

# LIBERACIÓN CONTROLADA DE ANTIFÚNGICOS COMBINADOS en un acondicionador de tejidos

*Controlled release of combined antifungals in a tissue conditioner*

POR

ROSA C **PÉREZ MOLINA** <sup>1</sup>

LORENA **BUSTILLOS R** <sup>2</sup>

ANAJULIA **GONZÁLEZ** <sup>2</sup>

REINALDO **ORTIZ** <sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Práctica privada en Rehabilitación Bucal.
- <sup>2</sup> Centro de investigaciones Facultad de Odontología.
- <sup>3</sup> Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Rosa C. Pérez Molina. Postgrado de Rehabilitación Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes, calle 24 entre avenidas 2 y 3, Mérida, Venezuela. [la\\_fitall@hotmail.com](mailto:la_fitall@hotmail.com)

## Resumen

En pacientes portadores de prótesis, ocurren cambios irreversibles de los tejidos que soportan la dentadura, alterándose su funcionalismo y favoreciendo la colonización por *Candida albicans*. Por lo que resulta necesario, realizar un reajuste de la superficie hística de la prótesis, empleando un Acondicionador de Tejido (AT) más la prescripción de antifúngicos, sin embargo estas terapias se ven comprometidas por el incumplimiento por parte del paciente. Por esto, se planteó comparar la liberación controlada de los antifúngicos (nistatina, miel de bórax y quitosano) combinados cada uno de manera independiente en un AT. Se llevó a cabo una investigación cuasi-experimental de tipo descriptiva. Para ello, se confeccionaron placas acrílicas autocuradas, las cuales fueron pinceladas con el sistema AT-antifúngico (AT-AF) respectivo (Grupo A: nistatina 0,1mg, grupo B: miel de bórax 0,5 ml, grupo C: quitosano gel 0,5 ml, grupo D: quitosano polvo 0,1 mg y grupo E: control sin antifúngico). Se evaluaron la miscibilidad y la adhesión entre el sistema AT-AF y la placa acrílica mediante observación directa y con una lupa estereoscópica. Finalmente, se determinó la liberación por medio del espectrofotómetro UV-visible con mediciones a los 0,5, 15, 60, 120, 1440 minutos. Hubo miscibilidad y adhesión en los sistemas evaluados. Se observó que los grupos A y C liberaron el AF de forma sostenida en las diferentes mediciones, mientras que en los grupos B y D fue progresiva, presentando picos acumulativos en el tiempo. Se concluyó que el AT funciona como vehículo para liberar el fármaco y sería una opción terapéutica para pacientes polimedcados o con necesidades especiales en lesiones de *Candida albicans*.

**PALABRAS CLAVE (DECS):** Preparaciones de Acción Retardada; Acondicionamiento de Tejidos Dentales; Antifúngicos; Estomatitis Subprotética; Nistatina; Borax; Quitosano.

## Abstract

In patients with prostheses, irreversible changes of the tissues that support the dentition, altering its functionality and favoring the colonization by *Candida albicans*. What is necessary, a readjustment of the tissue surface of the prosthesis is made, a tissue conditioner (AT) is used plus the prescription of antifungals, but these therapies have been compromised by the patient's failure to comply. Therefore, the results of the combination of the antifungals (nystatin, borax honey and chitosan) combine each independently in an AT. A quasi-experimental research of descriptive type is carried out. For this, self-cured acrylic plates were made, which were brushed with the respective AT-antifungal system (AT-AF) (nystatin 0.1mg, borax honey 0.5ml, chitosan gel 0.5ml, chitosan powder 0,1 mg and control without antifungal). The miscibility and adhesion between the AT-AF system and the acrylic plate is evaluated by direct observation and with a stereoscopic magnifying glass. Finally, the release in the medium of the UV-visible spectrophotometer was determined with the measurements at 0.5, 15, 60, 120, 1440 minutes. There was miscibility and adhesion in the evaluated systems. Note that groups A and C release AF in a sustained manner in the different measurements, while in groups B and D it was progressive, presenting the cumulative peaks over time. It was concluded that TA functions as a vehicle to release the drug and a therapeutic option for polymedicated patients or patients with special needs in *Candida albicans* lesions.

**KEY WORDS (MESH):** Delayed-Action Preparations; Tissue Conditioning, Dental; Antifungal Agents; Stomatitis, Denture; Nystatin; Borax; Chitosan.

## Introducción

La pérdida de dientes es una realidad frecuente que la convierte hoy en día en un problema de salud pública, la anodoncia total es un fenómeno que afecta en mayor porcentaje al adulto mayor. Esto lleva a un desequilibrio del sistema estomatognático, y a una disminución de un 70 % aproximadamente de la eficiencia masticatoria, dificultad en la fonación, deglución, problemas psicológicos y sociales<sup>1</sup>.

La Prótesis Total convencional (PT) ha sido el tratamiento rehabilitador de elección dadas sus características de adaptabilidad, funcionalidad, biocompatibilidad y economía, devolviéndole al paciente su funcionalismo masticatorio y la estética facial<sup>2</sup>. Según el Ministerio de Salud del Gobierno de Chile<sup>3</sup> para el 2003 el 63.2 % de los adultos mayores de 65 años utilizaban este tipo de prótesis.

Cuando los requisitos del funcionalismo protésico no se cumplen, el uso de PT altera las condiciones de salud de la mucosa, lo cual sumado a la atrofia de los rebordes y disminución de la producción de colágeno propia del envejecimiento, puede conducir a que la presencia de éstas aumente las posibilidades de aparición de diversas patologías bucales<sup>4,5</sup>.

Además, en los ancianos la presencia de microorganismos fúngicos como *Candida albicans* es frecuente en las superficies mucosas que están en contacto con la prótesis, pero en este tipo de pacientes por sus condiciones sistémicas, llegan a ocasionar distintas lesiones bucales<sup>6</sup>. La Estomatitis Subprotésica (ESP), se presenta en la mucosa bucal de soporte y afecta del 15 % al 70 % de los pacientes portadores de prótesis por levaduras del género *Candida*<sup>7,8</sup>, siendo el principal agente causal de la ESP, por su capacidad de adherirse fácilmente al material de resina acrílica (metacrilato de metilo, PMMA), y por la formación de biofilms que son resistentes a los antifúngicos<sup>7</sup>.

