



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE SALUD PÚBLICA – ÁREA DE BIOQUÍMICA

**EFFECTO DEL USO DE COLUTORIOS DE ACEITE DE COCO VIRGEN Y
CLORHEXIDINA AL 0,12% EN LA SEVERIDAD Y EN EL RECuento DE
LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA* EN PERSONAS MAYORES
PORTADORAS DE PRÓTESIS REMOVIBLE CON ESTOMATITIS
PROTÉSICA**

Hans Catalán Jaque

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Prof. Dra. Ximena Lee Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Carla Lozano Moraga

Prof. Dr. Cristián Vergara Núñez

Adscrito al proyecto de investigación FONIS SA19I0025

Santiago – Chile

2023



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE SALUD PÚBLICA – ÁREA DE BIOQUÍMICA

**EFFECTO DEL USO DE COLUTORIOS DE ACEITE DE COCO VIRGEN Y
CLORHEXIDINA AL 0,12% EN LA SEVERIDAD Y EN EL RECuento DE
LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA* EN PERSONAS MAYORES
PORTADORAS DE PRÓTESIS REMOCIBLE CON ESTOMATITIS
PROTÉSICA**

Hans Catalán Jaque

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Prof. Dra. Ximena Lee Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Carla Lozano Moraga

Prof. Dr. Cristián Vergara Núñez

Adscrito al proyecto de investigación FONIS SA19I0025

Santiago – Chile

2023

*Dedico este trabajo a mi eterna
compañera, mi luz, mi aliento, mi Ester,
a nuestros hijos Hans y Maximiliano, así
como a sus hijos y a los hijos de sus
hijos, a quienes, espero, este tiempo de
gran sacrificio impacten positivamente.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por estar cerca de mí a través de esta travesía; su inspiración, consuelo y dirección lo han sido todo.

Agradezco a la Universidad de Chile como alma mater, la gloriosa, y en particular a la Facultad de Odontología por asistirme en mi desarrollo académico a lo largo de estos arduos años de estudio. Honro a sus funcionarios y docentes de vocación que han dado luz a mi paso por esta casa de estudios.

También agradezco al Proyecto de Investigación FONIS SA19I0025, al cual está adscrito este trabajo de investigación, por permitirme contribuir al conocimiento humano y odontológico, así como aportar al resultado final de esta investigación con una modesta colaboración.

Agradezco particularmente a las profesoras doctora Ximena Lee Muñoz y doctora Carla Lozano Moraga por apoyarme incondicionalmente en este proceso, por su disponibilidad ante toda inquietud, por su confianza al permitirme ser parte de este proyecto vanguardista y sobre todo por la calidad humana que las define.

Por cierto, agradezco al doctor Cristián Vergara Núñez por el apoyo con la recopilación y procesamiento de los datos, así como a Javiera Jerez Fuentes por conducir el trabajo de campo de este proyecto de manera tan generosa.

No hay palabras que alcancen a describir el sentimiento de gratitud hacia mi esposa por dar tanto de sí por nuestra familia y mi proyecto académico; esto es tanto de ella como mío, para nuestros pequeños Hans Catalán Madariaga y Maximiliano Catalán Madariaga, de quienes me he nutrido de tantas sonrisas y tanto amor. Gracias por siempre Ester Madariaga Molina.

Agradezco en lo profundo a Carolina Jaque Cornejo, mi paciente madre. Por su cariño, por estar siempre disponible para apoyar y abrazar, por su ejemplo imperecedero.

Cómo no agradecer a mi familia por estar cerca y respaldarme. A Betsabé Catalán Jaque y Vanessa Catalán Jaque, a la Emilia, a Javier y a Juan, a la familia de mi esposa, Ema Molina y mis cuñados. Pero por sobre todos, al más grande de todos, al que nunca ha dejado de creer en mí ni por un momento, al que sigue mirándome con ojos de niño pequeño admirando a su héroe, a mi flaco querido, mi hermano Yeicob Catalán Jaque.

Agradezco, en una mención especial, a un grupo de profesionales que admiro, que me permitieron volver a encantarme e ilusionarme con mi carrera en la última etapa de mi formación, a mis tutores de internado docente asistencial, los doctores Enrico Escobar López y Mario Guichard Guerrero, la doctora Rocío Balmaceda Mengozzi y Karina Miranda Núñez.

Mis amigos han sido un aporte inconmensurable en el trayecto, sin ellos esto habría sido todavía más duro. Gracias Fernando Lamartine, Yamil Inostroza, Javiera Ibarra, Juan Padilla, Leonardo Román, Jhonatan Leal, Ricardo Pellegrini, Alejandro Soto, Pablo Araus, Paula Iturra, Andrés Herrera, Catalina Galleguillos, Ismael Cerda, Alfredo Castro, Martín Castro y tantos otros que pasaron dejando una huella en mí.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	7
1 RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN:.....	9
OBJETIVO:.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS:.....	9
RESULTADOS:.....	10
CONCLUSIONES:.....	10
PALABRAS CLAVES:.....	10
2 MARCO TEÓRICO	11
3 HIPÓTESIS	18
4 OBJETIVO GENERAL	18
5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
6 METODOLOGÍA	19
TIPO DE ESTUDIO.....	19
INDIVIDUOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	19
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	20
PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN.....	20
DEFINICIÓN DE CIEGOS.....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
DEFINICIÓN DE INDICADORES DE RESULTADOS (OUTCOMES).....	22
<i>Principal</i>	22
<i>Secundario</i>	22
NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS.....	23
COORDINACIÓN DE TRABAJO DE CAMPO.....	23
<i>Examen clínico</i>	23
<i>Toma de muestra</i>	23

	8
<i>Procesamiento de las muestras y recuento de levaduras</i>	24
<i>Análisis Estadístico</i>	24
7 RESULTADOS	26
PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE ESP	27
SEVERIDAD DE ESP E INCIDENCIA ACUMULADA	28
RECuento MICROBIOLÓGICO	30
RECuento Y SEVERIDAD	31
8 DISCUSIÓN	33
9 CONCLUSIONES	48
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
11 ANEXOS Y APÉNDICES	58
ANEXO 1	58
ANEXO 2	65
ANEXO 3	72
ANEXO 4	74

1 RESUMEN

Introducción:

En Chile el 65,8% de las personas mayores se declara portadora de prótesis removible. Cuando el elemento protésico es deficiente en cumplir sus requisitos funcionales se provocan lesiones en la mucosa oral subyacente, así como la formación de biopelículas sobre la superficie protésica. Esta condición patológica se denomina estomatitis protésica, la cual se presenta como un proceso inflamatorio en la mucosa de soporte, expresándose con diversos grados de extensión y severidad, cuya etiología está principalmente asociada a una infección por levaduras del género *Candida*. Si bien el origen es multifactorial, la terapia antimicrobiana se ha usado ampliamente para controlar la infección y su manifestación clínica. Mientras que la clorhexidina al 0,12% es de los antisépticos orales de uso más extendido en el ejercicio odontológico, la búsqueda de alternativas más biotolerables, ecológicas y accesibles sugiere considerar a los triglicéridos de cadena media, como los presentes en el aceite de coco virgen, por su efecto antimicrobiano como una opción de tratamiento plausible.

Objetivo:

Evaluar la incidencia y severidad de estomatitis protésica, así como el recuento de levaduras del género *Candida*, en sujetos portadores de prótesis removible en presencia de esta enfermedad oral, tratados con clorhexidina al 0,12% y aceite de coco virgen al 100% durante siete días.

