

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
COORDINACION GENERAL DE PROCESOS DE GRADUACION



TRABAJO DE GRADUACION PARA OBTENER EL TITULO DE DOCTOR EN  
CIRUGIA DENTAL

“EVALUACION DOCUMENTAL DEL GLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN  
COLUTORIOS: CONCENTRACIÓN, FACTORES QUE LA AFECTAN Y  
CONSECUENCIAS.

Estudio Piloto de la concentración de dicha sustancia, mediante espectrofotometría de  
absorción molecular, en muestras comercializadas en San Salvador”

Autores:

HERNÁNDEZ SAAVEDRA, JOSÉ JAVIER.

MARTINEZ RAMOS, GERSON MANUEL.

Docente Director:

Lic. EMILIA MARIA RENDEROS MOLINA

Ciudad Universitaria, Noviembre de 2004.-

## AUTORIDADES:

- Rectora:
  - Dra. MARIA ISABEL RODRIGUEZ.
- Vice-Rector Académico:
  - Ing. JOAQUIN ORLANDO MACHUCA
- Vice-Rector Administrativo:
  - Dra. CARMEN ELIZABETH RODRIGUEZ DE RIVAS
- Decano:
  - Dr. OSCAR RUBEN COTO DIMAS
- Vice Decano:
  - Dr. GUILLERMO ALFONSO AGUIRRE ESCOBAR
- Secretaria:
  - Dra. VILMA VICTORIA DE VELÁSQUEZ
- Director de Educación Odontológica:
  - Dr. BENJAMIN LOPEZ GUILLEN

JURADO EVALUADOR

Lic. EMILIA MARIA RENDEROS MOLINA

Dra. MAYRA BRENDA AREVALO

Dr. SALVADOR ALFREDO EGUIZABAL FIGUEROA

## **DEDICATORIA**

A nuestros padres y hermanos que dedicaron todo en nuestro aprendizaje, y apoyaron nuestras creencias y convicciones.

A nuestros docentes y asesores externos, que dedicaron su tiempo desinteresadamente y con sacrificio de su tiempo libre para el éxito del presente trabajo.

"EVALUACION DOCUMENTAL DEL GLUCONATO DE  
CLORHEXIDINA EN COLUTORIOS:  
CONCENTRACIÓN, FACTORES QUE LA AFECTAN Y  
CONSECUENCIAS.

Estudio Piloto de la concentración de dicha sustancia,  
mediante espectrofotometría de absorción molecular, en  
muestras comercializadas en San Salvador"

## **RESUMEN**

**OBJETIVOS:** Evaluar la concentración de Gluconato de Clorhexidina en colutorios comercializados, por medio de espectrofotometría de absorción molecular, sintetizando información científica sobre factores que afectan a la sustancia y consecuencias que conlleva el cambio de concentración. **MÉTODOS:** Mediante el uso de un espectrofotómetro de absorción molecular se analizó la concentración real de Gluconato de Clorhexidina al 0.12%(p/v) de los colutorios comercializados en la zona metropolitana de San Salvador y con la revisión de literatura se muestran los factores que generan cambios en la estabilidad de la sustancia y su concentración, así como los efectos que éstos tienen en el tratamiento de diversas patologías y de los efectos secundarios agregados al cambio de concentración de la sustancia y su fórmula. **RESULTADOS:** Queda claro que algunos de los colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina muestran una variante en su concentración de hasta 21.66%, y la revisión bibliográfica demuestra que el medio ambiente en el cual los colutorios se encuentran en nuestro país, además de su envasado y transporte, podría generar en los colutorios, cambios en la concentración y en la fórmula del Gluconato de Clorhexidina. **IMPLICACIONES CLÍNICAS:** El cambio en la concentración como en el estudio piloto se mostró, puede afectar las expectativas de las propiedades de la sustancia, además que la bibliografía mostró que la sustancia puede liberar compuestos químicos capaces de generar toxicidad y un efecto

carcinógeno si ésta ha sido modificada por factores ambientales.

**CONCLUSIONES:** El Gluconato de Clorhexidina es afectado por factores como la temperatura, la luz, la agitación y el envasado; los efectos de la variante en la concentración de la sustancia según reportan distintos autores, genera cambios, aumentos o disminuciones en : el sentido del gusto, la descamación de superficies mucosas, la aparición de tinciones y calcificaciones calcáreas, el espectro bacteriano, el efecto sobre placa bacteriana, la toxicidad; Los colutorios analizados mostraron variantes que pueden estar ligadas al envasado de la sustancia, condiciones climáticas y a una incorrecta manipulación del compuesto.

## **INDICE**

	<u>Pagina</u>
Introducción	1
Justificación	3
Objetivos	5
General	5
Específicos	5
Marco teórico	7
Revisión de la literatura	7
A-)Antecedentes históricos	7
1-Descripción física y química	8
1.1-Método de obtención	9
1.2-Almacenamiento	10
1.3-Método de análisis	11
2.-Propiedades farmacodinámicas	12
2.1-Mecanismo de acción	13
2.2- Espectro bacteriano	14
2.3-Indicaciones	15
2.4-Contraindicaciones	16
2.5-Efectos secundarios	16

2.6-Principales usos en odontología	17
2.7-Interacciones	18
2.8-Inhibición	18
B-)Factores que conducen a la disminución de la concentración del Gluconato de Clorhexidina.	19
C-)Consecuencias del cambio de concentración de Gluconato de Clorhexidina.	22
3.- Efectos Secundarios	22
3.1- Sobre los mecanismos de acción	22
3.2- Sobre el espectro bacteriano	23
3.3- En los efectos sobre la disminución de placa bacteriana	25
3.4- Sobre tejidos blandos	31
3.5- Sobre tejidos duros	32
3.6- Sobre su toxicidad	35
Estudio piloto	38
Diseño metodológico	38
Tipo de estudio	38
Universo de estudio	38
Muestra de estudio	39
Unidades de análisis	40

Plan de Análisis	41
Resultados	51
Discusión	53
Conclusiones	57
Recomendaciones	60
Referencias bibliográficas	62
Anexos	72
Protocolo de investigación	81

## INDICE DE FIGURAS, CUADROS Y GRAFICOS

### FIGURAS:

	<u>Pagina</u>
1- Formula Química de Gluconato de Clorhexidina	8
2- Solución pura de Gluconato de Clorhexidina al 19.8%	42
3- Aforado de balón Volumétrico	43
4- Solución Madre	43
5- Preparación de estándares a partir de solución Madre	44
6- Toma de muestra de colutorios	45
7- Espectrofotómetro LAMBDA 12	46
8- Cubetas de Cuarzo	46
9- Reconocimiento de Solvente	48

### GRAFICOS:

1- Rango de lectura espectrofotométrica del Gluconato de Clorhexidina	12
---	----

### CUADRO:

1- Cuadro de concentración real de Gluconato de Clorhexidina en los colutorios.	51
---	----



## **INTRODUCCION**

El presente trabajo muestra una descripción completa del Gluconato de Clorhexidina, su descripción química y física, método de obtención, sus características de envasado y almacenamiento y los métodos que se utilizan para su análisis, a su vez se explica los mecanismos de acción que utiliza, su espectro bacteriano, indicaciones, contraindicaciones, los efectos secundarios, inhibiciones e interacciones con otras sustancias.

Se explica como puede ser afectado el Gluconato de Clorhexidina por diversos factores ambientales que pueden modificar su concentración y composición, entre los cuáles se explica el efecto de la temperatura, exposición a la luz solar, etc.

Se mencionan además muchas de las consecuencias que genera un cambio de concentración de la Clorhexidina, ya sea en su aumento o disminución, sobre los efectos que genera en su mecanismo de acción, espectro bacteriano, control de placa bacteriana, toxicidad, etc.

Finalmente se demuestra mediante un estudio piloto la evaluación y resultados del análisis de la concentración de Gluconato de Clorhexidina en los

colutorios bajo un espectrofotómetro de absorción molecular, comparándolos con un estándar de soluciones a preparados a concentraciones conocidas.

## **JUSTIFICACION**

La utilización de sustancias químicas con pleno conocimiento de sus propiedades como la concentración, es vital para la práctica odontológica, el odontólogo confía que los productos comerciales que prescribe contienen la dosis exacta del ingrediente activo, en este caso el Gluconato de Clorhexidina.

Se desconoce actualmente si los efectos secundarios del Gluconato de Clorhexidina son inevitables, ya que en tratamientos realizados en muchas investigaciones reportadas, mencionan casos con dichos efectos, aun cuando se modifico la dosis y frecuencia de uso, considerando para esto la susceptibilidad de nuestro paciente, la dosificación y dejando a un lado la calidad y dentro de esta la concentración y composición del medicamento al momento de usarse.

No es la intención de este estudio poner en duda la calidad de los productos, pero sí demostrar que su concentración se puede ver alterada por ciertos factores y por eso sus beneficios pueden ser mayores o menores, al igual que sus efectos secundarios.

Se considera que como clínicos especializados en el aparato estomatognático tengamos las herramientas o el criterio para dosificar con precaución, y no solo nos dejemos llevar por las indicaciones del fabricante.

La importancia de este estudio se basa en que el profesional debe estar seguro que su tratamiento generará los efectos deseados en los padecimientos de los pacientes, para esto no solo basta el conocimiento del clínico acerca de la posología de un medicamento para el tratamiento de distintas patologías, sino también, que los productos prescritos cuenten con la concentración real que se necesita, que la sustancia activa se encuentre en perfectas condiciones climáticas, de envasado, de almacenaje y transporte.

El presente trabajo muestra claramente las propiedades fisicoquímicas del Gluconato de Clorhexidina, así como los compuestos necesarios para su elaboración, a la vez las condiciones ideales de envasado, almacenaje y transporte.

También demuestra cómo los factores climáticos pueden afectar a la concentración de Clorhexidina en los colutorios, y por tanto el efecto no deseado en los pacientes. Todo esto servirá para que el odontólogo tome en cuenta estos aspectos cuando haga uso de este medicamento.

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES:**

- Sintetizar información científica, sobre los factores que afectan al Gluconato de Clorhexidina y las consecuencias de estos cambios
- Evaluar la concentración de Gluconato de Clorhexidina con un estudio de espectrofotometría de absorción molecular.

### **ESPECIFICOS:**

1. Describir en base a investigaciones y literatura científica, los factores que afectan la concentración y estabilidad de la sustancia Gluconato de Clorhexidina en colutorios.
2. Describir los efectos que tiene la disminución o aumento de la concentración de Gluconato de Clorhexidina en el tratamiento de afecciones buco dentales.
3. Determinar la concentración real de Gluconato de Clorhexidina en tres colutorios analizados mediante el método de espectrofotometría de absorción molecular.

4. Determinar por medio de espectrofotometría de absorción molecular si la concentración de los tres colutorios analizados sufre alguna modificación luego de 120 horas de abierto los frascos.

## **MARCO TEORICO**

### **REVISION DE LA LITERATURA**

#### **A-) ANTECEDENTES HISTORICOS**

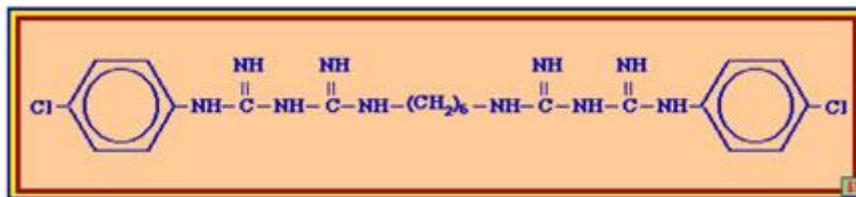
La Clorhexidina es catalogada como un antiséptico de amplio espectro que por definición KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993) los describe como sustancias químicas, que cuando se aplican de forma tópica impiden el crecimiento de los microorganismos; y que dentro del campo de éstos el Gluconato de Clorhexidina ha sido el elemento mas investigado como lo confirma BARRIOS M., GUSTAVO (1991).

Según datos recolectados en LINDHE, JAN (2001), la Clorhexidina fue desarrollada en la década 1940 por Imperial Chemical Industries, Inglaterra, y salio al mercado en 1954 como un antiséptico para heridas de la piel. Mas adelante, el antiséptico empezó a utilizarse mas ampliamente en medicina y cirugía, incluidas obstetricia, ginecología, urología y preparación prequirúrgica de la piel tanto para el paciente como para el cirujano. El uso en odontología, inicialmente, fue para la desinfección de la boca y en endodoncia.

En Estados Unidos de Norteamérica, hacia el año 1984 fue introducido como una sustancia que solo podía ser adquirida como un medicamento bajo prescripción.

*1.- Descripción física y química*

La Clorhexidina químicamente pertenece al grupo de las bis-biguanida y es descrito con su nombre químico 2,4,11,13,tetraazatetradecanodiimidamida,N,N'' bis (4-clorofenil)-3,12-diimino-di-D-gluconato, posee un peso molecular de 897.8; Físicamente se observa como un líquido transparente o ligeramente opalescente, inodoro con un sabor amargo característico y en una solución acuosa al 50% posee un pH de 5.5 a 7.0. descrita así por BRITISH PHARMACOPOEIA (2000); y LINDHE, JAN (2001) describe la estructura química como una molécula simétrica compuesta de 4 anillos clorofenólicos y 2 grupos de biguanida conectados por un puente central de hexametileno como una base fuerte y dicatiónica; y su fórmula se detalla en la Figura 1.



Formula Química de Gluconato de Clorhexidina.

Figura 1

Según la USP (1989) la solución de Clorhexidina se encuentra a una concentración de 19-21% (p/v) y que reforzando esto KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993) y LINDHE, JAN (2001) lo describen con una alta sustantividad, su DL<sub>50</sub> es de 1,250 mg/kg y y como casi todas la biguanidas posee una larga caducidad.

Por su naturaleza dicatiónica la Clorhexidina se hace altamente interactiva con los aniones, lo cual es relevante para su eficacia, seguridad, efectos secundarios y dificultades para formularla en los productos.

#### 1.1.- Método de obtención

La forma de preparación del Gluconato de Clorhexidina lo resume ROSE y SWAIN CA 50:1082h, (1956) apud GIOVANNIELLO, OCTAVIO A. et al (1998) en la cual se refluje una mezcla de hexametileno bis[diciandiamida],  $[\text{NCNHC}(\text{:NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3]_2$ , y clorhidrato de p-cloroanilina en 2-etoxietanol a 130 a 140° durante dos horas. El digluconato, diacetato y clorhidrato pueden obtenerse mezclando la Clorhexidina con distintos ácidos que no describe claramente la bibliografía.

Según algunos autores el Gluconato de Clorhexidina es soluble en agua, en alcohol hasta cinco partes y en tres partes de acetona USP (1989); CLARKE'S (1986); BRITISH PHARMACOPOEIA (2000).