También se debe tomar en cuenta, que los materiales de rebase blando en relación con los duros se han reportado como los más propensos a la adhesión microbiana y han demostrado interactuar con los microorganismos bucales a través de la textura de sus superficies y de su afinidad física y química con estos microorganismos. Los materiales blandos exhiben porosidades que son favorables al crecimiento de *C. albicans* y desafortunadamente la infección puede ser difícil de eliminar<sup>9-11</sup>.

En la búsqueda de soluciones, este acondicionador de tejido se puede combinar con un antifúngico para combatir *Candida albicans*, no solo para solventar el problema mecánico devolviendo la retención, estabilidad y soporte sino también para conseguir los beneficios de la terapéutica farmacológica.

La implementación de la terapia antifúngica tópica y el mantenimiento de una dosis eficaz en la cavidad oral es difícil en los pacientes geriátricos, debido a múltiples factores como deterioro cognitivo, actividad motora reducida

y pérdida de memoria<sup>12,13</sup>. Estos agentes no se adhieren y permanecen poco tiempo en contacto con la mucosa oral debido al lavado regular y constante flujo salival<sup>14</sup>.

Para superar este problema se pueden incorporar agentes antifúngicos en acondicionadores de tejidos para inhibir el crecimiento de *Candida albicans*<sup>15</sup>. Es por ello, que autores como Iqbal et al<sup>16</sup>, Alcántara et al<sup>17</sup>, Carter et al<sup>18</sup> Schneid<sup>19</sup> y Truhlar et al<sup>20</sup> aseguran que los agentes antimicrobianos en materiales elásticos han expuesto ser eficaces y factibles, tanto en estudios *in vitro* e *in vivo*, pero recomiendan realizar estudios clínicos para determinar la validez terapéutica de esta modalidad de tratamiento alternativo.

No se han encontrado estudios que determinen la liberación controlada de los antifúngicos: nistatina, miel de bórax y quitosano combinados cada uno de forma independiente en un acondicionador de tejido, teniendo estas alternativas menos reacciones adversas<sup>21,22</sup>. El objetivo principal de este estudio fue comparar la liberación controlada y conocer la miscibilidad y adhesión de los antifúngicos: nistatina, miel de bórax y quitosano, combinados cada uno de manera independiente en un acondicionador de tejido.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y de diseño cuasiexperimental, Se utilizó la técnica de observación directa no participante y asistida<sup>23</sup>, para la recopilación de los datos se utilizó un instrumento basado en una ficha de observación estructurada en forma de tabla en el cual se configuraron los parámetros a medir (miscibilidad, adhesión y liberación controlada), registrándose los resultados de las pruebas realizadas en el laboratorio. Cada tabla se conformó de 3 casillas horizontales que representaron el número de muestras de cada sistema acondicionador de tejido-antifúngico (Grupo A: nistatina 0,1mg, grupo B: miel de bórax 0,5 ml, grupo C: quitosano gel 0,5 ml, grupo D: quitosano polvo 0,1 mg y grupo E: control sin antifúngico) y 3 casillas verticales referidas a los parámetros de miscibilidad, adhesión y liberación controlada (TABLA 1).

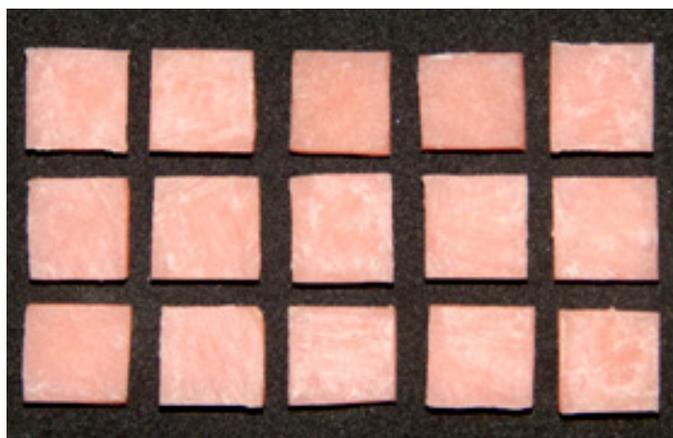
**TABLA 1.**

Instrumento de recolección de datos.

GRUPO A			
MUESTRA	MISCIBILIDAD	ADHESIÓN	LIBERACIÓN
A+N 1	Observaciones Sí X No	Observaciones Sí No	Observaciones Sí No
A+N 2	Observaciones Sí No	Observaciones Sí No	Observaciones Sí No
A+N 3	Observaciones Sí No	Observaciones Sí No	Observaciones Sí No

**Preparación  
 de placas acrílicas  
 Nova Cryl®**

Con acrílico de autocurado y siguiendo las instrucciones del fabricante se confeccionaron 15 placas de color rosado, homogéneas, sin burbujas, rígidas, con superficies rugosas, espesor de 3 mm, con 1cm de alto por 1 cm de ancho y un peso de 0,256 g (FIGURA 1).



**FIGURA 1.**  
 Placas de resina acrílica de autocurado

**Preparación del  
 sistema acondicionador  
 de tejido-antifúngico  
 (Nistatina, miel de  
 bórax y quitosano)**

Para preparar el sistema de acondicionador de tejido-antifúngico, se agregó cada antifúngico a los componentes del acondicionador de tejido del grupo correspondiente (TABLA 2). Se procedió a seguir las instrucciones del fabricante, mezclando suavemente para evitar la formación de burbujas, hasta obtener una consistencia óptima y escurrimiento mínimo. Posteriormente, se aplicó sobre las placas acrílicas previamente pinceladas con el adhesivo del acondicionador de tejidos, y se esperó la gelificación del material<sup>24</sup>.

**TABLA 2.**  
 Medidas empleadas de cada antifúngico para los sistemas acondicionador de tejidos-antifúngicos

GRUPO	SISTEMA	CANTIDAD (MG O ML)
A	Acondicionador de tejido-Nistatina (Nistatina en polvo para suspensión oral elaborado por Laboratorios Farmacéuticos QUIMEFA)	0,1 mg
B	Acondicionador de tejido-Miel de bórax (Miel de bórax elaborado por Laboratorios BIOFARCO C.A.)	0,5 ml
C	Acondicionador de tejido-Quitosano en gel (Quitosano marca Guinama, grado de desacetilación (termogavimetría): 87,97, +- 0,01%, masa molecular (viscosimetría): 1,41x10 <sup>5</sup> +0,01KDa Solubilidad: ácido acético; 99+-1%)	0,5 ml
D	Acondicionador de tejido-Quitosano en polvo (Gel de Quitosano ácido al 5%)	0,1 mg
E	Acondicionador de tejido sin antifúngico (control) (Acondicionador de tejido Marca UfiGel® de VOCCO)	—

## Miscibilidad y Adhesión

Con respecto a la miscibilidad se observó a través de una lupa estereoscópica marca Nikon® la unión entre el sistema acondicionador de tejido y el antifúngico (Nistatina, miel de bórax y quitosano) correspondiente a cada grupo.