Materiales y métodos:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado triple ciego con 29 sujetos portadores de prótesis removible con estomatitis protésica, atendidos en diversos programas de salud para personas mayores de la Ilustre Municipalidad de Recoleta, Chile, entre septiembre de 2021 y marzo de 2022. Se dividió a los sujetos en un grupo control, tratados con enjuagues de clorhexidina al 0,12%, y un grupo experimental, quienes fueron tratados con buchadas de aceite de coco virgen al 100%, ambos durante una semana. Se efectuaron exámenes

clínicos y microbiológicos al momento de ingreso de los sujetos al estudio (T0) y luego de siete días (T1), cuando se evaluaron el recuento de levaduras del género *Candida* y su correlación con la severidad o remisión de la estomatitis protésica, de acuerdo con la clasificación de Newton.

Resultados:

El aceite de coco virgen mostró una mayor disminución en la severidad de la estomatitis protésica que la clorhexidina al 0,12% luego de 7 días. Tanto el aceite de coco virgen como la clorhexidina al 0,12% presentaron una disminución similar en el recuento de especies de *Candida* en igual periodo.

Conclusiones:

La aplicación de buchadas de aceite de coco virgen puede ser considerada una terapia local efectiva para el tratamiento de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral. Los pacientes tratados con aceite de coco virgen mostraron una disminución ligeramente menor que los pacientes tratados con clorhexidina en el recuento de levaduras del género *Candida* al término del estudio, sin una diferencia estadísticamente significativa, por lo que ambos agentes exhibieron una efectividad antifúngica similar.

Palabras claves:

Prótesis removible, estomatitis protésica, levaduras del género *Candida*, triglicéridos y clorhexidina.

2 MARCO TEÓRICO

Buena parte de los desafíos que enfrenta la salud en Chile se refieren al fenómeno demográfico-epidemiológico asociado al envejecimiento poblacional (León y Giacaman, 2016). Respecto de los problemas de salud asociados, y en particular aquellos relativos a salud oral, la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, da cuenta del estado de salud oral de la población de 65 años y más, estableciendo que alrededor del 81,7% presentan dentición no funcional (con menos de 20 dientes remanentes), grupo etario en que el 65,8% se declaran portador de Prótesis Removible (PR) en una o ambas arcadas. De acuerdo con este panorama, el Estado de Chile ha establecido como objetivo estratégico en salud: *“La protección y recuperación de la salud bucodental del adulto de 60 años”*. Sin embargo, en el documento del Ministerio de Salud *“Diagnóstico de situación de salud bucal”*, se declara que *“en la actualidad, no existen los recursos necesarios para controlar la patología oral en toda la población, ya que el daño de los adultos es muy severo. Por esto, se ha priorizado la atención de la población de menor edad, que es cuando las medidas preventivas tienen su mayor efectividad y el daño bucal logra ser controlado con los recursos existentes”*. Esta cita permite reflexionar en cuanto a la necesidad de generar estrategias preventivas y de tratamiento costo-efectivas basadas en la mejor evidencia disponible, que logren minimizar el daño acumulado especialmente en personas mayores vulnerables (Cartes-Velásquez, 2020).

A partir de la evidencia disponible se sabe que, con el envejecimiento, el epitelio oral se atrofia y la síntesis de colágeno disminuye, favoreciendo la aparición de lesiones de la mucosa oral, siendo la más prevalente la Estomatitis Protésica (ESP). En Chile, dicha prevalencia en personas mayores se encuentra poco estudiada. En 2018, un estudio transversal conducido por un equipo de investigadores de la Universidad de Chile (Lozano y cols., 2018), determinó una prevalencia del 45,5% de ESP, en sujetos portadores de PR. Mientras que otros estudios han descrito una prevalencia de un 67,5 % de lesiones de la mucosa oral y un 37,1 % de ESP asociada al uso de PR (Cueto

y cols., 2013). La ESP es un proceso inflamatorio crónico de la mucosa adyacente a la PR, generalmente asintomático y cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. La ESP se clasifica según severidad en: Tipo I: lesión inflamatoria simple y localizada; Tipo II: lesión inflamatoria simple generalizada; Tipo III: lesión inflamatoria crónica con hiperplasia papilar granulomatosa (Koeck, 2007).

La etiología multifactorial de ESP identifica factores predisponentes de tipo locales y sistémicos (Emami y cols., 2012). Dentro de los factores locales, los de origen mecánico-traumático se manifiestan especialmente por el uso continuo de PR, que produce lesiones microtraumáticas, disminuye el flujo y pH salival, dificulta la llegada de anticuerpos salivales y el barrido mecánico lingual, favoreciendo la aparición de un microambiente ácido y anaerobio que favorece la proliferación de bacterias y hongos oportunistas. Con relación al factor higiénico-infeccioso, una mala higiene oral y protésica permite un rápido desarrollo y acúmulo de biofilm, tanto en la superficie protésica como sobre la mucosa, produciéndose adhesión de microorganismos del género *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*, aumentando el riesgo de padecer ESP. Se ha descrito la inflamación localizada simple, compatible con la ESP Tipo I de Newton, con una pobre adaptación protésica. Por otra parte, formas de estomatitis más extensas, compatibles con ESP Tipo II y Tipo III de Newton se han relacionado con una higiene deficiente e infección con *Candida* (Shimizu y cols., 2008; Gendreau y Loewy, 2011; Hoshi y cols., 2011).

De acuerdo con la guía clínica del MINSAL "Salud oral integral para adultos de 60 años" se describe a la ESP de la siguiente forma: "*Se postula el trauma por desajuste de prótesis como uno de los factores etiológicos. Deben eliminarse los factores irritativos locales e insistir en la mantención de la higiene de las prótesis. Se le trata como candidiasis*". En esta misma guía se recomienda textualmente que para el tratamiento de la candidiasis oral: "*En casos leves se deben controlar los factores irritativos, extremar las medidas de higiene bucal así como la higiene de las prótesis, dejándolas reposar en la noche en un vaso*

con agua. Se pueden indicar antimicóticos tópicos específicos, ya sea de la familia de polienos (nistatina, amfotericina B) o de los azoles (miconazol, clotrimazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol), algunos de los cuales se pueden usar como enjuagues bucales o pastillas (tabletas para chupar) que generalmente se administran por 5 a 10 días. De manera alternativa pueden utilizarse antisépticos y desinfectantes. Una opción es el uso de hipoclorito de sodio como enjuague nocturno para eliminar la placa bacteriana de la prótesis” (MINSAL, 2010).

En una revisión de la literatura sobre el tratamiento de la candidiasis oral (García-Cuesta y cols., 2014) se analizaron 24 artículos sobre la terapia antifúngica de esta condición. Los agentes farmacológicos incluidos en estos estudios fueron itraconazol, miconazol, ketoconazol, y nistatina, entre otros. Otro estudio del tipo metaanálisis (Fang y cols., 2021), mostró el uso y respuesta positiva a una diversidad de antimicóticos, sobre todo a fluconazol. Pero estos antimicóticos debieran reservarse para infecciones en sujetos debilitados o inmunodeprimidos debido a su alta toxicidad sistémica, pudiendo generar cefaleas, vómitos, náuseas y malestar general como eventuales efectos adversos. Para el caso de infecciones de leve o moderada severidad, se utilizan elementos mecánicos para la higiene oral y protésica, con la prescripción de cepillos especiales según el caso. Con relación a los colutorios que se suelen indicar, el de primera elección es aquel que contiene clorhexidina (CHX) al 0,12%. La CHX es una bisguanidina dicatiónica que se ha empleado como antimicrobiano de amplio espectro, por ser un potente bacteriostático y bactericida según concentración. Actúa uniéndose fuertemente a la membrana celular bacteriana, lo que a bajas concentraciones produce un aumento de la permeabilidad con filtración de los componentes intracelulares incluido el potasio (efecto bacteriostático), en concentraciones más altas produce la precipitación del citoplasma bacteriano y muerte celular (efecto bactericida). Dentro de este espectro, se encuentra el efecto tópico antimicótico, pues es capaz de inhibir la adhesión de *Candida spp.*, tanto a mucosas como a superficies inertes, como las PR (Williams y Lewis, 2011). Pero su uso prolongado, causa efectos adversos sobre los tejidos orales -

dientes y mucosas- además de provocar tinciones en las restauraciones presentes en boca (Balagopal y Arjunker, 2013).

