas.

Seguidamente se presenta el tamaño de la muestra de cada cepa analizada, de acuerdo al tipo de extracciones y tratamiento.

Tabla 4. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

Cepa 1									
Tratamiento	Tipos de extracciones								Total
	Acuosa	%	Control	%	Etanólico	%	Metanólica	%	
C.D	5	10,4%	0	0,0%	10	20,8%	5	10,4%	20
C.I	5	10,4%	0	0,0%	10	20,8%	5	10,4%	20
Clorhexidina 0.2%	0	0,0%	8	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	8
Total	10	20,8%	8	16,7%	20	41,7%	10	20,8%	48

Cepa 2									
Tratamiento	Tipos de extracción								Total
	Acuosa	%	Control	%	Etanólico	%	Metanólica	%	
C.D	5	10,0%	0	0,0%	11	22,0%	5	10,0%	21
C.I	5	10,0%	0	0,0%	11	22,0%	5	10,0%	21
Clorhexidina 0.2%	0	0,0%	8	16,0%	0	0,0%	0	0,0%	8
Total	10	20,0%	8	16,0%	22	44,0%	10	20,0%	50

Cepa 3									
Tratamiento	Tipos de extracción								Total
	Acuosa	%	Control	%	Etanólico	%	Metanólica	%	
C.D	5	12,8%	0	0,0%	6	15,4%	5	12,8%	16
C.I	5	12,8%	0	0,0%	6	15,4%	5	12,8%	16
Clorhexidina 0.2%	0	0,0%	7	17,9%	0	0,0%	0	0,0%	7
Total	10	25,6%	7	17,9%	12	30,8%	10	25,6%	39

Cepa 5									
Tratamiento	Tipos de extracción								Total
	Acuosa	%	Control	%	Etanólico	%	Metanólica	%	
C.D	5	10,4%	0	0,0%	10	20,8%	5	10,4%	20
C.I	5	10,4%	0	0,0%	10	20,8%	5	10,4%	20
Clorhexidina 0.2%	0	0,0%	8	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	8
Total	10	20,8%	8	16,7%	20	41,7%	10	20,8%	48

En la tabla 4 se observa que de los 48 cultivos bacterianos analizados de la cepa 1, 10 recibieron extracción etanólico con Cúrcuma dominicana y 10 con Cúrcuma de la india (20,8%), seguido de 5 cultivos que recibieron extracción metanólica con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,4%), 5 cultivos que recibieron extracción acuosa con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,4%), mientras que los 8 cultivos del grupo control fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,7%).

Asimismo, se observa que de los 50 cultivos bacterianos analizados de la cepa 2, 11 recibieron extracción etanólico con Cúrcuma dominicana y 11 con Cúrcuma de la india (22,0%), seguido de 8 cultivos del grupo control fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,0%), 5 cultivos que recibieron extracción metanólica con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,0%), 5 cultivos que recibieron extracción acuosa con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,0%).

Además, los 39 cultivos bacterianos analizados de la cepa 3, 7 cultivos del grupo control fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (17,9%), seguido de 6 que recibieron extracción etanólico con Cúrcuma dominicana y 6 con Cúrcuma de la india (15,4%), 5 cultivos que recibieron extracción metanólica con cúrcumas dominicana y de la india ambas (12,8%) y 5 cultivos que recibieron extracción acuosa con cúrcumas dominicana y de la india ambas (12,8%).

Por último, se observa que de los 48 cultivos bacterianos analizados de la cepa 5, 10 recibieron extracción etanólico con Cúrcuma dominicana y 10 con Cúrcuma de la india (20,8%), seguido de 8 cultivos del grupo control fueron tratados con Clorhexidina 0.2% (16,7%), 5 cultivos que recibieron extracción metanólica con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,4%) y 5 cultivos que recibieron extracción acuosa con cúrcumas dominicana y de la india ambas (10,4%).

Gráfico 4. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 1, de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

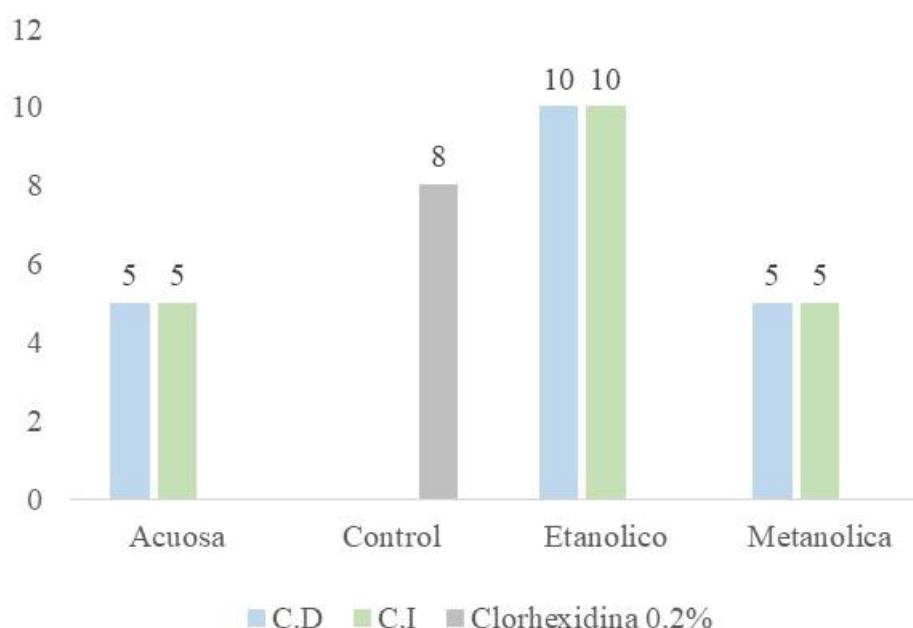


Gráfico 5. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 2, de acuerdo al tipo de extracción y Cúrcuma.

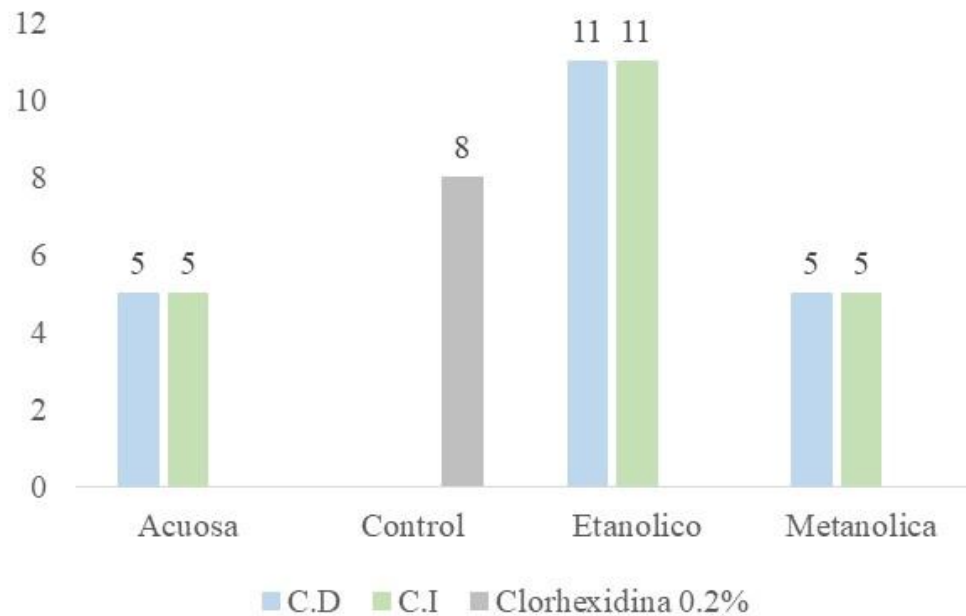


Gráfico 6. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 3, de acuerdo al tipo de extracción y Cúrcuma.

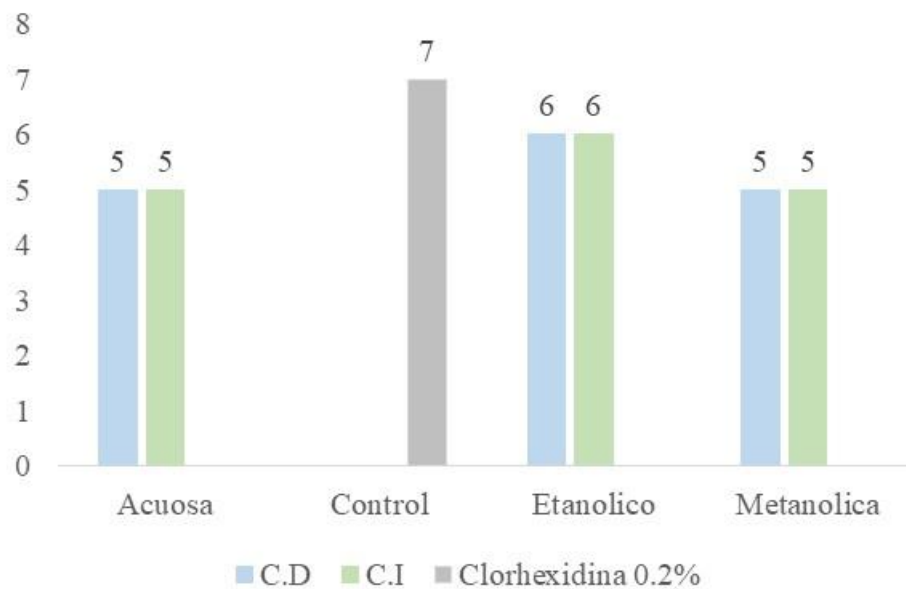
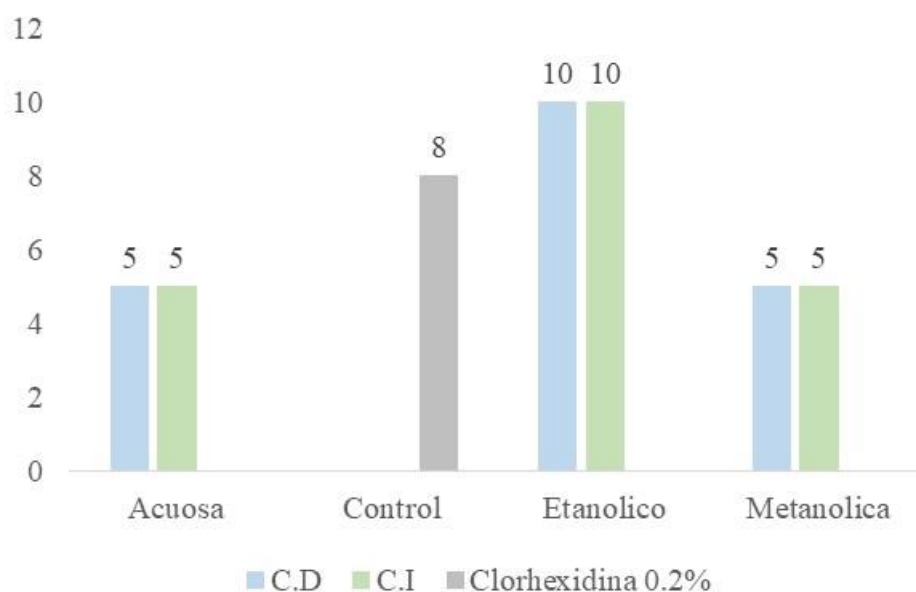


Gráfico 7. Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 5, de acuerdo al tipo de extracción y Cúrcuma.



Seguidamente se presenta el nivel de eficacia obtenido de cada tipo de extracciones, tratamiento y concentración, para cada cepa analizada.

Tabla 5. Nivel de eficacia del tipo de extracción, tratamiento y concentración, para cada cepa analizada.

Cepa 1								
Tratamiento	Tipos de extracciones							
	Acuosa		Control		Etanólico		Metanólica	
	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml
C.D	0	0	0	0	0	0	0	0
C.I	0	0	0	0	0	0	0	0
Clorhexidina 0.2%	0	0	9,4	9,8	0	0	0	0

Cepa 2								
Tratamiento	Tipos de extracciones							
	Acuosa		Control		Etanólico		Metanólica	
	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml
C.D	0	0	0	0	0	0	0	0
C.I	0	0	0	0	0	0	0	0
Clorhexidina 0.2%	0	0	11,9	12,0	0	0	0	0

Cepa 3								
Tratamiento	Tipos de extracciones							
	Acuosa		Control		Etanólico		Metanólica	
	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml
C.D	6	0	0	0	8	6	8	6
C.I	6	0	0	0	8	6	8	6
Clorhexidina 0.2%	0	0	14,3	14,1	0	0	0	0

Cepa 5								
Tratamiento	Tipos de extracciones							
	Acuosa		Control		Etanólico		Metanólica	
	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	50 mg/ml
C.D	0	0	0	0	0	0	0	0
C.I	0	0	0	0	0	0	0	0
Clorhexidina 0.2%	0	0	11,6	11,9	0	0	0	0

En la tabla 5 se observa que de los 48 cultivos bacterianos analizados de la cepa 1, solo se obtuvo un nivel de eficacia promedio de 9,4 mm al medir los 8 cultivos tratados con Clorhexidina 0.2%, con la concentración de 100 mg/ml y un promedio de 9,8 mm con la concentración de 50 mg/ml. Además, se aprecia que la cúrcuma dominicana y de la india no tuvieron nivel de eficacia para tratar la cepa 1 en ninguna de las concentraciones analizadas.

Seguidamente se observa que de los 50 cultivos bacterianos analizados de la cepa 2, solo se obtuvo un nivel de eficacia promedio de 11,9 mm al medir los 8 cultivos tratados con Clorhexidina 0.2%, con la concentración de 100 mg/ml y un promedio de 12,0 mm con la concentración de 50 mg/ml. Se aprecia que la cúrcuma dominicana y de la india no tuvieron nivel de eficacia para tratar la cepa 2.

Posteriormente se observa que de los 39 cultivos bacterianos analizados de la cepa 3, se obtuvo un nivel de eficacia promedio de 14,3 mm al medir los 7 cultivos tratados con Clorhexidina 0.2%, con la concentración de 100 mg/ml y un promedio de 14,1 mm con la concentración de 50 mg/ml. Se aprecia que la Cúrcuma dominicana y de india tuvieron nivel de eficacia para tratar la cepa 3, con las 3 extracciones acuosa, etanólico y metanólico en las concentraciones de 100 mg/ml y 50 mg/ml, sin embargo dichos niveles de eficacia es de 6 mm para el caso acuosa con una concentración de 100 mg/ml y 0 mm con la concentración de 50 mg/ml, un nivel de eficacia de 8 mm para el etanólico y el metanólico con una concentración de 100 mg/ml y un nivel de eficacia de 6 con una concentración mínima de 50 mg/ml, estos valores son significativamente menor (138,3% y 78,7% más bajo) que el obtenido con la Clorhexidina 0.2%. Esta afirmación se validó con la realización un Análisis de la Varianza (ANOVA) para comparar estadísticamente los niveles de eficacia promedio de la Clorhexidina 0.2%, la Cúrcuma dominicana y la Cúrcuma de la india.

Seguidamente se observa que de los 48 cultivos bacterianos analizados de la cepa 5, solo se obtuvo un nivel de eficacia promedio de 11,6 mm al medir los 8 cultivos tratados con Clorhexidina 0.2%, con la concentración de 100 mg/ml y un promedio de 11,9 mm con la concentración de 50 mg/ml. Se aprecia que la Cúrcuma dominicana y de la india no tuvieron nivel de eficacia para tratar la cepa 5.

Seguidamente se realizó el ANOVA para comparar si la Clorhexidina 0.2% tiene el mismo nivel de eficacia promedio al tratar las distintas cepas investigadas.

Tabla 6. Análisis de varianza de un factor del nivel de eficiencia de la Clorhexidina 0.2% para tratar las Cepa 1, Cepa2, Cepa 3 y Cepa 5.

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Cepa 1	8	75	9,4	22,8
Cepa 2	8	95	11,9	9,3
Cepa 3	7	100	14,3	4,2
Cepa 5	8	93	11,6	9,4

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	90,3	3	30,1	2,6	0,07	3,0
Dentro de los grupos	316,1	27	11,7			
Total	406,4	30				

En la tabla 6 se observan los resultados de la comparación del nivel de eficacia promedio de la Clorhexidina 0.2% a para tratar las Cepa 1, Cepa 2, Cepa 3 y Cepa 5, donde se aprecia que con un nivel de significación de 5% no se rechaza la hipótesis nula de que los niveles de eficacia promedio de Clorhexidina 0.2% para tratar las Cepa 1, Cepa2, Cepa 3 y Cepa 5 tienen el mismo nivel de eficacia ya que el $p\text{ valor} = 0,07 > 0,05 = \alpha$ es decir, con un nivel de significación del 5% no se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio en los niveles de eficacia de los grupos analizados.