### 1.2.-Almacenamiento

La solución es muy sensible a los cambios ambientales por lo cual es necesario almacenarlo en condiciones estables, entre las cuales debe incluir una temperatura fresca, que no exceda los 25° centígrados ya que el cambio de temperatura producirá una reacción de oxido reducción en la cual los elementos formados por las sales formadas por los ácidos se precipitarían, deberá estar envasado en vidrio por ser de carga catiónica y así evitar que el compuesto que es catiónico se adhiera a la superficie de el envase, el cual deberá ser de color ámbar numero 2, esto debido a que el Gluconato de Clorhexidina es sensible a la luz solar y puede ser afectado el compuesto y su alteración se daría cómo una formación de franjas o hilos en la solución, además, durante su transporte deberá evitarse su agitación ya que el movimiento puede alterar la sustancia, este ultimo efecto que genera el movimiento sobre la sustancia aun no ha sido bien dilucidado. BRITISH PHARMACOPOEIA (2000)

### 1.3.- Métodos de análisis

Los métodos de análisis para la sustancia son distintos y cada uno presenta distintos grados de seguridad y complejidad, CLARKE'S (1986); USP (1989); BRITISH PHARMACOPOEIA (2000). Describen distintos métodos entre los cuales mencionamos:

- Test de color, en el cual luego de aplicar una gota de solución de bromuro se aplica hidróxido de sodio en solución y presentara un color rojo al reconocer la sustancia.;
- Mediante Cromatografía, el la cual deberá dar positivo al aplicar una solución de ácido de yodoplatinato según el sistema TA-Rf 33.;
- En el espectro infrarrojo se leerán los picos en las ondas numero 1527, 1628, 2575, 1235, 820, 1080;
- En Cromatografía líquida de alta presión, se detectara en el espectro infrarrojo y
- En el espectro ultravioleta, bajo la espectroscopia de absorción molecular, deberá leerse en un medio ácido a 245 nm y en el medio álcali como el Gluconato de Clorhexidina en un aproximado de 254 nm; y su concentración se obtiene dependiendo de la absorbancia de luz ultravioleta de cada muestra durante la lectura.

El Gluconato de Clorhexidina puede producir varias bandas de absorción, bastante cercanas, por los que en las lecturas no hay picos bien definidos. (Ver grafico 1)

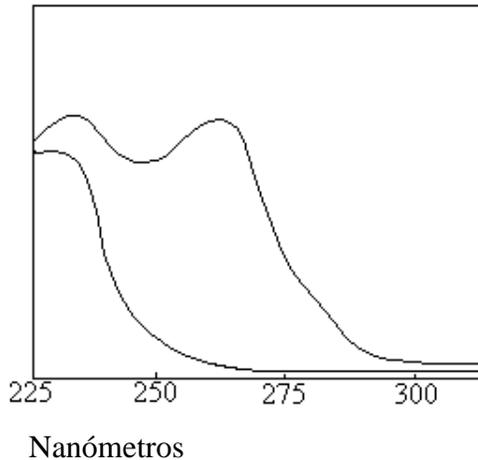


Grafico 1

Rango de lectura espectrofotométrica  
de Gluconato de Clorhexidina

## 2.- Propiedades Farmacodinámicas

La farmacodinamia como es definida en la literatura SALVAT EDITORES (2001), es el estudio de la acción de los medicamentos en el organismo, y en esta vamos a describir las distintas propiedades que la sustancia posee y mediante las cuales se vale para mejorar la salud del paciente, a continuación las resumimos:

## 2.1.-Mecanismo de acción

Variados autores concuerdan con distintas teorías acerca de los mecanismos de acción de la Clorhexidina, esta sustancia actúa según distintas teorías, así mostramos un concentrado de opiniones, PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. (1982); USP (1989); BARRIOS M., GUSTAVO (1991); KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993); CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. (1993); GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. (1994); GIOVANNIELLO, OCTAVIO A. et al (1998); CUENCA SALA, E. et al (1999) y LINDHE, JAN (2001), describen que por sus características catiónicas, el Gluconato de Clorhexidina muestra habilidad para adherirse a la pared negativa de los microorganismos, además de unirse a la película adquirida al conjugarse con grupos acidofílicos de las glucoproteínas salivares, además la molécula de Clorhexidina puede entrar en competencia con moléculas positivas de proteínas para conjugarse con grupos fosfato cargados negativamente sobre la superficie del diente y se combina iónicamente con los cristales de hidroxiapatita en forma permanente prolongando su acción y se absorbe en las membranas mucosas, una vez adherida altera la fijación bacteriana a los dientes; en la bacteria genera una alteración en la permeabilidad de la pared celular al unirse a proteínas a través de grupos carboxilo y otras moléculas de grupos fosfato, esto genera una salida de los componentes celulares de las bacterias incluyendo el potasio y a ciertas concentraciones la precipitación del citoplasma, todo esto para

generar la muerte celular de las bacterias, muchos de estos autores reportan una acción de depósito de la sustancia que varía según éstos de 12 horas a 1-2 días.

Uno de los autores reporta que aunque no se ha reportado ninguna resistencia bacteriana, a veces sobreviene una sobre infección por bacterias gramnegativas y en reportes hospitalarios se ha comunicado una proliferación por Pseudomonas maltophilia en algunas de las soluciones de Gluconato de Clorhexidina.

## 2.2.- Espectro bacteriano

La actividad bacteriana que describe la literatura es amplia y diversos autores mencionan a los mismos microorganismos, entre los cuales están:

- Mayor actividad en M.O. Gram +,
- S. sanguis,
- S. mutans,
- Streptococcus mutans,
- Streptococcus salivarius,
- Cándida albicans,
- Escherichia coli,
- Selenomonas,
- Bacterias propiónicas anaerobias,
- Streptococcus sanguis,

- Pseudomonas,
- Klebsiella,
- Proteus,
- Veillonella.

USP (1989); BARRIOS M., GUSTAVO (1991); CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C (1993); GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. (1994); y PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. (1982). A su vez LINDHE, JAN (2001) aumenta el espectro incluyendo los virus de VIH y VHB.

### 2.3.-Indicaciones

Para un uso bastante general la BRITISH PHARMACOPOEIA (2000) lo recomienda para control de placa supragingival y gingivitis, como un antiséptico y lavado de manos previo a una cirugía, en pacientes con cáncer y acné vulgar, infecciones cutáneas y como profiláctico para infecciones estreptocócicas y estafilocócicas.

#### 2.4.- Contraindicaciones

A la fecha no se ha reportado caso de una contraindicación al medicamento ya que no se han dado casos de hipersensibilidades, la sustancia muestra una gran estabilidad, aunque como se mencionara luego la sustancia puede ser inhibida por algunas secreciones; al respecto deberá tenerse cuidado y tomar ciertas precauciones como lo menciona LINDHE, JAN (2001) que reporta deberá evitarse el uso de la Clorhexidina como gotas óticas, debido a que si ingresa al oído medio o la membrana del tímpano se encuentre dañada, producirá sordera neurosensorial, esto es reforzado por una investigación que realizo PEREZ, R. et al (2000) que después de aplicar en oídos de ratas distintos desinfectantes incluyendo la Clorhexidina, concluyeron que la Clorhexidina y el alcohol tienen un claro efecto toxico sobre la función vestibular y coclear del oído, dando como resultado la disminución en la percepción de varias ondas sonoras que normalmente son escuchadas.

#### 2.5.- Efectos secundarios

Al hablar de efectos secundarios es necesario mencionar la toxicidad de la sustancia y al respecto varios autores entran en contradicción, por ejemplo LINDHE, JAN (2001), menciona que por la naturaleza catiónica de la Clorhexidina se minimiza la absorción en piel y mucosas, incluidas la gástricas, y aun siendo ingerida la sustancia no mostró evidencias teratogenicas, las

infusiones endovenosas en animales y accidentales en humanos no han reportado consecuencias serias, esto lo refuerza BARRIOS M., GUSTAVO (1991) al mencionar que los compuestos con peso molecular relativamente grande y con gran carga eléctrica, exhiben una deficiente absorción y por lo tanto una baja toxicidad ; GIOVANNIELLO, OCTAVIO A. et al (1998) reporta una baja toxicidad ya que puede producir lesiones graves en heridas abiertas del ojo y como antes se menciona, puede producir sordera.

Entre los efectos secundarios mencionados por la mayoría de autores responden a la naturaleza de la sustancia y que por sus propiedades facilita el surgimiento de estos, la alteración del gusto es uno de los efectos colaterales del uso de la Clorhexidina y en particular se reporta la pérdida de reconocimiento del sabor salado y amargo.

#### 2.6.- Principales usos en odontología

LINDHE, JAN (2001) engloba casi todos los usos de los demás autores, resumiendo su uso para gingivitis, gingivitis ulcero necrotizante aguda, como auxiliar de la higiene bucal y de la profilaxis profesional, en la fase prequirúrgica y posquirúrgica periodontal o el alisado radicular y aun en pacientes sometidos a fijación mandibular pos trauma, en el mantenimiento de higiene de pacientes discapacitados físicos o mentales, pacientes inmunosuprimidos, pacientes

portadores de aparatos de ortodoncia, estomatitis producidas por aparatos protésicos, como irritantes en conductos radiculares para procedimientos de endodoncia, etc.

### 2.7.- Interacciones

Hasta el momento no se ha documentado acerca de muchas interacciones de la Clorhexidina con otros medicamentos, el uso de pastas dentífricas o colutorios que contienen Laurilsulfato de sodio luego de la utilización de colutorios de Gluconato de Clorhexidina ha comprobado que reduce la capacidad para inhibir de placa bacteriana por parte de la Clorhexidina.

### 2.8.- Inhibición

La actividad de esta sustancia se disminuye como producto según CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C (1993) cuanto la sustancia entra en contacto con sangre, materiales purulentos y por varios aniones, que incluyen fosfato, sulfato y grupos carboxilo, y también el calcio.

B-) FACTORES QUE CONDUCEN A LA DISMINUCION DE LA  
CONCETRACION DEL GLUCONATO DE CLORHEXIDINA.

Como ya se menciona anteriormente, existen factores que pueden ser dañinos para la estabilidad de la sustancia, y aunque ya se reporto que la sustancia cuenta con una vida media bastante larga, los factores ambientales desempeñan un papel importante en su estabilidad.

La temperatura es un factor que interactúa mucho con la sustancia, y como es bien sabido el calor juega un papel importante en las reacciones químicas, ya que este puede ser un catalizador que acelere una reacción, El Gluconato de Clorhexidina durante su fabricación es unido a p-cloroanilina en 2-etoxietanol para lo cual debía ser calentado a altas temperaturas y para poder mantener la unión de estos compuestos estables, es necesario que la temperatura de la solución resultante se mantenga bajo los 25° centígrados, dadas las condiciones climáticas de nuestro país, es difícil que una sustancia pueda permanecer a esta temperatura, generándose una reacción de oxido-reducción que genere que en la solución se precipite el ingrediente activo y sea mas difícil que sus mecanismos de adherencia se generen.

El envasado de una sustancia depende de las propiedades que esta posea, para el caso del Gluconato de Clorhexidina, se menciona que es un catión de doble puente y como tal tiene la capacidad de adherirse a superficies con carga negativa, los autores USP (1989) más especializados en la materia recomiendan que el envase de este medicamento deberá ser el vidrio por tener la misma carga y no permitir el traspaso de cargas eléctricas del exterior, la mayoría de los colutorios que se encuentran en el país son envasados en plástico y aunque éste tiene poca capacidad para transferir corrientes eléctricas, no es nula como el caso del vidrio, además que los frascos plásticos son fabricados con distintos materiales, algunos de los cuales podría generar en el envase una superficie de carga eléctrica negativa, lo cual permitiría que la sustancia sea atraída por las paredes plásticas y quede adherida a ella.

La luz juega un papel importante en la sensibilidad de la sustancia, debido a que ésta puede presentar una reacción de oxidación-reducción al igual que con el calor, dado que los cristales son fácilmente calentados mediante la luz solar, esto no va a generar una reacción de precipitación rápida como en el caso del efecto de la temperatura, sino que la sustancia empezara a presentar en su contenido una serie de franjas o hilos que son los signos de la reacción que se está llevando a cabo, otra vez entra en juego el papel del envasado, que además de ser plásticos como mencionamos en el envasado, el color de éstos es traslucido o lechoso, lo

cual permite el paso de los rayos solares que pueden modificar la sustancia, el frasco como se menciono antes, deberá ser color ámbar #2.

En varias obras que se consultaron se discute el efecto del alcohol en los tratamientos con Gluconato de Clorhexidina, ahora se retoma esto pero desde otro punto de vista y es cómo el alcohol puede afectar la concentración de los colutorios, y aunque ninguno de los colutorios del país muestran contenido de alcohol, en el extranjero existen varios con éste ingrediente, cualquier compuesto que en su formula contenga alcohol deberá conservarse cerrado mientras no este en uso, dado que al evaporarse el alcohol, la cantidad de soluto en la solución aumentará, esto elevara la concentración del Gluconato de Clorhexidina.

Existe un factor que no ha sido bien dilucidado y es el hecho que la sustancia no deberá ser agitada, aun no se comprende bien el porque ha de evitarse pero, se reporta que esto podría reducir su concentración, aunque no significativamente, pero si en un grado muy pequeño.

## C-) CONSECUENCIAS DEL CAMBIO DE CONCENTRACION DE

### GLUCONATO DE CLORHEXIDINA.

#### 3.0 En los Efectos secundarios

##### 3.1.- Sobre los mecanismos de acción:

Como se explico ya, la Clorhexidina puede estar expuesta a cambios climáticos que modifiquen su concentración, los mecanismos de acción están ligados a las propiedades químicas de la sustancia, al haber un cambio químico en el Gluconato de Clorhexidina, propiedades como la carga dicatiónica puede verse afectada por el frasco, esto afecta que la Clorhexidina pierda uno o ambos puentes catiónicos con que cuenta, no podrá competir con moléculas de otros compuestos para poder conjugarse con grupos fosfatos de la superficie del diente esto disminuirá la preferencia que tiene de unirse iónicamente con los cristales de hidroxiapatita, se disminuirá su adherencia a la mucosa bucal, placa bacteriana y las paredes de la célula bacteriana dificultando su adherencia a la superficie dental, también reducirá su capacidad de conjugarse con grupos acidofilicos de glucoproteinas salivales.

### 3.2.- Sobre el espectro bacteriano:

Los usos del Gluconato de Clorhexidina han sido ya mencionados y cómo colutorio la mayoría de investigaciones están orientadas a la disminución de índices de placa bacteriana y a sus distintos microorganismos por los cuales está formada, la disminución de la concentración modifica el espectro bacteriano para el cual la Clorhexidina muestra sensibilidad en algunas bacterias, así lo plantea McBAIN A.J., BARTOLO R.G., CATRENICH C.E. et al (2003) quienes sometieron a algunas bacterias que conforman la placa bacteriana a dos concentraciones de Gluconato de Clorhexidina siendo la primera al 0.12% (p/v) y la segunda una dilución al 0.06% (p/v), dejando claro que al 0.06% (p/v) se inhibieron las bacterias Actinomyces naeslundii, Veillonella dispar, Prevotella nigrescens y estreptococos; mientras que la concentración al 0.12% (p/v) además de inhibir las bacterias ya afectadas, aumento su espectro a Lactobacillus rhamnosus, Fusobacterium nucleatum y Neisseria.