Si bien las reacciones alérgicas al gluconato de CHX son raras, se han reportado reacciones graves a este compuesto, las cuales han ido en aumento en los años recientes. El año 2017 la FDA, como alerta al potencial riesgo de anafilaxia por este compuesto, declaró lo siguiente: *“En los 46 años entre enero de 1969 y comienzos de junio de 2015, la FDA recibió reportes de 43 casos en todo el mundo. Más de la mitad de los 43 casos se reportaron después de 2010, y después de nuestro Aviso de Salud Pública de 1998. Este número incluye solo los reportes presentados a la FDA, así que es probable que existan casos adicionales que desconocemos. Los casos de reacción alérgica grave reportaron consecuencias que requirieron visitas a la sala de emergencias u hospitalizaciones para recibir medicamentos y otros tratamientos médicos. Estas reacciones alérgicas resultaron en dos muertes.”* Debido a lo anterior, la FDA insiste en indagar con los pacientes sus antecedentes y tomar las precauciones necesarias para evitar la ocurrencia del evento adverso. Por otra parte, el ACV al ser de origen natural es muy infrecuente encontrar reacciones alérgicas a él, lo que lo convierte en una alternativa de alta biotolerancia entre la población (Anagnostou, 2017).

En el último tiempo, la resistencia antibiótica, los efectos adversos y la toxicidad de los medicamentos y colutorios, han promovido el estudio de productos naturales de origen vegetal, que presentan pocas o nulas reacciones adversas, sin embargo, poseen altas propiedades antimicrobianas. Algunos de estos agentes se han usado como antimicrobianos de forma tradicional en algunas culturas indo-asiáticas (Naseem y cols., 2017) y han aparecido como alternativa en occidente ante limitaciones de acceso para la mantención de salud oral y atención dental convencional, como las restricciones que han surgido a partir de la pandemia por COVID-19 (Lee, 2022). Uno de estos productos han sido aquellos aceites, que en su composición poseen una alta concentración de ácidos grasos de cadena media, tales como el aceite de sésamo, oliva y de coco. Este último, el aceite

de coco en su estado virgen, presenta mayor concentración de dichos ácidos grasos, confiriéndole mayor capacidad antimicrobiana especialmente en levaduras del género *Candida*. Se ha descrito una marcada actividad antimicrobiana de estos ácidos grasos al inhibir la supervivencia microbiana y el crecimiento de biopelículas, en parte al reducir significativamente su permeabilidad al agua. No obstante, se ha abierto la necesidad de contar con más y mejores estudios clínicos que avalen el efecto antimicrobiano asociado al Aceite de Coco Virgen (ACV) en informes preliminares (Nur y cols., 2017; Abbas y cols., 2018; Woolley y cols., 2020).

La mayor parte de las plantas que contienen aceites comestibles contienen ácidos grasos de cadenas largas; ACV es una excepción debido a que contiene tanto cadenas cortas como medianas, por lo cual se ha clasificado como un triglicérido de cadena media, que contiene cadenas de 6 a 12 carbonos. El ACV contiene los siguientes ácidos grasos: caproico (C6), caprílico (C8), cáprico (C10) y láurico (C12). El 50% de esta composición corresponde a Ácido Láurico (AL), por lo que esta alta proporción de AL le confiere la propiedad antimicrobiana, incluida la antimicótica. Debido a lo anterior los estudios se han focalizado en *Candida albicans* (Maji y cols., 2014). En un estudio *in vitro*, se observó que los ácidos cáprico y AL tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de *C. albicans*, incluso en bajas concentraciones. Otras especies susceptibles a las propiedades antimicóticas fueron *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* y *C. krusei* (Nur y cols., 2017). Por lo tanto, las cadenas medianas tienen mayor bioactividad anti *Candida* que las cortas o largas, cualidad que aumenta según la concentración y pureza del aceite. En un cultivo de *Candida spp.* en agar, se observó que a una concentración de 100% de ACV, todas las especies de *Candida* fueron sensibles, especialmente *C. albicans*. A una concentración de 0,79% sólo el 35% de *Candida spp* fueron afectadas por ACV, siendo la más resistente *C. krusei* (Mayser, 2015).

De acuerdo con la poca evidencia disponible, al comparar la actividad antimicrobiana de CHX y ACV, se ha visto que ésta es similar (Beena y cols.,

2016; Peedikayi y cols., 2016; Ahmed y cols., 2020). Un estudio conducido en niños con caries temprana de la infancia determinó que uno de los agentes involucrados en su severidad fue *C. albicans*. Al utilizar estos y otros antimicrobianos, se observó que CHX y ACV presentaron una actividad antifúngica similar, comparable a lo que se obtiene con ketoconazol. Otras investigaciones también han estudiado el efecto antimicrobiano –incluida la acción anti *Candida*- utilizando diversos ácidos grasos de cadena corta y media, determinando que estos últimos son capaces de provocar disrupción de su membrana celular, produciéndose lisis de ella. A una concentración micromolar, los ácidos grasos tienen un efecto directo sobre la actividad enzimática que ocurre en la membrana celular. Además, se determinó que se produciría una autooxidación con la producción de peróxidos y radicales (Huang y cols., 2011; Salián y Shetty, 2018; Wallace, 2018). Por otra parte, se ha determinado que el ACV provoca una reducción significativa de la severidad de la gingivitis, lo cual se puede atribuir a la disminución de la acumulación de placa, así como al efecto antiinflamatorio y emoliente de este aceite (Peedikayil y cols., 2015).

En cuanto a efectos adversos, ningún estudio ha dado cuenta de ellos asociados al uso de ACV. Existe un limitado número de reportes de casos, como uno que da cuenta de una neumonía lipoidea, atribuida presuntamente a la aspiración de ACV. Sin embargo, los autores no han presentado pruebas de causalidad que establezcan de forma definitiva que esta neumonía lipoidea fue provocada por buchadas de ACV (Wong y cols., 2018). Por otra parte, respecto de la CHX al 0,12%, es conocido que su uso prolongado ocasiona tinciones extrínsecas dentarias difícil de remover y puede causar efectos secundarios gastrointestinales (Balagopal y Arjunkumar, 2013).