Para finalizar el análisis de resultados en la presente investigación se realizó el ANOVA para comparar el nivel de eficacia promedio de la Clorhexidina 0.2% y la cúrcuma dominicana y de la india para tratar la cepa 3, que fue la única donde las cúrcumas analizadas tuvieron nivel de eficacia.

Tabla 7. Análisis de varianza de un factor del nivel de eficiencia de la Clorhexidina 0.2%, Cúrcuma dominicana e India concentración para tratar la Cepa 3.

Análisis de varianza de un factor					
RESUMEN					
Grupos	Cuenta	Promedio	Varianza	Mínimo	Máximo
CD	16	7,4	0,9	6	8
CI	16	7,4	0,9	6	8
Clorhexidina 0.2%	7	14,3	4,2	10	16
Total	39	8,6	8,6	6	16

ANÁLISIS DE VARIANZA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	274,302	2	137,2	93,29	0,0
Dentro de los grupos	52,929	36	1,4		
Total	327,231	38			

Múltiples comparaciones					
	(I) Tipo	(J) Tipo	Diferencia de promedios	Std. Error	Sig.
Tukey HSD	CD	CI	0	0,4	1,0
		Control	-6,9	0,5	0,0
	CI	CD	0	0,4	1,0
		Control	-6,9	0,5	0,0
	Control	CD	6,9	0,5	0,0
		CI	6,9	0,5	0,0

En la tabla 7 se observan los resultados de la comparación del nivel de eficacia promedio de la Clorhexidina 0.2% y la Cúrcuma dominicana y de la india para tratar la Cepa 3, donde se aprecia que con un nivel de significación de 5% se rechaza la hipótesis nula de que los niveles de eficacia promedio de Clorhexidina 0.2%, Cúrcuma dominicana y Cúrcuma de la India a concentración de

100mg/ml para tratar la Cepa 3 tienen el mismo nivel de eficacia ya que el valor de $p\text{ valor} = 0,00 < 0,05 = \alpha$, es decir, con un nivel de significación del 5% se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio en los niveles de eficacia de los grupos analizados.

En función de que los promedios analizados son diferentes, la prueba de Tukey nos permite conocer cuales promedios difieren entre sí y cuales son iguales, obteniéndose que el nivel de eficacia promedio de la Cúrcuma dominicana y el de la curcumina de la india son iguales ya que $p\text{ valor} = 1,00 > 0,05 = \alpha$, sin embargo al comparar la curcuma dominicana con la Clorhexidina 0.2% se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio ya que el valor de $p\text{ valor} = 0,00 < 0,05 = \alpha$, y la curcuma de la india también tiene distinto promedio a la Clorhexidina 0.2% ya que el $p\text{ valor} = 0,00 < 0,05 = \alpha$. (Ver anexo 3)

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se pudo conocer el comportamiento de las distintas variables en estudio y se pudieron responder los objetivos planteados.

Al realizar el ANOVA para comparar el nivel de eficacia promedio de la Clorhexidina 0.2% y la cúrcuma dominicana y de la india para tratar la cepa #3, que fue la única donde las Cúrcumas analizadas tuvieron nivel de eficacia, nos indica que con un nivel de significación de 5% se rechaza la hipótesis nula de que los niveles de eficacia promedio de Clorhexidina 0.2%, Cúrcuma dominicana y Cúrcuma de la India a concentración 100mg/ml para tratar la Cepa 3 tienen el mismo nivel de eficacia ya que el $p\text{ valor} = 0,00 < 0,05 = \alpha$, es decir, con un nivel de significación del 5% se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio en los niveles de eficacia de los grupos analizados.

Sin embargo en el ANOVA que se realizó para comparar si la Clorhexidina 0.2% tiene el mismo nivel de eficacia promedio al tratar la cepa #1 *P. gingivalis*, cepa #2 *T. forsythia*, cepa #3 *P. micros* y cepa #5 *A. acrinomycetemcomitans* se obtuvo que con un nivel de significación de 5% no se rechaza la hipótesis nula de que los niveles de eficacia promedio de Clorhexidina 0.2% para tratar las Cepa 1, Cepa2, Cepa 3 y Cepa 5 tienen el mismo nivel de eficacia ya que el $p\text{ valor} = 0,07 > 0,05 = \alpha$ es decir, con un nivel de significación del 5% no se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio en los niveles de eficacia de los grupos analizados.

En función de que los promedios analizados son diferentes, la prueba de Tukey nos permite conocer que el nivel de eficacia promedio de la Cúrcuma dominicana y el de la Cúrcuma de la India son iguales ya que $p\text{ valor} = 1,00 > 0,05 = \alpha$ ya que la eficacia de ambas fue igual en los tres extractos (etanólico, metanólico y acuoso) con una eficacia a dosis mínima de 50 mg/ml. Sin embargo, al comparar la Cúrcuma dominicana con la Clorhexidina 0.2% o la Cúrcuma de la India con la Clorhexidina 0.2% se rechaza la hipótesis de igualdad de promedio ya que $p\text{ valor} = 0,00 < 0,05 = \alpha$, en ambas comparaciones. Esto muestra que la eficacia de la Clorhexidina al 0.2%, no es igual al de la Cúrcuma, se encontró que es superior en ambos tipos de Cúrcumas y eficaz frente a todas las cepas analizadas.

5.1 Eficacia de la *Cúrcuma Longa* (Zingiberaceae) a diferentes concentraciones vs Clorhexidina al 0.2% contra bacterias periodontales in vitro.

En cuanto a la eficacia antibacteriana de la *Cúrcuma* a diferentes concentraciones vs. La Clorhexidina al 0.2%, se han reportado en la literatura numerosos artículos relacionados a bacterias de interés clínico. Fakheran et al. (2021) así como Chaubal, et al. (2024) reportan que no todos los artículos publicados en la literatura cumplen los criterios de inclusión para ser incluidos en una revisión sistemática de eficacia antibacterial de la *Cúrcuma L.*

Una de las situaciones encontradas en la evaluación de artículos que comparan la eficacia de la *Cúrcuma* en estudios clínicos, así como con bacterias ATTC in vitro, es la variabilidad de los resultados de la concentración mínima de eficacia. Estos datos pueden deberse a lo publicado por Jayaprakasha et al. (2002) y Hayakawa et al. (2011), donde establecen que el porcentaje de curcumina, compuesto activo de la *Cúrcuma*, a quien se le atribuyen los efectos antibacterianos, podría no ser estables dependiendo del método de cultivo, procedencia geográfica, variedad, métodos de extracción, pH del suelo entre otros factores ya que el porcentaje de curcumina puede variar de 1.06 % a 5.65% en las diferentes muestras. Estos factores son de suma importancia ya que pueden predisponer la concentración mínima de eficacia de la *Cúrcuma* como agente antibacteriano. De acuerdo con Hayakawa et al. (2011), se evidencia una mayor concentración de curcumina en el producto puro no en cultivos híbridos, dato importante para la toma de decisiones al momento de seleccionar procedencia de las muestras.

En las últimas décadas se han publicado estudios por Izui et al (2016) donde reporta que el uso de curcumina inhibe el crecimiento de la *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* dependiendo de la dosis. Se evidenció una inhibición del crecimiento bacteriano a dosis muy baja, sin embargo, no hubo eficacia frente a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a 100 µg/mL. Sin embargo, de las 4 cepas evaluadas en los resultados de este estudio, sólo se encontró eficacia con la *Peptostreptococcus micros* ATTC 33270 a dosis mínima de 50 mg/ml con un halo promedio de 7mm y no se encontró eficacia con la *Porphyromonas gingivalis* ATTC 33277, *Tanerella forsythia* ATTC 43037 y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATTC 33384 con dosis mínima de 100 mg/ml.

Cabe destacar que la Clorhexidina al 0.2% fue eficaz en todas las cepas de estudio en un promedio de halo de eficacia de 11.8mm con resultados similares a los publicados en la literatura por Collins, et al. (2018) de un promedio de 11.79-13 mm contra patógenos periodontales (Collins, et al. 2018).

Estos resultados son respaldados por (Báscones et al., 2002), acerca de la eficacia antibacteriana de la Clorhexidina como coadyuvante de la terapia periodontal, así como por Ahmad (2020) por los beneficios del gel de clorhexidina al 0.2% como coadyuvante de la terapia básica de raspados y alisados en pacientes con periodontitis crónica, así como sus beneficios en gel con aplicación subgingival para tratamientos no quirúrgicos (Zhao et al, 2019). La comunidad científica continúa buscando opciones terapéuticas a base de productos naturales. Sin embargo, a la fecha, se reconoce el potencial terapéutico del Digluconato de Clorhexidina como el coadyuvante Gold Standard de la terapia periodontal (Thangavelu et al., 2020), (Graciano et.al., 2020).

5.2 Eficacia de la Cúrcuma a diferentes concentraciones

Con relación a los niveles de eficacia similares de la Cúrcuma y la Clorhexidina a diferentes concentraciones, los resultados de esta investigación evidencian que las soluciones de Cúrcuma a diferentes concentraciones no presentaron eficacia a dosis mínima de 100 mg/ml contra la *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *A. actinomycetemcomitans* y no tienen una mayor eficacia que la Clorhexidina al 0.2% contra patógenos periodontales seleccionados en este estudio a diferencia de algunas resultados publicaciones en la literatura científica (Zhang et al. 2022), (Nagasri et al. 2015).

A pesar de estos resultados, Jalaluddin et al. (2019), reportaron eficacia antibacteriana similares entre extractos de Cúrcuma *Longa* al 1% y de Clorhexidina al 0.2% contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por método de difusión de discos. Así mismo Sha & Garib, (2019) reportan efecto antibacteriano de la curcumina en gel contra *Porphyromonas gingivalis* aislada en tejido conectivo a dosis mínima en tejido subcutáneo en ratas. 12 µg/mL.

De acuerdo con Kumbar et al. (2021), reportaron el efecto de la curcumina en la reducción de la formación del biofilm y por medio de los estudios de expresión de factores de virulencia genética de la *Porphyromonas gingivalis*, demostraron que la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima bactericida para ambas cepas ATTC y cepas clínicas de la *P.gingivalis* es de 62.5 y 125 µg ml⁻¹ respectivamente. Se concluyó que la curcumina previene la adhesión de bacterias y la formación de biofilm a dosis dependiente.

Se evidenció un efecto de atenuación de la virulencia de la *P. gingivalis*, reduciendo la expresión de la codificación genética de factores de virulencia incluyendo adhesión (*fimA*, *99aga*, y *hagB*) y proteinasas (*rgpA*, *rgpB*, and *kgp*), (Kumbar et al. 2021). Los resultados indican que los efectos minimizan la formación del biofilm, y tiene efectos antimicrobianos contra la *P. gingivalis*

(Kumbar et al. 2021). Esto representa una analogía con los estudios realizados por (Al-Hassan & Sh Mahmood, 2024) (Izui, et al. 2016), (Bomdyal, 2017), (Mubarak et al., 2021), que también han reportado efectos inhibitorios de *Tanerella forsythia* y *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* con la Cúrcuma mejorando los parámetros clínicos inflamatorios. En otro estudio, Bondyal (2017) confirmó la eficacia de la Cúrcuma frente a la *P. gingivalis* y *P. intermedia* con eficacia a una concentración de 100 µg/ml en caldo de cultivos, lo cual equivale a 0.1 mg/ml. Sin embargo, en este estudio no se detectó eficacia en cultivos en agar a esa concentración ni en esa cepa. Por otro lado, el estudio Fakheran et al. (2021, reporta el efecto de inhibición de la curcumina en el crecimiento no solo de la *P. gingivalis*, sino que también en la *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* dependiendo de la dosis.

5.3 Dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma contra patógenos periodontales

En relación con la dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma contra los patógenos periodontales seleccionados en este estudio, se presentan los resultados más importantes con la eficacia de la Cúrcuma contra la *Peptostreptococcus micros* ATTC 33270 a dosis mínima de 50 mg/ml en extracción etanólica y metanólica y a 100 mg/ml en extracción acuosa con un promedio de halo de inhibición de 7mm. Estos datos son similares a los reportados por Torres Cabello et al (2019) en cuanto a la eficacia de 7mm de halo de inhibición de extracto de Cúrcuma con la *P. gingivalis*. A la fecha, no hay estudios reportados en la literatura que evalúen la eficacia de la Cúrcuma con la *Peptostreptococcus micros* por lo que estos resultados son inéditos.

De acuerdo con Hajishengallis & Lamont (2012) y su Modelo Polimicrobiano de Sinergia y Disbiosis de la etiología de la enfermedad periodontal, la *Peptostreptococcus micros* pertenecía al complejo naranja de Socranky et al. (1998) y ha sido históricamente poco estudiada dentro el grupo de las bacterias anaerobias estrictas presentes en la cavidad bucal (Higashi, et al 2023).

Esta variabilidad de resultados citados anteriormente hace difícil estandarizar la dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma para ser utilizada como coadyuvante en la terapia periodontal y más aún cuando los autores establecen resultados dosis dependiente. Esta es una razón por la cual la comunidad científica recomienda más estudios estandarizados. Adicional, los tipos de extracción es un factor que influye en la concentración de curcumina (Hayakawa et al. 2011) y en la mayoría de los estudios no se especifican los métodos de extracción ni las variedades de la Cúrcuma.

En cuanto a la dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma contra patógenos periodontales, Izui et al., (2016) demostraron que la inhibición bacteriana fue eficaz a bajas dosis contra la *P. gingivalis* homotipo, *P. gingivalis*, *S. gordonii* heterotipo en biofilm a dosis dependiente. Reportaron que una

concentración de 20 µg/mL de curcumina inhibió la *P. gingivalis* en la formación de biofilm en >80%, sin embargo, la dosis 100 µg/mL de curcumina no fue eficaz contra el *A. actinomycetemcomitans*.

5.4 Eficacia de los diferentes extractos de Cúrcuma y métodos de cuantificación de curcumina por UHPLC

Con relación a la eficacia de los distintos extractos (etanólica, metanólica y acuosa) y a la cuantificación de curcumina de las diferentes soluciones madre de 100mg/ml por técnica de cromatografía líquido de alta resolución (UHPLC), los resultados de esta investigación son respaldados por la evidencia científica ya que las muestras procesadas oscilan entre 1.89 % - 3.67 % de curcumina y se encuentran dentro del margen publicado por Hayakawa et al (2011) y de un 2-8% según Cavalari (2018), siendo una técnica segura y confiable para la cuantificación farmacocinética de la curcumina (Nadaf & Killedar (2020). Cabe destacar que estos porcentajes de curcumina fueron mayores en la extracción etanólica, datos que representan una analogía con los estudios publicados en la literatura por (Niamsa y Sittiwet 2016), (Ungphaiboon et al., 2005) (Lawhavinit et al. 2010) donde reportaron un mayor porcentaje de curcumina con este tipo de extracción etanólica. De acuerdo con Anggoro et al. (2015), la mayor concentración de contenido de curcumina obtenida fue de 2,617% con extracción etanólica, esto confirma que la concentración del solvente y las fases de extracción predisponen el porcentaje de curcumina que se obtiene.

Así mismo los resultados de este estudio evidenciaron que, el porcentaje de curcumina fue mayor en la extracción etanólica de las muestras obtenidas con la Cúrcuma dominicana que con las muestras obtenida de la India, mostrando unos valores respectivamente de 3.67 % y 2.93%. Es importante destacar que las muestras de Cúrcuma dominicana fueron frescas; recolectadas y deshidratadas y las de la India fueron rizomas secos importados (Poudel et al., 2019). A pesar de las dificultades con los tiempos y el procesamiento de las pruebas con el UHPLC, se infiere que el porcentaje de curcumina al momento de la extracción era mayor y que la curcumina en las extracciones etanólicas y metanólicas fueron estables en el tiempo, y que en la extracción acuosa no lo fue tal como se reporta en la literatura por (Kharat et al. 2017); ya que los valores fueron de 0.11% y 0.10 % de Cúrcuma. Aunque no se encontró diferencias significativas en la eficacia antibacteriana entre ambos tipos (Cúrcuma dominicana y de la India), en este estudio se observó una mayor solubilidad y rendimiento de la Cúrcuma dominicana comparado a la de la Cúrcuma de la India, así como un color más rojizo indicador de un pH más ácido (Aggarwal et al. 2003).