Tiempo atrás, ZANELA, N.L., BIJELLA M.F. & ROSA, O.P.(2002) evaluaron el efecto de la Clorhexidina en dos concentraciones mas elevadas sobre la disminución de Streptococo mutans en saliva en 200 niños, siendo utilizadas soluciones de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% (p/v), 0.20% (p/v) y otras sustancias, utilizando 5ml. de solución durante 1 minuto y evaluándolo 24 horas y 1 semana después del primer enjuague, en los resultados quedo claro que la

solución que se encontraba al 0.20% (p/v) disminuyo el acumulo de placa bacteriana y de Streptococo mutans en un 41.2 % y la solución al 0.12%(p/v) únicamente en un 26.75%.

Otros estudios in Vitro como el de LUC, J., MROZ, C. , ROQUES, C. et al (1998) demuestran in Vitro una comparación en el uso del Gluconato de Clorhexidina en tres concentraciones de 0.10%(p/v), 0.12%(p/v) y 0.20%(p/v), contra nueve bacterias causantes de enfermedad periodontál, dando como resultado que la concentración al 0.10%(p/v) solo logro disminuir la población bacteriana en un 20% y el efecto sobre las bacterias fue aumentando según la concentración a su vez fue aumentada.

BASRANI, B. & ROBINSON, C. (1998) compararon el uso de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% y al 0.2% irrigado en conductos radiculares para disminuir el numero de bacterias, concluyeron que el efecto de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% es menor que el Gluconato de Clorhexidina al 0.2% y aunque fueron muy buenas ambas, no superaron el efecto del hipoclorito de sodio al 2.5%.

SCHAFER E., B. K. (2001) Irrigó Gluconato de Clorhexidina 0.2% sobre canales de dientes temporarios infectados y se encontró que habían muerto de 99.90% al 99.99% de las bacterias del conducto.

### 3.3.- En los efectos sobre la disminución de placa bacteriana:

Muchos estudios demuestran que la concentración del Gluconato de Clorhexidina influye en la disminución de índices de placa bacteriana, RIEP, B.G., BERNIMOULIN, J.P. & BARNETT, M.L.(1999) evaluaron el efecto anti placa del Gluconato de Clorhexidina al 0.1%(p/v) y luego de aplicarlo 2 veces al día en un periodo de 2 semanas a 23 sujetos de experimentación con edad promedio de 26 años, demostraron que la reducción de placa bacteriana es de 38.2% para los sujetos que usaron Gluconato de Clorhexidina 0.1%(p/v).

Puede existir diferentes variantes como el tiempo de exposición a la sustancia o el método de aplicación de ésta, que hagan diferencia en el resultado de su efecto de reducción de los índices de placa bacteriana, así, aunque la concentración del Gluconato de Clorhexidina sea menor, si es aplicado con un sistema mas efectivo que garantice su penetración, el efecto mejorara, FELO, A., SHIBLY, O., CIANCIO, S.G. et al (1997) compararon el efecto en el mantenimiento de la limpieza de un implante utilizando Gluconato de Clorhexidina al 0.06%(p/v) administrado con un irrigador y el uso de un colutorio normal al 0.12%(p/v), en los resultados se dejo claro que aunque la disminución de placa por parte de la solución al 0.06%(p/v) fue menor a la que causo el enjuague a 0.12%(p/v), la utilización de un irrigador para aplicar el

colutorio es de mucha ayuda pues los resultados mostraron mínima diferencia a pesar de que la concentración fuese la mitad de la solución original.

De la misma manera FLEMMIG, T.F., NEWMAN, M.G., DOHERRTY, F.M. et al (1990) administraron irrigaciones con 200 ml. de un colutorio de Gluconato de Clorhexidina al 0.06% (p/v) supragingival una vez al día, y lo compararon con otro método en que solo se enjuague el paciente con 15 ml. de solución al 0.12% (p/v) al día, después de 6 meses se noto que la disminución en el índice de placa bacteriana se había reducido mas en el colutorio al 0.06% (p/v) irrigado en un 4.6%.

STEELMAN, R., HOLMES, D. & HAMILTON, M.(1996) en su investigación demostraron que el uso de un colutorio a base de Gluconato de Clorhexidina ya sea al 0.6 o 0.12%(p/v) brindan el mismo efecto para el control de placa bacteriana en pacientes discapacitados.

El estudio del Gluconato de Clorhexidina deja ver el mejoramiento del efecto a distintas concentraciones, JENKINS, S., ADDY, M. & NEWCOMBE, R.G.(1994) utilizaron el Gluconato de Clorhexidina a distintas concentraciones de 0.01%(p/v), 0.05%(p/v), 0.1%(p/v) y 0.2% (p/v) para reducir la placa bacteriana, siendo supervisado su uso 2 veces al día durante 5 días con la

cantidad de 10 ml. de solución, dejando reporte en los resultados, que las soluciones mostraban limitada reducción de placa bacteriana desde la concentración de 0.01%(p/v) y que iba en aumento conforme se aumentaba la concentración.

Aunque también ASARI, A.M., NEWMAN H.N., WILSON M. et al (1996) ocuparon un irrigador para efectuar la limpieza del surco gingival, utilizando dos soluciones de Gluconato de Clorhexidina una al 0.10% (p/v) y otra de 0.20% (p/v), el efecto que lograron lo plasman como una pequeña diferencia entre las dos soluciones utilizadas, aunque siempre había una pequeña mejoría con la solución a mayor concentración, siendo siempre significativa la mejoría con el enjuague al 0.10%.(p/v)

También en el uso de patologías micóticas, hubo diferencias en los resultados sobre la utilización de Gluconato de Clorhexidina a distintas concentraciones, ELLEPOLA A.N. & SAMARANAYAKE L.P. (2000) probaron el efecto de la exposición a concentraciones sub-terapéuticas de Gluconato de Clorhexidina en la disminución de la formación de *C. albicans* in Vitro, luego de utilizarse un tratamiento antifúngico, se utilizaron soluciones de Gluconato de Clorhexidina al 0.005%(p/v), 0.0025%(p/v) y 0.00125%(p/v) y se comprobó que su habilidad

para suprimir la formación de *C. albicans* en los tubos fue de 81.23%, 42.74% y 9.13% respectivamente.

EPSTEIN, J. B. et al (1992) determinaron que la Clorhexidina 0.20% (p/v) disminuye la *Cándida albicans* a un 35% y en combinación con la nistatina puede reducirse un 21% mas, esto se debe a la acción combinada de los medicamentos que juntos se potencializa su acción.

Existen estudios que en cada concentración individual evaluaron el efecto sobre la disminución de índices de placa bacteriana, en distintos tipos de pacientes, y dejaron claro que a distintas concentraciones el efecto porcentual en la disminución de éstos varia, por ejemplo WEITZ, M., BROWNSTEIN, C. & DEASY, M. (1992) evaluaron 83 pacientes con prótesis dentales, se utilizo Gluconato de Clorhexidina a una concentración de 0.12%(p/v) en enjuagues de 15 ml. durante 30 segundos y manteniendo la higiene normal, para disminuir el índice de placa bacteriana, así, al final del estudio concluyeron que se había reducido en un 16.68% el índice de placa bacteriana.

ARSENIAN, M. B., PEREZ, F. G. & NÚÑEZ, F. D. (1992) Investigaron la utilización del Gluconato de Clorhexidina en la concentración de 0.12% en

pacientes con parálisis cerebral y comprobaron que la inflamación gingival se redujo significativamente en todos los pacientes.

LUCAS, G. Q., & LUCAS, O. N. (1997), Evaluaron el efecto de enjuagues de Clorhexidina al 0.12%(p/v) sobre la disminución de índices de placa bacteriana, dos veces por día en pacientes con aparatología ortodóncica fija, de los 20 adolescentes investigados, se les realizó controles los días 0, 7,14 y 21, al cabo de la investigación concluyeron que el uso de Gluconato de Clorhexidina es excelente en el aumento de superficies libres de placa bacteriana en un 33% y disminución de inflamación gingival.

También EATON, K.A., et al (1997) estudiaron a 121 pacientes adultos, a 60 los sometieron a enjuagues con Gluconato de Clorhexidina 0.12%(p/v) y al resto con un placebo, aunque en la semana 12 se observó que la placa bacteriana había disminuido en un 50.6% en la zona de incisivos, el índice total de piezas mostró solo una reducción del 28%.

Otro estudio en donde se utilizo la concentración al 0.12%(p/v) es en el de VEKSLER, A.E., KAYROUZ, G.A. & NEWMAN, M.G.(1991) en la cual a 40 sujetos se les pidió que se enjuagaran con solución salina (15ml) y escupieran, para plantar en un caldo tripticasa soja un cultivo, luego hicieron lo mismo con un

enjuague de Gluconato de Clorhexidina al 0.12%(p/v), se observó que en el cultivo del control con solución salina proliferaron el 97% de las bacterias y en el de Clorhexidina se habían reducido en un 77%.

En comparación con los cuatro autores anteriores, que utilizaron el Gluconato de Clorhexidina al 0.12% (p/v) hubieron autores que elevaron su concentración, así BIJELLA, M.F., MACHADO, M.A., SILVA, S.M. et al (1997) compararon el efecto sobre la inhibición de placa bacteriana en niños del Gluconato de Clorhexidina al 0.2%(p/v) y otras sustancias, utilizando 5 ml. durante un minuto al día durante 4 semanas, y observaron una disminución de 52.63% en el índice de placa bacteriana.

KONIG, J. et al (2002) , compararon el uso de la Clorhexidina al 0.2%(p/v) a distintas temperaturas, calentándola a 47 y 18 grados centígrados, en la cual aplicaron el colutorio a 10 personas por cada grupo, el resultado fue que los pacientes que se evaluaron con la solución a 47 grados tuvieron una reducción de placa bacteriana mayor que los del colutorio usado a 18 grados centígrados en un porcentaje de 99.63 a 77.81% para 47 grados y 98.98 a 51.77% para los de 18 grados centígrados.

Ahora bien, la experimentación se ha dado también in Vitro, ANGEL A., P. et al (1997) en discos con colonias de *S. mutans* y *C. albicans*, colocaron discos de inhibición impregnados con Gluconato de Clorhexidina al 0.5%(p/v) y luego de 16 minutos se observaron los a los de inhibición, los resultados dieron a conocer que la reducción de microorganismos fue de 85.4% y que aumentaba si el tiempo de exposición s prolongaba.

#### 3.4.- Sobre tejidos blandos:

Es escasa en realidad la cantidad de investigaciones al respecto de los efectos secundarios que causa la Clorhexidina sobre los tejidos blandos y esto es porque el Gluconato de Clorhexidina se adhiere a la superficie de la mucosa y esta al descamarse como proceso fisiológico lleva consigo la sustancia, así, dado que el uso de Clorhexidina sea prolongado y lograra pigmentar estratos mas profundos de la mucosa, la duración de la pigmentación se extendería hasta el momento que estos estratos sean descamados.

Aunque debe mencionarse que la concentración del Gluconato de Clorhexidina juega un papel importante ya que al aumentar ésta, la formación de pigmentaciones sobre la mucosa es mas rápida y marcada y además por aumento de su pureza puede generar descamaciones como efecto de la irritación que genera.

En un estudio sobre conejos, CANCAYA, H. et al (2003) colocaron Gluconato de Clorhexidina a distintas concentraciones, 0.03%, 0.06%, 0.12% y 0.20% (p/v) sobre la mucosa nasal de éstos, y se observó que después de aplicar dos veces al día por 5 días un algodón embebido en las soluciones, la mucosa mostró un incremento en la infiltración de neutrófilos, pérdida de las células filiares y en algunos se observó metaplasia, los efectos fueron aumentando conforme la concentración se elevara, siendo así, que los efectos más severos fueron observados en las concentraciones al 0.12 y 0.20% (p/v).

### 3.5.- Sobre tejidos duros:

Aunque los estudios encontrados no reportan que el aumento de la concentración genere manchas sobre los tejidos dentales, existe una gran cantidad de estudios que reportan la aparición de manchas sobre el esmalte de los dientes y la formación de cálculo dental. Los estudios se basan en métodos mediante los cuales podrían ser disminuidas las manchas sobre la superficie dental, así, SANZ, M. et al (1994) investigaron el uso de Clorhexidina al 0.12% (p/v) en 208 pacientes para observar el efecto sobre placa bacteriana, gingivitis y la formación de cálculo dental, fue usado 1 vez al día por 60 segundos y luego de 6 meses se habían generado manchas en el esmalte y aunque los índices de placa bacteriana y gingivitis se redujeron, la formación de cálculo dental siempre se generó.

ERNST, C.P., PROCKL, K. & WILLERSHAUSEN, B. (1998) observaron que en el uso de Gluconato de Clorhexidina al 0.10 y 0.20% (p/v) sobre 130 pacientes divididos en grupos de 65 aplicándolo 2 veces al día por cuatro semanas, el índice de placa bacteriana, gingivitis y sangramiento gingival se vio disminuido pero en ambas concentraciones se observó que las manchas y la formación de cálculo estuvo presente sin mayor diferencia entre ambas soluciones.

Dando un resultado distinto a los dos autores anteriores, ADDY, M., WADE, W. & GOODFIELD, S. (1991) reportan el uso de Clorhexidina al 0.10, 0.12 y 0.20%(p/v) y como anteriormente se confirmó, la reducción de placa bacteriana fue en menor grado en las soluciones de menor concentración, pero afirma que la disminución de la concentración también disminuye el efecto de manchas sobre la superficie de los dientes.

La utilización de sustancias que reduzcan el efecto de manchas y cálculo dental sobre la superficie de los dientes ha llevado a experimentar con distintas sustancias que ayuden a eliminar o evitar la aparición de éstas, KOERTGE, T.E. et al (1993) evaluaron dos pastas dentales la Arm & Hammer Dental Care y la pasta Crest ambas con base en el pirofosfato 3.3%, en la eliminación de manchas producidas por Clorhexidina, y luego de 8 semanas observaron que las pastas habían eliminado bastante la intensidad de las manchas, aunque no por completo.

Otra investigación sobre animales la realizaron CHARBONNEAU D. L. & SNIDER, A. G. (1997) en la cual intentaron eliminar las manchas dentales a causa de Clorhexidina pero con el uso de un derivado del ácido Phtalico (monoperoxiphtalico) al 1.0% y luego de exponer el esmalte durante 28 días al Gluconato de Clorhexidina al 0.12%, aplicaron el ácido y verificaron que reduce significativamente las manchas causadas por Clorhexidina.

La Clorhexidina no solo demostró tener capacidad para pigmentar superficies dentales, sino también tiene efectos adversos sobre materiales restaurativos, como las resinas de foto curado y materiales de restauraciones provisionales, SCOTTI, R., MASCELLANI, S. C. & FORNITI, F. (1997) sometieron a cuatro tipos de resinas acrílicas al análisis bajo un espectrofotómetro computarizado luego de haberlas expuesto a varias soluciones en la cual estaba contenida el Gluconato de Clorhexidina al 0.12% (p/v), después de 30 días de estar sumergida la resina en las soluciones a 37° centígrados, reportan haber encontrado pigmentaciones en uno de los sistemas de resina.