Para observar la adhesión entre el sistema acondicionador de tejido-antifúngico y la placa acrílica se procedió a desprender éste con una pinza algodonera<sup>25</sup>. La visualización de este desprendimiento se hizo bajo observación con una lupa estereoscópica marca Nikon®.

## Liberación controlada de cada antifúngico (Nistatina, miel de bórax y quitosano) en el acondicionador de tejidos

Para medir la liberación del antifúngico del acondicionador de tejidos se sumergió una placa acrílica de cada grupo (Nistatina, miel de bórax, quitosano en gel y quitosano en polvo) en 10 ml de agua destilada a 37°C. La liberación del antifúngico se determinó mediante la técnica de espectroscopia ultravioleta-visible (UV-VIS), empleando un espectrofotómetro de doble haz marca Perkin Elmer modelo Lambda 25, acoplado a un sistema computarizado con software UV WinLab para la adquisición y procesamiento de datos. Se realizaron los espectros de absorbancia en diferentes periodos de tiempo: 0.5, 15, 60, 120 y 1440 minutos.

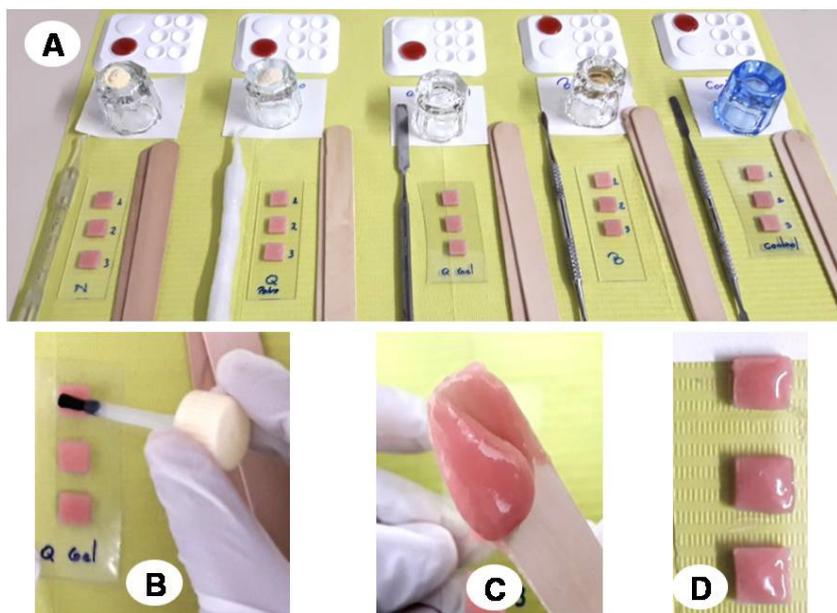
Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables cuali y cuantitativas. En el caso de las variables cualitativas nominales como la miscibilidad y la adhesión se procedió a realizar frecuencia, porcentaje o proporción; mientras que, para la variable cuantitativa de razón como la liberación controlada, se efectuó un análisis de regresión lineal, promedio y desviación estándar, se empleó el programa Excel de Windows 2010.

## Resultados

Para la mezcla del sistema acondicionador de tejidos-antifúngico (FIGURA 2) se tomaron en cuenta las características de tiempo de gelificación, coloración y exudado (TABLA 3 Y FIGURA 2), observándose en el grupo E (control) un tiempo de gelificación de 6 minutos, con una coloración final rosada y sin exudación del mismo, cumpliendo con las características señaladas por la casa fabricante. Sin embargo, los grupos restantes presentaron diferencia en los tiempos de gelificación varían de 7 a 11 minutos y sin exudado excepto por el grupo B correspondiente al sistema acondicionador de tejidos-miel de bórax.

Con respecto a la miscibilidad, se observó a través de la lupa estereoscópica una unión homogénea sin presencia de micelas en todos los sistemas acondicionador de tejidos-antifúngico evaluados. No hubo diferencias en cuanto a la homogeneidad entre los grupos experimentales evaluados en comparación con el grupo control (sin la adición de antifúngicos) (FIGURA 3).

Desde el punto de vista macroscópico, la adhesión no se vio afectada en ninguno de los grupos evaluados, ya que no se observó un fácil desprendi-

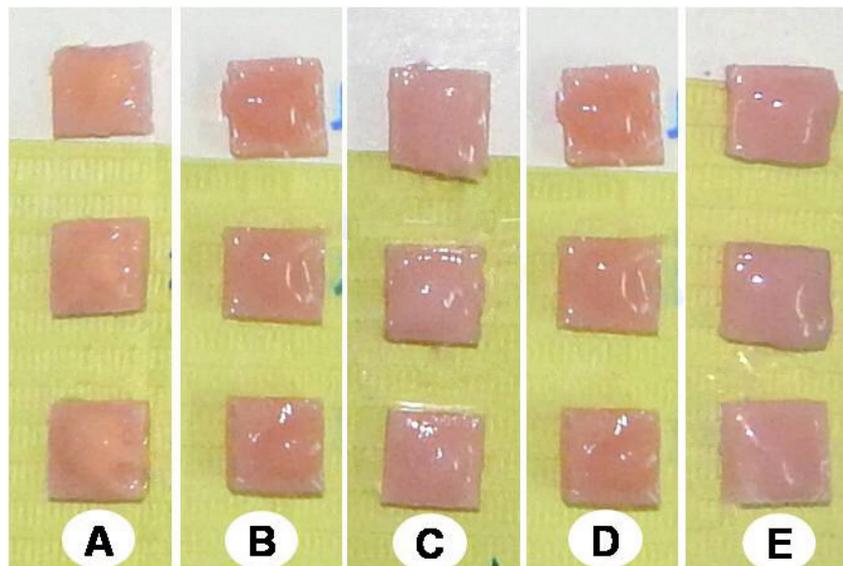


**FIGURA 2.**  
 Preparación de los sistemas acondicionador  
 de tejidos-antifúngico

**TABLA 3.**

Características de tiempo de gelificación, coloración y exudado de los sistemas de acondicionador de tejidos-antifúngicos