CONCLUSIÓN

CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones más importantes de este estudio se mencionan las siguientes:

La *Cúrcuma L.* no se mostró eficacia contra las bacterias *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *A. aggregatibacter* a dosis mínima de 100mg/ml. Sólo mostró eficacia con la *Peptostreptococcus micros* a concentración mínima de 50mg/ml. La Clorhexidina al 0.2% mostró eficacia en todas las cepas.

Las soluciones de Cúrcuma de la India y la Cúrcuma dominicana a diferentes concentraciones no tienen igual de eficacia que la Clorhexidina al 0.2%. En la *Peptostreptococcus micros*, el halo de eficacia de la Cúrcuma en las extracciones etanólicas, metanólicas y acuosas fue de un promedio 7mm y el promedio del halo de eficacia de la Clorhexidina en todas las cepas fue de 11.8 mm.

La dosis mínima de eficacia de la Cúrcuma a diferentes concentraciones para la *Peptostreptococcus micros* fue de 50mg/ml en las extracciones metanólicas y acuosas y en la extracción acuosa fue de 100mg/ml

Los extractos etanólicos y metanólicos de Cúrcuma a diferentes concentraciones mostraron una mayor eficacia que los extractos acuosos.

El porcentaje de curcumina analizado con la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (UHPLC) en ambos tipos de Cúrcuma dominicana y de la India es similar. No hubo diferencia significativa entre la eficacia de la Cúrcuma contra la *P. micros* en los extractos (etanólicos, metanólico y acuosos) entre la Cúrcuma dominicana y la Cúrcuma de la India.

La Cúrcuma cultivada en la Rep. Dom es igual de prometedora para el ámbito farmacéutico que la Cúrcuma importada de la India.

La Cúrcuma dominicana es más soluble en agua que la importada de la India.

RECOMENDACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE LA INVESTIGACIÓN

Recomendaciones y líneas futuras de la investigación

- Realizar más investigaciones con la Cúrcuma Longa como agente antibacteriano y antiinflamatorio y sus beneficios en el tratamiento de la enfermedad periodontal.
- Generar más estudios que permitan estandarizar la dosis mínima inhibitoria de la Cúrcuma contra patógenos periodontales y poder así valorar sus beneficios fitoquímicos como coadyuvante de la terapia periodontal.
- Desarrollar líneas de investigación acerca de la eficacia de la Cúrcuma contra la *Peptostreptococcus micros*, ya que es un patógeno poco estudiado con gran importancia en el microbioma periodontal y como biomarcador de malignidad.
- Generar líneas de investigación para estudiar la posible correlación de la enfermedad periodontal, el cáncer colorrectal y el potencial disbiótico de la *Peptostreptococcus micros*.
- Valorar los resultados positivos de los beneficios de la medicina alternativa y complementaria con el uso de la Cúrcuma en el tratamiento de la enfermedad periodontal.
- Evaluar el potencial de las combinaciones de Cúrcuma y otros antibióticos con la finalidad de minimizar las posibles resistencias bacterianas a moléculas químicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ab Halim, M. R., Muhammad Zabri Tan, M. S., Ismail, S. y Mahmud, R. (2012). Standardization and phytochemical studies of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 606-610.
https://www.researchgate.net/publication/235913153_Standardization_and_phytochemical_studies_of_Curcuma_xanthorrhiza_Roxb
- Abbo, H. S., Yufanyi, D. M., Shah, T., Khaligh, N. G., Chinnam, S., Efferth, T. y Titinchi, S. J. (2023). Curcuminoid Nanovesicles as Advanced Therapeutics. *ChemBioEng Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/cben.202200047>
- Abe, Y., Hashimoto, S. y Horie, T. (1999). Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological research*, 39(1), 41–47. <https://doi.org/10.1006/phrs.1998.0404>
- Adiwidjaja, J., Mclachlan, A. J. y Boddy A. V. (2017). Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(9), 953–972. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1360279>
- Aggarwal B., Yuan W., Li S. y Gupta S. (2013). Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Molecular nutrition & food research* 57(9), 1529–1542. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200838>
- Aggarwal, B. B. y Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 40–59. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.06.010>
- Aggarwal, B. B. y Sung B. (2008). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacological Sciences*, 30(2), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>
- Aggarwal, B. B., Kumar, A. y Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*, 23(1A), 363–398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680238/>
- Ahmad, B.Z. (2020). The Efficacy of Chlorhexidine Gel as an Adjunctive Treatment for Patient with Chronic Periodontitis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*.

- Al-Hassan, S. y Mahmood, M. (2023). The Effects of Curcumin Gel Against *Tannerella Forsythia* (Clinical and Microbiological study). *Mustansiria Dental Journal*, 19(1), 55-63.
<https://doi.org/10.32828/mdj.v19i1.992>
- Alleyn C., O'Neal R., Strong S., Scheidt M., Van Dyke T. y McPherson. The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 62(7), 434-438. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.7.434>
- Alshihayb, T. S., Kaye, E. A., Zhao, Y., Leone, C. W. y Heaton, B. (2021). A quantitative bias analysis to assess the impact of unmeasured confounding on associations between diabetes and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 48(1), 51–60.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13386>
- Amal, A.B. (2010). Prevalence of crude drugs used in Arab folk medicine in Makkah Al-Mukarramah Area. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(9), 256-262.
<https://academicjournals.org/journal/IJMMS/article-full-text-pdf/11A4F88349>
- Amaral, P.d.A., Costa, F.V., Antunes, A.R., Kautz, J., Citadini-Zanette, V., Lohézic-Le Dévéhat, F. Barlow, J., & DalBó, S. (2017). The genus *Calea* L.: A review of isolated compounds and biological activities. *Journal of Medicinal Plants Research*, 11(33), 518–537.
<https://doi.org/10.5897/JMPR2017.6412>
- American Medical Association (1993). *Topical drugs used in ear, skin and mucous membrane infection*. AMA Drugs Evaluations Annual. American Medical Association, Chicago. 1545-1592.
- Anampa Aldave, C. C. y Nuñez Quispe, J. M. (2023). Revisión de las plantas medicinales con efecto antibacteriano en enfermedades periodontales en América. *Revista Peruana De Medicina Integrativa*, 8(2), 114–122. <https://doi.org/10.26722/rpmi.2023.v8n2.718>
- Anand P., Kunnumakkara A., Newman R. y Aggarwal B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics* 4(6), 807–818.
<https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Anand P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, A. B. y Aggarwal B. B. (2008). Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Letters*, 267(1), 133–164.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.025>

- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A. y Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
<https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Anand, P., Thomas, S. G., Kunnumakkara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Sung, B., Tharakan, S. T., Misra, K., Priyadarsini, I. K., Rajasekharan, K. N. y Aggarwal, B. B. (2008). Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemical pharmacology*, 76(11), 1590–1611.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.008>
- Angiosperm Phylogeny Group (LAPG) III: a linear sequence of the families in APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161(2), 128–131. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2009.01000.x>
- Antonio-Bautista, A., Vázquez-Badillo, M.E., Reyes-Valdés, M.H., Flores-López, C., Cruz-Gutiérrez, E., & González-Uribe, D.U. (2020). Equilibrio higroscópico en semillas forestales de zonas áridas y su efecto en la calidad fisiológica.
- Ansillero R., Gelinski J., Samistraro Q., Baratto C., Almeida C. y Locatelli C. (2021). Pathogenic Microbial Profile and Antibiotic Resistance Associated with Periodontitis. *Indian journal of microbiology* 61(1), 55–65. <https://doi.org/10.1007/s12088-020-00914-2>
- Arctander, S. (1960). *Perfume and Flavor Materials of Natural Origin*. University of Michigan. Elizabeth.
- Armas Portela, L., Echarry Cano, O. y Valdés Domech, H. (2018). Cúrcuma. Usos terapéuticos en la enfermedad periodontal inflamatoria. *Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García"*, 6(1), 78-88. <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/243>
- Armitage G. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology* 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Asai, A. y Miyazawa, T. (2000). Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life sciences*, 67(23), 2785-2793.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00868-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00868-7)
- Asquino N, García M., Mayol M., Andrade E. y Bueno L. (2016). Aceites Esenciales: Una opción quimioterapéutica en Periodoncia. *Odontoestomatología* 18(28), 4-10.
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200002&lng=es&tlng=es.

- Ataei, M., Gumpricht, E., Kesharwani, P., Jamialahmadi, T. y Sahebkar, A. (2023). Recent advances in curcumin-based nanoformulations in diabetes. *Journal of drug targeting*, 31(7), 671–684. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2023.2229961>
- ATTC (2017). *ATTC The Essentials of Life Science Research*. <https://www.atcc.org/>
- Azuine M. y Bhide S. (1994). Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. *Journal of ethnopharmacology*, 44(3), 211–217. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)01188-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)01188-5)
- Barba-Ostria, C., Carrera-Pacheco, S. E., Gonzalez-Pastor, R., Heredia-Moya, J., Mayorga-Ramos, A., Rodríguez-Pólit, C., Zúñiga-Miranda, J., Arias-Almeida, B., & Guamán, L. P. (2022). Evaluation of biological activity of natural compounds: Current trends and methods. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 27(14), 4490. <https://doi.org/10.3390/molecules27144490>
- Bascones A. y González M. (2003). Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral* 15(3), 121-138. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852003000300003&lng=es&tlng=es.
- Bascones A. y Morante S. (2006). Antisépticos orales: Revisión de la literatura y perspectiva actual. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral* 18(1), 21-29. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852006000100004&lng=es&tlng=es.
- Bascones Martínez A., Mudarra Morantes S. y Perea Pérez E. (2002). Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 14(3), 101-114. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852002000300002&lng=es&tlng=es
- Batista, A. L. y Catão, M. H. (2019). O uso da Curcumina (Curcuma Longa) no tratamento periodontal. *Revista da Faculdade de Odontologia de Lins*. <https://doi.org/10.15600/2238-1236%2Ffol.v29n1p21-30>
- Beevers, C. S. y Huang, S. (2011). Pharmacological and clinical properties of curcumin. *Botanics: Targets and Therapy*, 1, 5–18. <https://doi.org/10.2147/BTAT.S17244>

- Beevers, C. S., Zhou, H. y Huang, S. (2013). Hitting the golden TORget: curcumin's effects on mTOR signaling. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 13(7), 988–994.
<https://doi.org/10.2174/1871520611313070004>
- Begum, A. N., Jones, M. R., Lim, G. P., Morihara, T., Kim, P., Heath, D. D., Rock, C. L., Pruitt, M. A., Yang, F., Hudspeth, B., Hu, S., Faull, K. F., Teter, B., Cole, G. M. y Frautschy, S. A. (2008). Curcumin Structure-Function, Bioavailability, and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 326(1), 196–208. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.137455>
- Benabdelkader, T., Zitouni, A., Guitton, Y., Jullien, F., Maitre, D., Casabianca, H., Legendre, L. y Kamile, A. (2011). Essential oils from wild populations of Algerian *Lavandula stoechas* L.: Composition, Chemical Variability, and in vitro Biological Properties. *Chemistry & Biodiversity*, 8(5), 937-953. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000301>
- Benavides-Mendoza, A., Hernández-Valencia, R.E., Ramírez, H. y Sandoval Rangel, A. (2010). *Tratado de Botánica Económica Moderna*. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro.
- Bergsten, E., Mestivier, D., Donnadiou, F., Pedron, T., Barau, C., Meda, L. T., Mettouchi, A., Lemichez, E., Gorgette, O., Chamaillard, M., Vaysse, A., Volant, S., Doukani, A., Sansonetti, P. J., Sobhani, I., & Nigro, G. (2023). *Parvimonas micra*, an oral pathobiont associated with colorectal cancer, epigenetically reprograms human colonocytes. *Gut Microbes*, 15(2). <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2265138>
- Bertoncini-Silva, C., Vlad, A., Ricciarelli, R., Giacomo Fassini, P., Suen, V. M. M. y Zingg, J. M. (2024). Enhancing the Bioavailability and Bioactivity of Curcumin for Disease Prevention and Treatment. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(3), 331.
<https://doi.org/10.3390/antiox13030331>
- Bhatia M., Urolagin S., Pentyala K., Urolagin S. y Bhoi S. (2014). Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 8(12), ZC65–ZC69. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8231.5343>
- Bhatia, A., Flamer, D., Shah, P. S. y Cohen S. P. (2016). Transforaminal epidural steroid injections for treating lumbosacral radicular pain from herniated intervertebral discs: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia Analgesia* 122(3), 857–870.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001155>

- Bhullar, K., Jha, A., Youssef, D. y Rupasinghe, H. (2013). Curcumin and its carbocyclic analogs: structure-activity in relation to antioxidant and selected biological properties. *Molecules* 18(5), 5389–5404. <https://doi.org/10.3390/molecules18055389>
- Billings, M., Holtfreter, B., Papapanou, P., Mitnik, G., Kocher, T. y Dye, B. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of clinical periodontology*, 45(S20), S130–S148. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12944>
- Bomdial, R. S., Shah, M. U., Doshi, Y. S., Shah, V. A., & Khirade, S. P. (2017). Antibacterial activity of curcumin (turmeric) against periopathogens - An in vitro evaluation. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, 4(6), 175–180. <https://doi.org/10.15713/ins.jcri.188>
- Borchers, A. T., Hackman, R. M., Keen, C. L., Stern, J. S. y Gershwin, M. E. (1997). Complementary medicine: A review of immunomodulatory effects of Chinese herbal medicines. *The American journal of clinical nutrition*, 66(6), 1303–1312. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.6.1303>
- Borra, S., Mahendra, J., Gurumurthy, P., Jayamathi Iqbal, S. y Mahendra, L. (2014). Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals. *Journal of clinical and diagnostic research* 8(10), CC01–CC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8517.4967>
- Brahmkhatri, V. P., Sharma, N., Sunanda, P., D'Souza, A., Raghothama, S. y Atreya, H. S. (2018). Curcumin nanoconjugate inhibits aggregation of N-terminal region (A β -16) of an amyloid beta peptide. *New Journal of Chemistry*, 42(24), 19881-19892. <https://doi.org/10.1039/C8NJ03541E>
- Brouk, B. (1975). *Plants Consumed by Man* (pp. 331). Polytechnic of the South Bank. Academic Press.
- Buhrmann, C., Popper, B., Kunnumakkara, A. B., Aggarwal, B. B. y Shakibaei, M. (2019). Evidence That Calebin A, a Component of Curcuma Longa Suppresses NF-B Mediated Proliferation, Invasion and Metastasis of Human Colorectal Cancer Induced by TNF- β (Lymphotoxin). *Nutrients*, 11(12), 2904. <https://doi.org/10.3390/nu11122904>
- Buxser, S. (2021). Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PloS One*, 16(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256336>

- Calsina-Gomis G. y Serrano-Granger J. (2005). ¿Existen realmente diferencias clínicas entre las distintas concentraciones de clorhexidina?: Comparación de colutorios. *RCOE* 10(4), 457-464. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2005000400007&lng=es&tlng=es.
- Camacho, A., Ortega-Ruiz, R. y Romera, E. M. (2021). Longitudinal associations between cybervictimization, anger rumination, and cyberaggression. *Aggress Behavior*, 47(3), 332-342. <https://doi.org/10.1002%2Fab.21958>
- Cardona Echeverry, A., Uribe Yunda, D. y Cortés-Mancera, F. (2016). Actividad antitumoral de la curcumina asociada a la regulación de mecanismos epigenéticos: implicaciones en la vía Wnt/-catenina. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962016000400013&lng=es&tlng=es
- Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., & Brenner, D. E. (2011). Phase IIA Clinical trial of Curcumin for the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Cancer Prevention Research*, 4(3), 354–364. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-10-0098>
- Carvajal, P. (2016). Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(2), 177-183. <https://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.001>
- Castro, D. B. A., Mauricio, F. N., Cristofani–Yaly, M., Bastianel, M., Schinor, E. H. y Verruma-Bernardi, M. R. (2013). Sensory analysis of new varieties of citrus as a complementary strategy to the brazilian citriculture. *Journal of Agricultural Science*, 5(4). <https://doi.org/10.5539/jas.v5n4p161>
- CDC (2024). Prescripción y uso de antibióticos. <https://www.cdc.gov/antibiotic3>.
- CDC (2024). Recursos educativos para pacientes y profesionales de atención médica. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/es/communication-resources/recursoseducativos.html>
- Charantimath, S. y Oswal, R. (2013). Herbal therapy in dentistry: a review. *Innovative Journal of Medical and Health Science*, 1(1), 1–4. https://www.academia.edu/71787437/Herbal_Therapy_in_Dentistry_A_Review