Además, para el quehacer odontológico actual ha llegado a ser motivo de preocupación bioética el impacto medioambiental que genera el ejercicio de la profesión desde sus diversas aristas: abuso de elementos desechables, desechos de material radiográfico, residuos de amalgama, así como el uso de terapias e insumos altamente procesados (Rastogi, 2014). En el contexto de

repensar el rol profesional en medio de una crisis ecosistémica global, terapias eco amigables en su extracción y biodegradables como el ACV, de efecto asimilable a los tratamientos convencionales, resultan de interés ético examinar con detención. Recientemente la Federación Dental Internacional ha recomendado articular un esfuerzo organizado para aplicar medidas de desarrollo sustentable en el campo odontológico, buscando oportunidades en investigación y desarrollo, promoviendo el uso ecológicamente responsable de insumos y tratamientos odontológicos, y procurando un cambio de paradigma en la forma de entender la responsabilidad que tiene la profesión odontológica en el contexto de crisis climática mundial tendiente a reducir el impacto ecológico del ejercicio profesional (FDI, 2022).

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que analicen el efecto de ACV ni otros aceites esenciales contra la candidiasis oral asociada a ESP, a pesar de tener efecto antimicótico *in vitro* demostrado sobre cepas de levaduras del género *Candida* aisladas de individuos con candidiasis oral. En el presente estudio, se utilizó ACV como un agente antimicótico para el tratamiento de la candidiasis oral asociada a ESP en personas mayores que portan PR. La técnica de administración fue *oil pulling*, la cual consiste en realizar buchadas con una cucharadita de ACV (5 gr), durante aproximadamente cinco minutos, de preferencia en ayunas. El aceite en contacto con los álcalis presentes en la saliva inicia un proceso de saponificación, lo cual posee un efecto de limpieza, pero además se produciría el efecto antimicrobiano antes descrito. Al cabo de ese tiempo, el líquido resultante debe ser eliminado, pudiéndose realizar higiene oral de tipo mecánica habitual. Pretendemos de esta forma, disponer de un tratamiento antimicótico alternativo, de nula toxicidad, costo efectivo, con escasos efectos colaterales y de bajo costo, que ayude a recuperar la salud bucodental de las personas mayores afectadas por ESP asociada a candidiasis.

3 HIPÓTESIS.

El aceite de coco virgen al 100% produce una mayor remisión de los signos clínicos de estomatitis protésica y una mayor disminución del recuento de levaduras del género *Candida* que la clorhexidina al 0,12% en personas mayores con estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, portadoras de prótesis removible, luego de 7 días de tratamiento.

4 OBJETIVO GENERAL.

Determinar si las personas mayores portadoras de prótesis removible, que presentan estomatitis protésica asociada a candidiasis oral y que son tratados durante 7 días con aceite de coco virgen al 100%, presentan mayor remisión de los signos clínicos de estomatitis protésica y disminución del recuento de levaduras del género *Candida* a lo que ocurre en los tratados con clorhexidina al 0,12%.

5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Evaluar la severidad de los signos clínicos de estomatitis protésica asociada a candidiasis oral, en personas mayores portadoras de prótesis removible antes y después de ser tratados durante 7 días con aceite de coco virgen al 100% o con clorhexidina al 0,12%.
2. Determinar el recuento de levaduras del género *Candida*, en personas mayores portadoras de prótesis removible con candidiasis oral asociada a estomatitis protésica antes y después de ser tratados durante una semana con aceite de coco virgen al 100% o con clorhexidina al 0,12%.
3. Evaluar si existe una asociación entre los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos en personas mayores portadoras de prótesis removible, que presentan estomatitis protésica asociada a candidiasis

oral y que son tratados durante 7 días con aceite de coco virgen al 100% o con clorhexidina al 0,12%.

6 METODOLOGÍA.

Tipo de estudio.

Ensayo clínico aleatorizado triple enmascaramiento (ciego), con una modalidad de análisis “por intención de tratar” (Lazcano-Ponce y cols., 2004). La variable en estudio es la ESP asociada a candidiasis oral, medida a través de la variación de los signos clínicos de ESP según severidad.

Individuos participantes en el estudio.

Se incluyó un grupo de 63 individuos, reclutados en el Departamento de Salud de la Ilustre Municipalidad de Recoleta, Provincia de Santiago, Chile. Se estimó que este número corresponde al 10% de los sujetos que se atendieron en los programas “GES odontológico integral de los 60 años”, “Más sonrisas para Chile” y “Resolutividad de Prótesis”, antes del periodo de ejecución del estudio clínico.

El protocolo del estudio se encuentra adscrito al Proyecto FONIS SA19I0025 titulado: “Triglicéridos de cadena media y sus efectos antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral”, que fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Proyecto nro. 026-2020, Archivo de acta nro. 032) (Anexo 1).

Adicionalmente, el proyecto de investigación adscrito al Proyecto FONIS de este trabajo cuenta con varios estudios paralelos que comparten algunos objetivos y datos comunes, por lo que constituyen una serie de estudios complementarios, todos productos comprometidos con la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID).

Criterios de inclusión: Personas mayores sanas, o con enfermedades de base controladas por el médico tratante, portadoras de PR, con signos clínicos de ESP, severidades tipo I y II, y que aceptaron participar previa firma del consentimiento informado (Anexo 2).

Criterios de exclusión: Personas mayores con enfermedades de base no controladas, sujetos con alergia a alguno de los componentes de la CHX o al ACV, o que no contaron con el permiso del médico tratante. También se excluyeron aquellos que presentaron deterioro cognitivo diagnosticado, portadores de PR con ESP severidad tipo III y aquellos que no aceptaron participar del estudio.

Cálculo del tamaño muestral.

Se determinó mediante la calculadora de muestra de la Superintendencia de Salud de Chile, donde se estimó una tasa de error alfa de 0,05 y una potencia de 0,8, lo que arrojó un tamaño muestral de 22 individuos por grupo. Se estimó una pérdida de datos del 30%, con un total de 63 personas a seleccionar. Se buscó una efectividad clínica de 95% con ACV y una diferencia máxima de 40% para indicar equivalencia con el nuevo tratamiento.

Procedimiento de aleatorización.

Correspondió a una aleatorización simple que identificó secuencialmente los sujetos que son asignados al grupo experimental y al grupo control.

Definición de ciegos.

Fueron ciegos los integrantes del equipo de investigación que realizaron los exámenes intraorales, procesaron las muestras microbiológicas y quienes analizaron los datos.

Diseño del estudio.

Un equipo de odontólogos/as clínicos calibrados del equipo de investigación, le realizó una anamnesis y un examen clínico a un grupo de individuos seleccionados como grupo de muestra, quienes aceptaron su participación de manera informada y voluntaria (Anexo 3). Se determinó la presencia de candidiasis oral protésica basado en los signos clínicos y en el recuento de levaduras del género *Candida*. Se les informó el estado de su salud oral y en los casos que fue necesario se les orientó sobre cómo proceder para su atención y tratamiento. A los individuos seleccionados, se les aplicó la siguiente secuencia temporal: T0 y T1, los cuales corresponden a:

- Primera sesión: T0. A las personas participantes, posterior a la firma del consentimiento informado, se les evaluó clínicamente la mucosa palatina y se tomaron muestras de saliva para determinar el recuento de colonias del género *Candida*. A la mitad de los individuos (grupo control) se les entregó un enjuague oral en base a CHX al 0,12% y a la otra mitad (grupo experimental), un frasco con ACV al 100%. Todos los individuos aplicaron el siguiente esquema, según el tipo de colutorio asignado: 1) Grupo control: Buchadas con 15 mL de CHX 0,12%, durante 5 minutos aproximadamente, dos veces al día por una semana, posterior a la limpieza mecánica de dientes, mucosas y prótesis. 2) Grupo experimental: Buchadas con una cucharadita de té con ACV (5 gr.), de preferencia en ayunas, antes de la higiene mecánica, oral (dientes y mucosas) y protésica, hasta la fluidificación del aceite (técnica *oil pulling*), por 5 minutos aproximadamente, dos veces al día por una semana (Kumar y Shanbhag, 2017). En ambos casos, el sujeto debía eliminar el líquido resultante; de ningún modo éste debía ser digerido. Junto con esto, las buchadas, independiente del tipo de colutorio, debía realizarse sin las prótesis en la boca. Para el efecto de una mejor comprensión de las instrucciones, se les entregó una infografía basada en esquemas y dibujos y de acuerdo con el tipo de colutorio.