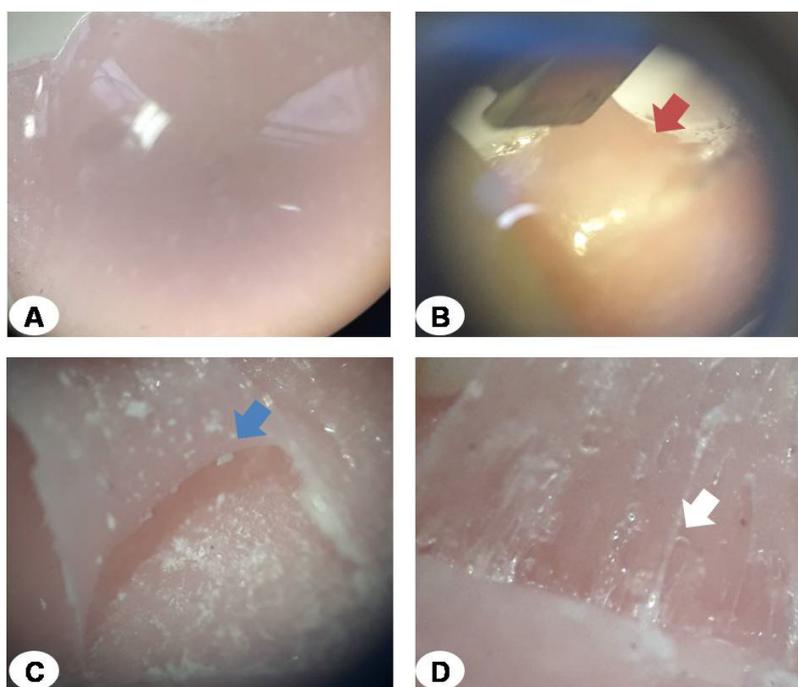
CARACTERÍSTICAS	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
Tiempo gelificación	10 minutos	8 minutos	11 minutos	7 minutos	6 minutos
Coloración	Rosado amarillento	Rosado	Rosado claro	Rosado	Rosado
Exudado	No exuda	Exuda a la digito-presión	No exuda	No exuda	No exuda



**FIGURA 3.**  
 Placas acrílicas pinceladas con el sistema  
 acondicionador de tejidos-antifúngico de los  
 grupos A (nistatina), B (miel de bórax),  
 C (quitosano en gel), D (quitosano en polvo)  
 y E (control)

miento entre el sistema acondicionador de tejidos-antifúngico y la placa acrílica (FIGURA 4A). Por ejemplo, en el grupo E o grupo control, se observó una marcada resistencia a la tracción del material (FIGURA 4B); el cual se correlaciona con lo observado microscópicamente, ya que al desprender la capa que está inmediatamente en contacto con la placa, se observaron filamentos derivados de las porosidades de la resina acrílica, indicando un buen acoplamiento entre el sistema acondicionador de tejidos y la placa acrílica lo que corresponde al comportamiento normal del material (FIGURA 4C); ésta conducta fue similar en los sistemas del grupo A, C, y D. Sin embargo, en el grupo B se observaron diferencias microscópicas en la adhesión. A pesar de presentar resistencia a la tracción y observarse adherido a la placa acrílica, al desprender con la pinza el sistema acondicionador de tejido-miel de bórax se exhibe un mayor número de burbujas y la ausencia de filamentos (FIGURA 4D). Dicho comportamiento en el grupo B puede sugerir que el tiempo de vida útil del sistema acondicionador de tejido-miel de bórax sea menor que el resto de los grupos.

El patrón de nistatina a partir del medicamento se realizó pesando 161,9 mg de medicamento 500.000 UI de nistatina, lo cual corresponde exactamente a una concentración de nistatina de 0,61 mg/ml, a cuya solución se realizó un espectro Uv-visible entre 440 y 280 nm, en el cual sirvió como referencia para determinar la cantidad de nistatina liberada de las placas en el tiempo (FIGURA 5).



**FIGURA 4.**

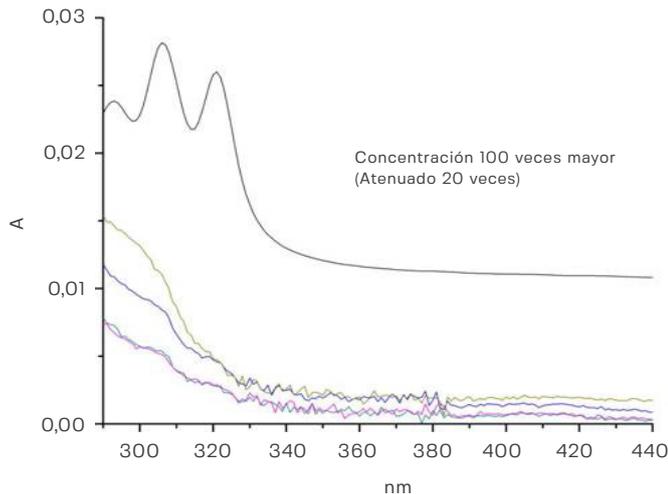
Visión de microscopia óptica de la adhesión entre el sistema acondicionador y la placa **A)** Placa acrílica pincelada con el sistema acondicionador de tejidos-antifúngico sin desprender, **B)** Resistencia a la tracción del sistema acondicionador de tejido-antifúngico (flecha roja), **C)** Presencia de filamentos en el sistema acondicionador de tejido del grupo E (control) al desprenderse de la placa acrílica (flecha azul), **D)** Burbujas formadas en el sistema acondicionador de tejidos-miel de bórax (flecha blanca).

Al realizar los espectros del grupo A en agua destilada, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 300 nm, tomando el primer registro a los 0,5 minutos alcanzando una absorbancia de 0,0074 A, el segundo registro a los 15 minutos con 0,0078 A, luego una hora después se continuó con la medición hasta alcanzar 0,0117 A; a las dos horas 0,0154 A y finalmente 24 horas después el pico alcanzó 0,028 A. Se pudo observar que existe una liberación de nistatina en el medio de agua destilada (TABLA 5).

Posteriormente, se realizaron los espectros del grupo B en agua destilada (FIGURA 6), el primer registro realizado a los 0,5 minutos obtuvo una absorbancia de 0,056 A, 15 minutos después alcanzó 0,074 A, una hora después fue de 0,12 A, a las dos horas de 0.204 A y a las 24 horas fue de 0,706 A.