- Charles C., Mostler K., Bartels L., Mankodi S. (2004). Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6- month clinical trial. *J Clin Periodontol* 31(10). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00578.x>
- Chase, M. W., Christenhusz, M. J. M., Fay, M. F., Byng, J. W., Judd, W. S., Soltis, D. E., Mabberley, D. J., Sennikov, A. N., Soltis, P. S. y Stevens, P. F. (2016). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181(1), 1-20. <https://doi.org/10.1111/boj.12385>
- Chaubal, T., Ywen, B., Ying Ying, T. y Bapat, R. (2024). Clinical and microbiologic effect of local application of curcumin as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis: Systematic review. *Irish Journal Medical Science*. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03635-3>
- Chen H., Shi Q., Qing Y., Yao Y. y Cao Y. (2016). Cytotoxicity of modified nonequilibrium plasma with chlorhexidine digluconate on primary cultured human gingival fibroblasts. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical sciences]* 36(1), 137–141. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1556-0>
- Chen Y., Du Q., Guo Q., Huang J., Liu L., Shen X. y Peng J. (2019). A W/O emulsion mediated film dispersion method for curcumin encapsulated pH-sensitive liposomes in the colon tumor treatment. *Drug development and industrial pharmacy* 45(2), 282–291. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1539099>
- Chen, D., Nie, M., Fan, M. y Bian, Z. (2008). Anti-inflammatory activity of curcumin in macrophages stimulated by lipopolysaccharides from *Porphyromonas gingivalis*. *Karger*, 82(4), 264-269. <https://doi.org/10.1159/000161127>
- Chen, X., Chen, X., Shi, X., Gao, Z. y Guo, Z. (2020). Curcumin attenuates endothelial cell fibrosis through inhibiting endothelial-interstitial transformation. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology*, 47(7), 1182-1192. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13271>
- Cheng A., Hsu C., Lin J., Hsu M., Ho Y., Shen T., Ko J., Lin J., Lin B., Ming-Shiang W., Yu H., Jee S., Chen G., Chen T., Chen C., Lai M., Pu Y., Pan M., Wang Y., Tsai C y Hsieh C. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 21(4B), 2895-2900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712783/>

- Chin K. Y. (2016). The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug design, development and therapy*, 10, 3029–3042.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S117432>
- Cho, J. W., Lee, K. S. y Kim, C. W. (2007). Curcumin attenuates the expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha as well as cyclin E in TNF-alpha-treated HaCaT cells; NF-kappaB and MAPKs as potential upstream targets. *International journal of molecular medicine*, 19(3), 469-474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17273796/>
- Chopra H., Dey P., Das D., Bhattacharya T., Shah M., Mubin S., Maishu S., Akter R., Rahman M., Karthika C., Murad W., Qusty N., Qusti S., Alshammari E., Batiha G., Altalbawy F., Albooq M. y Alamri B. (2021). Curcumin Nanoparticles as Promising Therapeutic Agents for Drug Targets. *Molecules (Basel, Switzerland)* 26(16).
<https://doi.org/10.3390/molecules26164998>
- Chopra, H., Dey, P. S., Das, D., Bhattacharya, T., Shah, M., Mubin, S., Maishu, S. P., Akter, R., Rahman, M. H., Karthika, C., Murad, W., Qusty, N., Qusti, S., Alshammari, E. M., Batiha, G. E., Altalbawy, F. M. A., Albooq, M. I. M. y Alamri, B. M. (2021). Curcumin Nanoparticles as Promising Therapeutic Agents for Drug Targets. *Molecules*, 26(16), 4998.
<https://doi.org/10.3390/molecules26164998>
- Chung, J. Y., Ain, Q. U., Song, Y., Yong, S. B. y Kim, Y. H. (2019). Targeted delivery of CRISPR interference system against Fabp4 to white adipocytes ameliorates obesity, inflammation, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Genome research*, 29(9), 1442–1452.
<https://doi.org/10.1101/gr.246900.118>
- Chung, S. S., Dutta, P., Chard, N., Wu, Y., Chen, Q., Chen, G. y Vadgama, J. (2019). A novel curcumin analog inhibits canonical and non-canonical functions of telomerase through STAT3 and NF-κB inactivation in colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 10(44), 4516-4531.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27000>
- Citadini-Zanette, V., Colle, M. P., Pereira, R. C., Rossato, A. E., Ferreira, M. E. y Santos, R. (2017). Fitoterapia Racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. *UNISANTA Bioscience*, 6(5).
<https://www.bing.com/ck/a?!&&p=f5b286f0300653b8JmltdHM9MTcyMjgxNjAwMCZpZ3VpZD0zMWQxMWIwMy0xNTNkLTlxZWUtMzUxMi0wZmJlMTQ2YjYwNWYmaW5zaWQ9NTE5Mw&pptn=3&ver=2&hsh=3&fclid=31d11b03-153d-61ee-3512-0fbe146b605f&psq=Citadini->

[Zanette%2c+V.%2c+Colle%2c+M.P.%2c+Pereira%2c+R.C.%2c+Rossato%2c+A.E.%2c+Ferreira%2c+M.E.%2c+%26+Santos%2c+R.+\(2017\).+FITOTERAPIA+RACIONAL%3a+A SPECTOS+TAXON%3%94MICOS%2c+AGROECOL%3%93GICOS%2c+ETNOBOT %3%82NICOS+E+TERAP%3%8aUTICOS+- +ANO+2017.+Ci%3%aancias+da+Sa%3%bade%3a+Da+Teoria+%3%a0+Pr%3%a1tica+11.&u=a1aHR0cHM6Ly9wZXJpb2RpY29zLnVuaXNhbnRhLmJyL2luZGV4LnBocC9iaW8vYXJ0aWNsZS9kb3dubG9hZC85NjcvOTA1&ntb=1](#)

Clapé Laffita, O. y Alfonso Castillo, A. (2012). Avances en la caracterización farmacotoxicológica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn. *MEDISAN*, 16(1), 97-114.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000100013&lng=es&tlng=es.

Collins, J., Yunes, P., Cuesta, A., Rosario, S., González, J. y Tejada, C. (2024). *Protocolo de atención de la persona viviendo con diabetes y enfermedad periodontal* [Discurso de campaña]. Conferencia "esta boca tiene un cuerpo", Santo Domingo, República Dominicana.

Collins, J.R., Olsen, J.R., Cuesta, A.F., Silva-Vetri, M.G., Hernández, M., Romanos, G.E., Rajendra Santosh, A.B., & Palma, P. (2018). In vitro microbiological analysis on antibacterial, anti-inflammatory, and inhibitory action on matrix metalloproteinases-8 of commercially available chlorhexidine digluconate mouth rinses. *Indian Journal of Dental Research*, 29, 799.

Corrêa, R., Heleno, S., Alves, M. y Ferreira, I. (2020). Bacterial Resistance: Antibiotics of Last Generation used in Clinical Practice and the Arise of Natural Products as New Therapeutic Alternatives. *Current Pharmaceutical Design*, 26(8), 815-837.

<https://doi.org/10.2174/1381612826666200224105153>

Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564–582. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.4.564>

Cragg, G. M. y Newman, D. J. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(6), 3670–3695.

<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>

Cruz-Correa M., Shoskes D., Sanchez P., Zhao R., Hyland L., Wexner S. y Giardiello F. (2006). Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of*

- the American Gastroenterological Association* 4(8), 1035–1038.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.03.020>
- da Silva, A. C., de Freitas Santos, P. D., do Prado Silva, J. T., Leimann, F. V., Bracht, L. y Goncalves, O. H. (2018). Impact of curcumin nanoformulation on its antimicrobial activity. *Trends in Food Science & Technology*, 72, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.12.004>
- Dagli, N., Dagli, R., Mahmoud, R. S., & Baroudi, K. (2015). Essential oils, their therapeutic properties, and implication in dentistry: A review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 5(5), 335–340. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.165933>
- Daily, J. W., Yang, M. y Park, S. (2016). Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of medicinal food*, 19(8), 717-729.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>
- De la Garza González, J. R. (2022). *Desarrollo y evaluación de actividad antimicrobiana y citotóxica de un colutorio basado en nanopartículas de plata biosintetizada con extracto de Curcuma Longa* [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León].
<http://eprints.uanl.mx/24717/>
- Debjit Bhowmik, C., Kumar, K. S., Chandira, M. y Jayakar, B. (2009). Turmeric: a herbal and traditional medicine. *Archives of Applied Science Research*, 1(2), 86–108.
https://www.researchgate.net/publication/268268687_Turmeric_A_Herbal_and_Traditional_Medicine
- Den Hartogh, D. J., Gabriel, A., Tsiani, E. (2020). Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from In Vitro Studies. *Nutrients*, 12(1), 118. <https://doi.org/10.3390/nu12010118>
- Díaz Portillo, J., Orgaz Morales, T. y Roviralta Arango, J. (s.f.). *Guía Metodológica de Investigación en Ciencias de la Salud*. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria.
https://catalogobibliotecaingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/internet/docs/Guia_Metodologica_Inv_CCSS.pdf
- Dorman, H. J. D. y Deans, S. G. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, 88(2), 308-316.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.00969.x>

- Drakalska E., Momekova D., Rangelov S. y Lambov N. (1-5 de septiembre 2016). *Curcumin loaded hybrid pH-sensitive liposomes-preparation and characterization* [Poster]. Taller De Moléculas a Materiales Funcionalizados, Módulo “Dispositivos Ópticos y Electrónicos”, Ohrid, Macedonia.
- Echeverri López, L. (2023). Química de productos naturales como fuente de moléculas bioactivas. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 27. [https://dx.doi.org/10.18257/raccefyn.27\(104\).2003.2078](https://dx.doi.org/10.18257/raccefyn.27(104).2003.2078)
- Eigner, D. y Scholz, D. (1999). *Ferula asa-foetida* and *Curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*, 67(1), 1-6. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00234-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00234-7)
- Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M., Chin, D., Wagner, A. E. y Rimbach, G. (2012). Curcumin--from molecule to biological function. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 51(22), 5308–5332. <https://doi.org/10.1002/anie.201107724>
- Eybl V., Kotyzová D., Lesetický L., Bludovská M. y Koutenský J. (2006). The influence of curcumin and manganese complex of curcumin on cadmium-induced oxidative damage and trace elements status in tissues of mice. *Journal of applied toxicology: JAT* 26(3), 207–212. <https://doi.org/10.1002/jat.1124>
- Faculty of General Dental Practice (UK) y Faculty of Dental Surgery (2020) Antimicrobial prescribing in dentistry en N. Palmer (Ed.), *Good practice guidelines* (3era ed., pp. 1-128). <https://www.rcseng.ac.uk/dental-faculties/fds/faculty/news/archive/antimicrobial-prescribing-guidelines/>
- Fakheran, O., Khademi, A., Bagherniya, M., Dehghannejad, M., Sathyapalan, T. y Sahebkar, A. (2021). Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontal Pathogens: A Systematic Review. En: Guest, P.C. (Ed.), *Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1291, 239-249. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_14
- Fan F. y Lei M. (2022). Mechanisms Underlying Curcumin-Induced Neuroprotection in Cerebral Ischemia. *Frontiers in pharmacology* 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.893118>
- Fardal, O. y Turnbull, R. (1986). A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 112(6), 863–869. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1986.0118>

- Fariña, N. (2016). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1), 04-05.
[https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
- Farzaei, M. H., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F. F., Marmouzi, I., Coy-Barrera, E., Naseri, R., Nabavi, S. M., Rahimi, R. y Abdollahi, M. (2018). Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*, 10(7), 855. <https://doi.org/10.3390/nu10070855>
- Feng T., Wei Y., Lee R. y Zhao L. (2017). Liposomal curcumin and its application in cancer. *International journal of nanomedicine* 12, 6027–6044. <https://doi.org/10.2147/IJN.S132434>
- Feres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L. y Faveri M. (2016). The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontology 2000* 72(1), 30–53.
<https://doi.org/10.1111/prd.12136>
- Flora, G., Gupta, D. y Tiwari, A. (2013). Nanocurcumin: a promising therapeutic advancement over native curcumin. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier System* 30(4), 331–368.
<https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2013007236>
- Fonseca-Santos, B., Dos Santos, A. M., Rodero C. F., Gremião, M. P. D. y Chorilli, M. (2016). Design, characterization, and biological evaluation of curcumin-loaded surfactant-based systems for topical drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 4553-4562.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S108675>
- Forouzanfar, F., Forouzanfar, A., Sathyapalan, T., Orafi, H. M. y Sahebkar, A. (2020). Curcumin for the Management of Periodontal Diseases: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 26(34), 4277-4284. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612826666200513112607>
- Fritoli A., Gonçalves C., Faveri M., Figueiredo L., Pérez-Chaparro P., Fermiano D. y Feres M. (2015). The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *Journal of applied oral science: revista FOB* 23(3), 249–254. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140453>
- Fu, L., Tan, S., Si, R., Qiang, Y., Wei, H., Huang, B., Shi, M., Fang, L., Fu, J. y Zeng, S. (2023). Characterization, stability and antioxidant activity of curcumin nanocomplexes with soy protein isolate and pectin. *Current research in food science*, 6.
<https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100530>

- Funk, J. L., Oyarzo, J. N., Frye, J. B., Chen, G., Clark, L., Shivanand, D. J., Solyom, A. y Timmermann, B. (2006). Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *Journal of natural products*, 69(3), 351-355.
<https://doi.org/10.1021/np050327j>
- Fu-xin G. (2014). *Synthesis of Novel Curcumin Analoges*. Chinese Journal of Synthetic Chemistry.
- Garcea, G., Berry, D. P., Jones, D. J. L., Singh, R., Dennison, A. R., Farmer, P. B., Sharma, R. A., Steward, W. P. y Gescher, A. J. (2005). Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(1), 120-125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668484/>
- García-Elizalde A. y García-Elizalde G. (2021). Extracto hidroalcohólico de cúrcuma (*Curcuma longa* L.) como indicador en titulación ácido base de alimentos. *Acta universitaria* 31.
<https://doi.org/10.15174/au.2021.3188>
- George J., Klika A. y Higuera C. (2017). Use of Chlorhexidine Preparations in Total Joint Arthroplasty. *Journal of bone and joint infection* 2(1), 15–22.
<https://doi.org/10.7150/jbji.16934>
- Gera, M., Sharma, N., Ghosh, M., Huynh, D., Lee, S., Min, T., Kwon, T. y Jeong, D. (2017). Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*, 8(39). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19164>
- Gharibpour F., Fakheran O., Parvaneh A., Shirban F., Bagherniya M., Sathyapalan T. y Sahebkar A. (2021). The Clinical Use of Curcumin for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review of Clinical Trials. *Advances in experimental medicine and biology* 1291, 229–238. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_13
- Gibbs Russell, G. E., Welman, W. G., Reitief, E., Immelman, K. L., Germishuizen, G., Pienaar, B. J., Wyk M. v. y Nicholas, A. (1987). List of species of southern African plants. *Mem. Bot. Surv. S. Africa* 2(1–2), 1–152(pt. 1), 1–270(pt. 2).
- Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). *Curcumin and Cancer*. *Nutrients*, 11(10), 2376.
<https://doi.org/10.3390/nu11102376>