- Segunda sesión: T1. Alrededor del séptimo día, las personas enroladas volvieron a la clínica para una nueva evaluación clínica y toma de muestra de saliva. En aquellos individuos en que no desaparecieron los signos de ESP, estos se derivaron al Departamento de Salud, área dental de la I. Municipalidad de Recoleta, para que continúen un tratamiento con antimicóticos convencionales.

A todos los sujetos participantes, se les instruyó en técnicas de autocuidado para el sujeto portador de PR, a partir de un protocolo validado en un Proyecto FONIS anteriormente desarrollado por el equipo de investigadores. Junto con eso, se les entregó un kit para higiene oral (cepillo de dientes, pasta dental y colutorio de mantención).

Definición de indicadores de resultados (Outcomes).

Principal.

Disminución de los signos clínicos de ESP según severidad: La severidad de ESP se determinó clínicamente, clasificando a los voluntarios según severidad, en lesiones inflamatorias Tipo: *I*, simple y localizada, y *II*, simple generalizada; antes y después de ser tratados con el enjuagatorio convencional o el experimental (Koeck, 2007). Con los datos registrados en la ficha del sujeto, se clasificó clínicamente la reducción o no de la severidad de ESP.

Secundario.

Disminución de los recuentos de levaduras del género *Candida*. Se realizó en los voluntarios un recuento de levaduras del género *Candida* en la saliva, antes y después de ser tratados con el enjuagatorio convencional o el experimental, para determinar la disminución o no del recuento en cada individuo.

Reacciones adversas: Se consideró la aparición de signos o síntomas como irritación de la mucosa bucal, sensación de ardor, alteración del sabor, náuseas y/u olores desagradables u otros.

Notificación de efectos adversos.

Se instruyó a los y las participantes en el estudio, que comuniquen a la enfermera del equipo del ensayo clínico, al más breve plazo, cualquier evento sucedido.

Coordinación de trabajo de campo.

Se incorporó una coordinadora de trabajo de campo, que desempeñó funciones de abastecimiento de los insumos, según aleatorización, al equipo de examinadores, manteniendo contacto con los odontólogos/as clínicos encargados del seguimiento de los individuos voluntarios, y asegurando la asistencia de voluntarios/as a los controles vía contacto telefónico.

Examen clínico.

Se utilizaron guantes, mascarilla, espejo, sonda dental y luz artificial, entre otros. La información obtenida fue consignada en una ficha clínica (Anexo 4). Las lesiones compatibles con ESP y candidiasis según severidad, fueron registradas siguiendo los criterios clínicos desarrollados, establecidos y validados en las áreas docentes asistenciales involucradas en este estudio. Se analizaron caso a caso aquellos sujetos que requerían tratamiento urgente, excluyéndose del estudio, como asimismo a quienes portaban ESP tipo III. Los casos que requerían recambio de aparatos para la mejora de la salud fueron invitados a ser atendidos en nuestra Facultad en el curso de Clínica del Adulto Mayor una vez terminado el estudio. Se midió la concordancia inter e intra-examinadores del diagnóstico de ESP al inicio del estudio y se aceptó un índice *Kappa* de al menos 0,7 al inicio de los exámenes. Los procedimientos descritos se realizaron dentro del margen de los protocolos establecidos por la autoridad sanitaria en el contexto de pandemia por COVID-19 aplicados a los exámenes clínicos de la investigación.

Toma de muestra.

En el día de la visita, el sujeto debía estar en ayunas mínimo 2 horas, no fumar, ni realizar procedimientos de higiene oral previo a la toma de muestra. Se corroboró que éste no hubiese estado bajo tratamiento antibiótico, antimicótico o esteroideal. Se solicitó depositar 2 mL de saliva no estimulada en un frasco plástico estéril, el cual fue sellado, desinfectado externamente con alcohol etílico al 70% y rotulado. Las muestras fueron trasladadas refrigeradas a 4°C al Laboratorio de Bioquímica y Biología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, siendo procesadas en menos de cuatro horas.

Procesamiento de las muestras y recuento de levaduras.

Para obtener la cantidad de Unidades Formadoras de Colonias (UFC), se realizó el método de recuento viable en medio selectivo sólido. La muestra de saliva se homogeneizó y diluyó en razón 1:10 en NaCl al 0,9%. Las placas se incubaron a 30°C por 48 horas en condiciones de aerobiosis. Para el recuento viable, se contabilizaron las colonias desarrolladas en las placas compatibles con levaduras del género *Candida* en UFC/mL. Se observaron al microscopio óptico (Carl Zeiss, Axiostar plus) para confirmar que las colonias poseían una morfología compatible con levaduras y descartar la presencia de bacterias.

Análisis Estadístico.

En la descripción de los datos con variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. En la descripción de datos con variables cuantitativas se utilizarán promedio y desviación estándar o mediana y rangos, según correspondía de acuerdo con la distribución de los resultados. Para el análisis comparativo del cambio en los recuentos de colonias de levaduras (antes y después) de cada grupo de tratamiento, se utilizó la prueba T de *Student* pareado o la prueba de rango con signo de Wilcoxon para datos pareados, según correspondía de acuerdo con la distribución de los resultados. Para el análisis de la disminución en el recuento de colonias de levaduras (outcome secundario) se usó el valor de la diferencia obtenida del recuento de colonias y se usó como prueba estadística *Test* T no pareado o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondía. Para evaluar riesgos asociados al tratamiento se utilizó el *Riesgo Relativo*. Se analizaron los datos

utilizando el software STATA versión 14.0 (Facultad de Odontología de la Universidad de Chile). Se aceptaron diferencias estadísticamente significativas con un error alfa igual o menor a 0,05% y un intervalo de confianza del 95%.

7 RESULTADOS.

Este estudio en un comienzo incluyó 621 individuos rehabilitados protésicamente mediante PR total o parcial, de los cuáles sólo fue posible contactar telefónicamente a 376 sujetos. De ellos 189 personas se comprometieron a participar del estudio. Dada una serie de restricciones de movilidad y riesgos asociados a la COVID-19 cursada durante el desarrollo de la fase experimental de esta investigación, entre septiembre de 2021 y enero de 2022, el número preliminar de interesados se redujo a 79 al momento de la evaluación clínica inicial en T0. De este número de sujetos 36 (45,6%) no presentaban ESP y 43 (54,4%) presentaban ESP.

Entre aquellos que presentaban ESP se reclutaron 33 individuos que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 4 no asistieron al control alrededor del séptimo día (T1).

Por lo tanto, para efectos del análisis, se contemplaron a los sujetos seleccionados que pudieron participar del examen de ingreso (T0) y del examen alrededor del séptimo día (T1), siendo en total 29 sujetos: 13 en el grupo control, tratados con CHX 0,12%, y 16 en el grupo experimental, tratados con ACV.

La Figura 1 presenta el flujo de sujetos del estudio desde la selección y reclutamiento de quienes cumplieron los criterios definidos por el protocolo clínico.

