

EFFECTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA AL 0.2% Y DEL CLORHIDRATO DE BENCIDAMINA AL 0.15%, USADOS COMO IRRIGANTES INTRACONDUCTO CONTRA *Enterococcus faecalis*. UN ESTUDIO IN VITRO.

PRESENTADO POR:

Santiago Correa Peláez

Edgar Ocampo Granada

Juan David Ochoa

Asesor: Dr Juan David Ochoa

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD –CES–

Medellín

2007

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO	
2. RESUMEN EJECUTIVO	
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:	
3.1-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU EN TÉRMINOS DE NECESIDADES Y PERTINENCIA	JUSTIFICACIÓN
3.2- MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	
3.2.1- Microbiología del conducto radicular	
3.2.2- Bencidamina	
3.2.2.1- Introducción.	
3.2.2.2- Descripción química.	
3.2.2.3- Farmacología.	
3.2.2.4- Acciones propias de los AINES	
3.2.2.5- Acción anestésica tópica.	
3.2.2.6- Acción antimicrobiana.	
3.2.2.7- Farmacocinética.	
3.2.2.7.1- Aspectos generales.	
3.2.2.7.2- Absorción.	
3.2.2.7.3- Distribución.	
3.2.2.7.4- Metabolismo.	
3.2.2.7.5- Excreción.	
3.2.2.8- Administración tópica.	
3.2.2.9- Descripción del producto.	
3.2.2.9.1- Modo de uso.	
3.2.2.10.- Indicaciones y usos.	
3.2.2.10.1 - Usos generales.	
3.2.2.10.2- Usos odontológicos.	
3.2.2.11.- Gingivitis.	
3.2.2.12.- Enfermedad periodontal.	
3.2.2.13.- Dosificación.	
3.2.2.14.- Efectos secundarios.	
3.2.3.- Clorexidina.	
3.2.3.1- Eficacia de la clorexidina.	
3.3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
3.3.1.- Hipótesis nula.	
3.3.2.- Hipótesis alterna.	
3.3.3.- Objetivos.	
3.3.3.1.- Objetivo general.	
3.3.3.2.- Objetivo específico	
3.4.- METODOLOGÍA	
3.4.1.- Tipo de estudio.	
3.4.2.- Muestra de estudio.	
3.4.3.- Metodología de incubación bacteriana	
3.4.3.1- Selección y estandarización de especímenes.	
3.4.3.2.- Control de calidad de la esterilización.	
3.4.3.3.- Cultivo de <i>Enterococcus faecalis</i> y contaminación de los especímenes	
3.4.3.3.1.- Preparación de la suspensión bacteriana.	
3.4.3.3.2.- Grupos experimentales.	

- 3.4.3.3.- Toma de la muestra
- 3.5 – ANALISIS ESTADÍSTICO
- 3.6.- RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS
- 3.7.- IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DE SU USO.
- 3.8.- ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN
- 4.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.
- 5.- PRESUPUESTO
 - 5.1.- Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.
 - 5.2.- Descripción de gastos personal.
 - 5.3.- Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio.
 - 5.4.- Materiales y suministros bibliográficos.
- 6.- BIBLIOGRAFIA.

1- INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

TITULO:

Efectividad antimicrobiana del digluconato de clorhexidina al 0.2% y del clorhidrato de bencidamina al 0.15%, como irrigantes intraconducto.

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Edgar Ocampo Granada.	Cll 53 # 78-97	antoniocampo@hotmail.com
Santiago Corea Peláez.	Cra 26ª # 9A-22	correapelaez@yahoo.com
Dr Juan David Ochoa	Cll 7 # 39-290 cons 707	ochoamejia@epm.net.co

TOTAL DE INVESTIGADORES: 3

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Desinfección de conductos

LUGAR DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO: Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

CIUDAD: Medellín

DEPARTAMENTO: Antioquia

DURACIÓN DEL PROYECTO: 10 meses

TIPO DE ESTUDIO: Estudio experimental

PALABRAS CLAVES: Irritantes, bencidamina, clorhexidina, desinfección, conductos radiculares, *Enterococcus faecalis*.

2. RESUMEN EJECUTIVO

El objetivo de la terapia endodóntica es la adecuada conformación, limpieza y obturación del conducto, que garantice un óptimo selle tridimensional. La limpieza del conducto implica una correcta remoción de restos tisulares, de microorganismos y de productos que se asocian a la degeneración de los tejidos, cuando los hay. El proceso se inicia con la extirpación de la pulpa (tejido vital) y el desbridamiento del sistema de conductos (tejidos pulpaes no vitales), mediante el empleo de cucharillas, fresas y limas, seguido por una profusa irrigación con agentes que, además de actuar como lubricantes, tienen por finalidad disolver los restos tisulares y erradicar los microorganismos que puedan existir en los conductos.

Anteriormente se hacía énfasis en la importancia de introducir medicamentos en los conductos, pero hoy en día se da mayor importancia a la desinfección de tipo químico-mecánico; así que la irrigación es un paso muy importante en la limpieza de los conductos radiculares, y última etapa después de su conformación, previa a la obturación tridimensional de los mismos.

El objetivo de este estudio es, comparar la eficacia de la irrigación con clorhidrato de bencidamina al 0.15% y de digluconato de clorhexidina al 0.2%, en la desinfección del sistema de conductos de dientes humanos obtenidos de exodoncias mandatorias, que serán contaminados, in Vitro, con *Enterococcus faecalis*, y así demostrar la efectividad de dichas sustancias sobre la desinfección, lo que proporcionaría a la endodoncia una alternativa más para la terapia endodóntica exitosa.

Para tal efecto, se utilizarán 55 dientes uniradiculares con integridad coronal, a los cuales se les tomarán radiografías previas para analizar la anatomía interna de conductos radiculares. Los dientes se obtendrán de pacientes sometidos a tratamientos ortodónticos y periodontales a los cuales se les realizó extracción indicada, con consentimiento para usar los dientes.

Los dientes serán colocados inmediatamente en solución salina para evitar su deshidratación. Se les realizará amputación coronal dejando los especímenes a una longitud 15 mm. Se obtendrá permeabilidad del conducto con limas Tipo K N°20 y se realizará una conformación inicial del conducto hasta una lima maestra ISO # 25 previo a la inoculación de la cepa bacteriana a evaluar, utilizando RC-prep (peróxido de urea al 10% y ácido etilen di-aminotetracético al 15%) entre lima y lima e irrigando los conductos con Hipoclorito de sodio al 5,25%. Posteriormente se pondrán los dientes en autoclave para su desinfección total.

Con el fin de sellar las raíces externamente, se les pondrán dos capas de barniz en toda la superficie, y después, con una jeringa y aguja calibre 27 que contenga *Enterococcus faecalis* en dilución, se inocularán con 1ml intraconducto, y se dejarán en una cámara húmeda durante 7 días,

Luego de la incubación, la limpieza y conformación del conducto se hará con limas de Nickel titanio Pro File serie 29, utilizando la técnica de preparación corono- apical. Se conformarán grupos en forma aleatoria, y a cada grupo se le inoculará la solución de *Enterococcus Faecalis*.

Dichos grupos se conformarán de la siguiente manera:

Se tomará un grupo de 5 dientes elegidos aleatoriamente a los cuales se les mirará en microscopio electrónico de barrido (SEM) para verificar que los túbulos dentinarios estén sin barrillo dentinal.

El control **positivo**: 5 dientes infectados con *Enterococcus faecalis* y no tratados endodónticamente.

El control **negativo**: 5 dientes no infectados y no tratados.

El grupo 1, constituido por 20 dientes, infectados y tratados con digluconato de clorhexidina al 0.2%.

El grupo 2, constituido por otros 20 dientes, infectados y tratados con clorhidrato de bencidamina al 0.15%.