Se observó una liberación sostenida de la miel de bórax en el medio; de igual forma, se obtuvo un espectro UV-visible de una solución patrón de miel de bórax en agua destilada de 3,2 mg/ml, para mediante ésta, estimar la cantidad de miel de bórax liberada (TABLA 6).

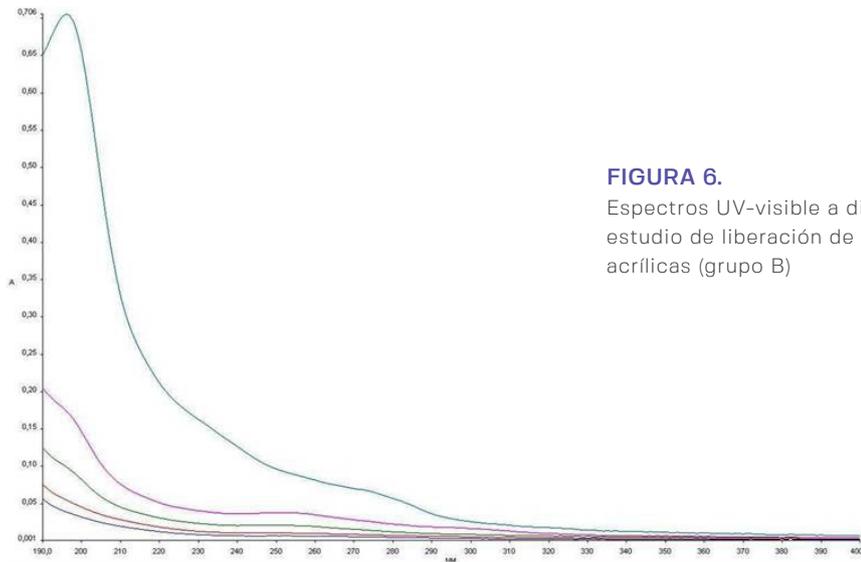
Para los espectros de referencia de los grupos C y D se prepararon soluciones patrones de gel de quitosano de 5,0 mg/mL y quitosano en polvo de 1,0 mg/mL se procedió con el mismo protocolo usado para los grupos A y B, los espectros obtenidos a distintos tiempos se muestran en las FIGURAS 7 Y 8.



**FIGURA 5.** Espectros UV-visible a distintos tiempos, para el estudio de liberación de nistatina de placas acrílicas (grupo A)

**TABLA 5.** Estimación de cantidad de nistatina liberada en el tiempo

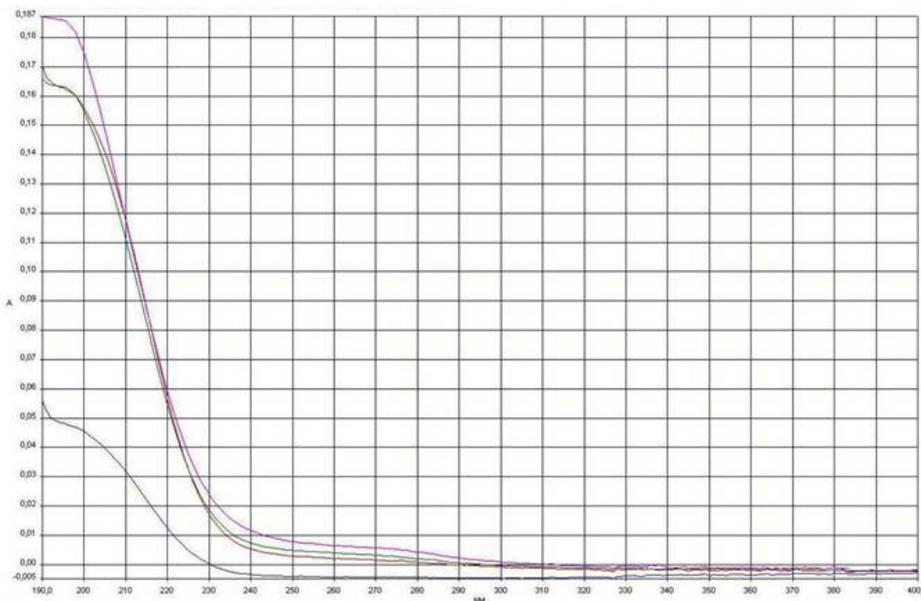
TIEMPO (minutos)	ABSORBANCIA A 300 nm	CANTIDAD ESTIMADA DE NISTATINA LIBERADA (mg/ml)
0,5	0,0074	0,0083
15	0,0078	0,0088
60	0,0117	0,0132
120	0,0154	0,0174
1440	0,0280	0,0316



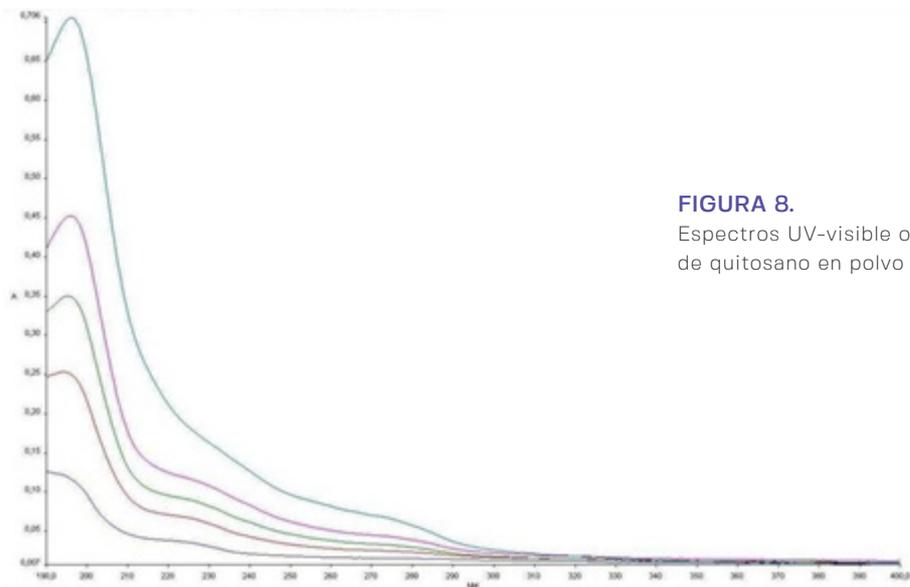
**FIGURA 6.**  
Espectros UV-visible a distintos tiempos, para el estudio de liberación de miel de bórax de placas acrílicas (grupo B)

**TABLA 6.**  
Estimación de cantidad de miel de bórax liberada en el tiempo

TIEMPO (minutos)	ABSORBANCIA A 300 nm	CANTIDAD ESTIMADA DE MIEL DE BÓRAX LIBERADA (mg/ml)
0,5	0,056	0,1456
15	0,074	0,1924
60	0,120	0,312
120	0,204	0,5304
1440	0,706	1,8356



**FIGURA 7.**  
Espectros UV-visible obtenidos durante la liberación de quitosano en gel (grupo C)



**FIGURA 8.**  
 Espectros UV-visible obtenidos durante la liberación de quitosano en polvo (grupo D)

En las **TABLA 7 Y 8** se muestran los resultados de la cantidad estimada de liberación en el tiempo de quitosano tanto en gel como en polvo.