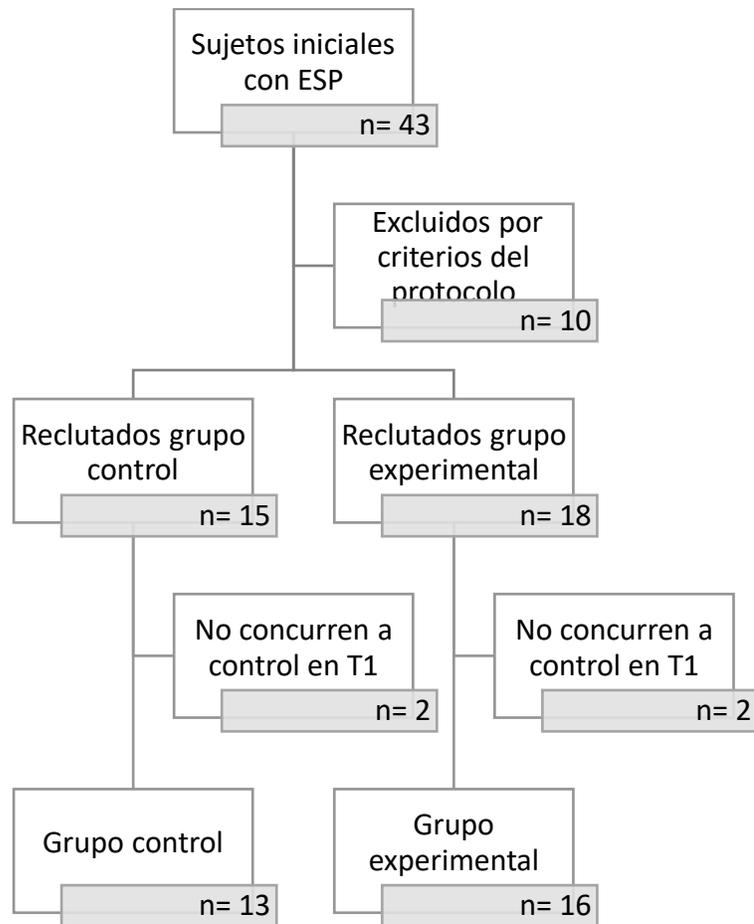


Figura 1 - Diagrama de flujo de selección de sujetos del estudio (creación propia).

Prevalencia y severidad de ESP

En la sesión del examen de ingreso (T0) se seleccionó de forma aleatoria a los sujetos con ESP que integraron el grupo control y el grupo experimental. De los 13 sujetos que conformaron el grupo control, 4 individuos presentaban ESP Tipo I (30,8%) y 9 cursaban ESP Tipo II (69,2). Por otra parte, de los 16 sujetos que fueron incluidos en el grupo experimental, 9 sujetos presentaban ESP Tipo I (56,3%) y 7 tenían ESP Tipo II (43,8%).

En la Figura 2 se muestra la distribución de severidad de ESP en la muestra, tanto en el grupo control como en el grupo experimental.

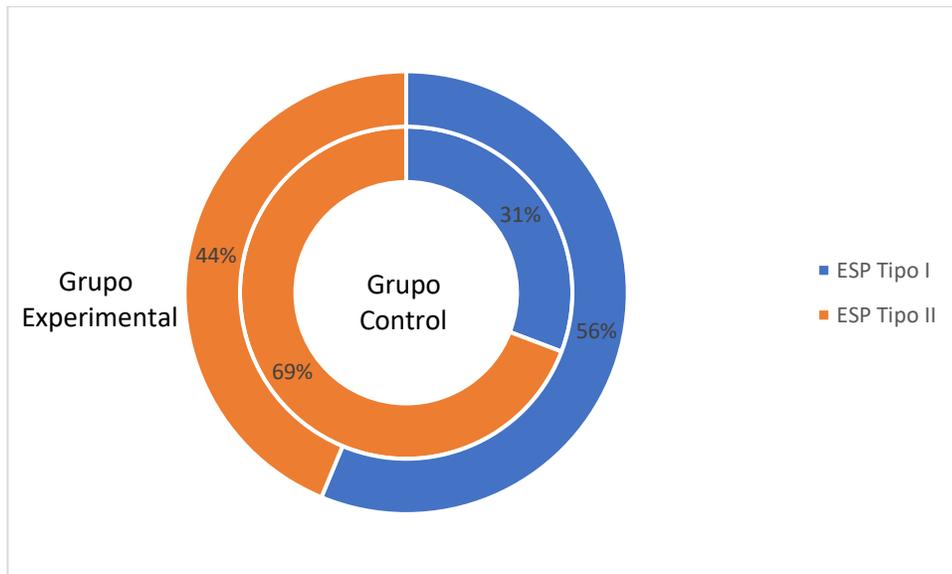


Figura 2 - Prevalencia de ESP en sesión inicial (T0) según grado de severidad, en el grupo a tratar con CHX (grupo control) y el grupo a tratar con ACV (grupo experimental).

Severidad de ESP e incidencia acumulada

Al constatar la evolución de la manifestación clínica de la ESP en ambos grupos alrededor del séptimo día se observó una disminución de la severidad, tanto en el grupo control como en el grupo experimental, tal como se puede apreciar en la Figura 3. El grupo control pasó a presentar 1 caso con mucosa oral sana (7,7%) así como a disminuir en 1 caso los sujetos con ESP Tipo II (8, 61,5%), mientras que la cantidad de sujetos portadores de ESP Tipo I continuó siendo 4 individuos (30,8%). Se logra establecer una relación significativa hacia la disminución de los signos clínicos en el grupo control tratado con CHX 0,12% ($p=0,043$).

Mientras tanto, el grupo experimental presentó disminución en la cantidad de sujetos que presentaban ambos tipos de severidad (Figura 3). Los individuos que presentaban ESP Tipo I disminuyeron a 8 (50%), así como la cantidad de sujetos con ESP Tipo II que pasaron a ser 5 (31,3%) y la cantidad de sujetos recuperados que fue de 3 individuos (18,8%) con Mucosa Oral Sana (MOS), estableciéndose una correlación significativa entre el uso de ACV y la

disminución del grado de severidad de la ESP en torno al séptimo día de uso del agente experimental ($p=0,022$).

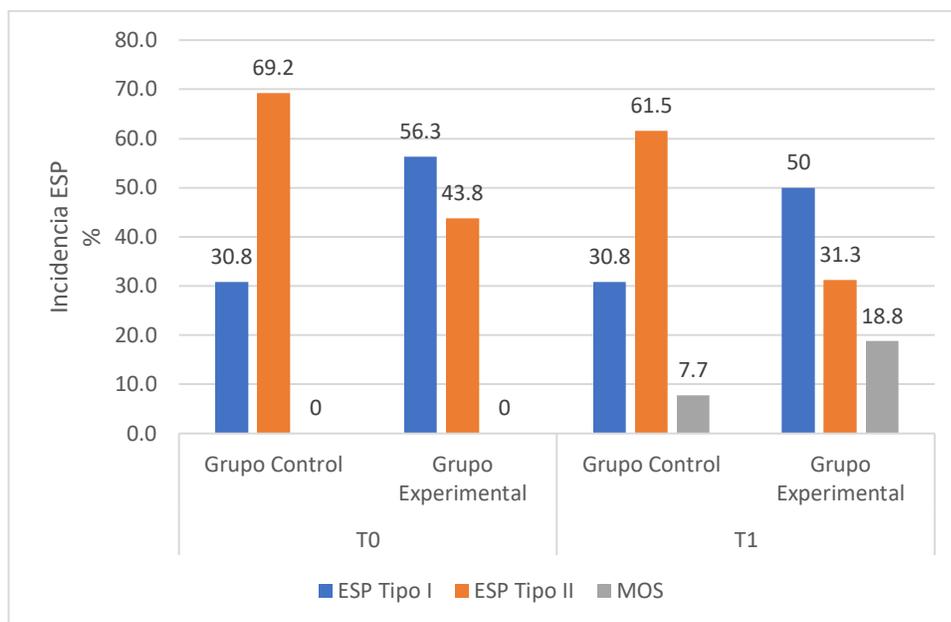


Figura 3 - Evolución de la incidencia de ESP según grado de severidad entre la sesión inicial (T0) y al séptimo día (T1), en el grupo control y el grupo experimental, expresado en porcentaje respecto al grupo.