Se pretende evaluar el grado de desinfección lograda por el clorhidrato de bencidamina y por el digluconato de clorhexidina, respectivamente, en los dos grupos de dientes contaminados con *Enterococcus faecalis*.

.

3.- DESCRIPCION DEL PROYECTO.

3.1- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La terapia endodóntica es esencial para la eliminación de los procesos infecciosos que se desarrollan en el complejo pulpar, tanto en la cámara como en el conducto radicular. Dichos procesos se encuentran en estrecho contacto con el tejido periodontal, lo que frecuentemente, produce inflamación periapical.

El mayor obstáculo para el éxito del tratamiento lo constituyen las variaciones anatómicas que pueden encontrarse, tales como: deltas apicales, conductos accesorios o conductos muy estrechos. Las localizaciones de dichas variables anatómicas, dificultan más aún los procedimientos de limpieza y conformación; por esta razón, es necesario utilizar sustancias o medicamentos adicionales en el interior del conducto, que sirvan como complemento de la preparación instrumental, cualquiera que haya sido utilizada, y eliminar no sólo los desechos producidos por la instrumentación sino también, toda clase de restos biológicos que se puedan encontrar en los conductos radiculares ¹

Siempre que se habla de desinfección en endodoncia tenemos que pensar que estamos frente a una microbiota diversa, y aunque existen muchos métodos para lograr la descontaminación, se ha considerado al hipoclorito de sodio como un irrigante intraconducto con excelentes propiedades porque posee baja tensión superficial, capacidad neutralizante de productos tóxicos, efecto bactericida, es facilitadora de la instrumentación, tiene pH alcalino, disuelve el tejido pulpar, solubiliza las sustancias protéicas, actúa rápidamente y tiene acción detergente. Sin embargo, cada día se investiga más para tratar de encontrar un irrigante que produzca mejores resultados que el hipoclorito.

Es aquí donde cobra mayor importancia la irrigación química, al eliminar restos necróticos que normalmente no pueden ser eliminados mecánicamente, y permite una limpieza más completa del conducto por cuanto cumple una función tanto bactericida como lubricante¹, lo que hace que se facilite la instrumentación mecánica, además de la disminución de posibles patologías periapicales post tratamiento endodóntico convencional.

Las soluciones irrigantes y lubricantes de las que se dispone en la actualidad son: hipoclorito de sodio (NaOCl), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), Clorhexidina, Acido Etilendiamino Tetra Acético (EDTA), RC-Prep, Acido Etilendiamino Tetra Acético (EDTAC), las cuales son efectivas para el control bacteriano, pero algunas son lesivas, por lo que su uso intraconducto se asocia, frecuentemente, con inflamación de los tejidos periapicales y periodontales. De igual manera, la solución de hipoclorito de sodio que es la más frecuentemente utilizada como irrigante¹ presenta efectividad comprobada como bactericida, pero no elimina completamente, ni los desechos inorgánicos, ni la totalidad de la microbiota bacteriana, en especial cuando se trata del *Enterococcus faecalis*, huésped habitual del conducto radicular en estados patológicos. Además, debido a su toxicidad, conlleva a inflamación periapical ^{1,2}

En la actualidad, el digluconato de clorhexidina se usa como enjuague oral coadyuvante en el tratamiento de las enfermedades periodontales y como irrigante o medicamento intraconducto en el tratamiento endodóntico, debido al buen efecto bacteriostático que posee contra el *Enterococcus faecalis*, produciendo menor irritación periapical y, por consiguiente, menos incomodidad para el paciente ²⁻⁴

El clorhidrato de bencidamina es un antiséptico bucofaríngeo que sólo se usa como ayudante profiláctico en la higiene oral por su efectividad comprobada contra la microbiota patógena bucal, en especial contra el *Enterococcus faecalis*, gran culpable de la mayoría de las patologías periapicales ⁵⁻⁹

El *Enterococcus faecalis* es una bacteria que se halla presente en infecciones de la cavidad oral en compañía de otros gérmenes, tanto aeróbicos como anaeróbicos; comúnmente es aislado del conducto radicular y se relaciona frecuentemente con el fracaso del tratamiento endodóntico.

En vista de que, con los protocolos actuales de tratamiento endodóntico muchas veces no se logra eliminar de los conductos esta bacteria, la justificación de este estudio es establecer si el clorhidrato de bencidamina al 0,15% es efectivo y confiable en la desinfección de los conductos, comparándolo con la del digluconato de clorhexidina al 0.2% el cual si logra eliminar el *Enterococcus faecalis* y además no existe reporte en la literatura tanto in vivo como in Vitro, de esta sustancia como agente antibacteriano intraconducto en dientes humanos.

3.2 MARCO TEÓRICO.

Desde el punto de vista microbiológico, la cavidad oral constituye uno de los hábitats más complejos que existen. Los diferentes organismos que la habitan pueden encontrarse en estado planctónico, es decir, suspendidos libremente, y en estado sesil, adherido a superficies y formando biopelículas.

El uso de colutorios es un buen complemento de la higiene dental, y tiene múltiples aplicaciones en la práctica odontoestomatológica para prevenir las secuelas de infecciones de la cavidad oral. Debido a su composición y a sus principios activos, los colutorios poseen diferentes acciones tales como el control de la placa dental bacteriana y la eliminación de algunos de los microorganismos que, en última instancia, son los que van a ocupar el conducto radicular ¹⁰

3.2.1 MICROBIOLOGIA DEL CONDUCTO RADICULAR.

El conducto radicular constituye un medio ambiente especial donde, determinadas presiones selectivas, permiten el establecimiento de un grupo restringido de bacterias de la microbiota oral. Las interrelaciones entre las bacterias y el suplemento nutritivo son factores determinantes en la aparición de infección.

El tratamiento endodóntico no sólo elimina las bacterias en forma directa por medios mecánicos sino que, además, trastorna por completo la delicada ecología del conducto, por lo que priva a las bacterias remanentes de su fuente nutricional.

En la actualidad se reconocen más de 300 especies bacterianas como huéspedes de la cavidad oral. Recientemente se ha descrito una buena cantidad de especies nuevas, pero muchas permanecen sin clasificar. Se puede decir que las bacterias que infectan los conductos radiculares constituyen un grupo selecto, si se compara con la gran cantidad de especies que constituyen la microbiota bucal.

La mayoría de las especies que se han aislado de los conductos radiculares infectados, también han sido aisladas de las bolsas periodontales; sin embargo, la microbiota del conducto radicular no es tan numerosa y compleja como lo es la microbiota gingival. El número y la variedad de

especies bacterianas parece tener relación directa con el tamaño de la lesión periapical. En la infección del canal radicular interviene una variada cantidad de bacterias que juegan papel importante en el desarrollo y perpetuación de la patología endodóntica cuya característica es el desarrollo rápido y expansivo de la lesión periapical en la que predominan las bacterias anaerobias Gram positivas, causantes principales de los fracasos de la terapia endodóntica.

La infección pulpar es debida a la propagación bacteriana por las diferentes ramificaciones del sistema radículo-canalicular que incluye deltas apicales, istmos y túbulos dentinales; propagación que puede ocurrir antes o durante el tratamiento endodóntico. La perpetuación de la infección se debe, posiblemente, a que su ubicación en esos lugares las resguarda de la acción, nociva para ellas, de la instrumentación endodóntica y de las soluciones que se usan para irrigar los conductos radiculares.

Los fracasos endodónticos se asocian con la presencia de determinadas bacterias anaerobias como: *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis* y *gingivalis*, *Actinomyces israeli* y *Propionibacterium acnes*. Se ha demostrado que dichas bacterias penetran a diferentes profundidades en los túbulos dentinarios y entre ellas las más sobresalientes son: el *Enterococcus faecalis*, el *Propionibacterium acnes* y el *Actinomyces israeli* que son capaces de resistir tanto las adversidades del medio, como la constricción tubular y los procesos odontoblásticos, por ser capaces de replicarse y avanzar en los túbulos, gracias a sus peculiares características fisiológicas y morfológicas ¹⁶

Otro factor importante lo constituyen las metaloproteinasas de la matriz que son un grupo de enzimas proteolíticas encargadas de la degradación de la mayoría de los componentes de la matriz extracelular. Evidencias recientes han demostrado que las Metaloproteinasas pueden intervenir en la degradación del tejido pulpar, cuando este se encuentra inflamado. También se ha demostrado que las bacterias anaerobias Gram negativas aumentan la producción de metaloproteinasas.