- Goel, A., Kunnumakkara, A. B. y Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787–809.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>
- Gomes de Oliveira, R., Costa, C., Costa, N., Silva, G. y Chaves de Souza, J. (2021). Effects of Curcuma as an adjunct therapy on periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 45.
<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101493>
- Gosciniak, A., Paczkowska-Walendowska, M., Skotnicka, A., Ruchała, M.A. y Cielecka-Piontek, J. (2021) Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review. *Pharmaceutics*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122185>
- Graciano, M. S. ., & Romão , G. S. . (2021). RESISTÊNCIA BACTERIANA AO ANTISSEPTICO CLOREXIDINA UTILIZADO NA PRÁTICA CLÍNICA BRASILEIRA. *Scientia Generalis*, 1(S1), 74-74. <https://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/133>
- Groppo, F. C., Bergamaschi, C. de C., Cogo, K., Franz-Montan, M., Motta, R. H. y de Andrade, E. D. (2008). Use of phytotherapy in dentistry. *Phytotherapy research*, 22(8), 993–998.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2471>
- Groundwater, P. W., Narlawar, R., Liao, V. W., Bhattacharya, A., Srivastava, S., Kunal, K., Doddareddy, M., Oza, P. M., Mamidi, R., Marrs, E. C., Perry, J. D., Hibbs, D. E. y Panda, D. A. (2016). Carbocyclic Curcumin Inhibits Proliferation of Gram-Positive Bacteria by Targeting FtsZ. *Biochemistry*, 56(3), 514-524. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00879>
- Guo L., Shen Y., Zhao X., Guo L., Yu Z., Wang D., Liu L. y Liu J. (2015). Curcumin combined with oxaliplatin effectively suppress colorectal carcinoma in vivo through inducing apoptosis. *Phytotherapy research : PTR* 29(3), 357–365. <https://doi.org/10.1002/ptr.5257>
- Gupta S., Patchva S., Koh W. y Aggarwal B. (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 39(3), 283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>
- Gupta, S. C., Patchva, S. y Aggarwal B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal*, 15(1), 195–218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>

- Gutierrez, V. O., Assis, R. P., Arcaro, C. A., Oliveira, J. O., Lima, T. F. O., Beretta, A. L. R. Z., Costa, P. I., Baviera, A. M. y Brunetti, I. L. (2019). Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 33(4), 976-988. <https://doi.org/10.1002/ptr.6291>
- Haffajee A., Socransky S. y Gunsolley J. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of periodontology* 8(1), 115–181. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.115>
- Hajishengallis G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology* 35(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>
- Hajishengallis G. y Lamont R. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology* 27(6), 409–419. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x>
- Hajishengallis G. y Lamont R. (2016). Dancing with the Stars: How Choreographed Bacterial Interactions Dictate Nososymbiocity and Give Rise to Keystone Pathogens, Accessory Pathogens, and Pathobionts. *Trends in microbiology* 24(6), 477–489. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.010>
- Hajishengallis, G. y Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409–419. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x>
- Hartzell, J. F. y Zysk, K. G. (1995). Health, science, and the spirit: Veda and Ayurveda in the Western world. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 1(3), 297-301. https://www.researchgate.net/publication/316351167_Hartzell_JF_Zysk_KG_1995_Columbia_University_Dharam_Hinduja_Indie_Research_Center_Conference_-_Health_Science_and_the_Spirit_-_Veda_and_Ayurveda_in_the_Western_World_The_Journal_of_Alternative_and_Complementary_Medicine
- Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F. y Torti S. (2008). Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 65(11), 1631–1652. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7452-4>

- Hayakawa, H., Minaniya, Y., Ito, K., Yamamoto, Y. y Fukuda, T. (2011). Difference of Curcumin Content in *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) Caused by Hybridization with Other *Curcuma* Species. *American Journal of Plant Sciences*, 2(2).
<http://dx.doi.org/10.4236/ajps.2011.22013>
- Hazarey V., Sakrikar A. y Ganvir S. (2015). Efficacy of curcumin in the treatment for oral submucous fibrosis - A randomized clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP* 19(2), 145–152). <https://doi.org/10.4103/0973-029X.164524>
- Hegde, M., Girisa, S., BharathwajChetty, B., Vishwa, R. y Kunnumakkara, A. B. (2023). Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega*, 8(12), 10713-10746. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326>
- Heger, M., Van Golen, R. F., Broekgaarden, M. y Michel, M. C. (2014). The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 222–307.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.004044>
- Henríquez Sampieri, R., Fernández Collado, C. y Baptista Lucio, P. (2014). *Metodología de la Investigación* (6^{ta} ed.). McGraw Hill Education.
https://www.paginaspersonales.unam.mx/app/webroot/files/981/Investigacion_sampieri_6a_ED.pdf
- Hernández-Ruiz P., González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L. y Aguirre-García M. (2022). Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Archivos de cardiología de México* 92(3), 371–376.
<https://doi.org/10.24875/ACM.21000198>
- Herrera D., Sanz M., Kebschull M., Jepsen S., Sculean A., Berglundh T., Papapanou P., Chapple I. y Tonetti M. (2022). Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology* 49(24), 4–71.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13639>
- Herrera, D., Sanz, M., Shapira, L., Brotons, C., Chapple, I., Frese, T., Graziani, F., Hobbs, F. D. R., Huck, O., Hummers, E., Jepsen, S., Kravtchenko, O., Madianos, P., Molina, A., Ungan, M., Vilaseca, J., Windak, A. y Vinker, S. (2023). Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of

- the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *Journal of clinical periodontology*, 50(6), 819–841. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13807>
- Higashi, D., Krieger, M., Qin, H., Zou, Z., Palmer, E., Kreth, J. y Merritt, J. (2023). Who is in the driver's seat? *Parvimonas micra*: An understudied pathobiont at the crossroads of dysbiotic disease and cancer. *Environmental microbiology reports*, 15(4), 254–264. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.13153>
- Hoehle, S. I., Pfeiffer, E., Sólyom, A. M. y Metzler, M. (2006). Metabolism of Curcuminoids in Tissue Slices and Subcellular Fractions from Rat Liver. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(3), 756–764. <https://doi.org/10.1021/jf058146a>
- Holder, G. M., Plummer, J. L. y Ryan, A. J. (1978). The Metabolism and Excretion of Curcumin (1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the Rat. *Xenobiotica*, 8(12), 761–768. <https://doi.org/10.3109/00498257809069589>
- Hotsumi, M., Tajiri, M., Nikaido, Y., Sato, T., Makabe, K. y Konno, H. (2019). Design, synthesis, and evaluation of a water soluble C5-monoketone type curcumin analogue as a potent amyloid β aggregation inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 29(16), 2157–2161. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.052>
- Hotwani, K., Baliga, S. y Sharma, K. (2014). Phytodentistry: use of medicinal plants. *Journal of complementary & integrative medicine*, 11(4), 233–251. <https://doi.org/10.1515/jcim-2013-0015>
- Huang, M. T., Lysz, T., Ferraro, T., Abidi, T. F., Laskin, J. D. y Conney, A.H. (1991). Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer research*, 51(3), 813–819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1899046/>
- Hujoel, P. (2021). No evidence that periodontal diseases cause lung cancer. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 21(2). <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101534>
- Hussein, H., Montesinos-Guevara, C., Abouelkheir, M., Brown, R., Hneiny, L. y Amer, Y. (2022). Quality appraisal of antibiotic prophylaxis guidelines to prevent infective endocarditis following dental procedures: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 134(5), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.07.012>
- Institute for Health Metrics and Evaluation (2020). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources*. GHDx. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>

- Ireson, C., Orr, S., Jones, D. J., Verschoyle, R., Lim, C. K., Luo, J. L., Howells, L., Plummer, S., Jukes, R., Williams, M., Steward, W. P. y Gescher, A. (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer research*, 61(3), 1058–1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11221833/>
- Izui S., Sekine S., Maeda K., Kuboniwa M., Takada A., Amano A. y Nagata H. (2016). Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontopathic Bacteria. *Journal of periodontology* 87(1), 83–90. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150260>
- Jagetia, G. C. y Rajanikant, G. K. (2015). Curcumin Stimulates the Antioxidant Mechanisms in Mouse Skin Exposed to Fractionated γ -Irradiation. *Antioxidants*, 4(1), 25-41.
<https://doi.org/10.3390/antiox4010025>
- Jain, P., Bansal, D. y Bhasin, P. (2009). Antibacterial activity of aqueous plant extracts against *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Drug Invention Today*, 2(4), 220-222.
- Jalaluddin M., Jayanti I., Gowdar I., Roshan R., Varkey R. y Thirutheri A. (2019). Antimicrobial Activity of *Curcuma longa* L. Extract on Periodontal Pathogens. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 11(2), S203–S207. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_295_18
- Jayaprakasha, G., Jagan Mohan, L. y Sakariah, K. (2002). Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(13). <https://doi.org/10.1021/jf025506a>
- Ji S., Lin X., Yu E., Dian C., Yan X., Li L., Zhang M., Zhao W. y Linghui D. (2018). Curcumin-Loaded Mixed Micelles: Preparation, Characterization, and In Vitro Antitumor Activity. *Journal of Nanotechnology* 2018(1), 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/9103120>
- Ji, J., Ma, Z. y Wang, Y. (2024). Advancing Gastrointestinal Health: Curcumin's Efficacy and Nanopreparations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(7), 1659.
<https://doi.org/10.3390/molecules29071659>
- Jiang, C. H., Han, Q. y Yang, J. M. (2020). [Research progress of curcumin in the prevention and treatment of periodontitis]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*, 55(9), 685-690.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20191118-00412>

- Jobin, C., Bradham, C. A., Russo, M. P., Juma, B., Narula, A. S., Brenner, D. A. y Sartor, R. B. (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 163(6), 3474-3483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477620/>
- John V., Kuttan G. y Krishnankutty K. (2002). Anti-tumour studies of metal chelates of synthetic curcuminoids. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 21(2), 219–224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148581/>
- Jönsson D., Ramberg P., Demmer R., Kebschull M., Dahlén G. y Papapanou P. (2011). Gingival tissue transcriptomes in experimental gingivitis. *Journal of clinical periodontology* 38(7), 599–611. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01719.x>
- Jovanovic, S. V., Boone, C. W., Steenken, S., Trinoga, M. y Kaskey, R. B. (2001). How Curcumin Works Preferentially with Water Soluble Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(13), 3064-3068. <https://doi.org/10.1021/ja003823x>
- Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 14(2), 141-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594223/>
- Kaim, J. M., Gultz, J., Do, L. y Scherer, W. (1998). An in vitro investigation of the antimicrobial activity of an herbal mouthrinse. *The Journal of clinical dentistry*, 9(2), 46–48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518853/>
- Kalemba, D., & Kunicka, A. (2003). Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry*, 10(10), 813–829. <https://doi.org/10.2174/0929867033457719>
- Kalhuri, A., Rafraf, M., Navekar, R., Ghaffari, A. y Jafarabadi, M. A. (2022). Effect of Turmeric Supplementation on Blood Pressure and Serum Levels of Sirtuin 1 and Adiponectin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Preventive nutrition and food science*, 27(1), 37–44.
<https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.1.37>
- Kang B., Park J., Ryu, G., Jung W., Choi J. y Shin H. (2022). Effect of Chitosan Coating for Efficient Encapsulation and Improved Stability under Loading Preparation and Storage Conditions of Bacillus Lipopeptides. *Nanomaterials* 12(23).
<https://doi.org/10.3390/nano12234189>

- Kharat, M., Du, Z., Zhang, G., & McClements, D.J. (2017). Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65 8, 1525-1532 .
- Karewicz A., Bielska D., Loboda A., Gzyl-Malcher B., Bednar J., Józkowicz A., Dulak J. y Nowakowska M. (2013). Curcumin-containing liposomes stabilized by thin layers of chitosan derivatives. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* 109, 307-16.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.03.059>
- Karthikeyan, A., Senthil, N. y Min, T. (2020). Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacology*, 11, 487.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00487>
- Kassebaum, N., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. y Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Kassebaum, N., Smith, A., Bernabé, E., Fleming, T., Reynolds, A., Vos, T., Murray, C., Marcenes, W., Abyu, G., Alsharif, U., Asayesh, H., Benzian, H., Dandona, L., Dandona, R., Kasaeian, A., Khader, Y., Khang, Y., Kokubo, Y., Kotsakis, G., Lalloo, R., Misganaw, A., Montero, P., Nourzadeh, M., Pinho, C., Qorbani, M., Rios, M., Sawhney, M., Steiner, C., Traebert, J., Tyrovolas, S., Ukwaja, K., Vollset, S. y Yonemoto, N. (2017). Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *Journal of dental research*, 96(4), 380–387).
<https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- Kaur, G., Sadique, M., Kataria, T., Deb, A. y Mohapatra, C. (2021). Health Benefits of Curcumin in the Prevention and Treatment of Diseases. *International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science*, 1. <http://dx.doi.org/10.47191/ijpbms/v1-i7-06>
- Kelmanson, J. E., Jäger, A. K. y van Staden, J. (2000). Zulu medicinal plants with antibacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 69(3), 241–246. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00147-6](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00147-6)
- Khan, A. Q., Ahmed, E. I., Elareer, N., Fathima, H., Prabhu, K. S., Siveen, K. S., Kulinski, M., Azizi, F., Dermime, S., Ahmad, A., Steinhoff, M. y Uddin, S. (2020). Curcumin-Mediated Apoptotic Cell Death in Papillary Thyroid Cancer and Cancer Stem-Like Cells through

- Targeting of the JAK/STAT3 Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(2), 438.
<https://doi.org/10.3390/ijms21020438>
- Khan, R., Islam, B., Akram, M., Shakil, S., Ahmad, A. A., Ali, S. M., Siddiqui M. y Khan, A. U. (2009). Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules*, 14(2), 586–597.
<https://doi.org/10.3390/molecules14020586>
- Kiran, C. R., Chakka, A. K., Padmakumari Amma, K. P., Menon, A. N., Sree Kumar, M. M. y Venugopalan, V. V. (2013). Influence of cultivar and maturity at harvest on the essential oil composition, oleoresin and [6]-gingerol contents in fresh ginger from northeast India. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(17), 4145-4154.
<https://doi.org/10.1021/jf400095y>
- Köljalg, S., Naaber, P. y Mikelsaar, M. (2002). Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *Journal of hospital infection*, 51(2), 106-113.
<https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1204>
- Kumari, A, Singh, D. K., Dash, D. y Singh, R. (2019). Intranasal curcumin protects against LPS-induced airway remodeling by modulating toll-like receptor-4 (TLR-4) and matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) expression via affecting MAP kinases in mouse model. *Inflammopharmacology*, 27(4), 731-748. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0544-3>
- Kumbar V., Peram M., Kugaji M., Shah T., Patil S., Muddapur U. y Bhat K. (2021). Effect of curcumin on growth, biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis*. *Odontology* 109(1), 18–28. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00514-y>
- Kunwar A., Barik A., Pandey R. y Priyadarsini K. (2006). *Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: an absorption and fluorescence spectroscopic study*. *Biochimica et biophysica acta* (Vol. 1760, numero 10), pp. 1513–1520).
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2006.06.012>
- Kunwar, A. y Priyadarsini, K. I. (2016). Curcumin and its role in chronic diseases. *Anti-inflammatory nutraceuticals and chronic diseases*, 938, 1-25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_1

- Kvashnina, D. y Kovalishena, O. (2018). Prevalence of microbial resistance to chlorhexidine: a systematic review and analysis of regional monitoring. *Fundamental and Clinical Medicine*, 3, 63-71. <http://dx.doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-1-63-71>
- Laleman, I. y Teughels, W. (2020). Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 84(1), 102-103. <https://doi.org/10.1111/prd.12339>
- Lang, N. P. y Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89(1), S9–S16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
- Lawhavinit, O., Kongkathip, N. y Kongkathip, B. (2010). Antimicrobial Activity of Curcuminoids from *Curcuma longa* L. on Pathogenic Bacteria of Shrimp and Chicken. *Kasetsart Journal Natural Sciences*, 44, 364-371. <https://www.semanticscholar.org/paper/Antimicrobial-Activity-of-Curcuminoids-from-Curcuma-Lawhavinit-Kongkathip/c69837bd6b6db378f16fec7618b93bf4c5a6be92>
- Lee, S. E., Park, H. R., Jeon, S., Han, D. y Park, Y. S. (2020). Curcumin attenuates acrolein-induced COX-2 expression and prostaglandin production in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 9(1), 184-194. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.1.184>
- Legetic, B., Medici, A., Hernández-Ávila, M., Alleyne, G. y Hennis, A. (2017). Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles en América Latina y el Caribe en *Prioridades para el control de enfermedades* (3ª ed.). Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33994/9789275319055-spa.pdf>
- Li L., Ahmed B., Mehta K. y Kurzrock R. (2007). Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer. *Molecular cancer therapeutics* 6(4), 1276–1282. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0556>
- Li L., Braithe F. y Kurzrock R. (2005). Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer* 104(6), 1322–1331. <https://doi.org/10.1002/cncr.21300>