Tal como se puede apreciar en la Tabla 1, el riesgo relativo al término de la evaluación (T1) fue de 0,88 respecto al uso de ACV con relación a los sujetos tratados con CHX, lo que implica que el grupo experimental tuvo un riesgo 1,1 veces menor que el grupo control de continuar con ESP alrededor del séptimo día.

Tabla 1 - Incidencia acumulada de ESP y riesgo relativo entre el grupo experimental y el grupo control en T1.

	G. Control n= 13	G. Experimental n= 16	RR (IC 95%)	p
ESP, n (%)	12 (92,3)	13 (81,3)	0,88 (0,80-0,93)	0,65

Recuento microbiológico

En cuanto a la cuantificación de levaduras del género *Candida* en el total de la muestra, al examen inicial (T0) se observó diferencias en las medianas de recuento entre los grupos control y experimental, siendo mayor en el grupo control (631 UFC/mL) que en el grupo experimental (209 UFC/mL), sin diferencia estadística ($p= 0,66$).

Mientras que al examen al séptimo día (T1), la caída del recuento de la mediana es importante en ambos grupos, siendo ligeramente más bajo el recuento en el grupo control (25 UFC/mL) que en el grupo experimental (38 UFC/mL), variación entre T0 y T1 de ambos grupos presentan diferencia estadística ($p<0,05$) (Figura 4).

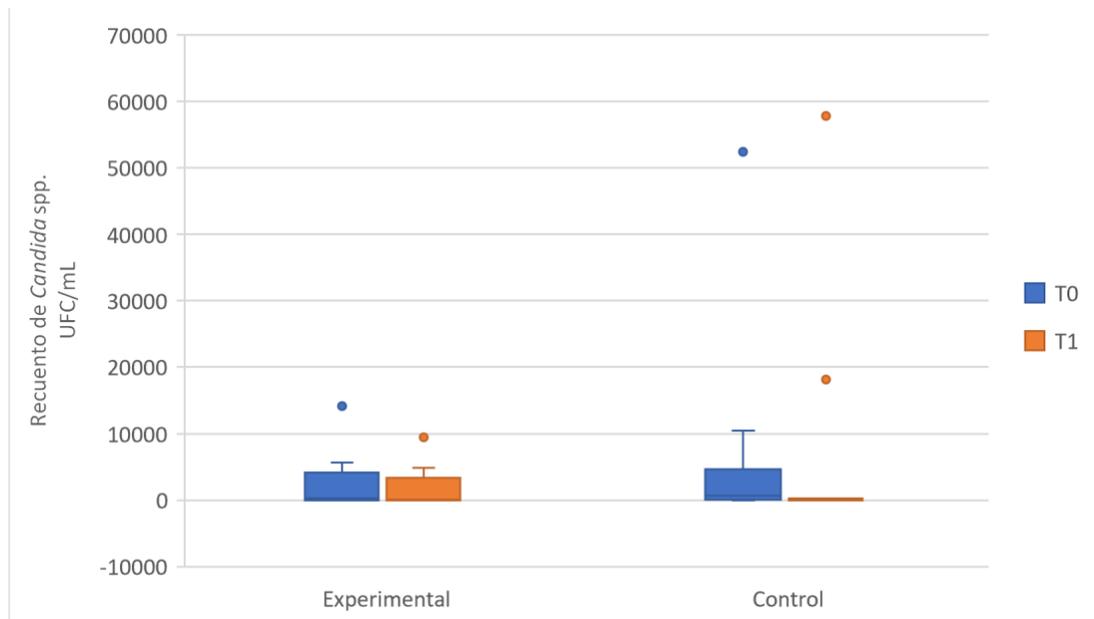


Figura 4 - Representación en diagrama de cajas de la variación en el recuento de UFC/mL de *Candida* spp. en el grupo experimental y el grupo control durante el ensayo clínico.

Respecto a la cuantificación de las medianas de recuento entre los grados de severidad expresados en los sujetos con ESP en el examen inicial (T0), no se observó una correlación de magnitud particular, dado que los sujetos con ESP Tipo I presentaron un recuento similar en el grupo control (220 UFC/mL) que

en el grupo experimental (213 UFC/mL), mientras que los sujetos con ESP Tipo II del grupo control presentaron un recuento mayor (2347 UFC/mL) que los sujetos del grupo experimental (205 UFC/mL).

Por otra parte, el recuento de levaduras del género *Candida* al examen en torno al séptimo día (T1) presentó una importante disminución en todos los grupos de severidad, aunque con un importante grado de dispersión. Los sujetos con mucosa oral sana de ambos grupos presentaron recuento con rango entre 0 y 3993 UFC/mL. Sujetos tratados con CHX alrededor del séptimo día presentaron recuentos de medianas menores, tanto quienes evidenciaron ESP Tipo I (0 UFC/mL), como quienes manifestaron ESP Tipo II (50 UFC/mL) al control. De igual forma los sujetos tratados con ACV mostraron recuentos de medianas inferiores a los iniciales, tanto los sujetos que al control presentaron ESP Tipo I (124 UFC/mL) como quienes mostraron ESP Tipo II (0 UFC/mL) (Ver Tabla 2).

Contrastando los valores de recuentos de *Candida* spp. en UFC entre los grupos de individuos tratados con CHX y ACV, entre la primera sesión (T0) y la sesión de control alrededor del séptimo día (T1) no se encontraron diferencias significativas en la disminución del recuento entre ambos agentes ($p=0,2$).

Tabla 2 - Recuento de medianas de levaduras del género *Candida* (y rango), observados en los individuos del estudio en T0 y T1, expresados en UFC/mL.

	Día 1		Día 7	
	Grupo Control	Grupo Experimental	Grupo Control	Grupo Experimental
	Me (Rango)	Me (Rango)	Me (Rango)	Me (Rango)
MOS	-	-	60 (60)	0 (0-3993)
ESP Tipo I	220 (13-4050)	213 (0-4305)	0 (0-18150)	124 (0-10150)
ESP Tipo II	2347 (0-52400)	205 (0-14155)	50 (0-57800)	0 (0-4807)
Grupo	631 (0-52400)	209 (0-14155)	25 (0-57800)	38 (0-10150)
p				0,2

Recuento y severidad

Al ponderar la variación en el recuento de levaduras del género *Candida*, tanto entre sesiones como entre los agentes estudiados, se observó que entre el control de entrada (T0) y el control final (T1) los sujetos tratados con CHX mostraron una disminución más significativa entre las medianas de recuento, pasando de 631 UFC/mL a 25 UFC/mL ($p=0,0000014$), mientras que los sujetos tratados con ACV vieron una caída en la mediana de recuento de 209 UFC/mL a 38 UFC/mL, sin una diferencia estadística significativa ($p=0,31$).