Algunos estudios han demostrado que las especies de *Bacteroides* pigmentadas de negro juegan un papel importante en la destrucción y desintegración del tejido de la matriz extracelular en las enfermedades pulpares y periodontales, por consiguiente, la activación de las metaloproteinasas por el huésped puede constituir un proceso de degradación, inductor de la patogénesis de la enfermedad pulpar y periapical causada por dichos microorganismos.

En la búsqueda de microorganismos capaces de producir infección endodóntica y abscesos severos y rápidamente expansivos, se ha encontrado que las especies de *Bacteroides* pigmentados de negro tienen especial importancia.

Las metaloproteinasas pertenecen a la familia de las endopeptidasas de zinc neutras, que son secretadas como precursores enzimáticos inactivos que degradan una serie de componentes de la matriz extracelular. Éstas juegan un papel importante en la curación de heridas, en la reparación de tejidos lesionados, en la angiogénesis y en el desarrollo de la morfogénesis del tejido lesionado. La acumulación de componentes bacterianos en la pulpa, es un estímulo para que los monocitos y los macrófagos presentes en el área produzcan citoquinas y éstas, a su vez, estimulan las células pulpares para que produzcan enzimas que degradan la matriz. Los factores virulentos de las bacterias Gram negativas se producen en la membrana celular. Los lipopolisacáridos son moléculas mediadoras en las actividades biológicas de gran cantidad de metabolitos bacterianos. La colonización de los tejidos por microbios patógenos produce destrucción de esos tejidos por la activación de procesos degradativos del huésped. ¹⁷⁻¹⁹

3.2.2.-BENCIDAMINA

3.2.2.1.-INTRODUCCIÓN

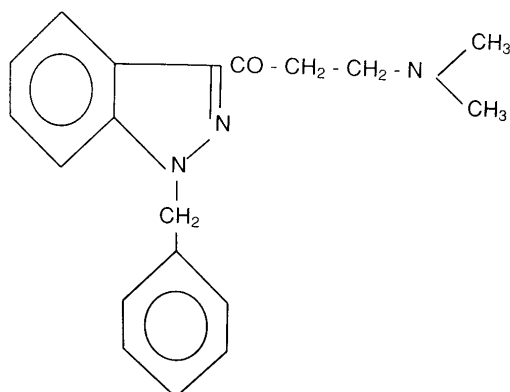
La bencidamina fue desarrollada en Italia en 1966, por el profesor Bruno Silvestrini, director del Instituto de Investigaciones “Angellini Francesco” de Roma. El profesor Silvestrini, había centrado su atención en el desarrollo de fármacos antiinflamatorios que tuvieran la capacidad de interferir, en forma selectiva, con los fenómenos locales de la inflamación, más que con los factores generales que muchas veces condicionan este proceso.

Dentro de esta concepción, el ensayo de indazoles sustituidos en la posición 3, dió por resultado el descubrimiento de la bencidamina²⁶⁻²⁹. Esta se diferencia de otros antiinflamatorios en numerosos aspectos que van desde la estructura química hasta sus peculiares acciones farmacológicas.

3.2.2.2 DESCRIPCIÓN QUÍMICA

Bencidamina es el nombre genérico asignado a la fórmula química: 1-bencil-3-(3 dimetil amino) propoxi-1H-indazol, que corresponde a la siguiente fórmula estructural.

Gráfico 1: Estructura química de la bencidamina.



La bencidamina se clasifica como un antiinflamatorio no esteroide (AINE), que pertenece a una clase química diferente a todos los antiinflamatorios conocidos, ya que no posee el grupo carboxilo (COOH), que es el que da a los AINES típicos la propiedad de compuestos ácidos. Además de la falta del grupo carboxilo, posee propiedades de base débil, debidas al nitrógeno terciario de su cadena lateral, que es capaz de soportar cargas positivas y, por consiguiente, capacidad de aceptar electrones.

La característica de desempeñarse como base débil explica, en parte, la peculiaridad que tiene la bencidamina de concentrarse en el foco inflamatorio, que es ácido, produciendo una neutralización parcial del “ambiente ácido” de dicho foco.

3.2.2.3 FARMACOLOGÍA

Estudios de farmacología realizados por Silvestrini et al ^{26,27} mostraron que la bencidamina posee propiedades farmacológicas diversas, algunas de ellas comunes a todos los AINES como son: efecto analgésico, efecto antipirético y antiagregante plaquetario. Tiene otros efectos peculiares como: acción anestésica tópica y propiedades antimicrobianas. La acción fundamental de esta molécula, también muy particular, la constituye su extraordinaria actividad antiinflamatoria de la

mucosa bucal, con una mínima absorción sistémica.

Tabla 1 Propiedades farmacológicas de la Bencidamina

Propias de los AINES	Exclusivas de la bencidamina
Analgésica	Anestésica local
Antipirética	Antimicrobiana
Antiagregante	Antiinflamatoria tópica bucal
antiinflamatoria	

3.2.2.4.- ACCIONES PROPIAS DE LOS AINES

La bencidamina, en concentraciones que oscilan entre 1 y 8 ug/ml, exhibe acciones farmacológicas propias de los AINES; es analgésica, antipirética y antiagregante plaquetaria ²⁸⁻³¹ Aunque estas acciones son débiles, están correlacionadas con las concentraciones que alcanza el fármaco en la sangre.

Su acción antiinflamatoria es potente, posiblemente debida a que bloquea la síntesis de prostaglandinas, acción común a todos los AINES; pero, otras acciones que ejerce sobre los mecanismos de la inflamación, contribuyen en forma decisiva, a ejercer esta propiedad.

Tabla 2. Concentraciones de bencidamina necesarias para que se dé su efecto antiinflamatorio.

Acción antiinflamatoria	Ug/mL
Antagonismo de aminas vasoactivas	1-2
Estabilización de membranas lisosomales	3-6
Estabilización de membranas celulares	8-10
Bloqueo de la síntesis de prostaglandinas	400

Sus acciones sobre el proceso inflamatorio, han sido bien documentadas: antagoniza con las aminas vasoactivas, inhibe la liberación de las enzimas granulares de los neutrófilos, estabiliza las membranas celulares y lisosomales, inhibe la producción de superóxidos por los macrófagos y, finalmente, en concentraciones muy elevadas, inhibe selectivamente la síntesis de prostaglandinas ³²

La sinergia entre todas esas acciones produce una notoria actividad antiinflamatoria, más aún cuando las concentraciones tisulares necesarias para que cada una de ellas actúe son ampliamente superadas cuando el producto se administra en forma tópica.

3.2.2.5 ACCIÓN ANÉSTESICA TÓPICA

La bencidamina, a diferencia de los AINES tópicos, ejerce acciones farmacológicas diferentes a las de ellos; la más importante es su acción anestésica tópica³³. Esta propiedad ha sido bien estudiada experimentalmente en modelos animales en los que la bencidamina, en concentraciones superiores a 400 ug/ml, demostró que tiene una actividad anestésica local similar a la tetracaína en concentración al 0.06%.

El efecto anestésico tópico de la bencidamina debe distinguirse del efecto analgésico del producto que es débil. El efecto anestésico se debe al bloqueo de los impulsos nerviosos provenientes de las terminaciones periféricas especializadas en la captación de la sensibilidad

dolorosa y propioceptiva. Dicha acción es muy acentuada sobre las mucosas, de ahí su gran utilidad terapéutica, pues permite controlar, in situ, los síntomas patológicos de ardor, prurito y dolor.