- Li, R., Xiang, C., Zhang, X., Guo, D. y Ye M. (2010). Chemical Analysis of the Chinese Herbal Medicine Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Current Pharmaceutical Analysis*, 6(4), 256-268. <https://dx.doi.org/10.2174/157341210793292356>
- Liu A., Lou H., Zhao L. y Fan P. (2006). Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 40(3), 720–727. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.09.032>
- Liu, C. y Huang, H. (2012). Antimicrobial activity of curcumin-loaded myristic acid microemulsions against *Staphylococcus epidermidis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 60(9). https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/9/60_c12-00220/_pdf
- Liu, J., Lin, S. y Lin, J. (1993). Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 3T3 cells. *Carcinogenesis*, 14(5), 857-861. <https://doi.org/10.1093/carcin/14.5.857>
- Liu, J., Werner, J., Kirsch, T., Zuckerman, J. y Virk, M. (2018). Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblasts, myoblasts, and osteoblasts. *Journal of bone and joint infection*, 3(4), 165–172. <https://doi.org/10.7150/jbji.26355>
- Liu, Z., Smart, J. D. y Pannala, A. S. (2020). Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102082>
- Imas, A. K. y Almas, K. (2014). Miswak (*Salvadora persica* chewing stick): the natural toothbrush revisited. *Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal*, 37(145), 27–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979958/>
- López Jácome, L. (2020). *Inhibición de la percepción de quorum mediante la lactonasa AiiM en cepas clínicas de Pseudomonas aeruginosa aisladas de pacientes con quemaduras* [Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México]. <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000805578>
- López, F. D. y Freire, A. G. (2020). *Beneficios del aceite de coco en la reducción de la placa bacteriana en los niños de la Unidad Educativa Rosa Zárate del cantón Quero*. Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores. <https://doi.org/10.46377/dilemas.v33i1.2136>

- López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M. D. C., Mena-Ramírez, J. P., Rodríguez-Zulueta, P., Bolado-Martínez, E., Quintanilla-Cazares, L. J., Avilés-Benítez, L. K., Consuelo-Munoz, S., Choy-Chang, E. V., Feliciano-Guzmán, J. M., Couoh-May, C. A., López-Gutiérrez, E., Molina-Jaimes, A., Rincón-Zuno J., Gil-Veloz M., ... Garza-González, E. (2022). Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 28(3), 338–345.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
- Macías-Giler, E., García-Murillo, J., Cisneros-Pérez, I. y García-Muentes, S. (2023). Evaluación de los métodos de extracción de curcumina de la Cúrcuma (*Curcuma longa*). *Journal Ingeniar*, 6(12). <https://doi.org/10.46296/ig.v6i12.0108>
- Mahady, G. B., Pendland, S. L., Yun, G. y Lu, Z. Z. (2002). Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer research*, 22(6C), 4179–4181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12553052/>
- Maistre, J. (1969). *Las Plantas de Especies* (1ra ed.). Blume.
- Maiti K., Mukherjee K., Gantait A., Saha B. y Mukherjee P. (2007). Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *International journal of pharmaceutics* 330(1-2), 155–163.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.025>
- Marczylo T., Verschoyle R., Cooke D., Morazzoni P., Steward W. y Gescher A. (2007). Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 60(2), 171–177.
<https://doi.org/10.1007/s00280-006-0355-x>
- Marques Meccatti, V., de Souza Moura, L., Guerra Pinto, J., Ferreira-Strixino, J., Abu Hasna, A., Alves Figueiredo-Godoi, L. M., Campos Junqueira, J., Marcucci, M. C., de Paula Ramos, L., Carvalho, C. A. T., Pucci, C. R. y de Oliveira, L. D. (2022). *Curcuma longa* L. Extract and Photodynamic Therapy are Effective against *Candida* spp. and Do Not Show Toxicity In Vivo. *International Journal of dentistry*, 2022 (1). <https://doi.org/10.1155/2022/5837864>
- Martín, M., Seguí, M. A., Antón, A., Ruiz, A., Ramos, M., Adrover, E., Aranda, I., Rodríguez-Lescure, A., Grosse, R., Calvo, L., Barnadas, A., Isla, D., Martinez del Prado, P., Ruiz Borrego, M., Zaluski, J., Arcusa, A., Muñoz, M., López Vega, J. M., Mel, J. R., Munarriz,

- B., Llorca, C., Jara, C., Alba, E., Florián, J., Li, J., López García-Asenjo, J. A., Sáez A., Rios, M. J., Almenar S., Peiró G. y Lluch, A. (2010). Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*, 363(23), 2200–2210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910320>
- Mattick, C. R. (1995). Stomatology--an intriguing blend of traditional Chinese medicine and western style dentistry. *British dental journal*, 178(9), 350-353. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4808762>
- Mau, J., Chang Lai, Y., Wang, N., Chen, C., Chang, C. y Charng-Cherng, C. (2003). Composition and antioxidant activity of the essential oil from *Curcuma zedoaria*. *Food Chemistry*, 82(4), 583-591. [http://dx.doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00014-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00014-1)
- Mayer, F. (1943). *The chemistry of Natural Coloring Matters*. Reinhold Publishing Corporation. <https://archive.org/details/chemistryofnatur0000frit/page/n2/mode/1up>
- Meccatti, V. M., de Souza Moura, L., Alves Figueiredo-Godoi, L. M., Junqueira, J. C., Marcucci Ribeiro, M. C. y de Oliveira, L. D. (2022). Alternative therapies in dentistry: antibiofilm action of *Curcuma longa* extract associated or not with Photodynamic Therapy against *Candida* spp. *Research, Society and Development*, 11(3). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26813>
- Méndez Álvarez, N., Angulo Ortiz, A. y Contreras Martínez, O. (2016). Actividad antibacteriana in vitro de *Curcuma longa* (Zingiberaceae) frente a bacterias nosocomiales en Montería, Colombia. *Revista de Biología Tropical*, 64(3), 1201-1208. <https://www.redalyc.org/pdf/449/44946472022.pdf>
- Mesa, M. D., Ramírez Tortosa, M. C., Aguilera García, C. M., Ramírez-Bosca, A. y Gil Hernández, A. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides. *Ars Pharm*, 41(1), 307-321. <http://hdl.handle.net/10481/35289>
- Millet, Y., Jouglard, J., Steinmetz, M. D., Tognetti, P., Joanny, P. y Arditti, J. (1981). Toxicity of Some Essential Plant Oils. Clinical and Experimental Study. *Clinical toxicology*, 18(12), 1485–1498. <https://doi.org/10.3109/15563658108990357>
- Mishra S., Narain U., Mishra R. y Misra K. (2005). Design, development and synthesis of mixed bioconjugates of piperic acid-glycine, curcumin-glycine/alanine and curcumin-glycine-piperic acid and their antibacterial and antifungal properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(5), 1477–1486. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.12.057>

- Mohammadi, K., Thompson, K., Patrick, B., Storr, T., Martins, C., Polishchuk, E., Yuen, V., McNeill, J. y Orvig, C. (2005). Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal applications. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(11), 2217–2225. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.08.001>
- Molayem S. (2021). Current Evidence On The Use Of Curcumin In Modern Periodontology- A Narrative Review. *Journal Of Oral Medicine And Dental Research* 2(1), 1-24. [https://doi.org/10.52793/JOMDR.2020.2\(1\)-12](https://doi.org/10.52793/JOMDR.2020.2(1)-12)
- Montaño, C. M. y Montes L. M. (2004). *Evaluación sistémica de las potencialidades empresariales a partir de la cúrcuma longa en el Departamento de Caldas*. Universidad Nacional de Colombia - Sede Manizales. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/2722/clauidiamarcelamontanocuartas.2004.pdf>
- Mosaddad, S. A., Hussain, A. y Tebyaniyan, H. (2023). Green Alternatives as Antimicrobial Agents in Mitigating Periodontal Diseases: A Narrative Review. *Microorganisms*, 11(5), 1269. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051269>
- Mosallam, F. M., Bendary, M. M., Elshimy, R. y El-Batal, A. I. (2023). Curcumin clarithromycin nano-form a promising agent to fight Helicobacter pylori infections. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 39(12), 324. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03745-7>
- Mošovská, S., Petáková, P., Kaliňák, M. y Mikulajová, A. (2016). Antioxidant properties of curcuminoids isolated from Curcuma longa L. *Acta Chimica Slovaca*, 9(2), 130-135. <https://doi.org/10.1515/acs-2016-0022>
- Mubarak, Z., Sari, W. y Sunnati, S. (2021). Gel formulation and evaluation of antimicrobial activity of turmeric (Curcuma longa L.) from Aceh, Indonesia against Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Journal of International Oral Health*, 13, 508-513. https://doi.org/10.4103/JIOH.JIOH_23_21
- Murakami S., Mealey B., Mariotti A. y Chapple I. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of periodontology* 89(1), S17–S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Nabavi, S. F., Daglia, M., Moghaddam, A. H., Habtemariam, S. y Nabavi S. M. (2014). Curcumin and liver disease: from chemistry to medicine. *Comprehensive Reviews in Food Sciences Food Safety*, 13(1), 62–77. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12047>

- Nadaf, S.J., & Killedar, S.G. (2020). Development and validation of RP-HPLC method for estimation of curcumin from nanocochleates and its application in *in vivo* pharmacokinetic study. *Acta chimica Slovenica*, 67 4, 1100-1110 .
- National Center for Biotechnology Information (2024). *Compound summary: Curcumin*. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/curcumin>
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2003) *Aproved Standard. M2-A8. Performance standards for antimicrobial sisk susceptibility test* (8va edición). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa.
- Nagasri, M., Madhulatha, M., Musalaiah, S., Kumar, P.A., Krishna, C.V., & Kumar, P.M. (2015). Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients: A clinical and microbiological study. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7, S554 - S558.
- Negi, P. S. (2012). Plant extracts for the control of bacterial growth: Efficacy, stability and safety issues for food application. *International Journal of Food Microbiology*, 156(1), 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.006>
- Niamsa, N. y Sittiwet, C. (2009). Antimicrobial Activity of Curcuma longa Aqueous Extract. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4, 173-177. <https://doi.org/10.3923/jpt.2009.173.177>
- Noureddin S., El-Shishtawy R. y Al-Footy K. (2019). Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *European journal of medicinal chemistry*, 182. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111631>
- Offenbacher S., Barros S., Paquette D., Winston J., Biesbrock A., Thomason R., Gibb R., Fulmer A., Tiesman J., Juhlin K., Wang S., Reichling T., Chen K. y Ho B. (2009). Gingival transcriptome patterns during induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontology* 80(12), 1963–1982. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080645>
- Oliveira, R.C., Costa, C.A., Costa, N.D., Silva, G.C., & Souza, J.A. (2021). Effects of Curcuma as an adjunct therapy on periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in clinical practice*, 45, 101493 .

- Organización Mundial de la Salud (2024). *La OMS informa del uso excesivo y generalizado de antibióticos en los pacientes hospitalizados por COVID-19*. OMS.
<https://www.who.int/es/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>
- Orrego-Cardozo M., Parra-Gil M., Salgado-Morales Y., Muñoz-Guarín E. y Fandiño-Henao V. (2015). Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. *CES Odontología* 28(1), 57-73. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2015000100006&lng=en&tlng=es.
- Ortega Villacreses, E.R., Gómez Mejía, B.A. y Salame Ortiz, V. (2022). Los beneficios que aporta el aceite de coco a la salud bucal. *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*.
<https://doi.org/10.46377/dilemas.v10i18.3432>
- Ortiz Romero, G., Rodríguez Neyra, M., Díaz Rojas, P. y Cuenca Font, K. (2014). Perfeccionamiento de la calidad de los instrumentos evaluativos en la asignatura Metodología de la Investigación y Estadística. *Correo Científico Médico*, 18(4).
<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1636>
- Pai, M., Acharya, L. y Udupa, N. (2003). Evaluation of antiplaque activity of Azadirachta indica leaf extract gel –a 6-week clinical study. *Journal of Ethnopharmacology*.
<https://doi.org/10.1016/J.JEP.2003.09.035>
- Palombo, E. A. (2011). Traditional Medicinal Plant Extracts and Natural Products with Activity against Oral Bacteria: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 2011(1).
<https://doi.org/10.1093/ecam/nep067>
- Panahi, Y., Alishiri, G. H., Parvin, S. y Sahebkar, A. (2016). Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis: results of a randomized controlled trial. *Journal of dietary supplements*, 13(2), 209–220. <https://doi.org/10.3109/19390211.2015.1008611>
- Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M. y Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 82, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>

- Panknin T., Howe C., Hauer M., Bucchireddigari B., Rossi, A. y Funk J. (2023). Curcumin Supplementation and Human Disease: A Scoping Review of Clinical Trials. *International journal of molecular sciences* 24(5), 4476. <https://doi.org/10.3390/ijms24054476>
- Paolino D., Vero A., Cosco D., Pecora T., Cianciolo S., Fresta M. y Pignatello R. (2016). Improvement of Oral Bioavailability of Curcumin upon Microencapsulation with Methacrylic Copolymers. *Frontiers in pharmacology* 7, 485. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00485>
- Papapanou P., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D., Flemmig T., Garcia R., Giannobile W., Graziani F., Greenwell H., Herrera D., Kao R., Kebschull M., Kinane D., Kirkwood K., Kocher T., Kornman K., Kumar P., Loos B. y Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89(1), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Patil, T. N. y Srinivasan, M. (1971). Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. *Indian journal of experimental biology*, 9(2), 167–169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5092727/>
- Patil, V. M., Das, S. y Balasubramanian, K. (2016). Quantum Chemical and Docking Insights into Bioavailability Enhancement of Curcumin by Piperine in Pepper. *The journal of physical chemistry. A*, 120(20), 3643-3653. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b01434>
- Perejón-Rubio, I. del R. y García-Gimenez, M. D. (2021). Plantas medicinales que actúan sobre el sistema inmune. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 63(1), 92–105. <https://doi.org/10.30827/ars.v63i1.22187>
- Peña Sisto, Maritza, Calzado da Silva, Milagros, González Peña, Milagros, Cordero García, Sandra, & Azahares Argüello, Hernay. (2012). Patógenos periodontales y su relaciones con enfermedades sistémicas. *MEDISAN*, 16(7), 1137-1148. Recuperado en 05 de agosto de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-0192012000700014&lng=es&tlng=es.
- Phumthum, M. y Balslev, H. (2020). Using ICPC-2 Standard to Identify Thai Zingiberaceae of Pharmacological Interest. *Plants*, 9(7), 906. <https://doi.org/10.3390/plants9070906>

- Polak, D., Sanui, T., Nishimura, F. y Shapira, L. (2020). Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontology 2000*, 83(1), 46–58.
<https://doi.org/10.1111/prd.12298>
- Popova, C., Dosseva-Panova, V. y Panov, V. (2013). Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 27(3), 3754–3759.
<https://doi.org/10.5504/BBEQ.2013.0027>
- Pourbagher-Shahri, A. M., Farkhondeh, T., Ashrafizadeh, M., Talebi, M. y Samargahndian, S. (2021). Curcumin and cardiovascular diseases: Focus on cellular targets and cascades. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111214>
- Poudel, A., Pandey, J.K., & Lee, H. (2019). Geographical Discrimination in Curcuminoids Content of Turmeric Assessed by Rapid UPLC-DAD Validated Analytical Method. *Molecules*, 24.
- Pricci, M., Girardi, B., Giorgio, F., Losurdo, G., Ierardi, E. y Di Leo, A. (2020). Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2364. <https://doi.org/10.3390/ijms21072364>
- Pulikkotil, S. y Nath, S. (2015). Effects of curcumin on crevicular levels of IL-1 β and CCL28 in experimental gingivitis. *Australian dental journal*, 60(3), 317–327.
<https://doi.org/10.1111/adj.12340>
- Rahimi H., Nedaeinia R., Sepehri A., Nikdoust S. y Kazemi R. (2016). Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *Avicenna journal of phytomedicine* 6(4), 383–398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27516979/>
- Rai, M., Ingle. A. P., Pandit, R., Paralikar, P., Anasane, N., Santos, C. A. D. (2019). Curcumin and curcumin-loaded nanoparticles: antipathogenic and antiparasitic activities. *Expert Review Anti-infect Therapy*, 18(4), 367-379. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730815>
- Ranjan A., Mukerjee A., Helson L. y Vishwanatha J. (2012). Scale up, optimization and stability analysis of Curcumin C3 complex-loaded nanoparticles for cancer therapy. *Journal of nanobiotechnology* 10(38). <https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-38>
- Rao Kameswara, C. (2000). *Material for the database of Medicinal Plants* (pp 438) en A. Saklani (Ed.). Karnataka State Council for Science & Technology.