En el grupo E (control) se observó que no hubo señales de liberación en los diferentes tiempos evaluados, cuando se obtuvieron los espectros en agua destilada.

**TABLA 7.**

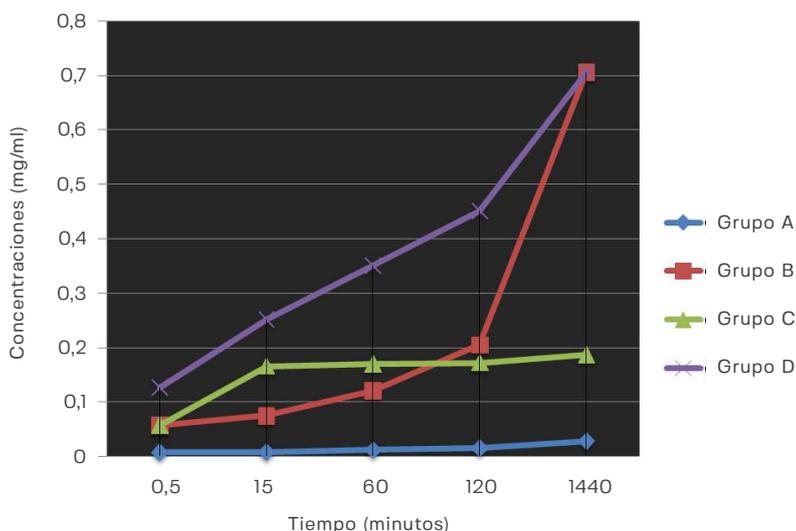
Estimación de cantidad de quitosano liberada en el tiempo (grupo C)

TIEMPO (minutos)	ABSORBANCIA A 300 nm	CANTIDAD ESTIMADA DE QUITOSANO EN GEL LIBERADO (mg/ml)
0,5	0,057	0,1026
15	0,166	0,2988
60	0,170	0,306
120	0,172	0,309
1440	0,187	0,337

**TABLA 8.**

Estimación de cantidad de quitosano en polvo liberado en el tiempo (grupo D)

TIEMPO (minutos)	ABSORBANCIA A 300 nm	CANTIDAD ESTIMADA DE QUITOSANO EN POLVO LIBERADO (mg/ml)
0,5	0,126	0,1991
15	0,251	0,3967
60	0,350	0,5530
120	0,451	0,7126
1440	0,706	1,1155



**FIGURA 9.**  
Liberación controlada del antifúngico  
(concentración) en el tiempo evaluado

## Discusión

Tay et al<sup>27</sup>, señalan que las propiedades más deseables para rebases blandos son la baja absorción de agua, estabilidad en el color, resiliencia permanente, alta fuerza adhesiva a la prótesis, estabilidad dimensional, de fácil manejo y biocompatibilidad. Tal como lo señala VOCO<sup>®</sup><sup>28</sup> la casa fabricante del acondicionador de tejidos UfiGel<sup>®</sup> utilizado en este estudio, sugiriendo que la estética de la restauración se consigue por el color del material rosa translúcido que imita los colores del tejido vecino y porque no sufre decoloración en el transcurso del tiempo. Es por ello, que Salloum<sup>29</sup> considera la estabilidad del color la propiedad más importante para todos los materiales dentales, y asegura que en los acondicionadores de tejidos el color puede verse condicionado por el uso de agentes externos como: alimentos, tabaco y el uso de limpiadores protésicos. En las muestras estudiadas por Iqbal et al<sup>16</sup>, se observa un cambio de color similar al obtenido en este estudio en el grupo A, al mezclar el acondicionador de tejidos con nistatina, por lo que el cambio de color en el sistema acondicionador de tejido-nistatina se le atribuye a este antifúngico en particular. Sin embargo, este cambio de coloración no implicaría un problema estético al incorporarlo a la prótesis.

El exudado del sistema acondicionador de tejidos-miel de bórax, evidencia una falla en la integración del sistema, lo que podría significar una rápida degradación del mismo, con menor vida útil. Estas evidencias pueden estar relacionadas con lo dicho por Alcántara et al<sup>17</sup>, que a pesar de las ventajas terapéuticas que estos sistemas pueden brindar, la incorporación de fármacos en materiales poliméricos, incluidos los acondicionadores de tejidos y los revestimientos elásticos, pueden afectar sus propiedades.

Por otra parte, los resultados obtenidos en la miscibilidad coinciden con Schneid<sup>19</sup> que afirma se puede combinar un antifúngico con el acondiciona-

dor de tejidos sin alterar las propiedades de manejo del material más allá de los límites aceptables. En contraste con lo expuesto anteriormente, Alcántara et al<sup>17</sup>, indica que tras realizar las pruebas en su investigación encontró que la mayoría de las fallas de los enlaces fueron cohesivas (rasgaduras y/o roturas) dentro de los sistemas acondicionador de tejidos-antifúngico experimentados.

En este estudio, al igual que en el de Medina et al<sup>25</sup> se utilizó el método de observación microscópica de la placa de resina acrílica, quienes confirmaron que la técnica es factible para observar la adhesión de sustancias a placas acrílicas. Además, la resistencia a la unión de la placa acrílica no se vio afectada por la presencia de agentes antifúngicos, lo que sugiere que no alteraría las propiedades mecánicas de los acondicionadores de tejidos, tal como afirma Alcántara<sup>17</sup> que determinó que la fuerza de adhesión entre la base de la prótesis y el acondicionador de tejido modificado no fue afectada por la incorporación de agentes antimicrobianos en las concentraciones evaluadas (nistatina a 500,000 U, miconazol a 250 mg y 5 % de diacetato de clorhexidina) después de 24 h de inmersión en agua destilada. Sin embargo, los valores de resistencia de la unión los consideró 10 veces más bajos que el valor aceptable para el uso clínico de revestimientos elásticos.