3.2.2.6 ACCIÓN ANTIMICROBIANA

En relación con su efecto antimicrobiano, varios estudios experimentales han demostrado que la bencidamina, en concentraciones que oscilan entre 325 y 650 ug/ml, inhibe el crecimiento de diferentes cepas bacterianas³⁴. Como estas concentraciones son las que se utilizan en las soluciones tópicas, con su uso clínico se espera obtener un buen efecto antimicrobiano³⁵. También, se ha visto que la acción antibacteriana se logra con el uso de concentraciones sensiblemente inferiores, a medida que el pH ácido del medio se acerca a 7. En la Tabla se muestran los diferentes tipos de microorganismos que abarca su espectro, y que han sido probados con CIM (ug/ml).

Tabla 3 Tipos de microorganismos susceptibles a la bencidamina

Microorganismo	pH 5	pH 7
<i>Escherichia coli</i>	450	150
<i>Staphylococcus aureus</i>	650	325
<i>Enterococcus faecalis</i>	450	325
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	325	150
<i>Bacillus subtilis</i>	325	220
<i>Bacillus cereus</i>	450	225
<i>Candida albicans</i>	325	150
<i>Aspergillus niger</i>	450	150

Lisiana, R. Scorza-Barcelona P. Silvestrini B. Research on the topical activity of Benzidamine. Eur J. Pharmacol 3:157-162,1968.

3.2.2.7 FARMACOCINÉTICA

3.2.2.7.1 Aspectos generales

Puesto que la bencidamina puede ser administrada por vía sistémica: oral y parenteral, o por vía tópica: en la piel o en las serosas oral y vaginal, expondremos sus propiedades farmacocinéticas en dos acápites. En el primero, hablaremos de los aspectos generales; y en el segundo, abordaremos los pertinentes a la administración tópica.

3.2.2.7.2 Absorción:

La bencidamina se absorbe bien cuando se suministra por vía oral. Su biodisponibilidad oscila entre un 87% y un 93%. Su vida media aproximada tiene una duración de unas 11 a 13 horas. Dos horas después de la administración oral de una dosis de 100 mg alcanza un pico máximo de concentración plasmática de 0.8 ug/ml.

Se ha demostrado que el pico máximo de concentración plasmática que se obtiene, tanto con el suministro por vía oral como por vía parenteral, con dosis que oscilan entre 25 y 100 mg, no sobrepasa de 1ug/ml; y aunque se aumente la dosis, las concentraciones plasmáticas no

sobrepasan los 2 ug/ml. Esto, probablemente es debido a una tasa de depuración alta: (aclaramiento sistémico) de 193 ml/min y un alto volumen de distribución: (213 litros). Sin embargo, pese a las bajas concentraciones alcanzadas en el plasma, la sustancia tiende a acumularse en los tejidos inflamados,²⁸ donde alcanza concentraciones cinco a diez veces superiores a las plasmáticas, lo cual explica su potente acción antiinflamatoria selectiva, en los tejidos inflamados.

3.2.2.7.3 Distribución:

Estudios experimentales realizados en animales muestran que tras la administración de bencidamina radiactiva suministrada por vía oral en dosis de 1, 10 y 100 mg/Kg de peso, y de la administración de 10 mg por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea, la radiactividad únicamente podía ser detectada en los tejidos afectados por un proceso inflamatorio activo, y prácticamente no se encontraba en los tejidos sanos, hecho que corrobora la propiedad farmacocinética que tiene la bencidamina de concentrarse, preferentemente, en los tejidos inflamados y casi nada en los tejidos sanos.

Es bueno anotar que la bencidamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Después de la administración sistémica, un porcentaje muy bajo, 15 a 20% del fármaco, se une a las proteínas del plasma, porcentaje que es mucho menor del que se observa con otros AINES. De ahí que, su efecto farmacológico no se ve afectado por la competencia de otros fármacos por unirse a las proteínas plasmáticas.

3.2.2.7.4 Metabolismo:

La bencidamina se metaboliza en el hígado mediante procesos de oxidación, pero también mediante cierto grado de alquilación. Después del suministro de las dosis respectivas a diferentes especies animales, se identificó un gran número de metabolitos en orina de 24 horas. En los humanos, los metabolitos más importantes encontrados son la bencidamina N-óxido, y los conjugados con ácido glucurónico como la 5-hidroxibencidamina.

3.2.2.7.5- Excreción:

Cuando se suministra a humanos una dosis de prueba de 50 mg de bencidamina por vía oral, se demuestra que el 70% es excretada por la orina (39% en las primeras 24 horas) y el 30% restante posiblemente es excretado por las heces, lo cual indica que hay una fuerte metabolización hepática del fármaco.

3.2.2.8- ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Debido a la dificultad de conseguir altas concentraciones de bencidamina cuando se administra por vía oral o parenteral, se hicieron estudios farmacodinámicos de la sustancia aplicada tópicamente, tanto sobre piel como sobre mucosas, y se encontró que por esta vía, se alcanzan concentraciones 1.000 a 1.500 veces superiores a las obtenidas por vía sistémica, especialmente en las mucosas inflamadas, donde se alcanzan concentraciones de hasta 1.200 ug/ml.

La eficacia de la bencidamina en el control de la inflamación, se debe a que inicia el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas a concentraciones de 400 ug/ml, de ahí su importancia de su uso

clínico. Su efecto acumulativo en las mucosas inflamadas y su baja difusión en el tejido conectivo hacen que sea insignificante la cantidad del producto (0.02 ug/ml) que llega a la vía sistémica. Las conclusiones de los estudios farmacocinéticos:

1. La bencidamina, suministrada por vía sistémica, alcanza concentraciones plasmáticas tan bajas que son insuficientes para conseguir una acción antiinflamatoria potente. Debido a la propiedad básica de la molécula, tiende a concentrarse en los focos inflamatorios cuyo medio es ácido, donde alcanza concentraciones 10 veces superiores a las del plasma.
2. Cuando es suministrada por vía tópica en las mucosas, las concentraciones alcanzadas son extraordinariamente altas, hasta de 1.500 ug/ml, con mínima concentración plasmática.
3. Debido a esta característica, la bencidamina es un fármaco ideal para el tratamiento de procesos inflamatorios de piel y mucosas, donde ejerce una potente acción antiinflamatoria, y prácticamente sin repercusiones sistémicas.

3.2.2.9- DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

EI BENZIRIN VERDE.

Contiene bencidamina al 0.15%, equivalente a 1.5mg de bencidamina por mililitro de solución.

Presentación: viene en frascos de 120 ml como colutorio con color verde y sabor a menta. La composición de la solución es la siguiente: ver tabla # 4.

Tabla 4 Composición del BENZIRIN VERDE por cada 100 ml de solución

Sustancia	Peso gr
Bencidamina clorhidrato	0.15
Excipientes, colorantes, aroma	2.17
Glicerina	5.00
Alcohol etílico	8.00
Agua desmineralizada	84.68
TOTAL	100.00

El pH final de la solución está alrededor de 6.0 (rango 5.0 y 6.5), lo que la asemeja al pH de la cavidad bucal normal.

3.2.2.9.1- Modo de uso

La bencidamina se utiliza como colutorio o en spray. Generalmente, el colutorio se recomienda en los adultos, tanto para las inflamaciones de la boca como para las de la orofaringe, pues permite la realización de enjuagues y de gargarismos, lo que permite que el fármaco entre en contacto directo con los tejidos inflamados.

Para los enjuagues se puede usar en forma pura o diluida, en cantidad de 15 a 30 ml (1 ò 2

cucharadas soperas). En los casos en que las lesiones cursan con mucha irritación y ardor se usa en forma diluida para que no cause molestias.

Tanto los enjuagues como los gargarismos se realizan durante uno o dos minutos.