SESMA, N. et al (1999) también aplicaron el Gluconato de Clorhexidina pero su concentración fue al 0.20% (p/v) sobre prótesis removibles, y se comprobó que las prótesis dentales eran mejor desinfectadas y las bacterias mejor eliminadas mediante la aplicación de Clorhexidina.

### 3.6.- Sobre su toxicidad:

Es un poco alarmante la situación de la toxicidad que plantea la sustancia, aunque ha habido varios estudios que no reportan un daño tan grave, como AGARWAL S., P.N. et al (1997) que experimentó in Vitro los efectos de la Clorhexidina sobre la viabilidad, quimiotáxis y metabolismo oxidativo de los neutrófilos, así como la degranulación de los mismos, dejando claro que sin importar la duración de la exposición a la Clorhexidina en los tejidos, esta puede causar daños por su concentración, siendo en concentraciones mínimas de hasta el 0.004% (p/v) por un lapso de 30 minutos se pueden observar lisis de un 86% de los neutrófilos a causa de la Clorhexidina.

Existen estudios que confirman el daño que causa el Gluconato de Clorhexidina así como MARIOTTI, A. G. & RUMPF, D. A. (1999) que en un estudio in Vitro, evaluó el efecto que la sustancia a 0.12% (p/v) tiene sobre la proliferación de fibroblastos en la encía, y luego de exponerlo a 37° centígrados por periodos de 1, 5 y 15 minutos, reporto reducción de la proliferación celular, concluyendo que esto tiene efectos tóxicos sobre los fibroblastos gingivales.

Ahora bien, surge una discusión en cuanto a la valoración de la situación ambiental en la que se encuentra el Gluconato de Clorhexidina en nuestro país,

dado que como se ha notado los factores climáticos no colaboran en la estabilidad de la sustancia y el envasado de la sustancia tampoco es el ideal.

Debemos referirnos nuevamente a la fórmula química de la Clorhexidina y de cómo es obtenida, así, ya sabemos que para su obtención debe mezclarse p-cloroanilina, que como se sabe es un químico de alta toxicidad y con capacidades carcinógenas altas, al elevar las temperaturas de los compuestos que forman la Clorhexidina, se elimina hasta cierto punto la toxicidad de la p-cloroanilina, pero si el compuesto es llevado a temperaturas superiores a los 25° centígrados, podría producirse una reacción que provocaría la liberación de p-cloroanilina, además de que la p-cloroanilina es sensible a la luz solar y con gran facilidad se liberaría en una solución de Gluconato de Clorhexidina que fuese expuesta a la luz solar.

El estudio de KOHLBECKER, G. (1989) Mencionó que evaluó la presencia de p-cloroanilina en cinco productos diferentes, y encontró que en los frascos había presencia de p-cloroanilina de 1.7 a 8.5 mmol. por cada mol de Gluconato de Clorhexidina al 0.2%, en los frascos que se encontraban a 5° centígrados y estaban almacenados en un lugar oscuro y en frascos ámbar se observó la menor presencia del compuesto tóxico, además de reportar la presencia de p-clorofenil-isocianato y p-clorofenil-carbodiimide; los demás colutorios que se encontraban expuestos a la luz y en frascos de vidrio ámbar a temperaturas de 20-25°

centígrados, mostraron un aumento de los compuestos tóxicos y los frascos que estaban en las mismas condiciones pero a 35° centígrados presentaban niveles altos de p-cloroanilina.

El aumento de concentración de la Clorhexidina puede ser un indicador que la sustancia puede estar variando en su composición y pudiera ésta a la vez estar presentando liberación de sus compuestos originales que como ya se menciono son de alto riesgo toxico y carcinogénico.

## **ESTUDIO PILOTO**

El presente estudio tratara de mostrar de manera clara cual es la concentración del Gluconato de Clorhexidina en colutorios que son comercializados en nuestro país y que dadas las condiciones climáticas en que nos encontramos, partimos de la duda que si la concentración puede variar entre lo ideal y que el fabricante rotula en su viñeta, y lo que en realidad muestra el producto.

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **TIPO DE ESTUDIO:**

El estudio realizado es de carácter descriptivo dado que los resultados de la evaluación de la concentración del Gluconato de Clorhexidina en colutorios que comercialmente se venden en el área de San Salvador, específicamente en la zona metropolitana y que se mencionan las características ideales en que debe estar envasado y como debe almacenarse el producto.

#### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

El universo de estudio fueron los colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina seleccionados por no poseer en su formula compuestos que puedan

alterar su reconocimiento. Se escogieron los que estaban libres de sustancias o compuestos como el fosfato de zinc y colorantes, y que aleatoria mente se escogieron en distintas zonas del municipio, y de las cuales se tomaron muestras de tres productos conteniendo como principio activo el Gluconato de Clorhexidina.

*MUESTRA DE ESTUDIO:*

Las muestras del estudio fueron tres frascos, de cada uno de los tres productos que se encontraron de las marcas comerciales seleccionadas. Por recomendación de las autoridades encargadas del área de química analítica de la Facultad de Química y Farmacia solo fueron tomadas tres muestras, que son las que generalmente para estos estudios se muestrean, aunque varias farmacopeas sugieran de 2 a 5 muestras. Las muestras se recolectaron en las farmacias de la zona metropolitana de San Salvador. Dado que el producto goza de un CONTROL DE CALIDAD del fabricante, se confía que por ser producidos todos los colutorios bajo el mismo control de calidad, es de esperar, que uno de éstos muestre la concentración del universo de estudio, de esta manera, se tomaron tres envases que se compraron en distintos puntos de la zona geográfica estudiada, para tomar parámetros de las distintas condiciones en las que se encontraban los productos a estudiar en distintas farmacias que los comerciaban.

UNIDADES DE ANÁLISIS:

Las unidades de análisis fueron tres marcas comerciales de productos registrados, tres de cada marca comercial, registrados en las farmacias aleatoriamente escogidas y contenidas en la zona metropolitana de San Salvador, que por su presentación ideal para ser analizada se especifican a continuación:

- MUESTRA 1 (Digluconato de Clorhexidina 0.12mg; excipientes c.s.p. 100ml.);
- MUESTRA 2 (Gluconato de Clorhexidina 0.12mg; fluoruro de sodio 0.05g);
- MUESTRA 3 (Digluconato de Clorhexidina 0.12mg.; Xilitol 1.00 gr. Excipientes c.s.p. 100 ml.).

### PLAN DE ANALISIS

En el presente estudio se evaluaron los colutorios con base en el Gluconato de Clorhexidina comercializados en la zona metropolitana de San Salvador y vendidos por diferentes farmacias escogidas aleatoria mente.

Los investigadores se distribuyeron en zonas de mayor movimiento comercial de medicamentos, y se obtuvieron los frascos, encontrándose algunos en establecimientos con aire acondicionado y fuera del alcance de la luz solar y otros, en anaqueles a temperatura ambiente y expuesta a la luz.

Una vez obtenidos los colutorios fueron transportados a temperatura ambiente al Laboratorio de Análisis Químico de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador en recipientes que los protegieron de la luz solar y de altas temperaturas, para su respectivo análisis, aun cuando varias muestras se les percibía una temperatura mayor a la ambiente.

Una solución pura de Gluconato de Clorhexidina al 19.8% (peso/volumen) fue adquirida en una casa farmacéutica con la finalidad de obtener una solución estándar necesaria para hacer la comparación con los productos comerciales analizados. (Ver Figura 2).

De la solución pura de Gluconato de Clorhexidina al 19.8% se tomó 1 ml. con una pipeta volumétrica depositándose en un balón de vidrio de 100 mililitros, aforándose (llevar una solución en un recipiente hasta la medida indicada ) con agua destilada hasta llegar a los 100 mililitros, ( ver Figura 3 ) a continuación el balón fue cubierto con papel carbón y papel aluminio para prevenir la exposición a la luz solar y cerrándose la boquilla con papel parafina, con lo que se formó una solución madre a 1980 ppm. (Ver Figura 4) necesaria para la creación de cinco estándar en concentraciones semejantes a las presentadas por los colutorios a estudiar.

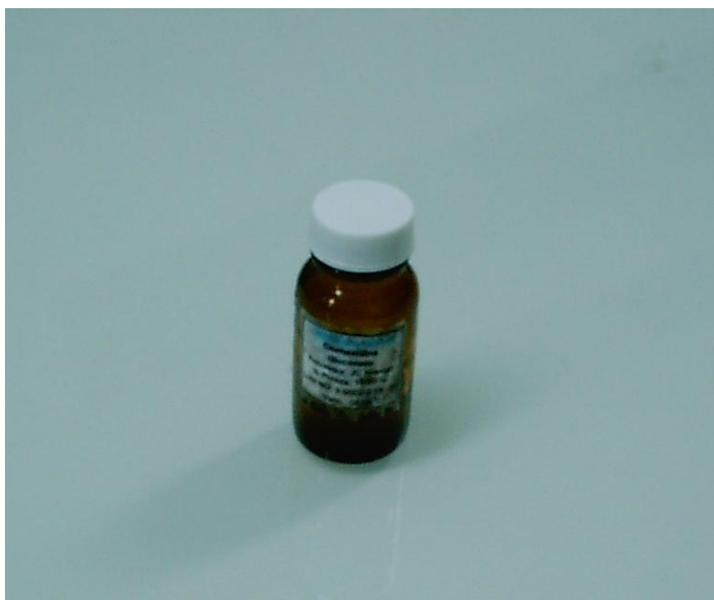


Figura 2

Solución de Gluconato de Clorhexidina pura a 19.8 % (p/v)



Figura 3

Aforado de balón para lograr solución madre a 1980 ppm.

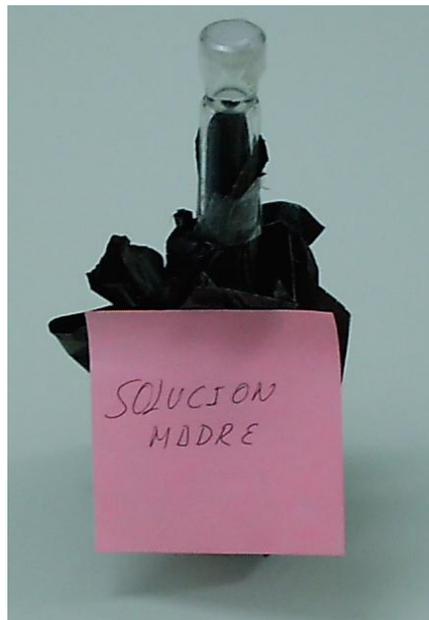


Figura 4

Solución Madre, dispensable para elaboración de los 5 estándar

Así, se prepararon las siguientes soluciones estándar:

- a. 0.5 ml. de solución madre y se aforo a 100 ml. de agua destilada para obtener una solución 9.9 ppm. (ver Figura 5)
- b. 0.6 ml. de solución madre y se aforo a 100 ml. de agua destilada para obtener una solución 11.88 ppm.
- c. 0.7 ml. de solución madre y se aforo a 100 ml. de agua destilada para obtener una solución 13.86 ppm.
- d. 1.0 ml. de solución madre y se aforo a 100 ml. de agua destilada para obtener una solución 19.8 ppm.
- e. 0.6 ml. de solución madre y se aforo a 50 ml. de agua destilada para obtener una solución 23.76 ppm.



Figura 5  
Preparación de estándares  
a partir de solución Madre

Obtenidas las soluciones estándar se procedió a preparar los colutorios a estudiar de la siguiente manera: Cada frasco de colutorio fue etiquetado con un código para una mejor identificación del mismo, de los cuales se extrajo con una pipeta volumétrica de 1 ml., la cantidad de 1 ml. de un frasco de colutorio (ver Figura 6) depositándose en un balón de vidrio de 100 ml., aforándose con agua destilada hasta llegar a los 100 ml., dicha solución representa la concentración de Gluconato de Clorhexidina según el contenido del colutorio, así, obtuvimos que las soluciones de los colutorios al 0.12% contuvieran 12 ppm.



Figura 6

Toma de 1 ml. de solución de colutorio con pipeta volumétrica.

Preparadas las soluciones estándar y las muestras a estudiar se procedió a la preparación del aparato espectrofotómetro de absorción molecular de luz ultravioleta (LAMBDA 12) que se utilizó para la realización del análisis respectivo de las soluciones estándar y las muestras estudiadas,(ver Figura 7) para lo cual se utilizaron celdas de cuarzo(ver Figura 8) previamente lavadas con agua destilada, siendo el agua del mismo contenedor usado para la preparación de las soluciones estándar y las muestras a estudiar.



Figura 7

Espectrofotómetro de absorción molecular LAMBDA 12

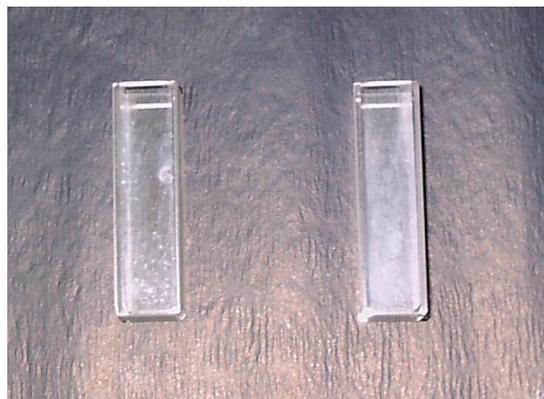


Figura 8

Cubetas de cuarzo

Una vez se encontraron las celdas ambientadas, el equipo LAMBDA 12 se programó a cero (reset) y se determinaron las condiciones ambientales y del equipo al realizar el experimento, a continuación se seleccionó la longitud de onda del Gluconato de Clorhexidina correspondiente a 254 nanómetros es decir entre las ondas mínimas y máximas de 200 y 300 nm. correspondientemente, una humedad de 3, tiempo de ciclo 0.1 min., escala de 10.0 nm./cm., lámpara UV/VIS y 20 grados centígrados (ver anexo 1); se colocaron las celdas de cuarzo conteniendo agua destilada como blanco en ambos haces de luz del aparato,(ver Figura 9) con la finalidad que el aparato reconozca el solvente utilizado en la preparación de los estándar y muestras a estudiar, con este procedimiento el LAMBDA 12 se preparó para efectuar las lecturas, iniciándose con la curva de calibración, para la cual el contenido de una celda de cuarzo de lectura fue reemplazada por la solución estándar 9.9 ppm. colocándolo en el haz de luz del aparato para tomar la lectura, la cual fue anotada en la hoja de reporte de estándar (anexo 5), este estándar fue descartado y la celda de cuarzo fue lavada dos veces con agua destilada en un frasco lavador conteniendo el mismo solvente que los estándar, dejándola lista para la siguiente lectura.