- Rao, P. P., Mohamed, T., Teckwani, K. y Tin, G. (2015). Curcumin Binding to Beta Amyloid: A Computational Study. *Chemical Biology & Drug Design*, 86(4), 813-820.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12552>
- Rasooli, I., Shayegh, S., Taghizadeh, M. y Astaneh, S. D. A. (2008). Phytotherapeutic prevention of dental biofilm formation. *Phytotherapy research*, 22(9), 1162–1167.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2387>
- Ravindran J., Prasad S. y Aggarwal B. (2009). Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *The AAPS journal* 11(3), 495–510.
<https://doi.org/10.1208/s12248-009-9128-x>
- Ravindranath, V. y Chandrasekhara, N. (1980). Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*, 16(3), 259–265. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(80\)90122-5](https://doi.org/10.1016/0300-483x(80)90122-5)
- Rehman, S., Ahmad, M. M., Kazmi, Z. H. y Raza, M. S. (2007). Physico-chemical variations in essential oils of Citrus reticulata. *Journal of Food Science Technology*, 44(4), 353–356.
https://www.researchgate.net/publication/286957720_Physico-chemical_variations_in_essential_oils_of_Citrus_reticulata
- Ried, K., Travica, N., Dorairaj, R. y Sali, A. (2020). Herbal formula improves upper and lower gastrointestinal symptoms and gut health in Australian adults with digestive disorders. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 76, 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.02.008>
- Rohman A., Sudjadi, Devi, Ramadhani D. y Nugroho A., 2015. Analysis of Curcumin in Curcuma longa and Curcuma xanthorrhiza Using FTIR Spectroscopy and Chemometrics. *Research Journal of Medicinal Plants*, 9(4), 179-186.
<https://scialert.net/abstract/?doi=rjmp.2015.179.186>
- Royal Botanic Gardens Kew, Harvard University Herbaria y Centre for Australian National Biodiversity Research (2020). *International Plant Names Index*. IPNI. <http://www.ipni.org>
- Ruby A., Kuttan G., Babu K., Rajasekharan K. y Kuttan R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer letters* 94(1), 79–83. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03827-j](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03827-j)
- Ruiz Huaraz, C., Valenzuela Muñoz, A. y Valenzuela Ramos, M. (2023). *Introducción Metodología de Investigación* (2^{da} ed.). Professionals On line.
<https://core.ac.uk/download/pdf/555536502.pdf>

- Saewan, N., Thakam, A., Jintaisong, A. y Kittigowitana, K. (2014). Anti-tyrosinase and cytotoxicity activities of curcumin-metal complexes. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(10), 270-273.
https://www.researchgate.net/publication/285992077_Anti-tyrosinase_and_cytotoxicity_activities_of_curcumin-metal_complexes
- Saini R, Sharma S. y Saini S. (2011). Ayurveda and herbs in dental health. *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*, 32(2), 285-286. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.92542>
- Saiz de Cos, P. (2014). Reduca (Biología). *Serie Botánica.*, 7(2), 84-99.
- Sanz, I., Wei, C., Jenks, S., Cashman, K., Tipton, C., Woodruff, M., Hom, J. y Lee, F. (2019). Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Frontiers in immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02458>
- Sanz, M. y Kornman, K. (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*, 84(4S), S164–S169. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340016>
- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Lione, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M. y Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes research and clinical practice*, 137, 231–241.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A. y Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47(22), 4–60.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Schiott, C., Löe, H., Jensen, S., Kilian, M., Davies, R. y Glavind, K. (1970). The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. *Journal of periodontal research*, 5(2), 84–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1970.tb00697.x>
- Schraufstatter, E. y Bernt, H. (1949). Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. *Nature* 164, 456–457. <https://doi.org/10.1038/164456a0>

- Sedghi L., Bacino M. y Kapila Y. (2021). Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
- Sethi, G., Sung, B. y Aggarwal, B. B. (2009). The Role of Curcumin in Modern Medicine en K. Ramawat (Ed.), *Herbal Drugs: Ethnomedicine to Modern Medicine* (pp. 97-113). Springer.
- Sgolastra F., Petrucci A., Gatto R. y Monaco A. (2012). Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology* 83(6), 731–743. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110432>
- Sha, A. y Garib, B. (2019). Antibacterial Effect of Curcumin against Clinically Isolated Porphyromonas gingivalis and Connective Tissue Reactions to Curcumin Gel in the Subcutaneous Tissue of Rats. *BioMed Research International*, 2019(1). <https://doi.org/10.1155/2019/6810936>
- Shaikh J., Ankola D., Beniwal V., Singh D. y Kumar M. (2009). Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 37(3-4), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.02.019>
- Shakeri, F. y Boskabady, M. H. (2017). Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat. *Biofactors*, 43(4), 567-576. <https://doi.org/10.1002/biof.1364>
- Shanmugam M., Rane G., Kanchi M., Arfuso F., Chinnathambi A., Zayed M., Alharbi S., Tan B., Kumar A. y Sethi G. (2015). The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(2), 2728–2769. <https://doi.org/10.3390/molecules20022728>
- Shao S., Ye X., Su W. y Wang Y. (2023). Curcumin alleviates Alzheimer's disease by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and activating the AMPK pathway. *Journal of chemical neuroanatomy*, 134. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102363>
- Sharma, H. y Keith Wallace, R. (2020). Ayurveda and Epigenetics. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(12), 687. <https://doi.org/10.3390/medicina56120687>

- Sharma, O. P. (1976). Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, 25(15), 1811–1812. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90421-4](https://doi.org/10.1016/0006-2952(76)90421-4)
- Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shafayat, A., Hewitt, H. R., Marczylo, T. H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S. M., Pirmohamed, M., Gescher, A. J. y Steward, W. P. (2004). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 10(20), 6847–6854. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0744>
- Sharma, R. A., Gescher, A. J. y Steward, W. P. (2005). Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer*, 41(13), 1955-1968. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.05.009>
- Sharma, R. A., Steward, W. P. y Gescher, A. J. (2007). PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF CURCUMIN en: B. B. Aggarwal, Y. J. Surh y S. Shishodia (eds), *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY* (Vol. 595, pp. 453-470). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_20
- Sharma, S., Kulkarni, S. K. y Chopra, K. (2006). Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 33(10), 940–945. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04468.x>
- Sheikh H., Zakaria N., Abdul F., Zamzuri F., Fadhlina A. y Hairani M. (2023). Promising roles of *Zingiber officinale* roscoe, *Curcuma longa* L., and *Momordica charantia* L. as immunity modulators against COVID-19: A bibliometric analysis. *Journal of agriculture and food research*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100680>
- Shirmohammadi A., Maleki S., Sharifi S., Fattahi S., Negahdari R., Ghavimi M. y Memar M. (2023). Promising Antimicrobial Action of Sustained Released Curcumin-Loaded Silica Nanoparticles against Clinically Isolated *Porphyromonas gingivalis*. *Diseases (Basel, Switzerland)* 11(1), 48. <https://doi.org/10.3390/diseases11010048>
- Shishodia, S., Sethi, G. y Aggarwal, B. B. (2005). Curcumin: getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1056(1), 206–217. <https://doi.org/10.1196/annals.1352.010>

- Shoba G., Joy D. Joseph T., Majeed M., Rajendran R. y Srinivas P. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica* 64(4), 353–356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>
- Shome, S., Talukdar, A. D., Choudhury, M. D., Bhattacharya, M. K. y Upadhyaya H. (2016). Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(12), 1481–1500. <https://doi.org/10.1111/jphp.12611>
- Shome, S., Talukdar, A. D., Choudhury, M. D., Bhattacharya, M. K. y Upadhyaya, H. (2016). Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(12), 1481–1500. <https://doi.org/10.1111/jphp.12611>
- Silva, I. L., Alencar, L. B., Martins, B. A., Oliveira, E. N., Rodrigues Neto, S. D., Sátyro, M. A., Penha, E. S., Guênes, G. M., Figueiredo, C. H., Anjos, R. M., Oliveira-Filho, A. A. y Alves, M. A. (2020). Aplicações clínicas da curcumina (*Curcuma longa*) em distúrbios orais. *Research Society and Development*, 9(7). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3789>
- Sin, C., Britos, M.R., Chamorro, E., Cáceres, M., Fernández, D. y Ortega, S. (2021). Aceites esenciales con actividad antibacteriana: posible aplicación y administración en odontología. *Odontología Vital*, 2(35), 32-43. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odov/n35/1659-0775-odov-35-32.pdf>
- Singchangchai, P., Itharat, A., Rattanasuwan, P., Sungkarak, S., Ungphaiboon, S. y Supavita, T. (2005). Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 27, 569-578. <https://www.semanticscholar.org/paper/Study-on-antioxidant-and-antimicrobial-activities-Singchangchai-Itharat/f4c5f357fd723ed462fae44cced6612a914b883f>
- Singh, J., Kumar, A., Budhiraja, S. y Hooda, A. (2006). Ethnomedicine: Use in dental caries. *Brazilian Journal of Oral Science*, 6(21), 1308-1312. <http://dx.doi.org/10.20396/bjos.v6i21.8642970>
- Singh, S. (2007). From exotic spice to modern drug? *Cell*, 130(5), 765-768. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.024>

- Sivani B., Azzeh M., Patnaik R., Pantea A., Rizzo M. y Banerjee Y. (2022). Reconnoitering the Therapeutic Role of Curcumin in Disease Prevention and Treatment: Lessons Learnt and Future Directions. *Metabolites* 12(7), 639. <https://doi.org/10.3390/metabo12070639>
- Socransky S., Haffajee A., Cugini M., Smith C. y Kent R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology* 25(2), 134–144.
- Sreejayan y Rao M. (1994). Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 46(12), 1013–1016. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1994.tb03258.x>
- Srimal, R. C. y Dhawan, B. N. (1973). Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 25(6), 447–452. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x>
- Srimal, R. C. y Dhawan, B. N. (2011). Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 25(6), 447–452. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x>
- Srinivasan M. (1972). Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian journal of medical sciences*, 26(4), 269–270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4637293/>
- Su, L. Q., Wang, Y. D. y Chi, H. Y. (2017). Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi journal of biological sciences*, 24(8), 1776–1780. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.011>
- Sui Z., Salto R., Li J., Craik C. y Ortiz P. (1993). Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorganic & medicinal chemistry* 1(6), 415–422. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)82152-5](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)82152-5)
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Sun, X., Liu, Y., Li, C., Wang, X., Zhu, R., Liu, C., Liu, H., Wang, L., Ma, R., Fu, M., Zhang, D. y Li, Y. (2017). Recent advances of curcumin in the prevention and treatment of renal fibrosis. *BioMed research international*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2418671>

- Suresh D. y Srinivasan K. (2007). Studies on the in vitro absorption of spice principles--curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 45(8), 1437–1442. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.02.002>
- Surh, Y.J., Chun, K.S., Cha, H.H., Han, S.S., Keum, Y.S., Park, K.K. y Lee, S.S. (2001). Molecular Mechanisms Underlying Chemopreventive Activities of Anti-Inflammatory Phytochemicals: Down-Regulation of COX-2 and iNOS through Suppression of NF-Kappa B Activation. *Mutation Research*, 480-481, 243-268. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00183-x](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00183-x)
- Suwannasom, N., Sriaksorn, N., Thepmalee, C., Khoothiam, K., Prapan, A., Bäumlér, H. y Thephinlap, C. (2023). Curcumin-loaded albumin submicron particles with potential as a cancer therapy: an in vitro study. *Beilstein journal of nanotechnology*, 14, 1127–1140. <https://doi.org/10.3762/bjnano.14.93>
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S. y Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/3012462>
- Tajbakhsh, S., Mohammadi, K., Deilami, I., Zandi, K., Fouladvand, M., Ramedani, E. y Asayesh, G. (2008). Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin. *African Journal of Biotechnology*, 7, 3832-3835. <https://www.semanticscholar.org/paper/Antibacterial-activity-of-indium-curcumin-and-Tajbakhsh-Mohammadi/8f4afd975c01d2feeb63963759ae5d2d2f12aaca>
- Tang W., Du M., Zhang S. y Jiang H. (2021). Therapeutic effect of curcumin on oral diseases: A literature review. *Phytotherapy research: PTR* 35(5), 2287–2295. <https://doi.org/10.1002/ptr.6943>
- Thangavelu, A., Kaspar, S., Kathirvelu, R., Srinivasan, B., Srinivasan, S., & Sundram, R.S. (2020). Chlorhexidine: An Elixir for Periodontics. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12, S57 - S59.
- Tavares Calvacante, A., Mota Bezerra, N., Dos Santos Silva, J. y de Paula, D. (2024). Redução de fatores pró-inflamatórios através da utilização da curcumina na doença periodontal: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Case Reports*, 4(11). <https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2024.4.Suppl.11.38>

- Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P. y Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47(22), 257–281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
- Thomas, L., Maillard, J., Lambert, R. y Russell, A. (2000). Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a "residual" concentration. *Journal of hospital infection*, 46(4), 297-303. <https://doi.org/10.1053/jhin.2000.0851>
- Thompson, K. H., Böhmerle, K., Polishchuk, E., Martins, C., Toleikis, P., Tse, J., Yuen, V., McNeill, J. H. y Orvig, C. (2004). Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. *Journal of inorganic biochemistry*, 98(12), 2063-2070. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.09.011>
- Tiyaboonchai W., Tungpradit W. y Plianbangchang P. (2007). Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. *International journal of pharmaceutics* 337(1-2), 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.12.043>
- Tonetti M. y Sanz M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *Journal of clinical periodontology* 46(4), 398–405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
- Tonetti, M., Jepsen, S., Jin, L. y Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of clinical periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Tonnesen, H. H. y Karlsen, J. (1985). Studies on curcumin and curcuminoids: VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 180(5), 402-404. <https://doi.org/10.1007/bf01027775>
- Torres Cabello, B. M. y Vega Villarreal, R. (2020). *Actividad antibacteriana in vitro del extracto de *Cúrcuma longa* “Cúrcuma” en comparación con la clorhexidina al 0.12% sobre la *Porphyromona gingivalis** [Tesis para cirujano dentista, Universidad Nacional Hermilio Valdizán]. <https://repositorio.unheval.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13080/4208/TO00103T74.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Torres E., Guillén Z., Arias Q., Almeida M., Michalik D. y Vogel C. (2013). Síntesis y caracterización de nuevos curcuminoides halogenados. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 4(4), 1-6. <https://www.redalyc.org/pdf/3236/323629266001.pdf>
- Trujillo J., Chirino Y., Molina-Jijón E., Andérica-Romero A., Tapia E. y Pedraza-Chaverri J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox biology*, 1(1), 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.09.003>
- Tsourounakis, I., Palaiologou-Gallis, A., Stoute, D., Maney, P. y Lallier, T. (2013). Effect of essential oil and chlorhexidine mouthwashes on gingival fibroblast survival and migration. *Journal of periodontology*, 84(8), 1211–1220. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120312>
- Ukil, A., Maity, S., Karmakar, S., Datta, N., Vedasiromoni, J. R., & Das, P. K. (2003). Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *British journal of pharmacology*, 139(2), 209–218. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705241>
- Umapathy, V., Swamikannu, B., Jones, S., Kiran, M., Lell, T., Mayasa, V. y Govindaraj, J. (2022). Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on oral health. *Bioinformation*, 18(6), 538–542. <https://doi.org/10.6026/97320630018538>
- Vajragupta O., Boonchoong P., Watanabe H., Tohda M., Kummasud N. y Sumanont Y. (2003). *Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity*. *Free radical biology & medicine* 35(12), 1632–1644. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.011>
- Vallianou, N. G., Evangelopoulos, A., Schizas, N. y Kazazis, C. (2015). Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer research*, 35(2), 645-651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667441/>
- Vanka, A., Tandon, S., Rao, S.R., Udupa N. y Ramkumar P. (2001). The effect of indigeneous *Neem Azadirachta indica* [correction of (*Azadirachta indica*)] mouth wash on *Streptococcus mutans* and *lactobacilli* growth. *Indian Journal of Dental Research*, 12(3), 133-144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11808064/>
- Veena, H., Riya Achamma, D., Prabhu, A., Shilpa, P. y Suman, B. (2023). Susceptibility of periodontal pathogens to a novel target-specific drug delivery system containing self-nanoemulsifying curcumin: An in vitro study. *Journal of advanced periodontology & implant dentistry*, 15(2), 67-73. <https://doi.org/10.34172/japid.2023.024>