3.2.2.10- INDICACIONES Y USOS

3.2.2.10.1- Usos generales:

La bencidamina está indicada como antiinflamatorio tópico en los procesos patológicos inflamatorios de la cavidad oral, por su beneficiosa acción antibacterial, antiinflamatoria y anestésica.

Es útil especialmente en:

A- Gingivo-estomatitis herpética.

Esta afección es de origen viral y produce una intensa inflamación de toda la mucosa oral, incluidas las encías.

B- Aftas bucales.

Afección de etiología no bien conocida por lo que no tiene tratamiento específico. Es una entidad autolimitada y se resuelve espontáneamente en ocho a doce días. El tratamiento, que es puramente sintomático, se hace con bencidamina con la cual se consigue alivio de los síntomas mientras se resuelve el cuadro.

C.-Úlceras de la cavidad bucal

La mayoría son causadas por traumas o micro traumas de la mucosa oral y son muy dolorosas; de todos modos, independientemente de cuál sea la causa, el uso de un fármaco con acción desinfectante y anestésica alivia los síntomas de ardor y dolor, ayuda a controlar la sobreinfección bacteriana y, consecuentemente, acelera la regeneración del epitelio.

D.-Faringitis agudas.

Son causadas más comúnmente por infecciones bacterianas. La más frecuente es la amigdalitis que, por vecindad, produce faringitis y faringolaringitis.

E.-Amigdalitis

Esencialmente es una infección bacteriana producida por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Es una entidad intensamente dolorosa y se acompaña de síntomas generales. La droga de elección para su tratamiento es la penicilina, y en los pacientes alérgicos a ella, la droga alterna debe ser la eritromicina. Si al tratamiento se adicionan los gargarismos con bencidamina, ésta ayuda muy eficazmente por cuanto disminuye la odinofagia, el edema, la congestión y ayuda a la recuperación del paciente.

3.2.2.10.2.- Usos odontológicos

La bencidamina, es de gran utilidad en el tratamiento de diversas patologías relacionadas con los dientes y el aparato masticatorio. Es importante tener en cuenta que la aplicación tópica

alcanza altas concentraciones en la mucosa inflamada, por lo que es una gran alternativa en el alivio de los síntomas causados por procesos inflamatorios de la mucosa oral. Su eficacia es más limitada en procesos inflamatorios profundos tales como abscesos y trauma radicular. En casos de detartrajes y exodoncias sí puede ser de gran utilidad.

Tabla 5 Indicaciones Odontológicas de la Bencidamina

Inflamación Mucosa oral	Gingivitis Por restos alimenticios Por cálculos Post-traumática Otras Enfermedad periodontal Estadio I Estadio II
Ulceración Mucosa oral	Aftas Úlceras traumáticas Mucositis

Fanaki N. H. El-Nak eeb E.A. Antimicrobial Activity of Benzidamine, a non-steroidal anti-inflammatory agent. J. Chemother 4(6):347-352.1992.

3.2.2.11.- GINGIVITIS.

Restos alimenticios:

La labilidad de las encías, el sangrado fácil y el ardor y dolor que produce el cepillado en los casos agudos, son causa de que las primeras sesiones de aseo sean muy molestas y dolorosas para muchos pacientes por lo que, a veces, tratan de evitarlas con la disculpa de las malas condiciones de sus encías.

El uso de bencidamina en enjuagues, después del cepillado y limpieza cuidadosa de los espacios interdentales con seda, ayuda no sólo a una rápida desinflamación, sino que, por su marcado efecto anestésico tópico, controla el ardor y el dolor mientras la mucosa se recupera por completo.

Cálculos:

Después de los detartrajes se produce inflamación de la mucosa, (gingivitis traumática) que es causa de dolor y de molestias para el paciente. También en estos casos vuelven a ser de gran utilidad los enjuagues con bencidamina, tanto por su efecto anestésico como por su efecto antiinflamatorio; se hacen durante uno o dos minutos, dos o tres veces diarias, durante cinco días.

Post-trauma:

También, después de la exodoncia se presenta gingivitis secundaria al trauma instrumental. Aquí, nuevamente, los enjuagues con bencidamina mitigan la inflamación, controlan el dolor y, por sus cualidades antimicrobianas, se disminuye la posibilidad de infección sobreagregada.

3.2.2.12.- ENFERMEDAD PERIODONTAL

Por su acción antimicrobiana, la bencidamina contribuye a controlar la infección subyacente que acompaña a la enfermedad periodontal en los estadios iniciales. Su excelente penetración y concentración en las mucosas inflamadas es garantía de mejor efecto terapéutico del que puede obtenerse con la administración de antiinflamatorios sistémicos.

Úlceras traumáticas:

La Bencidamina ayuda a controlar la sobreinfección bacteriana, y acelera la reepitelialización.

3.2.2.13.- DOSIFICACIÓN

En las estomatitis, gingivitis, gingivoestomatitis y úlceras orales en general, se debe administrar la bencidamina en enjuagues bucales, durante 1 a 2 minutos, tres o cuatro veces al día, con 15ml de la solución pura si se desea un rápido efecto anestésico tópico o, con la misma cantidad diluida en agua para obtener una acción más suave pero menos rápida. Se aconseja no deglutir la solución.

La duración del tratamiento depende del cuadro clínico. En gingivitis agudas y en ulceraciones, el promedio de duración del tratamiento es de cinco días. Después de exodoncias y curetajes el promedio de duración puede ser de 10 días.

3.2.2.14.- EFECTOS SECUNDARIOS

El bajo índice de efectos adversos se debe a su excelente tolerancia y a que la aplicación tópica del producto conlleva a concentraciones sanguíneas muy bajas, debido a la baja tasa de absorción por esa vía. Sin embargo, a pesar del buen perfil de seguridad de la bencidamina, ocasionalmente se pueden presentar efectos secundarios frecuentes aunque son pasajeros y de poca intensidad tales como: ardor en el sitio de la aplicación, náuseas o vómito. Otros muy ocasionales y de carácter leve son: irritación, tos, resequedad de la boca, somnolencia, sensación de sed y cefalea.

El clorhidrato de bencidamina es una molécula con propiedades antiinflamatorias, anestésicas, analgésicas y antibacterianas demostradas en procesos odontológicos ^{25,26}, gracias al poder inhibitorio que posee contra algunas citocinas proinflamatorias, como el factor Alfa, la interleuquina 1Beta ²⁷, porque produce estabilización de las membranas celulares y lisosomales, efecto que fue demostrado experimentalmente por inhibición de las prostaglandinas producidas por los fibroblastos gingivales, estimulados por las citoquinas proinflamatorias.

3.2.3.- CLORHEXIDINA.

El Digluconato de Clorhexidina es reconocido como un efectivo agente antimicrobiano oral y, rutinariamente, es usado en la prevención de la caries y en la terapia periodontal ²¹. Desde los años cincuentas, la Clorhexidina se ha usado en la forma de sal, como antiséptico bucal en enjuagues, como dentífrico y en forma de chicle. Posee acción antimicrobiana de amplio espectro, especialmente contra gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos ²². El efecto antimicrobiano se debe a su forma catiónica que se une a la membrana de la célula bacteriana

cuya carga iónica es negativa, por lo que altera el equilibrio osmótico de la bacteria causándole la muerte. Además, presenta sustantividad y poca toxicidad. La sustantividad antimicrobiana se ha identificado como elemento protector del conducto durante mucho tiempo después de la instrumentación, por lo que protege la dentina de la reinfección hasta por 72 horas, propiedades que sugieren que dicha solución puede ser usada en endodoncia como irrigante y como medicamento intraconducto.

La clorhexidina en su forma química es una bis-biguanida catiónica identificada, primariamente, como una sal gluconato. La forma de enjuague oral disponible en el comercio, contiene: 0.12% de digluconato de clorhexidina en una base acuosa, 11.6% de alcohol, glicerina, agentes saborizantes y sacarina. Más o menos el 30% del ingrediente activo se retiene en la cavidad oral después del enjuague y es lentamente liberado en los fluidos orales ²².