Figura 9

Colocación de Cubetas con solvente para su reconocimiento

El mismo procedimiento fue repetido para cada uno de los siguientes estándares hasta completar sus 5 lecturas, siempre anotándolos en la hoja de reporte de estándar. (Anexo 2)

Conocidas las lecturas de las cinco soluciones estándar se elaboró una curva de calibración en el aparato (ver cuadro de anexos 6 y 9), con la finalidad de comprobar la fidelidad del método y nivel de confianza logrado basado en los coeficientes de correlación y de determinación (ver cuadro de anexo 7) y para tener parámetros de comparación para las soluciones de Gluconato de Clorhexidina que se estudiaron.

El procedimiento para la lectura de las muestras a estudiar fue el mismo que para los estándar, con la diferencia que se prepararon tres análisis de cada muestra de colutorio, para sacar un promedio de estas y tener un dato mas exacto, además que los resultados fueron anotados en las hojas de reporte respectivas para cada uno de los colutorios con el promedio ya realizado (ver anexos 3, 4 y 5). Una vez realizadas las lecturas se procedió a descartar las soluciones.

Conocidas las lecturas se procedió a la aplicación del método Meier Zund a través de un software del programa de computación Excel, en el cual se digitaron los datos para su análisis en la computadora. (Ver anexo 6 al 9)

El procedimiento de lectura de los estándar y las muestras fue realizado en tres series y cada una con tres preparaciones de cada muestra de colutorio con distancia de 24 y 120 horas para cada una de las diferentes preparaciones de la soluciones, a partir del Gluconato de Clorhexidina puro al 19.8%(peso/volumen) y de los colutorios estudiados, esto para dar una validación estadística del método.

La muestra tomada para la investigación no merece evaluación estadística, dado que no se esta tratando de lograr un estadístico de la concentración del Gluconato de Clorhexidina sino un dato real de ésta en cada producto comercial,

tomando en cuenta que cada uno de los colutorios debe ser representativo de su especie.

## RESULTADOS

En base al objetivo específico número 3, queda establecida una clara diferencia entre la concentración de los distintos colutorios, (Ver cuadro de anexo 8) y que en el Cuadro 1 se muestran a concentraciones porcentuales semejantes a las que reporta el fabricante.

CUADRO 1

CUADRO DE CONCENTRACIÓN REAL DE  
GLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN LOS COLUTORIOS

MUESTR A	CONCENTRACIÓN	CONCENTRACIÓN REPORTADA	VARIANTE DE CONCENTRACIÓN
1	0.094 % (p/v)	0.12% (p/v)	-21.66%
2	0.1124 % (p/v)	0.12% (p/v)	-6.33%
3	0.1104 % (p/v)	0.12% (p/v)	-8.00%
4	0.1182 % (p/v)	0.12% (p/v)	-1.50%
5	0.112594 % (p/v)	0.12% (p/v)	-6.17%
6	0.115402 % (p/v)	0.12% (p/v)	-3.83%
7	0.1198 % (p/v)	0.12% (p/v)	-0.001%
8	0.1227 % (p/v)	0.12% (p/v)	2.25%
9	0.1202 % (p/v)	0.12% (p/v)	0.001%

- Observe las diferencias en la concentración de las muestras 1, 2, 3 y 5, muestran una diferencia clara entre la concentración ideal que el fabricante reporta en su viñeta y la que el colutorio mostró, siendo la variante desde 6.17% hasta 21.66%.

El objetivo numero 4 en el cual buscamos determinar algún cambio en la concentración después de 120 horas a partir que los frascos fueron abiertos, no mostró ningún resultado que pueda valorarse, dado que el Gluconato de Clorhexidina no mostró cambios en su concentración aun cuando las absorbancias varían entre cada lectura, pero eso puede considerarse dentro del error experimental, debido a no existir una tendencia lineal al aumento o disminución de la concentración de la sustancia.(Ver absorbancias en anexos concentraciones en anexos 3, 4 y 5).

## **DISCUSION**

De acuerdo a lo estudiado y analizado en este trabajo, queda claro que los factores ambientales juegan un papel importante en la estabilidad del producto, tanto en su concentración, mecanismos de acción, efectos secundarios y en sus propiedades químicas, por las cuales podría ser un agente altamente toxico; el calentamiento global ha llevado a nuestro país a un aumento de la temperatura ambiente, y esto es uno de los principales factores junto al inadecuado envasado y almacenamiento que genera cambios fisicoquímicos de los productos que en nuestro país se comercializan.

El envasado del producto deberá contar con las siguientes propiedades, un frasco de vidrio, color ámbar #2 y será colocado en una caja que no permita el paso de rayos de luz, especialmente solar, el producto deberá ser transportado evitando su agitación, y la viñeta deberá contar con las especificaciones necesarias que adviertan de la temperatura en la cual permanecerá almacenado (inferior a los 20° centígrados), además de un correcto tiempo de expiración.

La evaluación de los productos en el estudio piloto realizado, demuestra que en nuestro país los productos que contienen Gluconato de Clorhexidina no cuentan con ninguna de estas especificaciones, además que varios de ellos no

poseían al momento del análisis la concentración deseada o que el fabricante rotula, no se pretende poner en duda la calidad en la producción de los colutorios, o la confianza en el método de control de calidad, dado que éstos se llevan a cabo en el momento en que el producto aun no ha sido expuesto a estas variaciones y no es objetivo de esta investigación.

Se confía al adquirir el producto en el comercio que éste se encuentra íntegro, pero encontrándose expuesto a estas variaciones climáticas, expondría a la mayoría de personas medicadas con éste a sufrir las causas de los efectos secundarios que la sustancia lleva consigo.

Se menciono que la sustancia produce efectos secundarios como pigmentaciones, modificación del gusto, calcificaciones calcáreas, cito toxicidad, etc., y se verifico que su uso a concentraciones mas elevadas mejoran su eficacia como un agente antimicrobiano de amplio espectro, sin embargo debe valorarse el costo – beneficio de su implementación, en el cual pacientes especiales, inmunosuprimidos o con necesidad de uso continuo de la Clorhexidina, podrían estar siendo expuestos a productos con modificaciones que generen efectos deletéreos, que si bien, el producto funciona como un excelente aditamento de higiene oral, en su formula y bajo los factores climáticos que en nuestro país predominan, la sustancia cambiara fácilmente su estabilidad y formula que la

ayudara a elevar el riesgo a generar daños irreversibles por los compuestos con que este cuenta (p-cloroanilina) y que aumenta una vez es activado el proceso de separación de sus compuestos.

La evaluación de los colutorios que en el estudio piloto se da, determina la concentración que el colutorio presenta al momento de su análisis; después que el producto fue expuesto en su proceso de venta, a diversas temperaturas, almacenaje y exposición a luz, las concentraciones variaron de lo normal, pero es importante saber que los colutorios en nuestro medio no cuentan con las condiciones ideales para su estabilidad, no únicamente en su concentración sino también los compuestos químicos con los cuales se obtiene la sustancia, la p-cloroanilina que se ocupa en el procedimiento de obtención del Gluconato de Clorhexidina es un compuesto altamente toxico e inicia su descomposición del Gluconato de Clorhexidina al ser expuesto a temperaturas relativamente elevadas como las que en nuestro país se mantienen, además de mostrar los frascos un envase plástico, de un color no ámbar # 2 sino traslucido o lechoso, y tampoco de una caja que impida el paso de luz.

Las concentraciones utilizadas en las investigaciones que en este estudio se reportan muestran una gran variedad de concentraciones a las cuales se utilizo el Gluconato de Clorhexidina, mostrando varias soluciones que por su baja

concentración no mostraron los beneficios esperados, ni efectos secundarios de gran trascendencia por su elevada concentración, como ya se discutió se debe valorar los grandes beneficios de la sustancia y sus reacciones adversas, teniendo en cuenta ésto, el uso de la sustancia recomendamos aplicarlo a concentraciones de 0.12% (p/v), en enjuagues de 10 ml. aplicándolo 3 veces al día en un periodo de 5-6 días. Valorando que la sustancia en ese periodo, puede generar bajos efectos secundarios y lograr disminuir o eliminar las bacterias para lo cual es indicado.

## **CONCLUSIONES**

- La información recolectada deja como evidencia, que los colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina deberán contar con un numero de especificaciones que aseguren su estabilidad y eficacia en el tratamiento de afecciones buco dentales, la situación actual de los colutorios no cuenta con muchas de estas condiciones ni con especificaciones que ayuden a disminuir los efectos que el medio ambiente genera sobre ellos.
  
- Los factores que afectan al Gluconato de Clorhexidina en su estabilidad son :
  - Temperatura.
  - Exposición a luz, especialmente solar.
  - Agitación.
  - Envasado de carga eléctrica dudosa.
  - Interacciones con sustancias como Laurilsulfato de sodio.

- Los efectos que puede causar el aumento o disminución en la concentración de Gluconato de Clorhexidina en el tratamiento de los pacientes son :
  - El aumento en la concentración genera:
    - Aumenta el aparecimiento de manchas dentales;
    - Aumento en la aparición de placas calcáreas;
    - Aumento de superficies protésicas pigmentadas;
    - Aumento de manchas en mucosa y prolongar su periodo de desaparición;
    - Aumento de la alteración del sentido del gusto y de los sabores afectados;
    - Ampliación del espectro bacteriano;
    - Aumento en la disminución de índices de placa bacteriana;
    - Mejoramiento en la eficacia de los mecanismos de acción y
    - Aumento de la cito toxicidad.
  - La disminución en la concentración genera :
    - Disminución en el aparecimiento de manchas en dientes, y superficies protésicas;
    - Aumento en el tiempo de aparición de pigmentaciones en mucosa bucal;

- Disminución de efectos en el sentido del gusto, casi solo esta afectada la sensación a lo salado;
  - Disminución drástica del espectro bacteriano;
  - Menor capacidad para reducir los índices de placa bacteriana;
  - Disminución de su toxicidad.
- De la concentración de los colutorios analizados podemos concluir que no todos tenían una concentración ideal, pero a ninguno de los que mostraron baja concentración se le observó alguna precipitación o cambio de turbidez por lo que pudo concluirse que únicamente su concentración varió debido a que en algún momento estuvieron expuestos a factores externos que los afectaron.
  - No podemos concluir que después de 120 horas de abierto el frasco de colutorio, tiempo aproximado en que es utilizado por el paciente, el compuesto sufra modificación en su concentración dado que las lecturas en el espectrofotómetro mostraron una variante en la absorbancia de la sustancia de poca significación en porcentajes y al comparar las lecturas a los periodos de 24 y 120 horas, no tenían una variante lineal que mostrara tendencias al aumento o disminución de la concentración.

## **RECOMENDACIONES**

- Al Odontólogo:
  - Observar los resultados que se obtienen y que el paciente refiere durante el control de los procedimientos realizados, teniendo presente la aparición de lesiones que no se caractericen como pigmentaciones y que simulen una alteración del tejido;
  - Mantenerse actualizado en las investigaciones realizadas a medicamentos, así, dependerá del clínico la elección del producto que mejores resultados le genere a su paciente.
  
- Al Fabricante:
  - Un medicamento ético que es utilizado en procedimientos semicríticos y críticos, debe mantener su concentración luego de ser analizado en el control de calidad, así, deberá reportarse en la viñeta del producto las características físicas que pueden someter al producto a un cambio en su concentración, como la temperatura de almacenamiento, la sensibilidad a la luz, el transporte, etc.

- Al Comerciante y Distribuidor:
  - Las propiedades de un medicamento dependen de las características de almacenaje que el fabricante reporte en su viñeta, es así que su colocación en los anaqueles de las farmacias no es de modo antojadizo sino tomando en cuenta las características fisicoquímicas de cada producto y las indicaciones que el fabricante especifique en la viñeta.
  
- A las autoridades correspondientes:
  - Deberá normar la calidad del medicamento que se encuentra en los comercios, desde su almacenaje hasta sus características fisicoquímicas, para evaluar qué propiedades pueden estar afectadas por ignorar las recomendaciones que el fabricante reporte en la viñeta o si el producto no cuenta con estas especificaciones.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. ADDY, M., WADE, W. & GOODFIELD, S. Staining and antimicrobial properties in vitro of some chlorhexidine formulations. **Clinic Preventive Dent:** United Kingdom. v. 13. n. 1. p. 13-17.
  
2. AGARWAL S., PIESCO N.P. et al. Effects of sanguinarium, clorhexidine and tetracycline on neutrophil viability and functions in vitro. **Journal of Periodontal research:** United Kingdom. v. 32. p. 335-344. 1997.
  
3. ANGEL, A. P. et al. An in vitro correlation study between action time and inhibition area of *S. mutans* and *C. albicans* growing by means of acrylic treated with 0.5 percent chlorhexidine gluconate. **Revista dental :** Chile. v. 88. n. 3. p. 30-33. 1997.
  
4. ARSENIAN, M. B., PEREZ, F. E. G. & NÚÑEZ, F. D. Uso da clorexidina 0.12 por cento (Periogard) em pacientes portadores de parálisia cerebral : um estudo preliminar. **Rev. Inst. Cienc. Saude:** Brasil. v. 10. n. 2. p. 43-45. 1992.

5. ASARI, A. M., NEWMAN, H. N. & WILSON, M. et al. 0.1%/0.2% commercial chlorhexidine solutions as subgingival irrigants in chronic periodontitis. **Journal Clinical Periodontology** : United Kingdom. v. 23. n. 4. p. 320-325.
6. BARRIOS M., GUSTAVO. Odontología su fundamento biológico. Bogotá: **Iatros**. 1991. cap. 7. p. 298-300, 332-334. Control químico de placa bacteriana.
7. BASRANI, B. & ROBINSON, C. Evaluación de la limpieza y desinfección del Conducto radicular con diferentes irrigantes. **Rev. Assoc. Odontol** : Argentina. v. 86. n. 3. p. 584-589. nov-dic. 1998.
8. BIJELLA, M. F. T. et al. Influence of the mouthrinses with 0.2 percent chlorhexidine digluconate, 0.05 percent sodium fluoride pH 3,4 and 0.1 by cent stevioside, in the inhibition of dental plaque “in vivo”, in children. **Rev. Fac. Odontol. Bauru** : Brasil. v. 5. n. 2. jan.-jun.. p. 71-78. 1997.

9. BRITISH PHARMACOPOEIA. 2000. 3. ed. London: **The Stationery office**.  
2000. p. 364-365.
10. CANKAYA, H. et al. Effects of topical chlorhexidine applied to the rabbit nasal  
mucosa. **Auris Nasus Larynx** : Vangladesh. v. 30. n. 1. p. 65-69. 2003.
11. CHARBONNEAU, D. L. & SNIDER, A. G. Reduced chlorhexidine tooth stain  
coverage by sequential administration of monoperoxyphthalic acid in the  
beagle dog. **Journal Dentistry Restauration**: Ohio. v. 76. n. 9. p. 1596-1601.  
1997.
12. CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. Farmacología clínica para odontólogos.  
3. ed. México: **El manual moderno**. 1993. Cap. 12. p. 236-237. Pastas para  
Profilaxis, dentífricos y enjuagues bucales.
13. CLARKE'S, Isolation and identification of drugs. 2. ed. London: **The  
Pharmaceutical press**. 1986. Cap. 8. p.447-48. Analytical and Toxicological  
Data.