En relación con la liberación controlada de los antifúngicos, se puede decir que inicialmente, en los grupos A, B, C y D el proceso consistió en una liberación rápida, la cual ocurre por disolución de los antifúngicos presentes en la superficie y regiones próximas del acondicionador. Luego, a medida que pasa el tiempo, se promueve la dosificación del fármaco más lento y de modo constante, producto de la disolución de los antifúngicos por degradación de la matriz del acondicionador de tejido.

Schneid<sup>19</sup> dice que mezclar un acondicionador de tejidos con un antifúngico tiene el potencial de combinar dos modalidades terapéuticas efectivas en el tratamiento de la estomatitis subprotésica; lo que concuerda con este estudio, ya que se compararon varias alternativas de tratamiento, como la incorporación al acondicionador de tejido de nistatina como antifúngico de elección, la miel de bórax como una alternativa natural, económica y de fácil adquisición en el país y el quitosano como alternativa terapéutica que se ha venido estudiando en los últimos años.

Un acondicionador de tejidos con actividad antifúngica podría ofrecer una gran ventaja, por lo cual se han realizado varios intentos para incorporar aditivos y antifúngicos al acondicionador de tejidos como un método de administración de fármacos para controlar la colonización microbiana<sup>14-16,20</sup>. Las terapias antifúngicas tradicionales por lo general se ven comprometidas por el incumplimiento del paciente en la frecuencia de las dosis o por dificultad para su adquisición.

Es importante destacar, que los acondicionadores de tejidos se utilizan clínicamente para mejorar la adaptación de la base de la prótesis al tejido de soporte, logrando mejor integridad del epitelio de la superficie<sup>19</sup>, pero diferentes estudios han demostrado su papel de apoyo en la adhesión y el crecimiento de especies del género *Candida* en la cavidad oral de los usuarios de prótesis<sup>14,30</sup>. La incorporación de un antifúngico a un acondicionador de tejidos minimizaría esa colonización; sin embargo, la mayoría de las investigaciones realizadas de estas combinaciones<sup>14,16,20</sup>, prueban básicamente la propiedad o poder del antifúngico contra especies del género *Candida*, lo que difiere de este estudio ya que se midió cuanto fármaco se libera de ese acondicionador.

Al analizar los grupos, a través del espectrofotómetro UV-visible, se observó la liberación constante de los antifúngicos, resultando éste un mecanismo útil para evaluar la liberación controlada, así como lo afirman Medina et al<sup>25</sup>. Por ejemplo, en los grupos A y C hay una liberación sostenida; sistemas que podrían ser los ideales en caso de necesitar una dosis de antifúngico que se mantenga estable en el tiempo. Mientras que en el caso del grupo B y D, presentan un aumento progresivo con un pico máximo a las 24 horas, es decir, a medida que transcurre el tiempo se va liberando mayor cantidad de antifúngico, por lo que su liberación gradual permitiría modificar constantemente el medio generando un ambiente desfavorable para el crecimiento de *Candida*.

Con respecto a nistatina (grupo A), en este estudio se mezclaron 10.000 UI (0,1 mg) al acondicionador de tejido para cubrir una placa acrílica de 1 cm<sup>2</sup> y que fue liberándose de forma progresiva de acuerdo a lo antes mencionado, lo que difiere de Iqbal et al<sup>16</sup> quienes incorporaron 500.000 UI de nistatina al acondicionador de tejidos, con la cual pincelaron la mitad de la superficie basilar de una prótesis y observaron un aumento en la eficacia del acondicionador tisular contra lesiones sugestivas de *Candida albicans*.

En cuanto a la presentación acondicionador de tejidos-miel de bórax (grupo B), se observó una liberación progresiva del antifúngico con una concentración mayor de 1,856 mg a las 24 horas (1440 min) con respecto a las 2 horas (120 min) evaluadas. No se hallaron estudios similares de liberación controlada de miel de bórax. Sin embargo, la concentración empleada en este estudio podría tener un efecto antifúngico ya que Pabón et al<sup>31</sup> evaluaron micológicamente 3 formulaciones de miel de bórax y dos de ellas tuvieron efecto inhibitorio sobre aislados clínicos de *Candida albicans*. Vale destacar que la concentración del producto miel de bórax empleado en este estudio contiene un 85 % de miel y un 10 % de bórax, mientras que las formulaciones de la miel de bórax empleado por Pabón et al<sup>31</sup>, tenían una concentración de 79 % de miel y 1 % de bórax. Por otra parte, Mulu et al<sup>32</sup> señala que la miel tiene una concentración mínima fungicida de 35-40 %.

Para las presentaciones de gel y polvo de quitosano (grupos C y D), las concentraciones empleadas son similares a lo reportado por Gil et al<sup>33</sup>, quienes comprobaron la actividad antifúngica del gel de quitosano y observaron que concentraciones de 1 mg/ml inhiben el crecimiento de la *Candida*, al comparar las concentraciones liberadas del sistema acondicionador de tejido-antifúngico hay diferencias, ya que quitosano polvo igualó a las 24 horas la concentración mínima inhibitoria reportada por Gil et al<sup>33</sup>, mientras que en el gel hay disminución en la concentración liberada (0,33 mg), esto podría deberse a que al estar mezclado con el acondicionador la difusión es menor por la matriz del acondicionador.