3.2.3.1.- EFICACIA DE LA CLORHEXIDINA EN EL CONDUCTO RADICULAR.

El éxito del tratamiento endodóntico depende de la reducción o eliminación de la infección en el canal radicular. De ahí la importancia de hacer una preparación quimiomecánica, esmeradamente. Sin embargo, se ha demostrado que las bacterias pueden sobrevivir en el canal radicular aun después de una cuidadosa preparación quimiomecánica del conducto.

El *Enterococcus faecalis* es la bacteria que debe ser evaluada preferentemente en estos estudios, por las siguientes razones: 1) Es el patógeno reconocido como el que más frecuentemente se presenta en la periodontitis apical persistente en dientes sometidos a tratamiento endodóntico. 2) Es fácil de cultivar y crece rápidamente. 3) Coloniza fácilmente los túbulos dentinales de las raíces y puede penetrar totalmente la dentina circunpulpal después de dos días de haber sido inoculados. 4) Se ha usado, con mucho éxito, en diversos estudios. Se ha demostrado que el *Enterococcus faecalis* es incapaz de colonizar los túbulos dentinales después de 21 días de haber sido tratada la dentina con clorhexidina al 0.2% durante 7 días.

Estos hallazgos confirman que la sustantividad antimicrobial de la clorhexidina en la dentina tratada, se extiende al menos tres veces más el período durante el cual fue usada. La clorhexidina es más efectiva que el NaOCl cuando es usado como irrigante intraconducto el cual es inducido por la sustantividad.

El *Enterococcus faecalis* puede ser resistente al desbridamiento mecánico lo mismo que a los medicamentos intraconducto usados comúnmente, tales como el hidróxido de calcio. El *E. faecalis* es difícil de erradicar durante el retratamiento de dientes con periodontitis apical persistente, y su presencia, en esta entidad, conduce a un pronóstico sombrío; más, sin embargo, es sensible a la clorhexidina que, aplicada en forma prolongada, puede ser efectiva en los retratamientos.

Estudios hechos en dentina de bovinos, demostraron que la clorhexidina fue tan efectiva en la primera semana como después de la tercera semana de haber sido aplicada ²⁴. Otra de sus aplicaciones ha sido en la desinfección pre y pos operatoria en apicectomía y cirugía periodontal.

3.3.- HIPÓTESIS

3.3.1.- HIPÓTESIS NULA:

En el tratamiento endodóntico, el poder de desinfección del clorhidrato de bencidamina contra el *Enterococcus faecalis* en el complejo de conductos radiculares es igual al poder desinfectante del digluconato de clorhexidina

3.3.2.- HIPÓTESIS ALTERNA:

En el tratamiento endodóntico, el poder de desinfección del clorhidrato de bencidamina contra el *Enterococcus faecalis* en el complejo de conductos radiculares es diferente al poder desinfectante del digluconato de clorhexidina

3.3.3 OBJETIVOS

3.3.3.1.- Objetivo General

Determinar el grado de desinfección contra el *Enterococcus faecalis* del clorhidrato de bencidamina comparado con el digluconato de Clorhexidina como irrigantes intraconducto.

3.3.3.2.- Objetivos específicos

* Determinar el grado de contaminación con *Enterococcus faecalis*, en los conductos previamente irrigados con digluconato de clorhexidina al 0.2% y con clorhidrato de bencidamina al 0.15%.

* Comparar el grado de contaminación con *Enterococcus faecalis*, en los conductos previamente irrigados con digluconato de clorhexidina y clorhidrato de bencidamina

3.4.-METODOLOGÍA

3.4.1.- TIPO DE ESTUDIO:

Este estudio será de tipo experimental, con asignación aleatoria a los grupos de estudio, simple ciego, debido a que la persona que tomará las muestras de los dientes, no sabrá el tipo de sustancia empleada para la desinfección de los conductos.

3.4.2.- MUESTRA DEL ESTUDIO:

Se utilizará una muestra por conveniencia ya que no hay reportes en la literatura sobre estudios previos que evalúen la bencidamina como irrigante intraconducto, consistente en 55 dientes humanos unirradiculares, sin caries radicular, recolectados de consultorios odontológicos de la ciudad de Medellín; estos especímenes van a ser obtenidos de pacientes con enfermedad periodontal, en donde el tratamiento a seguir fue la extracción mandatoria y de pacientes con tratamiento ortodóntico que requieren extracciones indicadas. En estos no se tendrá en cuenta el sexo y cada paciente firmará un consentimiento informado por medio del cual autoriza a los investigadores a realizar el estudio en dichas muestras.

3.4.3 METODOLOGÍA DE INCUBACIÓN BACTERIANA

Esta metodología es modificada por la descrita por el Dr V.B. Berber , F.J. Souza Filho, en 2006.

3.4.3.1 SELECCIÓN Y ESTANDARIZACIÓN DE LOS ESPECIMENES:

Un total de 55 dientes humanos extraídos unirradiculares, observados radiográficamente, serán seleccionados para este estudio.

Sus coronas serán removidas con un disco de diamante e irrigación abundante con agua corriente. La superficie externa de todos los dientes y el cemento serán limpiadas con curetas periodontales, y sus raíces serán estandarizadas a una longitud de 15 mm. Los conductos se instrumentarán con limas tipo K desde una lima # 10 hasta una lima #20 a nivel del foramen apical, las cuales irán previamente impregnadas con RC-Prep y se irrigarán con abundante NaOCL al 5.25% entre lima y lima, recapitulando siempre con la lima # 10. Luego se instrumentarán con limas Profile serie 29, iniciando con una lima #15 hasta una lima #40 a una longitud de 15mm, las cuales se impregnarán de RC-Prep entre lima y lima y abundante irrigación con NaOCL al 5.25%. Se corroborará la permeabilidad apical entre limas con una lima #20. Posteriormente se irrigarán con EDTA al 17% para eliminar el barrillo dentinario por 10 minutos seguido por NaOCL al 5.25% durante 10 minutos y agua corriente por una hora como fue descrito por diferentes autores (Ferraz y col en el 2001).

Pasado este proceso, se pondrán en autoclave a 121°C durante 15 minutos y 15 libras de presión para lograr su completa esterilización.

Luego se les aplicarán dos capas de barniz transparente en las superficies radicales externas, con el objetivo de evitar contaminación por esa vía. La eficiencia del estudio se observará en una prueba piloto con el uso de SEM para verificar la presencia de túbulos dentinales abiertos.

3.4.3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LA ESTERILIZACIÓN

Se tomará el 10% de la muestra total de los dientes, elegidos al azar y se pondrán en tubos de vidrio los cuales contendrán 5ml de caldo cerebro corazón (BHI). Ellos serán mantenidos en una incubadora a 37 °C por 48 horas para ver la eficacia de la esterilización.

Si las muestras en los tubos no presentan turbidez del medio, quiere decir que el control de calidad pasa la prueba.

3.4.3.3 CULTIVO DEL *Enterococcus faecalis* Y CONTAMINACION DE LOS ESPECIMENES.

3.4.3.3.1 PREPARACION DE LA SUSPENSIÓN BACTERIANA:

Los cultivos puros de *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, serán previamente cultivados en caldo cerebro corazón (BHI) por 24 horas y después cultivados en agar sangre y medio de Enterococcosel™, con el objetivo de verificar tanto la viabilidad, como la pureza de la suspensión.

La concentración de la suspensión se ajustará a la escala 0.5 de Mc Farland, que equivale a una concentración de 1.5×10^8 UFC/ml.

Se pretende evaluar el grado de desinfección causada por el clorhidrato de bencidamina al 0.15% y por el digluconato de clorhexidina al 0.2%, respectivamente, en los dos grupos de dientes inoculados con *Enterococcus faecalis*, cada dos días durante un tiempo de 21 días.