14. CUENCA SALA, E., MANAU NAVARRO, C. & SERRA MAJEM, LL.  
Odontología preventiva y comunitaria. 2. ed. España: **MASSON**. 1999. p. 80-82. Métodos de control de placa bacteriana.
15. EATON, K. A. et al. effects of a 0.12% chlorhexidine-digluconate-containing mouthrinses versus a placebo on plaque and gingival inflammation over a 3-month period. a multicentre study carried out in general dental practices.  
**Journal clinical periodontology** : London. v. 24. n. 3. p. 189-197.
16. ELLEPOLA, A. N. & SAMARANAYAKE, L. P.. The effect of brief exposure to sub-therapeutic concentrations of chlorhexidine gluconate on the germ tube formation of oral *Candida albicans* and its relationship to post-antifungal effect.**Oral Diseases** : Hong Kong. v. 6. n. 3. p. 166-171. 2000.
17. EPSTEIN, J. B. et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. **Oral surg oral med oral pathol** : Canada. v. 73. n . 6. p. 682-689. June. 1992.
18. ERNST, C.P., PROCKL, K & WILLERSHAUSEN, B. The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: a clinical study.  
**Quintessence Int.**: Germany. v. 29. n. 7. p. 443-448. Jul. 1998.

19. FELO, A., SHIBLY, O., CIANCIO, S.G. et al. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on peri-implant maintenance. **America Journal Dentistry** : USA. v. 10. n. 2. p. 107-110. 1997.
20. FLEMMIG, T. F. et al. Supragingival irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis. I. 6 month clinical observations. **Journal Periodontology** : USA. v. 61. n. 2. p. 112-117. 1990.
21. GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. Periodoncia. México: **Interamericana**. 1994. tomo. I. cap. 4. p. 176. Naturaleza de los tejidos periodontales sanos y con padecimientos.
22. GIOVANNIELLO, OCTAVIO A. et al. Remington Farmacia. Buenos Aires: **Panamericana**. 1998. 19. ed. tomo 2. p. 1924-1925. Drogas Antimicrobianas.
23. JENKINS, S., ADDY, M. & NEWCOMBE, R.G. Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. **Journal Clinical Periodontology** : United Kingdom. v . 21. n. 4. p. 250-255. Apr. 1994.
24. KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. Odontología preventiva en Acción. 3. ed. México: **Panamericana**. cap. 3. p. 98.

25. KOERTGE, T.E. et al. Comparison of two dentifrices in the control of chlorhexidine-induced stain. **Journal Clinical Dentistry** : Virginia. v. 4. n. 1. p. 1-5. 1993.
26. KOHLBECKER, G. Toxic impurities in chlorhexidine digluconate. **Dtsch Zahnarztl Z.** : Germany. v. 44. n. 4. p. 273-276. 1989.
27. KONING, J. et al. Anti-plaque effect of tempered 0.2% chlorhexidine rinse: an in vivo study. **Journal Clinic Periodontology**: Alemania. v. 29. n. 3. p. 207-210. Mar. 2002.
28. LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. P. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 3. ed. España: **Panamericana**. 2001. Cap. 7, 16. p. 276, 475, 480-487. Antisépticos para el tratamiento periodontál.
29. LUC, J., MROZ, C. , ROQUES, C. et al. The bactericidal activity of mouthwashes containing 0.10%, 0.12% and 0.20% chlorhexidine digluconate. **Bull Group Int. Rech. Sci, Stomatol. Odontol.** : Toulouse. v. 40. n. 2-3. Apr-Sep. 1998.

30. LUCAS, G. Q. & LUCAS, O. N. Efecto de la clorhexidina en pacientes con aparatos de ortodoncia. **Rev. Assoc. Odontol. Argent.** : Argentina. v. 85. n. 4. p. 355-360. ago-sept. 1997.
31. MARIOTTI, A. G. & RUMPF, D. A.. Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. **Journal Periodontology**: Ohio. v. 70. n. 12. p. 1443-1448. Dec. 1999.
32. McBAIN A.J., BARTOLO R.G., CATRENICH C.E. et al. Effects of a chlorhexidine gluconate-containing mouthwash on the vitality and antimicrobial susceptibility of in vitro oral bacterial ecosystems. **Appl Environ Microbiol.** : United Kingdom. v. 69. n. 8. p. 4770-4776. Aug. 2003.
33. PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. Farmacologia Dental. Mexico: **Limusa**. 1982. Cap. 11. p. 186-187. Antisépticos, Desinfectantes y medicamentos dentales.
34. PEREZ, R. et al. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. : **Laryngoscope** : Jerusalem. v. 110. n. 9. p. 1522-1527. Sep.2000.

35. RIEP, B.G., BERNIMOULIN, J.P. & BARNETT, M.L.. Comparative antiplaque effectiveness of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse. **Journal Clin. Periodontol.** : Germany. v. 26. n. 3. p. 164-168. Mar. 1999.
36. ROSE y SWAIN CA 50:1082h, (1956) apud GIOVANNIELLO, OCTAVIO A. et al. Remington Farmacia. Buenos Aires: **Panamericana**. 1998. 19. ed. tomo 2. p. 1924-1925. Drogas Antimicrobianas.
37. SALVAT EDITORES. Diccionario terminológico de ciencias médicas. **Salvat editores** : Barcelona. 21.ed. p. 432.
38. SANZ, M. et al. The effect of a dentifrice containing chlorhexidine and zinc on plaque, gingivitis, calculus and tooth staining. **Journal Clin Periodontol.** : Madrid. v. 21. n. 6. p. 431-437. Jul. 1994.
39. SCHAFER E, BOSSMANN K. Antimicrobial efficacy of chloroxylenol and chlorhexidine in the treatment of infected root canals. **American journal dent:** USA. v. 14. n. 4. p 233-237. Aug. 2001.

40. SCOTTI, R., MASCELLANI, S. C. & FORNITI, F. The in vitro color stability of acrylic resins for provisional restorations. : **Int Journal Prosthodont.**: Italia. v. 10. n. 2. p. 164-168. Mar-Apr. 1997.
41. SESMA, N. , TAKADA, K. S. , LAGANA, D.C. et al. Evaluation of the efficacy of Cleaning methods for removable partial dentures. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent:** Brasil. v. 53. n. 6. p. 463-468. nov- dez. 1999.
42. STEELMAN, R. , HOLMES, D. & HAMILTON, M. Chlorhexidine spray effects on Plaque accumulation in developmentally disabled patient. **Journal peditry dent:** U.S.A.. v. 20. n. 4. p. 333-336. Summer. 1996.
43. USP. Información de medicamentos. España: **Einsa.** 1989. cap. 26. p. 738-740. Antimicrobianos.
44. VEKSLER, A.E., KAYROUZ, G.A. & NEWMAN, M.G.. Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. **Journal Periodontol.** : Germany. v. 62. n. 11. p. 649-651. Nov. 1991.

45. WEITZ, M., BROWNSTEIN, C. & DEASY, M.. Effect of twice daily 0.12% chlorhexidine rinse on the oral health of a geriatric population. **Clin. Prev. Dent:** New Yersey. v. 14. n. 3. p. 9-13. May-Jun. 1992.
46. ZANELA, N.L., BIJELLA M.F. & ROSA, O.P.. The influence of mouthrinses with antimicrobial solutions on the inhibition of dental plaque and on the levels of mutans streptococci in children. **Pesqui Odontol Bras.** : Brasil. v. 16. n. 2. p. 101-106. Apr-Jun. 2002.

# **ANEXOS**

## Anexo 2

### HOJA DE REPORTE

### ESTANDARES

### LECTURAS

<i>ESTANDAR</i>	<i>PRIMERA LECTURA</i>	<i>LECTURA 24 HORAS</i>	<i>LECTURA 120 HORAS</i>
9.9 ppm	0.386	0.389	0.394
11.88 ppm	0.486	0.494	0.490
13.86 ppm	0.539	0.543	0.547
19.8 ppm	0.741	0.752	0.749
23.76 ppm	0.979	0.995	0.986

La lectura espectrofotométrica muestra las absorvancias de los estándares de comparación de los colutorios, analizando distintas concentraciones para tener una referencia que permita comprobar matemáticamente la confianza de los estándares, la preparación y análisis de los estándares se realizaron al mismo tiempo que cada uno de los análisis que se realizaron a los colutorios.

## Anexo 3

HOJA DE REPORTE  
PRODUCTO COMERCIAL  
MUESTRA: COLUTORIOS A  
LECTURAS

<i>FRASC O No.</i>	<i>PRIMERA LECTURA</i>	<i>LECTURA 24 HORAS</i>	<i>LECTURA 120 HORAS</i>
1	0.369	0.383	0.376
2	0.439	0.456	0.447
3	0.436	0.439	0.443

Las lecturas muestran las absorbancias espectrofotométrica de los colutorios evaluados, que luego serán analizados bajo el Método Meier-Zünd, en el cual se analizaran las lecturas y se reportará el resultado de su concentración.

## Anexo 4

### HOJA DE REPORTE PRODUCTO COMERCIAL MUESTRA: COLUTORIOS B

#### LECTURAS

<i>FRASC O No.</i>	<i>PRIMERA LECTURA</i>	<i>LECTURA 24 HORAS</i>	<i>LECTURA 120 HORAS</i>
1	0.471	0.469	0.472
2	0.450	0.451	0.443
3	0.463	0.457	0.458

Las lecturas muestran las absorbancias espectrofotométrica de los colutorios evaluados, que luego serán analizados bajo el Método Meier-Zünd, en el cual se analizarán las lecturas y se reportará el resultado de su concentración.

## Anexo 5

### HOJA DE REPORTE PRODUCTO COMERCIAL MUESTRA: COLUTORIOS C

#### LECTURAS

<i>FRASCO No.</i>	<i>PRIMERA LECTURA</i>	<i>LECTURA 24 HORAS</i>	<i>LECTURA 120 HORAS</i>
1	0.470	0.477	0.485
2	0.487	0.491	0.489
3	0.474	0.479	0.483

Las lecturas muestran las absorbancias espectrofotométrica de los colutorios evaluados, que luego serán analizados bajo el Método Meier-Zünd, en el cual se analizarán las lecturas y se reportará el resultado de su concentración.

## Anexo 6

### CURVA DE CALIBRACIÓN

Curva de Clorhexidina		<b>Curva de calibración</b> <b>Método Meier-Zünd</b>		Revisión : 2	11/11/03
				Corrector: Erick	
Patrones	Abcissas X (i) [ng]	Ordenadas Y (i) (Ábsorbancia)	XY	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>
1	9.9	0.3896	3.85704	98.01	0.15178816
2	11.88	0.49	5.8212	141.1344	0.2401
3	13.86	0.543	7.52598	192.0996	0.294849
4	19.8	0.7473	14.79654	392.04	0.55845729
5	23.76	0.9866	23.441616	564.5376	0.97337956
6	0	0	0	0	0
Σ	79.2	3.1565	55.442376	1387.8216	2.21857401

La curva de calibración se utiliza para que el espectrofotómetro reconozca los parámetros bajo los cuales se analizarán las muestras y luego crear una ecuación cuadrática (ver anexo 12) que ayude a comprobar si los estándares utilizados para la comparación de la concentración de la sustancia son confiables, observando si estos se encuentran dentro de los rangos de aceptación, comprobando que los estándares son confiables en base a los índices de correlación y determinación. (Ver Anexo 7).

## Anexo 7

### CUADRO DE CORRELACION Y DETERMINACIÓN

Média de X	Média de Y	Sxx	Syy
13.2	0.526083333	342.3816	0.557991968

Coeficiente de correlación ( r )	Coeficiente de determinación ( r <sup>2</sup> )	(Syy-Sxy <sup>2</sup> / Sxx) / (n-2)	Desvío standar de Y Sy
<b><u>0.996717561</u></b>	<b><u>0.993445896</u></b>	0.000914284	0.030237136

Sxy	Sxy <sup>2</sup>	Pendiente (b)	Intercepto ( a )
13.776576	189.7940463	0.040237489	-0.005051527

Desvío standar de la pendiente S(b)	n.Sxx	$\Sigma X^2 / (n.Sxx)$	Desvío standar del intercepto S(a)
0.001634126	2054.2896	0.675572519	0.024852875

Los coeficientes de correlación y determinación nos presentan la confiabilidad que los estándares prestan para poder comparar las muestras, siendo que al encontrarse éstos más cercanos o en 1.0, será mayor la confianza en los resultados obtenidos. Al observar los coeficientes  $r$  y  $r^2$  tan cercanos a 1.0 podemos confiar en nuestro método.

## Anexo 8

### DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

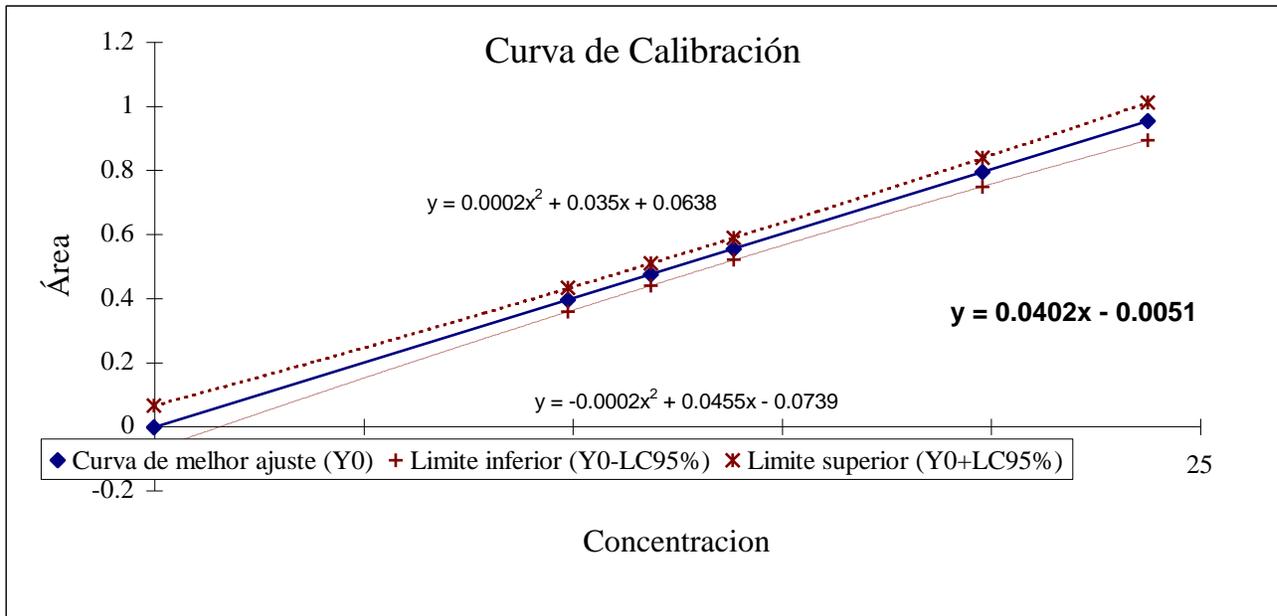
*Determinación de la concentración*

Muestra	Área (Y)	$X_0$ (x 100)	(t.Sy) / b	$[(Y - Y) / b]^2 / S_{xx}$	LC	$X_0 + LC$	$X_0 - LC$
1	0.377	9.470062184	2.081562946	0.040634298	2.287164083	11.75722627	7.182898101
2	0.4473	11.24204153	2.081562946	0.011196867	2.09318399	13.33522552	9.148857527
3	0.4393	11.04322196	2.081562946	0.013586278	2.095655587	13.13887755	8.947566378
4	0.4706	11.8211035	2.081562946	0.005553323	2.253689648	14.07479315	9.567413851
5	0.448	11.25943824	2.081562946	0.01099878	2.092978968	13.35241721	9.16645927
6	0.4593	11.54027087	2.081562946	0.008045703	2.089919989	13.63019086	9.450350879
7	0.4773	11.98761488	2.081562946	0.004293098	2.252477879	14.24009276	9.735137003
8	0.489	12.27838849	2.081562946	0.002480763	2.084143279	14.36253177	10.19424521
9	0.4789	12.02737879	2.081562946	0.004016105	2.085738645	14.11311744	9.941640149
		0.125542791	2.081562946	0.499271664	2.548764532	2.674307323	-2.423221741

En la columna de la  $X_0$  se observan las concentraciones reales de los colutorios, luego de comprar en Área (Y) las absorbancias una vez analizadas por el Método Meier-Zünd, mostrando su concentración aumentada X 100 en  $X_0$ .