- Wahlström, B. y Blennow, G. (1978). A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 43(2), 86–92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1978.tb02240.x>
- Wang G. y Sukumar S. (2020). Characteristics and antitumor activity of polysorbate 80 curcumin micelles preparation by cloud point cooling. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 59. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101871>
- Wang, K., Zhang, Z. y Wang, Z. (2022). Assessment of the association between periodontal disease and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *PeerJ*, 10. <https://doi.org/10.7717/peerj.14320>
- Wang, Y., Pan, M., Cheng, A., Lin, L., Ho, Y., Hsieh, C. y Lin, J. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 15(12), 1867–1876. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(96)02024-9)
- Wang, Z., Dan, W., Zhang, N., Fang, J. y Yang, Y. (2023). Colorectal cancer and gut microbiota studies in China. *Gut microbes*, 15(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236364>
- Wettstein, R., Hirmer, M., Sussenguth, K. y Wettstein, F. (1994). *Tratado de botanica sistematica* (4ta ed.). Labor.
- WHO TEAM (Traditional, Complementary and Integrative Medicine) (2023). WHO Traditional Medicine Global Summit 2023 meeting report: Gujarat Declaration. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 14(5). <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2023.100821>
- Wilken R., Veena M., Wang M. y Srivatsan E. (2011). Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular cancer*, 10(12). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-12>
- Wong, K. E., Ngai, S. C., Chan, K. G., Lee, L. H., Goh, B. H., Chuah, L. H. (2019). Curcumin Nanoformulations for Colorectal Cancer: A Review. *Front Pharmacology*, 10, 152. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00152>
- World Health Organization (2013). WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>
- Wozniak, L. A., Cypryk, K. y Wojcik, M. (2012). Molecular mechanisms of diabetes prevention by structurally diverse antioxidants. *Nutritional and therapeutic interventions for diabetes and metabolic syndrome*, 315-330. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385083-6.00025-5>

- Xu, X., Meng, X., Li, S., Gan, R., Li, Y. y Li, H. (2018). Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390%2Fnu10101553>
- Yallapu M., Othman S., Curtis E., Bauer N., Chauhan N., Kumar D., Jaggi M. y Chauhan S. (2012). Curcumin-loaded magnetic nanoparticles for breast cancer therapeutics and imaging applications. *International journal of nanomedicine* 7, 1761–1779. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29290>
- Yallapu, M. M., Jaggi, M. y Chauhan, S. C. (2012. a). Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today* 17(1-2), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.09.009>
- Yang, K., Lin, L., Tseng, T., Wang, S. y Tsai, T. (2007). Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 853(1-2), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.03.010>
- Yang, X., Yang, G., Caminiti, G. y Borrelli, F. (2016). Natural Therapies for Cardiovascular Diseases. *BioMed research international*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/4624378>
- Yuan, J., Liu, R., Ma, Y., Zhang, Z. y Xie, Z. (2018). Curcumin Attenuates Airway Inflammation and Airway Remolding by Inhibiting NF- κ B Signaling and COX-2 in Cigarette Smoke-Induced COPD Mice. *Inflammation*, 41(5), 1804-1814. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0823-6>
- Yunes P. y Abreu-Placeres N. (2023). Evidence-based systemic antibiotic prescription in periodontal and dental implant procedures: A mini-review. *American journal of dentistry* 36(6), 287–296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38092750/>
- Zandbergen, D., Slot, D., Cobb, C. y Van der Weijden F. (2013). The Clinical Effect of Scaling and Root Planing and the Concomitant Administration of Systemic Amoxicillin and Metronidazole: A Systematic Review. *Journal of periodontology*, 84(3), 332–351. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120040>
- Zhao, H., Hu, J., & Zhao, L. (2019). Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20.

- Zeng, L., Yang, T., Yang, K., Yu, G., Li, J., Xiang, W. y Chen, H. (2022). Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891822>
- Zhang, J., Wider, B., Shang, H., Li, X. y Ernest, E. (2012). Quality of herbal medicines: Challenge and solutions. *Complementary therapies in medicine*, 20(1-2), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.09.004>
- Zhang, Y., Huang, L., Zhang, J., de Souza Rastelli, A.N., Yang, J., & Deng, D. (2022). Anti-Inflammatory Efficacy of Curcumin as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
- Zhao H., Hu J. y Zhao L. (2021). The effect of drug dose and duration of adjuvant Amoxicillin-plus-Metronidazole to full-mouth scaling and root planing in periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations* 25(10), 5671–5685. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03869-w>
- Zhou F., Xu T., Zhao Y., Song H., Zhang L., Wu X. y Lu B. (2018). Chitosan-coated liposomes as delivery systems for improving the stability and oral bioavailability of acteoside. *Food Hydrocolloids* 83, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.04.040>
- Zhou, H., Beevers, C. S. y Huang, S. (2011). The targets of curcumin. *Current drug targets*, 12(3), 332–347. <https://doi.org/10.2174/138945011794815356>

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1: Estructura molecular de la Cúrcuma.

Diagrama 2: Flujograma de trabajo.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Propiedades biológicas y terapéuticas de la Cúrcuma.

Figura 2: Áreas de aplicaciones y estudios de con tratamientos con Cúrcuma.

Figura 3: Sistema de transporte de XX a base de nanotecnología.

Figura 4: Relación del microbiota en la cavidad oral.

Figura 5: Guía de Práctica Clínica de Nivel S3 de la Federación Europea de Periodoncia (EFP).

Figura 6: Grado de periodontitis.

Figura 7: Antisépticos de uso oral.

Figura 8: Formulaciones comerciales de la Clorhexidina.

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Cepas y códigos ATTC.

Cuadro 2: Tratamiento y método de control de variables.

Cuadro 3: Diferencia de masa de las muestras de Cúrcuma dominicana deshidratada.

Cuadro 4: Proceso del pesado del polvo de la Cúrcuma dominicana.

Cuadro 5: Proceso del pesado del polvo de la Cúrcuma dominicana.

Cuadro 6: Humedad de la Cúrcuma dominicana.

Cuadro 7: Humedad de la Cúrcuma de la India.

Cuadro 8: Obtención de los extractos de la Cúrcuma dominicana.

Cuadro 9: Obtención de los extractos de la Cúrcuma de la India.

Cuadro 10: Preparación de las diluciones de Cúrcuma a diferentes concentraciones para los extractos (metanólicos, etanólico y acuosos).

Cuadro 11: Determinación del material soluble por maceración seriada.

Cuadro 12: Preparación de las diluciones acuosas de la Cúrcuma de la India.

Cuadro 13: Preparación de las diluciones acuosas de la Cúrcuma dominicana.

Cuadro 14: Relación e la eficacia bacteriana de la Cúrcuma a diferentes concentraciones.

Cuadro 15: Cuantificación del porcentaje de curcumina de la Cúrcuma dominicana por HPLC.

Cuadro 16: Cuantificación del porcentaje de curcumina de la Cúrcuma de la India por HPLC.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos por cada cepa.

Tabla 2: Tamaño de la muestra de cultivos para cada cepa investigada de acuerdo con el tratamiento.

Tabla 3: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo con el tipo de extracción.

Tabla 4: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

Tabla 5: Nivel de eficacia del tipo de extracción, tratamiento y concentración, para cada cepa analizada.

Tabla 6: Análisis de varianza de un factor del nivel de eficacia de la Clorhexidina 0.2% en la para tratar las cepas 1, cepa 2, cepa 3, cepa 5.

Tabla 7: Análisis de varianza de un factor del nivel de eficacia de la Clorhexidina 0.2%, Cúrcuma dominicana e India concentración 100mg/ml para tratar la Cepa 3.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos por cada cepa investigada.

Gráfico 2: Tamaño de la muestra de cultivos para cada cepa investigada de acuerdo con el tratamiento.

Gráfico 3: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para cada cepa investigada, de acuerdo con el tipo de extracción.

Gráfico 4: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 1 de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

Gráfico 5: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 2 de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

Gráfico 6: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 3 de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

Gráfico 7: Tamaño de la muestra de cultivos bacterianos para la cepa 5 de acuerdo con el tipo de extracción y Cúrcuma.

ÍNDICE DE FOTOS

Foto 1: Planta de *Cúrcuma L.* (follaje y rizomas).

Foto 2: Rizoma de *Cúrcuma L.* fresco y polvo de *Cúrcuma* deshidratada.

Foto 3: Rizoma de *Cúrcuma* fresco cultivado en la Rep. Dom.

Foto 4: Rizoma de *Cúrcuma* seco de uso comercial de la marca Pabmas importando de la India.

Foto 5: Clorhexidina en gel bioadhesivo al 0.2% de la marca Laser.

Foto 6: Lavado y cepillado de los rizomas.

Foto 7: Pelado de los rizomas.

Foto 8: Pesado de los rizomas.

Foto 9: Secado de los rizomas en el horno.

Foto 10: Empaquetado al vacío de los rizomas secos.

Foto 11: Rizomas secos de la India.

Foto 12: Rizomas rayados de la India.

Foto 13: Balanza analítica.

Foto 14: *Cúrcuma* dominicana y de la India en polvo.

Foto 15: Equipo rotavapor.

Foto 16: Frascos con extractos a sequedad.

Foto 17: Frascos con las soluciones de *Cúrcuma* a diferentes concentraciones.

Foto 18: Cultivos bacterianos en cámara de anaerobiosis.

Foto 19: Colocación de discos de difusión.

Foto 20: Halo de eficacia de la *Peptostreptococcus micros*.

Foto 21: Halo de eficacia de la Clorhexidina al 0.2%.

Foto 22: Instrumento Vernier Calliper.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de referencia y requerimientos para los cultivos y las cepas ATTC.

Anexo 2: Procesamiento de datos.

Anexo 3: Prueba de hipótesis (prueba de normalidad).

Anexo 4: Resultados de la cromatografía por UHPLC.

ANEXO 1

Descripción y requerimientos de las bacterias periodonto patógenas según la American Type Culture Collection (ATTC) www.atcc.org

NOMBRE	TAXONOMIA	PATOGENEA
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Dominio: Bacteria Filo: Bacteroidetes Clase: Bacteroidetes Orden: Bacteroidetes Familia: Porphyromonadaceae Género: <i>Porphyromonas</i> Especie: <i>P.gingivalis</i>	• Cocobacilo Gram- negativo, no móvil, anaerobio estricto, asacarolítico. • Bacteria periodontopatógena altamente prevalente, tanto en periodontitis crónica como agresiva. • Requerimientos (ATCC 33277) para su cultivo: Medio de cultivo: Tioglicolato Agar/caldo suplementado. • Requerimiento para su crecimiento: Temperatura: de 37 C Atmósfera: mezcla de gas anaeróbico, 80% N₂ -10% CO₂-10% H₂. Coykendall et al (1980) Shan and Collins (1988).

NOMBRE	TAXONOMIA	PATOGENEA
<i>Tannerella</i> <i>forsythia</i> (Tf),	Dominio: bacteria Filo: Bacteroidetes Clase: Bacteroidetes Orden: Bacteroidales Familia: Phorphyromonadaceae Especie: <i>T. forsythia</i> Género: Tannerella	• Coco bacilo gram negativo anaerobio. Requerimientos (ATCC 43037) para su cultivo: • Medio de cultivo: • Suero de caballo y medion N-acetyl muramic acid (NAM) Agar/caldo. • Requerimiento para su crecimiento: Temperatura: de 37 C • Atmósfera: mezcla de gases anaeróbica, 80 % N₂-10% H₂-10% CO₂. Tanner et al Sakamoto et al (2010)

NOMBRE	TAXONOMIA	PATOGENEA
<i>Treponema Denticola</i> (Td)	Dominio: Bacteria Filo: Spirochaetes Clase: Bacteroidia Orden: Spirochaetales Familia: Spirochaetaceae Especie: <i>T denticola</i> Género: Treponema	• Treponema gram negativa, anaerobio móvil altamente proteolítica Requerimientos (ATCC 33270) para su cultivo: Medio de cultivo: • Tripticasa de soya agar-caldo con sangre desfibrinada de oveja. • Requerimiento para su crecimiento: Temperatura: de 37 C • Atmósfera: mezcla de gases anaeróbica, 80 % N₂-10% CO₂- 10% H₂ Chan et al (2007)

NOMBRE	TAXONOMIA	PATOGENEA
<i>Peptostreptococcus micros</i> (Pm)	Dominio: Bacteria Filo: Firmicutes Clase: Tissierellia Orden: Tissierelliales Familia: Peptoniphilaceae Especie: P. micras Género: Parvimonas	• Coco gram positivo anaerobio Requerimientos (ATCC 33270) para su cultivo: Medio de cultivo: • Medio modificado de carne picada. • Medio con carne picada con carbohidratos con 0.1% • celobiosa, 0.1% maltosa, 0.1% almidón, y 0.1% Tween 80. • -Trypticase de soya agar-caldo con sangre desfibrinada de oveja. • Requerimiento para su crecimiento: Temperatura: de 37 C • Atmósfera: mezcla de gases anaeróbica, 80 % N₂-10% CO₂- 10% H₂ (Tindall 2006)

NOMBRE	TAXONOMIA	PATOGENEA
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (A.a)	Dominio: Bacteria Filo: Proteobacteria Clase: Gemmaproteobacteria Orden: Pasteurellaceae Familia: Pasteurellaceae Especie: actinomycetemcomitans Género: Aggregatibacter	• Anteriormente conocida como Actinobacillus Actinomycetemcomitans. • Coco Gramnegativo, facultativo anaerobio, no-motil. Requerimientos (ATCC 33384) para su cultivo: • Medio de cultivo: • Caldo/agar infusión cerebro corazón • Requerimiento para su crecimiento: Temperatura: de 37 C Atmósfera: 5% CO₂. (Klinger, Topley y Wilson 1912)

Hoja	Cepas	CD + CI + tratamiento	Crcuma	Tipo de e	100mg/ml	50 mg/ml/ML	25mg/ml	12.250mg/ml	6.125mg/ml	3.125mg/ml	1.562mg/m	0781mg/ml	0,390mg/m	0,195mg/ml
Exp 1 y 2 Etanólica	Cepa 1	C D EXT. Etan	C.D	Etanólic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 1 y 2 Etanólica	Cepa 1	C D EXT. Etan	C.D	Etanólic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 1 y 2 Etanólica	Cepa 1	C D EXT. Etan	C.D	Etanólic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 1 y 2 Etanólica	Cepa 1	C D EXT. Etan	C.D	Etanólic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 1 y 2 Etanólica	Cepa 1	C D EXT. Etan	C.D	Etanólic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exp 3 y 4 Met y Acu	Cepa 1	C. D . EXT. Metanó	C.D	Metanó										

ANEXO 3

Prueba de hipótesis (prueba de normalidad)

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de CD es normal con la media 7 y la desviación estándar 0,957.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,000 ^a	Rechacé la hipótesis nula.
2	La distribución de CI es normal con la media 7 y la desviación estándar 0,957.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,000 ^a	Rechacé la hipótesis nula.
3	La distribución de C3 es normal con la media 14 y la desviación estándar 2,059.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,053 ^a	Conservé la hipótesis nula.
4	La distribución de C1 100mg es normal con la media 9 y la desviación estándar 4,779.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,062 ^a	Conservé la hipótesis nula.
5	La distribución de C2 100mg es normal con la media 12 y la desviación estándar 3,044.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,127 ^a	Conservé la hipótesis nula.
6	La distribución de C5 100mg es normal con la media 12 y la desviación estándar 3,068.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,200 ^{a,b}	Conservé la hipótesis nula.
7	La distribución de C1 50 mg es normal con la media 10 y la desviación estándar 5,418.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,027 ^a	Rechacé la hipótesis nula.
8	La distribución de C2 50 mg es normal con la media 12 y la desviación estándar 2,976.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,154 ^a	Conservé la hipótesis nula.
9	La distribución de C3 50 mg es normal con la media 14 y la desviación estándar 2,410.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,018 ^a	Rechacé la hipótesis nula.
10	La distribución de C5 50 mg es normal con la media 12 y la desviación estándar 3,482.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0,200 ^{a,b}	Conservé la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de 0,050.

a. Lilliefors corregido

b. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

Prueba normal de Kolmogorov-Smirnov de una muestra

CD

Resumen de prueba normal de Kolmogorov-Smirnov de una muestra		
N total		16
Máximas diferencias extremas	Absoluto	0.431
	Positivo	0.257
	Negativo	-0.431
Estadístico de prueba		0.431
Sig. asintótica (prueba bilateral)		0,000 ^a
a. Lilliefors corregido		

ANEXO 4

Resultados de la cuantificación de Cúrcuma por UHPLC