3.4.3.3.2 GRUPOS EXPERIMENTALES

Dichos grupos se conformarán de la siguiente manera:

El control positivo: estará conformado por 5 dientes infectados con *Enterococcus faecalis* y no tratados endodónticamente.

El control negativo estará conformado por 5 dientes no infectados y no tratados.

El grupo 1, constituido por 20 dientes, será infectado y tratado con digluconato de clorexidina al 0.2% con una cantidad de 5ml durante un tiempo de 3 min.

El grupo 2, constituido por otros 20 dientes, será infectado y tratado con clorhidrato de bencidamina al 0.15% con una cantidad de 5ml durante un tiempo de 3 min.

3.4.3.3.3 TOMA DE LA MUESTRA.

Antes y después de usar las sustancias en estudio, se irrigarán los conductos de los dientes con 1 ml de solución salina y se procederá a introducir un cono de papel con una longitud de 15mm dentro de los conductos por 1 minuto y luego las puntas de papel serán sumergidas dentro de un tubo que contiene BHI para confirmar la presencia del *Enterococcus faecalis* en los conductos.

Posteriormente se realizarán repiques en agar sangre y Enterococcosel para realizar el recuento de las colonias.

3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO.

Para el objetivo general se hará la determinación de las frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de bacterias de los conductos irrigados con digluconato de clorhexidina al 0.2% y clorhidrato de bencidamina al 0.15%.

Para los objetivos específicos se utilizará la prueba de χ^2 de tendencia para establecer si hay diferencia en las frecuencias observadas de bacterias con los dos irritantes: digluconato de clorhexidina al 0.2% y clorhidrato de bencidamina al 0.15%.

Se usará un nivel de significancia >0.05 .

TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Naturaleza	Nivel de medición	Codificación
Número de colonias	Cantidad de microorganismos presentes, de una sola especie, medida en número de colonias de <i>Enterococcus faecalis</i>	Cuantitativa	Ordinal.	Leve Moderada Severa
Desinfección de acuerdo al nivel de corte	Ubicación de las colonias de acuerdo al corte histológico	Cualitativa	Nominal politómica	Tercio apical Tercio medio Tercio coronal
Tipo de Sustancia desinfectante	Tipo de irrigante utilizado, para eliminar las bacterias en el conducto	Cualitativa	Nominal dicotómica	1- Digluconato de clorhexidina 2- Clorhidrato de bencidamina

3.6.- RESULTADOS Y PRODUCTOS ESPERADOS

- Evaluación de una sustancia que no se ha utilizado como desinfectante intraconducto.
- Un artículo de publicación nacional y otro internacional

3.7.- Impactos esperados a partir del Resultado.

Lograr resultados confiables en cuanto al uso de la Bencidamina como agente irrigante para la desinfección de conductos radiculares en el tratamiento endodóntico.

3.8- Estrategias de Comunicación

Se elaborará un protocolo para el aislamiento de patógenos endodónticos, a partir de muestras del sistema de conductos radiculares en dientes con tratamiento endodóntico previo; así como, un protocolo para la identificación de *E. faecalis* mediante la utilización de caldo cerebro corazón (BHI), los cuales se anexarán al Manual de Procesos del Laboratorio de Microbiología Oral del Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Dichos protocolos, podrán ser empleados en otras investigaciones, así como con fines de diagnóstico para prestar un servicio de extensión.

Se elaborará un artículo de revisión acerca de la etiología, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de tipo endodóntico. Dicha revisión, se someterán a evaluación en una revista nacional indexada.

Se escribirá un artículo original, a partir de los resultados obtenidos en esta investigación, el cual será sometido a evaluación por una revista internacional indexada.

Se realizará al menos una presentación en un evento nacional, de los resultados obtenidos en este estudio.

4.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MESES CALENDARIO											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Adquisición de materiales y reactivos.												
Estandarización de una técnica para la toma de muestras del sistema de conductos radiculares, en dientes con tratamiento endodóntico previo.												
Estandarización de un medio de cultivo, caldo cerebro corazón (BHI) y Enterococcosel para la identificación especie-específica de <i>Enterococcus faecalis</i>												
Elaboración del informe preliminar												
Recolección de las muestras.												
Análisis microbiológico de las muestras.												
Tabulación y análisis estadístico de los resultados.												
Elaboración del informe final												
Elaboración del artículo original												

5.-Presupuesto

Tabla 5.1. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles \$)

RUBROS	FUENTES		
	CES	ICMT	TOTAL
PERSONAL	8.500	2.500	11.000
EQUIPOS		14.620	14.620
MATERIALES Y REACTIVOS	6.000		6.000
TOTAL	14.500	17.120	31.620

Tabla 5.2. Descripción de los gastos de personal (en miles \$)

NOMBRE	FORMACIÓN	FUNCIÓN	HORAS/SEM	RECURSOS (CONTRAPARTIDA)		TOTAL
				CES	ICMT	12 meses
Juan David Ochoa García	Odontólogo, Endodoncista	Investigador Principal	4	8.500		8.500
Lina María Salazar Peláez	Bacterióloga, MSc en Biotecnología	Co- Investigador	4		2.500	2.500
Edgar Ocampo Granada	Odontólogo, Residente de Endodoncia	Tesista	4			
Santiago Correa Peláez	Odontólogo, Residente de Endodoncia	Tesista	4			
TOTAL				8.500	2.500	11.000

Tabla 5.3. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles \$)

EQUIPO	VALOR
Nevera (4°C)	80
Freezer (-20°C) (SAMSUNG)	300
Desionizador de agua (Biocel, Milli Q)	1.000
Balanza analítica (Chyo JL-200)	300
Propipeteador (BioHit, Proline Midi)	50
Micropipetas (GILSON)(#6)	600
Agitador magnético (Corner)	80
pHmetro (SCHOTT, CG 840-B)	300
Autoclave	1.000

Centrifuga de mesa (KUBOTA, MICRO II KM-100)	250
Centrifuga refrigerada (KUBOTA 5700)	1.000
Baño María (95°C y 37°C) (#2)	500
Ultracentrifuga refrigerada (Beckman, Avanti J-25I)	4.000
Vórtex (MIXER)	60
Cabina de flujo laminar (C4)	1.000
Tecnica Visión	950
1 equipo odontológico	900
1 pieza de alta velocidad	200
TOTAL	12.575

Tabla 5.4 Materiales, suministros y bibliografía (en miles \$)