## Anexo 9

### ECUACIÓN CUADRÁTICA PARA VALIDACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN



En el gráfico de la curva de calibración, se observa en puntos las posiciones en la que se encuentran los estándares en relación a la recta, valorando su distanciamiento a la recta como un error, en este estudio se demuestra una aceptación total de los estándares, ya que todos se encuentran sobre la recta y lejos de los límites de aceptación.

# PROTOCOLO DE INVESTIGACION

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN ODONTOLÓGICA



EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCONATO DE  
CLORHEXIDINA EN COLUTORIOS DE DIFERENTES MARCAS COMERCIALES

Autores:

HERNÁNDEZ SAAVEDRA, JOSÉ JAVIER.

MARTINEZ RAMOS, GERSON MANUEL.

Asesor :

Lic. EMILIA MARIA RENDEROS MOLINA

Ciudad Universitaria, Marzo de 2002.-

## **RESUMEN**

La confianza depositada en manos de un clínico por parte de su paciente es completa, así el profesional de la salud debe esmerarse en prescribir medicamentos adecuados para cada uno de sus tratamientos, a su vez, cada profesional de la salud deposita su confianza en los medicamentos que se espera cumplan con las expectativas de mejoría en el paciente, es así que el presente trabajo basa su primer objetivo en recolectar referencias bibliográficas que han demostrado que la concentración de la Clorhexidina debe encontrarse en sus niveles óptimos para lograr los resultados deseados, como segundo objetivo se demostrará a través de medios químico analíticos como la espectroscopia de absorción molecular de luz ultravioleta, ¿qué concentración de Gluconato de Clorhexidina en los colutorios que comercialmente se venden en el área de San Salvador, poseen la concentración deseada para cada tratamiento y la concentración que es reportada por el fabricante en la viñeta.?

## INTRODUCCIÓN

En los años 50 se descubrió una sustancia por accidente llamada Clorhexidina que se implementó como desinfectante de superficies en el área médica, como todo medicamento ha sido estudiado en lo que respecta a su toxicidad, beneficio, efectos secundarios, posología, mecanismo de acción, etc. su aplicación y múltiples utilidades, tanto en medicina como en odontología; además se logró preparar sus presentaciones en forma de gel, colutorio, cápsula de liberación lenta, barniz, jabones, y a la vez se dosificaron también diferentes concentraciones dependiendo de su uso.

En la actualidad se presenta el Gluconato de Clorhexidina como un antibacteriano bucal que en diferentes presentaciones y concentraciones beneficia a los pacientes odontológicos como auxiliar de higiene, complemento de higiene o como tratamiento a diferentes patologías.

Dado que el Gluconato de Clorhexidina tiene tanta importancia dentro del campo de la odontología y de la salud del paciente, es demandante que el investigador profundice en las propiedades que el colutorio posee, entre estas se estudiará la concentración, que a través de muchos estudios se ha evidenciado su eficacia.

El presente trabajo tiene como finalidad evaluar la concentración del Gluconato de Clorhexidina en colutorios comercializados por diferentes casas farmacéuticas; para lo cual se tomarán muestras de los colutorios y se analizarán en un espectrofotómetro de absorción molecular de luz ultravioleta, calibrando el equipo y comparando su exactitud junto con una sustancia pura a base de Gluconato de Clorhexidina, que en preparados a concentraciones diversas incluirán las concentraciones del producto comercial, dejando en evidencia el estado real de concentración de los preparados comerciales.

Se considera que el estudio de las concentraciones de los colutorios de Clorhexidina en odontología es de vital importancia porque es aquí donde se prescribe este medicamento y se observan los cambios positivos y negativos en la mucosa bucal y la encía; y como finalidad de éste se espera evaluar la concentración exacta de las soluciones a base de Gluconato de Clorhexidina que las distintas casas farmacéuticas distribuyen en el país.

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### **GENERALIDADES**

La Clorhexidina es un antibacteriano bucal que pertenece al grupo químico de las bis-biguanida con nombre químico 2,4,11,13,tetraazatetradecanodiimidamida,N,N'' bis (4-clorofenil)-3,12-diimino-di-D-gluconato y un peso molecular de 897.8; la cual es un líquido transparente o ligeramente opalescente, inodoro con un sabor amargo característico y en una solución acuosa al 50% posee un pH de 5.5 a 7.0.

El Gluconato de Clorhexidina, la sal más conveniente, fue fabricada y puesta a la venta en Inglaterra en 1954, como limpiador antiséptico de heridas y piel, para la preparación prequirúrgica del paciente, como detergente quirúrgico y para lavado de manos del personal médico.

La Clorhexidina se absorbe en las paredes celulares de las células de los microorganismos y provoca fuga de sus elementos celulares. La USP (1989) dice que la Clorhexidina se absorbe luego del enjuague sobre la superficie de los dientes mucosa y la placa bacteriana que al tener una carga negativa atrae el catión de la Clorhexidina, luego se libera gradualmente por un periodo de hasta 24 horas a lo cual CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C (1993) hacen referencia que la Clorhexidina altera la absorción o fijación bacteriana a los dientes y una alteración de la pared bacteriana y ocurre la lisis. PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. (1982) solo refiere que su acción es mayor en microorganismos Gram+ que con Gram-, esto particularmente en solución acuosa. La gama de microorganismos es mas detallada en otras obras, USP (1989) menciona algunos como Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Cándida albicans, Escherichia coli, Selennomonas y bacterias propiónicas anaerobias, Streptococcus sanguis, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Veillonella. En obras de periodóncia solo se mencionan unos pocos como S. Sanguis, S. mutans y Proteus (GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. 1994) y así otros autores refieren los mismos microorganismos (CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C 1993; BARRIOS M., GUSTAVO 1991).

Otros mecanismos de acción son referidos por GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. (1994), quien describe que la Clorhexidina altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática y permite la salida de los componentes intracelulares, su característica principal es su unión a proteínas a través de los grupos carboxilo y a otras moléculas con grupos similares (fosfato), lo cual inhibe las funciones biológicas relacionadas.

KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993) describen someramente un mecanismo del cual se vale la Clorhexidina para su efecto y éste consiste en una capacidad de ser absorbida sobre la superficie dentaria y las membranas mucosas de las

cuales es luego liberada durante varias horas, aspecto similar que también es planteado por CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C (1993).

BARRIOS M., GUSTAVO (1991) Describe un teoría que se basa en las cargas eléctricas de los dientes y las mucosas, placa bacteriana y Clorhexidina, basándose en la atracción por diferencias de cargas y a la adherencia de la Clorhexidina a las glucoproteínas salivares y combinación con los cristales de hidroxiapatita.

Entre los usos para los cuales se recomienda la Clorhexidina están: para el control de placa supragingival y gingivitis (GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. 1994; KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. 1993 y CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. 1993); aumentando el uso como desinfectante y antiséptico por PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. (1982) y siendo mas completa por la USP (1989) aceptada para el tratamiento de gingivitis, gingivitis ulceronecrotizante aguda, infecciones posquirúrgicas de la boca, infecciones de la boca en pacientes con cáncer, estomatitis por dentaduras postizas, Estomatitis aftosa, placa dental, etc.

Como todo medicamento no debe ser indiscriminadamente usado, ya que posee algunos efectos secundarios, algunos de los cuales son reversibles, entre estos están: las tinciones dentales y bucales reversibles y alteración de la sensación gustativa como lo plasman KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993) y GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. (1994), además otros autores reportan efectos secundarios como aumento de depósitos calcificados, lesiones descamativas superficiales e irritación de la lengua (CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. 1993; USP 1989; PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. 1982 y BARRIOS M., GUSTAVO 1991).

La efectividad de estos compuestos se ve inhibida como lo mencionan CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. (1993) por la presencia de sangre, materiales purulentos y por varios aniones como fosfato, sulfato y grupos carboxilo y también el calcio.

La concentración de los colutorios de Clorhexidina en la mayoría de autores GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. (1994); CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. (1993); USP (1989); PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. (1982) y BARRIOS M., GUSTAVO (1991) refieren se encuentran en concentraciones del 0.12% y 0.2% y algunos como KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. (1993) lo aplican como uso tópico al 2%.

La acción de los colutorios de Clorhexidina en el medio odontológico, posee diferentes usos así como concentraciones, siendo necesario que se conozcan las distintas presentaciones del producto a nivel comercial, para las distintas ramas de la odontología, existen diferentes presentaciones y concentraciones, así, la Clorhexidina puede presentarse en forma de solución, gel y cremas, su preparación difiere según el uso de su

presentación; por ejemplo, el uso de el Gluconato de Clorhexidina se utiliza mayormente para el colutorio, el acetato de Clorhexidina par el uso de un gel y el clorhidrato de Clorhexidina para el uso de desinfectantes de superficies, manos y preparación del paciente prequirúrgico.

Los químicos que se utilizan a diario en el cuerpo humano, están siendo constantemente analizados y comprobados en su efectividad, eficiencia y eficacia, sometiéndoseles a toda clase de métodos que intentan de alguna manera indagar el alguna deficiencia que permita mejorar el producto o buscar la manera de franquear sus deficiencias, posteriormente mencionaremos algunas de muchas investigaciones que comprueban la efectividad de la Clorhexidina en diversos procedimientos con los cuales el odontólogo se relaciona a diario en su practica profesional.

El uso mas general de las preparaciones de la Clorhexidina es en el control de placa bacteriana, así, LEYES BORRAJO, J. L. et al (2002) evaluó el uso del Gluconato de Clorhexidina en forma de colutorio en 96 pacientes, dividiéndolos en tres grupos, el primer grupo usando una solución de Clorhexidina al 0.12% con fluoruro de sodio, el grupo dos un colutorio de Clorhexidina al 0.12% combinada con alcohol (etanol al 11%) y un placebo, el tratamiento fue seguido por 28 días; El resultado de la investigación concluyó que tanto la solución libre de alcohol como la combinada, son igualmente efectivas para el control de placa bacteriana y reducción de la inflamación gingival.

Las aplicaciones en periodoncia se basan en el uso para el control de la enfermedad periodontál , así, SANTOS, R.A. & KERBAUY, W.D. (1999) utilizan la aplicación tópica de digluconato de Clorhexidina con un pincel en la zona de furca, el procedimiento se realizó en primeros molares inferiores, en la zona donde se encontraba la bolsa periodontál, se impregnó la zona de furca y las bolsas con digluconato de Clorhexidina al 2% diariamente durante 4 meses y se concluyó que la solución de digluconato de Clorhexidina al 2% es ventajosa para el mantenimiento de la salud periodontál; de la misma manera se investigó la disminución de microorganismos en el surco periodontál como lo detalla BARROS, V. M., ITO, I. Y. , AZEVEDO, R. V., et al (1998) en la cual se llevó a cavo realizando enjuagues de Clorhexidina al 0.12% y luego aplicando un algodón embebido con la misma solución en la zona de las bolsas periodontales y aunque sirvió para la disminución de las colonias de Estreptococcus en el surco gingival, no demostró ser mas efectiva que el uso de cetilpiridinio y peróxido de hidrógeno en el mismo procedimiento.

El área de operatoria también ha incursionado en la investigación de la Clorhexidina, así, para la desinfección de las superficies en el trabajo restaurativo, COSTA, C. A. S. et al (1999) investigaron el efecto de la Clorhexidina sobre el complejo dentino-pulpar, cuando es aplicado en asociación con un sistema adhesivo, luego de las restauraciones se comprobó que la Clorhexidina no tiene ningún efecto negativo sobre el proceso de reparación pulpar. De la misma forma PIVA, E. , MARTOS, J. & DEMARCO, F. F.(1999) en su investigación quisieron ver la influencia que tenia el uso de un

desinfectante (digluconato de Clorhexidina) sobre la microfiltración de un sistema adhesivo, así, luego de preparar las cavidades las limpiaron con el desinfectante y posteriormente se lavaron, se acondicionaron con ácido grabador, se restauraron con resinas multipropósito y luego se demostró mediante cortes histológicos y estadísticamente con las piezas control que el uso de materiales de desinfección entre ellos el digluconato de Clorhexidina no muestran ninguna influencia cuantitativamente significativa en la filtración marginal.

La lucha contra la enfermedad cariosa ha sido abordada desde muchos puntos de vista, con barnices, fluocolutorios, prevención con obturaciones, etc., así también, la Clorhexidina ha sido usada para el control de los microorganismos que causan la caries, CAMEJO SUÁREZ, M. J. (1999) comprobaron la sensibilidad del *S. mutans* a los enjuagues bucales con Gluconato de Clorhexidina 0.12% (Peridex), en la fase experimental se aisló *S. mutans* y en placas de agar mitis-salivarius, se colocaron discos impregnados de Gluconato de Clorhexidina 0.12% y se observó inhibición de los microorganismo, demostrando que el uso de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% es beneficioso para la prevención de la caries dental.

El uso de la Clorhexidina se extiende mas en la odontología y es así que es usada en cirugía, ya sea para la desinfección prequirúrgica como para el momento de la cirugía o luego de ella, YOUNG, M. P. Et al (2002) evaluaron el uso de Gluconato de Clorhexidina al 0.1% anterior a la cirugía de implantes durante la debridación de hueso para evitar la contaminación bacteriana, y concluyeron que el Gluconato de Clorhexidina debería ser usado en unión con aspiración para reducir el riesgo de contaminación bacteriana del hueso durante la debridación para la colocación de un implante.

Los efectos posquirúrgicos de la utilización de Clorhexidina fueron plasmados por GÓMEZ A., L. A., FORERO O., A. M. & REY N., L (1995) cuando utilizaron posterior a una odontectomía de terceros molares bilateralmente, una esponja reabsorbible embebida con Clorhexidina al 0.2%, aquí se demostró que la Clorhexidina no tiene efecto sobre al prevención de alveolitis pero si es efectiva para la reducción del dolor y el edema.