## Referencias

- 1 Organización Mundial de la Salud. Salud Bucodental. Nota informativa N°318. 2012. En línea (Consultado 11 de diciembre 2016) Disponible On-line en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/>
- 2 Rodríguez V, Arellano L, Zambrano R, Roldá M. Lesiones de los tejidos blandos de soporte en pacientes portadores de dentaduras totales. Revista Odontológica de Los Andes. 2007; 2(1):31-36.
- 3 Ministerio de Salud, Gobierno de Chile: Encuesta Nacional de Salud. 2003. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
- 4 Díaz F, Lozano C. Asociación de parámetros salivales, recuento de levaduras del género *Candida* y bacterias del género *Lactobacillus* en pacientes portadores de prótesis removible con y sin estomatitis protésica. Trabajo de investigación de la Universidad de Chile. 2015. <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/131810/Asociaci%C3%B3n-de-param%C3%A9tros-salivales%2C-recuento-de-lavaduras-del-g%C3%A9nero-Candida-y-bacterias.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- 5 Huuononen S, Haikola B, Oikarinen K, Söderholm AL, Remes-Lyly T, Sipilä K. Residual ridge resorption, lower denture stability and subjective complaints among edentulous individuals. J Oral Rehabil. 2012; 39(5):384-390.
- 6 Leonardi R, Páez J. Detección de la liberación del fluconazol cargado en un adhesivo protésico. Trabajo especial de grado para optar al título de Odontólogo. Universidad de Los Andes. 2014. <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/6844/0>.
- 7 Ferrando R, Lee X. Ocurrencia de levaduras del género *Cándida* en sujetos con estomatitis protésica en tratamiento. Trabajo de investigación de la Universidad de Chile. 2014.
- 8 Martori E, Ayuso R, Martínez J, Viñas M, Peraire M. Risk factors for dentur-Related oral mucosal lesions in a geriatric population. J Prosthet Dent. 2014;111(4):273-279.
- 9 Harrison Z, Johnson A, Douglas C. An in vitro study in to the effect of a limited range of denture cleaners on surface roughness and removal of *Candida albicans* from conventional heat-cured acrylic resin denture base material. J Oral Rehabil. 2004; 31(5):460-467.
- 10 Dixon D, Breeding L, Faler T. Microwave disinfection of denture base materials colonized with *Candida albicans*. J Prosthet Dent. 1999; 81(2):207-214.
- 11 Arellano L, Velazco G, Ortiz R, Bustillos L. Evidencia microscópica de *Candida albicans* en una resina resiliente para rebase de dentaduras. Odousto Científica. 2009; 10(1):18-25.
- 12 Mahesh M, Hedge V, Rodrigues S, Saldanha S. Redefining the treatment modalities for denture stomatitis: a review. IJRID. 2014; 4(2):8-27.
- 13 Skupian J, Valentini F, Boscato N, Pereira-Cenei T. Prevention and treatment of *Candida* colonization on denture liners: a systematic review. J Prosthet Dent. 2013; 110(5):356-362.

- 14 Fallah-tafti A, Jaffari A, Mirzaeiipoor L, Ashoori H. Stability and duration of antifungal effects of Nystatin and Fluconazole mixed with a tissue conditioner of colonization of *Candida albicans* (in vitro). *Res Dent Sci Spring*. 2014; 11(1):21-26.
- 15 Pachawa K, Shenoy K, Chittaranjan B, Ginjupalli K. Comparative antifungal efficacy of denture soft liners with Clotrimazole: an in vitro study. *Indian Journal Dent Adv*. 2014; 6(3):1593-1595
- 16 Iqbal Z, Kazmi S, Mahmood Z, Yazdanie N. Effectiveness of nystatin incorporated in tissue conditioners in treatment of denture induced stomatitis. *Biomédica*. 2015; 31(4):303-309.
- 17 Alcântara CS, Macêdo AF, Gurgel BC, Jorge JH, Neppelenbroek KH, Urban VM. Peel bond strength of resilient liner modified by the addition of antimicrobial agents to denture base acrylic resin. *J. Appl. Oral Sci.* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Feb 28]; 20(6): 607-612. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-77572012000600004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572012000600004&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-77572012000600004>.
- 18 Carter GM, Kerr M, Shepherd M. The rational management of oral candidosis associated with dentures. *Journal N Z Dent*. 1986; 82(369):81-84.
- 19 Schneid T. An in vitro analysis of a sustained release system for the treatment of denture stomatitis. *Spec Care Dentist*. 1992; 12(6):245-250.
- 20 Truhlar M, Shay K, Sohnle P. Use of a new assay technique for quantification of antifungal activity of nystatin incorporated in denture liners. *J Prosthet Dent*. 1994; 71(5):517-524.
- 21 Gómez C, Padilla M, Martínez V, Vaca F. Quitosana: Alternativa terapéutica. *Rev Mex Periodontol*. 2013; IV(3):120-122
- 22 Arias B, Ortiz R, Velazco G. Determinación de la velocidad de liberación de Metronidazol incorporado en membranas de quitosano, utilizando Voltametría de pulso diferencial. *Acta Bioclínica*. 2012; 2(3)17-22.
- 23 Arias F. El proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. 5ta ed. Episteme.2006.
- 24 Macchi R. Materiales Dentales. 4ta ed. Panamericana. Argentina. 2007.
- 25 Medina H, Ramírez C, Bustillos L, González A, Rojas L, Aparicio R, Ortiz R. síntesis y caracterización *in vitro* del hidrogel a base de un aceite esencial de *cinnamomum zeylanicum*. Una propuesta para el tratamiento de la estomatitis subprotésica. *Revista Odontológica de Los Andes*, 2018; 13 (1):22-33.
- 26 Amin W, Al-ali M, Salin N. A new form of intraoral delivery of antifungal drugs for the treatment of denture-induced oral candidosis. *Eur J Dent*. 2009; 3(4):257-266.
- 27 Tay L, Herrera D, Jorge J. Propiedades de materiales resilientes para rebase de prótesis. *Rev Estomatol Herediana*. 2011;21(1):102-109.
- 28 VOCO. Ufi Gel® SC/P. Ufi Gel® hard/C. Folleto de industrias VOCO Los Dentistas. Alemania; p. 3.
- 29 Salloum A. Effect of 5.25 % sodium hypochlorite on color stability of acrylic and silicone based soft liners and a denture base acrylic resin. *J. Indian Prosthodont Soc*. 2014; 14(2):179-186.
- 30 Kulak Y, Kadir T. In vitro study of fungal presence and growth on three tissue conditioner materials. *J Marmara Univ Dent Fac*. 1997; 2(4):682-684.
- 31 Pabón L, Lugo M, Bustillos L, González A, Salas E. Efectividad de la miel de bórax en la inhibición del crecimiento de *Candida albicans*, asociada con estomatitis subprotésica. *Acta Bioclínica*. 2018; 8(15). Disponible On-line en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/9948/9876>
- 32 Mulu A, Tekeleselassie H, Belyhum Y, Anagalu B, Alemayehu M, Gelaw A, et al. Effect of Ethiopian multiflora honey on fluconazole-resistant *Candida* species isolated from the oral cavity of AIDS patients. *Int J STD AIDS*. 2010; 21(11):741-5. Disponible On-line en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187354>
- 33 Gil A, Nuñez A, Velazco G, Díaz C, Velasco J, González A. Actividad biológica *in vitro* del gel de quitosano sobre *Candida albicans*. *Acta Bioclínica*. 2013; 3(6):37-54.