MATERIALES	TOTAL
Material fungible	600
Reactivos	5.400
TOTAL	6.000

6.- BIBLIOGRAFIA

1. Terry BR, Bolaños OR. Una visión actualizada del uso del Hipoclorito de sodio en Endodoncia. Rev. Esp. De Endodoncia. Vol.7 No. 1. 2001.
2. Baumgartner C Eficacia de varias concentraciones de hipoclorito de sodio para irrigación del conducto radicular. Journal of Endodontics 1992;23(5):220-224.
3. Hulsmann M,Hahn W Complication during root canal irrigation. literature review and case reports. International Endodontic Journal.2000;33:186-93.
4. Cunningham W, Martin H, Pelleu GB, Stoops DE. A comparison of antimicrobial effectiveness of endodontic and hand root canal therapy. Oral surg 1982; 54(2):238-41.
5. Pereza, Cala P.Visión actualizada de la irrigación en Endodoncia: Más allá del Hipoclorito de sodio. Rev Esp. De Endodoncia. Vol 4.No 3. 1998.
6. Efficacy of different irrigation methods and concentrations of root canal irrigation solutions on bacteria in the root canal. Journal of Endodontics Vol.19, N°.3, April 1998.
7. Simard-Savoie S,Forest D. Topical Anaesthetic Activity of Benzydamine. Current Therapeutic Research 1978; 23(6):734-45.
8. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antimicrobial Activity of Benzidamine, a non steroid Antiinflammatory Agent. Journal Of Chemotherapy 1992;4(8):347-52
9. Molinari GL, Andreoni S, Fortina G. Attività battericida e fungicida *in vitro* benzidamina Cloridrato. Atti XXI Congresso Nazionale AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani, 4-7 ottobre 1992. Microbiología Médica 1992;8(2):180- 3
10. Escribano-Paton, C. Ruiz-Martinez, L. Montaña-Puig, F. Ruiz-España, N. RCOE, 2003. Vol 8, N°3, 287-292.
11. Landry R G, Torn Bulls Howley T. Effectiveness of Benzidamine HCL in the treatment of periodontal post-surgical patients research and clinical forums 1992 ;10 (8 : 105-17).
12. Adane Sosa R, Gomez Pedroso A. Valoración de la benzidamina en el tratamiento de la inflamación secundaria de púrpura de extracción de terceros molares. Práctica Odontológica 1996 ; 11(7:29-34).
13. Sirony M, Massimiliano L Transidico P, Pinza M, Sozzani S, Mantovanni A, Becchi A. Differential effect of Benzidamine on pro-versus antiinflammatory cytokine production : Lack of inhibition of Interleukin-10 and Interleukin receptor antagonist. Int J Clin. Lab Research, 30:17-9.
14. Quane P A, Gaham G G, Ziegler J B. Pharmacology of benzydamine. Inflammo Pharmacology. 1998 ; 6(2):95-107.

- 15.** Modeer T Yucel-Linderg T. Benzidamine reduces Prostaglandin production in Human gingival Fibroblasts challenged with Interleukin-1Beta or Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF). *Acta Odontol Scand.* 1999 ; 57:40-5.
- 16.** Siqueira JF, Milton Uzeda JR, Fonseca ME. A Scanning Electron Microscopic Evaluation of In Vitro Dentinal Tubules Penetration by Selected Anaerobic Bacteria. *Journal Of Endodontics* 1996 Vol.22, N°6, June.
- 17.** Chang y, Lai C, Fa Yang S, Chan Y, Hsieh Y. Stimulation of Matrix Metalloproteinases by Black Pigmented Bacteroides in Human Pulp and Periodontal Ligament Cell Cultures. *Journal of Endodontics* Vol.28, N° .2, february 2002.
- 18.** Safavi E, Nichols FC. Effect of Calcium Hydroxide on Bacterial Lipopolysaccharide. *Journal of Endodontics* Vol.19, N° .2, February 1993.
- 19.** Safavi E, Nichols FC. Alteration of Biological Properties of Bacterial Lipopolysaccharide by Calcium Hydroxide treatment. *Journal of Endodontics* Vol.20, N° .3, March 1994.
- 20.** Sundqvist G. Ecology of the Root Canal Flora. *Journal of Endodontics* Vol.18, N° .9, Sept 1992.
- 21.** Fardal O, Turnbull RS. A review of the literature on use of Chlorhexidine in Dentistry. *J Am Dent Assoc* 1986 ; 112 : 863-9.
- 22.** Lee LW, Lan WH, Wang GY. An evaluation of Chlorhexidine as an endosonoc irrigant. *J Formos Med Assoc* 1990 ; 89 :491-7.
- 23.** Genco RJ, Golman Hm, CohenDW. Contemporary periodontics. 1st ed.st.Louis : CV Mosby, 1990 :167.
- 24.** Komorowski, Grad RH, PHM ; Wu, Xiao Yu; Friedman S. Antimicrobial Sustainity of Chlorhexidine-Treated Bovine Root Dentin. *Journal of Endodontics* : Vol.26 (6) June 315 317.
- 25.** Silvestrini B. General implication from a study on the anti-inflammatory activity of Benzidamine. In : Proceeding of an international simposium on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Excerpta medica international congres series* N° .82 :180-189.
- 26.** Silvestrini B, Garau A, Pozzati C. Pharmacological research on Benzidamine a new analgesic anti-inflammatory drug. *Arzneim forsch* 16 :59-63, 1966.
- 27.** Takashima T. Kadoh Y. An Kumada S. Pharmacological investigation of Benzotiazoline derivatives. *Arzneim forsch* 22 :716-723,1972.
- 28.** White S. K. The Pharmacology of Benzidamine. *Res Clin Forums* 10 (8) :9-23,1988.
- 29.** Surumi TK, Ira Matsu Y, Nozaki M. Pharmacological Actions of Benzidamine Hydrochloride, a new anti-inflammatory drug. *Arzneim forsch* 37(5a) : 61-617, 1987.
- 30.** Von Hell I. Experimentelle Befunde zur Gastralen Ulzeration an ulcus protektion Von

Benzidamine Betder ratte. *Arzneim frosh* 37(5a):629-631, 1987.

- 31.** Cioli V, Cerradino C, Escorza Barcelona, P. Review of pharmacological data on Benzidamine. *Int J. Tiss Reac* 7 :205-213, 1985.
- 32.** Froom J. Boisseau V. Benzidamine oral rinse for sore Throat. *Curr Ther res* 26(6):856-861, 1979.
- 33.** Simard-Savoic S. Forest O. Topical anaesthetic activity of benzidamine. *Curr Ther Rest* 23(6):734-745,1978.
- 34.** Fanaki N. H. El-Nak eeb E.A. Antimicrobial Activity of Benzidamine, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J. Chemother* 4(6):347-352.1992.
- 35.** Lisiana, R. Scorza-Barcelona P. Silvestrini B. Research on the topical activity or Benzidamine. *Eur J. Parmacol* 3:157-162,1968.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, identificado con (CC) (TI) # _____ de _____, doy constancia de que se me ha realizado una valoración clínica en modelos de yeso, fotografías y radiografías; de donde mi odontólogo me ha informado que algunos de mis dientes (_____) sanos necesitan ser extraídos por motivos de espacio y para poder realizar de manera correcta mi tratamiento ortodóntico. De esta manera, yo _____, y en caso necesario mi acudiente _____ (CC) # _____, autorizamos bajo ninguna presión la extracción de los dientes.

También se me ha informado que los dientes que se me van a extraer, podrán ser empleados en el estudio “Efectividad antibacteriana de varios protocolos de irrigación sobre células planctónicas y biopelículas de *Enterococcus faecalis*”, en su fase ex vivo y que se trata de una investigación ya aprobada por el Comité Técnico y de Ética de Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud CES.

No recibiré ningún pago para participar en el estudio y este no tendrá para mí ningún costo.

Para constancia, en uso de todas mis facultades legales y mentales, firmo con la presencia de un testigo, quien también se identifica en este consentimiento

Paciente

Acudiente

Odontólogo

ANEXO
CARTA DE INTENCIÓN

Medellin Septiembre 6 de 2005

Señores
COMITE DE INVESTIGACION
Facultad de Odontología
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Ciudad.

Quiero manifestar mi intención de participar como investigador en el proyecto de grado “Estudiocomparativo, in Vitro, de la efectividad antimicrobiana del digluconato de clorhexidina al 0.2% y del clorhidrato de bencidamina al 0.15%, usados como irrigantes intraconducto”, adelantado por los estudiantes del Postgrado de Endodoncia Santiago Correa Peláez y Edgar Ocampo Granada, asumiendo los siguientes compromisos

1. Acompañamiento como asesor e investigador del estudio.
2. Comunicar oportunamente cualquier tropiezo que se tenga en el desarrollo de la investigación desde su inicio hasta la publicación final al comité de Investigaciones.
3. Trabajar en beneficio de los aspectos éticos y jurídicos relacionados con la consecución de los especímenes y de las normas de propiedad intelectual
4. Participación en la organización del protocolo.
5. Participación en el análisis y discusión de resultados.
6. Participación en la elaboración del artículo científico para publicación en la Revista CES Odontología e internacionalmente.

Cordialmente

Juan David Ochoa
Asesor/ Investigador