En endodoncia, donde se le ha buscado a la Clorhexidina efecto como irrigante, SCHAFER E., B. K. (2001) investigó el efecto del Gluconato de Clorhexidina sobre canales de dientes temporarios infectados, luego de la colocación de la Clorhexidina y después de 48 horas de aplicada, se estudiaron los canales y se encontró que habían muerto de 99.9% al 99.99% de las bacterias del conducto, lo cual nos refiere un buen efecto sobre la flora de los conductos. BASRANI, B. & ROBINSON, C. (1998) compararon el uso de Clorhexidina al 0.12% y al 0.2% en conductos radiculares de 48 piezas in vitro contaminadas, luego se les irriego con las soluciones y concluyeron que el efecto de la Clorhexidina al 0.12% es menor que la Clorhexidina al 0.2% y aunque fueron muy buenas ambas, no superaron el efecto del hipoclorito de sodio al 2.5%.

A su vez el uso de Clorhexidina se ha mezclado con otros medicamentos para el tratamiento de enfermedades fúngicas como la Candida albicans, en lo cual diversos autores opinan en desacuerdo, así, PAL, B. & AUDUN, A. (1989) investigaron el efecto de la nistatina y la Clorhexidina contra la C. albicans, y como resultado obtuvieron que la Clorhexidina y la nistatina por si solas ejercen poco efecto sobre la C. albicans, pero si se usan unidas pueden ser mas efectivas. Siendo un poco mas específicos, EPSTEIN, J. B. et al (1992) determinaron que la Clorhexidina disminuye la Candida albicans a un 35% y en combinación con la nistatina puede reducirse a un 21%.

La importancia que en esta investigación tiene lugar, es verificar a través de referencias bibliográficas e investigaciones realizadas alrededor del mundo, cuales concentraciones de Gluconato de Clorhexidina en forma de colutorio han sido efectivas para el uso odontológico. Así, es menester del investigador, verificar que los colutorios de Gluconato de Clorhexidina que se encuentran a la venta al público, poseen las concentraciones requeridas, ya sea que su estado haya sido modificado luego de su verificación en el control de calidad.

## ***OBJETIVOS***

### **OBJETIVO GENERAL:**

- El presente trabajo tiene como finalidad evaluar la concentración del Gluconato de Clorhexidina en colutorios comercializados por diferentes casa farmacéuticas.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar la concentración del Gluconato de Clorhexidina en los colutorios a estudiar.
- Verificar la concentración del Gluconato de Clorhexidina reportada por el fabricante en la viñeta del colutorio.
- Determinar la concentración del Gluconato de Clorhexidina posterior a 120 horas de ser abierto el envase.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

El estudio a realizar es de carácter experimental, dado que se buscará los resultados de la evaluación de los colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina que comercialmente se venden en el área del departamento de San Salvador.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

El universo de estudio serán las Farmacias que se encuentran dentro del departamento de San Salvador, en las cuales se tomaran muestras de cuatro colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina.

### **MUESTRA DE ESTUDIO:**

La muestra del estudio será uno de cada colutorio que se encuentre de las marcas comerciales determinadas en las farmacias de San Salvador, siendo así que se adquirirán tres colutorios de cada marca comercial en distintos establecimientos farmacéuticos de San Salvador.

### **UNIDADES DE ANÁLISIS:**

- Las unidades de análisis serán cuatro colutorios de las farmacias contenidas en San Salvador, que por su demanda y facilidad de compra por existencia.

### **PLAN DE ANALISIS**

En la presente se evaluarán los colutorios a base de Gluconato de Clorhexidina comercializados en la ciudad de San Salvador y distribuidos por diferentes farmacias.

Una vez obtenidos los colutorios serán transportados al laboratorio de microbiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de El Salvador para su respectivo análisis.

Una solución pura de Gluconato de Clorhexidina al 19.8% (peso/volumen) será adquirida en una casa farmacéutica con la finalidad de obtener una solución estándar necesaria para hacer la comparación con los productos comerciales a analizar.

De la solución pura de Gluconato de Clorhexidina al 19.8% se tomará 1 ml. con una pipeta volumétrica depositándose en un balón de vidrio de 100 ml., aforándose con

agua destilada hasta llegar a los 100 ml., a continuación el balón será cubierto con papel carbón y papel aluminio para prevenir la exposición a la luz solar y cerrándose la boquilla con papel parafina, con lo que se habrá formado una solución madre a 1980 ppm. necesario para la creación de cinco estándar en concentraciones semejantes a las presentadas por los colutorios a estudiar.

Así serán preparadas las siguientes soluciones estándar:

- f. 0.5 ml de solución madre y se aforará a 100 ml de agua para obtener una solución 9.9 ppm
- g. 0.6 ml de solución madre y se aforará a 100 ml de agua para obtener una solución 11.88 ppm
- h. 0.7 ml de solución madre y se aforará a 100 ml de agua para obtener una solución 13.86 ppm
- i. 1.0 ml de solución madre y se aforará a 100 ml de agua para obtener una solución 19.8 ppm
- j. 0.6 ml de solución madre y se aforará a 50 ml de agua para obtener una solución 23.76 ppm

Obtenidas las soluciones estándar se procederá a preparar los colutorios a estudiar de la siguiente manera: Cada frasco de colutorio será etiquetado con un código para una mejor identificación del mismo, de los cuales se extraerá con una pipeta volumétrica de 1 ml., la cantidad de 1 ml. de cada colutorio depositándose en un balón de vidrio de 100 ml., aforándose con agua destilada hasta llegar a los 100 ml., dicha solución representa la concentración de Gluconato de Clorhexidina según el contenido del colutorio, así, obtendremos que las soluciones de los colutorios al 0.12% contendrán 12 ppm. y las soluciones de los colutorios al 0.20% serán de 20 ppm.

Preparadas las soluciones estándar y las muestras a estudiar se procederá a la preparación del aparato espectrofotómetro de absorción molecular de luz ultravioleta (LAMBDA 12) a ser utilizado para la realización del análisis respectivo de las soluciones estándar y las muestras a estudiar, para lo cual se utilizará celdas de cuarzo previamente lavadas con agua destilada, siendo del mismo contenedor usado para la preparación de las soluciones estándar y las muestras a estudiar.

Una vez se encuentran las celdas ambientadas, el equipo LAMBDA 12 se programa a cero, a continuación se selecciona la longitud de onda del Gluconato de Clorhexidina correspondiente a 254 nanómetros, se colocarán las celdas de cuarzo conteniendo agua destilada como blanco en ambos haces de luz del aparato, con la finalidad que el aparato reconozca el solvente utilizado en la preparación de los estándar y muestras a estudiar, con este procedimiento el LAMBDA 12 estará listo para efectuar las lecturas,

iniciándose con la curva de calibración, para la cual el contenido de la celda de cuarzo de lectura será reemplazada por la solución estándar 9.9 ppm colocándolo en el haz de luz del aparato para tomar la lectura, la cual será anotada en la hoja de reporte de estándar (anexo 1), este estándar será dispensado y la celda de cuarzo será lavada dos veces con agua destilada en un frasco lavador dejándola lista para la siguiente lectura.

El mismo procedimiento será repetido para cada uno de los siguientes estándares hasta completar las 5 lecturas de los estándares.

Conocidas las lecturas de las cinco soluciones estándar se elaborará una curva de calibración en el aparato, con la finalidad de comprobar la fidelidad del método y para tener parámetros de comparación para las soluciones de Gluconato de Clorhexidina a estudiar.

El procedimiento para la lectura de las muestras a estudiar será el mismo que para los estándar, con la diferencia que los resultados serán anotados en las hojas de reporte respectivas para cada uno de los colutorios (ver anexos 2,3,4y5). Una vez realizadas las lecturas se procederá a descartar las soluciones.

Conocidas las lecturas se procederá a la aplicación del método Meier Zund a través de un software del programa de computación Exel, en el cual se depositarán los datos para su análisis en la computadora.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El procedimiento de lectura de los estándar y las muestras será realizado en tres series y para cada una de las diferentes preparaciones de la soluciones, a partir del Gluconato de Clorhexidina puro al 19.8%(peso/volumen) y de los colutorios a estudiar, esto para dar una validación estadística del método.

## **RESULTADOS ESPERADOS**

Como un producto de la investigación se espera que de una forma clara quede demostrado, mediante la revisión de la literatura acerca de la efectividad de la concentración del Gluconato de Clorhexidina, que la especificidad de su concentración va íntimamente ligada a los efectos deseados de la droga, así, los efectos terapéuticos de la droga son reducidos o de poca significancia si la sustancia se encuentra con baja concentración; y que mediante la experimentación y análisis de la sustancias se determine que la concentración del producto se encuentra modificada.

## CRONOGRAMA

FASES	2003			
	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.
<b><i>Planificación</i></b>	X			
Revisión de la literatura	X	X	X	
Experimentación			X	
Análisis e interpretación			X	
Redacción			X	
Revisión				X
Presentación				X



## **RECURSOS FINANCIEROS**

El estudio será patrocinado en su totalidad por los investigadores.

## ***EQUIPO EJECUTOR***

A parte de los investigadores y asesor se contará con la colaboración del

LIC. ERICK OLAF FLORES PAUL Químico Farmacéutico

LIC. NANCY ZULEYMA GONZALEZ Químico Farmacéutico y

LIC. ALBA IDALIA CORDOVA CUELLAR, estadista del Departamento de Matemática de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad de El Salvador.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BARRIOS M., GUSTAVO. Odontología su fundamento biológico. Bogotá : **Iatros**.

1991. cap. 7. p. 298-300, 332-334. Control químico de placa bacteriana.

BARROS, V. M., ITO, I. Y. , AZEVEDO, R. V., et al. Estudo comparativo da eficiência de três métodos de anti-sepsia intrabucal na redução do número de estreptococos do sulco gengival. **Rev. Odont. Univ.:** São Paulo. v. 12. n. 3. p.201-206. Jul-set. 1998.

BASRANI, B. & ROBINSON, C. Evaluación de la limpieza y desinfección del conducto radicular con diferentes irrigantes. **Rev. Assoc. Odontol** : Argentina. v. 86. n. 3. p. 584-589. nov-dic. 1998.

BRITISH PHARMACOPOEIA. 2000. 3. ed. London: **The Stationery office**. 2000. p. 364-365.

CAMEJO SUÁREZ, M. V. Sensibilidad in vitro de Streptococcus mutans a sanguinarina, compuesto fenólico y clorhexidina. **Acta odontológica venezolana:** Caracas. v. 37. n. 2. p. 33-37. Mayo-ago. 1999.

CIANCIO, S. G. & BOURGAULT, P. C. Farmacología clínica para odontólogos. 3. ed. México: **El manual moderno**. 1993. Cap. 12. p. 236-237. Pastas para profilaxis, dentríficos y enjuagues bucales.

COSTA, C. A. S. et al. Efeito da clorexidina 0.2 por cento sobre o complexo dentino-pulpar quando aplicada em associação com o sistema adesivo scotchbond MP em molares de ratos. **ROBRAC**. v. 8. n. 25. p. 4-9. Ago. 1999.

EPSTEIN, J. B. et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. **Oral surg oral med oral pathol.** : USA. v. 73. n . 6. p. 682-689. June. 1992.

GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. Periodoncia. México : **Interamericana**. 1994. tomo. I. cap. 4. p. 176. Naturaleza de los tejidos periodontales sanos y con padecimientos.

GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M. & COHEN, D. W. Periodoncia. México : **Interamericana**. 1994. tomo. II. cap. 8. p. 384-385. Prevención de la enfermedad periodontal.

GÓMEZ A., L. A., FORERO O., A. M. & REY N., L. Evaluación de apósitos intraalveolares con clorhexidina en la prevención de alveolitis post-odontectomía de terceros molares mandibulares Alveolitis prevention. **Bogotá D.C.**: Colombia. p. 62. Nov. 1995.

KATZ, S., McDONALD, J. L. & STOOKEY G. K. Odontología preventiva en acción. 3. ed. México : **Panamericana**. cap. 3. p. 98.

- LEYES BORRAJO, J. L. et al. Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a clinical study. **Journal periodontology**: v. 73. n. 3. p. 317-321. Mar. 2002.
- PAL, B. & AUDUN, A. Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans*. **Oral surg oral med oral pathol.** : USA. v. 67. n. 3. p 279-281. Mar. 1989.
- PENNINGTON, G. W., CALVEY, T. N. & O'NEIL, T. C. A. Farmacologia dental. Mexico: **Limusa**. 1982. Cap. 11. p. 186-187. Antisépticos, desinfetantes y medicamentos dentales.
- PIVA, E. , MARTOS, J. & DEMARCO, F. F. Influência de quatro agentes desinfetantes sobre a microinfiltração de um sistema adesivo. **RPG revista pos-grad.** v. 6. n. 3. p. 222-228. Jul-set. 1999.
- SANTOS, R.A. & KEABAUY, W. D. Comparação de três métodos de controle de placa bacteriana aplicados em áreas com prévio envolvimento de furca: estudo clínico. **Revista odontológica UNESP**. v. 28. n. 2. p. 301-315. jul-dec. 1999.
- SCHAFER E, BOSSMANN K. Antimicrobial efficacy of chloroxylenol and chlorhexidine in the treatment of infected root canals. **American journal dent**: USA. v. 14. n. 4. p 233-237. Aug. 2001.

USP. Información de medicamentos. España: **Einsa**. 1989. cap. 26. p. 738-740.

Antimicrobianos.

YOUNG, M. P. et al. The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery. **Clinical oral implants restorations** : UK. v. 31. n . 1. p. 20-29. Feb. 2002.

# **ANEXOS**

## Anexo 1

### HOJA DE REPORTE ESTANDARES

#### LECTURAS

ESTANDAR	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA
9.9 ppm	_____	_____
11.88 ppm	_____	_____
13.86 ppm	_____	_____
19.8 ppm	_____	_____
23.76 ppm	_____	_____

Anexo 2

HOJA DE REPORTE  
PRODUCTO COMERCIAL

MUESTRA: \_\_\_\_\_

LECTURAS

<i>FRASCO No.</i>	<i>INICIAL</i>	<i>120 HORAS</i>
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____

Anexo 3

HOJA DE REPORTE  
PRODUCTO COMERCIAL

MUESTRA: \_\_\_\_\_

LECTURAS

<i>FRASCO No.</i>	<i>INICIAL</i>	<i>120 HORAS</i>
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____

Anexo 4

HOJA DE REPORTE  
PRODUCTO COMERCIAL

MUESTRA: \_\_\_\_\_

LECTURAS

<i>FRASCO No.</i>	<i>INICIAL</i>	<i>120 HORAS</i>
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____

Anexo 5

HOJA DE REPORTE  
PRODUCTO COMERCIAL

MUESTRA: \_\_\_\_\_

LECTURAS

<i>FRASCO No.</i>	<i>INICIAL</i>	<i>120 HORAS</i>
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____