Sin embargo, en cuanto a la expresión clínica de la enfermedad, si bien se evidencia una disminución marcada del recuento de levaduras en sujetos tratados con CHX, en ambos agentes se aprecia una disminución del recuento alrededor del séptimo día, pero los sujetos tratados con ACV presentaron un mayor grado de mejoría en la expresión clínica de la ESP, tanto en el volumen de sujetos recuperados con mucosa oral sana, como en la cantidad de sujetos que redujeron la severidad de su enfermedad pasando de ESP Tipo II a Tipo I (Ver Figura 5).

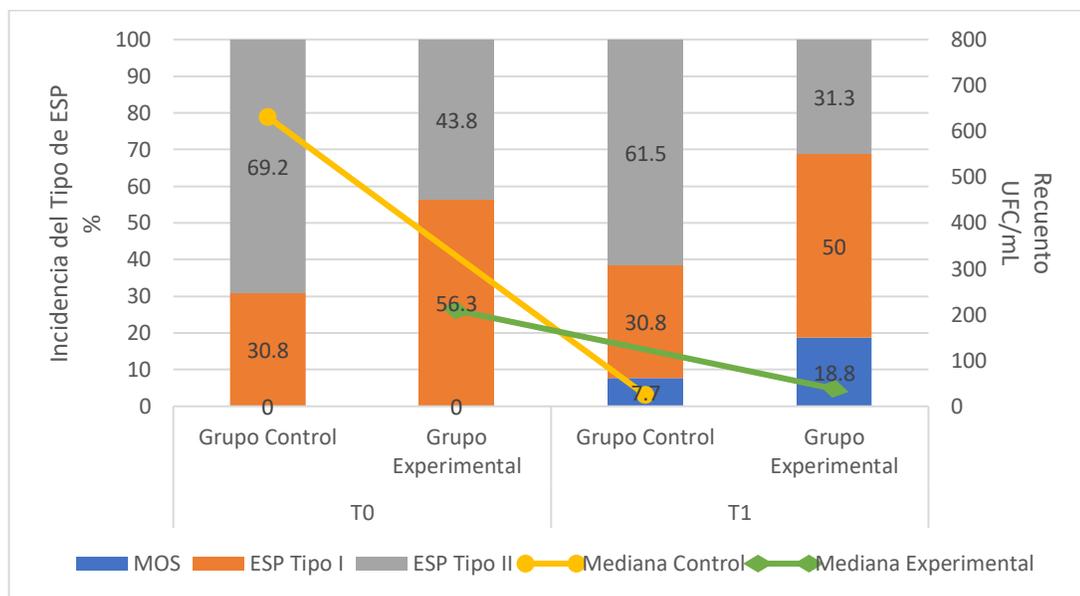


Figura 5 - Evolución de la expresión clínica oral de la ESP y de las medianas de recuento de levaduras del género *Candida* entre la sesión inicial (T0) y la sesión de control en siete días (T1) entre los grupos del estudio.

8 DISCUSIÓN.

En el presente trabajo de investigación se develó una elevada frecuencia de ESP (54,4%) en sujetos portadores de PR, en consonancia a la alta prevalencia descrita a nivel mundial, la cual llega hasta el 75% dependiendo de la población en estudio (Emami y cols., 2012), y alineada con resultados similares encontrados previamente en Chile en torno al 45% (Lozano y cols., 2018).

En este estudio fueron incluidos sólo personas mayores portadoras de PR que presentaron signos clínicos de ESP con severidad Tipo I y II, y que fueran sanos o con enfermedades sistémicas controladas, provenientes de la comuna de Recoleta, beneficiarios de los programas “Más sonrisas para Chile”, “GES odontológico integral de los 60 años” y “Resolutividad de Prótesis” en los establecimientos de Atención Primaria de Salud de la comuna durante los años 2019 y 2020.

La comuna de Recoleta cuenta con determinantes sociales particulares que deben ser considerados al extrapolar la muestra a comparaciones nacionales, o de poblaciones similares. Es la tercera comuna más pobre de la Región Metropolitana considerando el nivel de ingreso, con un 13,9% de pobres por nivel de ingresos, mientras que más de un cuarto de su población está bajo la línea de la pobreza multidimensional (27,6%), de acuerdo con la Encuesta Casen 2015, y con una estimación del 90% de su población afiliada al seguro de salud público FONASA, más de 10 puntos por encima del promedio país (78%) (Municipalidad de Recoleta, 2018), lo que revela que buena parte de la muestra podría venir de entornos de vulnerabilidad social, es decir, niveles bajos de educación, acceso limitado a recursos de higiene oral, dificultades de acceso a evaluación de salud oral y del estado protésico en el tiempo, entre otros, por lo que podría ser más susceptible a presentar ESP y otras enfermedades orales.

Respecto a la distribución, según el tipo de ESP, en el grupo control tratado con CHX se presentó un porcentaje de ESP tipo I de 31%, mientras que de tipo II un 69%. Por otra parte, en el grupo experimental los sujetos con ESP tipo I fueron el 56% y con tipo II, un 44% de los sujetos. Estas prevalencias no se correlacionan con estudios previos que describen una mayor frecuencia de ESP tipo I (22,2%) que de tipo II (15,6%), en una relación 4:3 (Figueiral y cols., 2007; Abaci y cols., 2010). Esta discrepancia se puede atribuir al reducido tamaño de la muestra del grupo, así como a la selección exclusiva de sujetos con ESP tipo I y II, variables que pudieron afectar la distribución normal de la muestra.

El estado inicial de adhesión de *Candida* a las superficies del hospedero está dado por una combinación de mecanismos específicos, como el efecto receptor- ligando, y mecanismos inespecíficos como la atracción hidrófoba de moléculas de superficie de las levaduras hacia los sitios de adherencia. La capacidad de adhesión de *Candida* a células epiteliales, endoteliales y fagocíticas, está mediada por adhesinas, receptores presentes en la superficie del hongo, que permite su unión a ligandos de superficies de células humanas y a otras levaduras, así como también la coagregación con otros microorganismos formando el *biofilm* oral. La colonización de la prótesis requiere unión a la película salival que recubre la prótesis en la cavidad oral, y que se forma por adsorción de proteínas salivales y glicoproteínas. Además, la adhesión de las especies de *Candida* a la superficie protésica ocurre por interacción de fuerzas electrostáticas e hidrófobas mediante fuerzas de Van der Waals (Williams y cols., 2011).

Las especies de *Candida* son capaces de generar enzimas hidrolíticas que degradan la queratina, colágeno, albúmina y proteínas salivales. Las enzimas secretadas relacionadas con la patogenicidad de estas levaduras incluyen, por ejemplo, aspartil-proteinasas, siendo las más importantes en el desarrollo de la infección por *Candida* spp. Estas enzimas muestran actividad proteolítica solamente en condiciones ácidas inferior a pH 4. El medio ambiente por debajo de una PR es ácido, proporcionando las condiciones adecuadas para la

producción y la actividad de las aspartil-proteinasas secretadas por esta levadura (Williams y cols., 2011).

Una elevada actividad proteolítica es característica de las especies de *Candida* spp. más virulentas, encabezadas por *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. Los posibles efectos nocivos de las proteinasas con respecto a la patogénesis de la ESP podría ser una degradación de la queratina del epitelio, así como un rompimiento de IgA1, IgA2 del exudado seroso o de IgA secretora, que es la principal inmunoglobulina de las membranas mucosas (Budtz-jørgensen, 2000).

Dadas las características de virulencia que exhibe *Candida* spp. como género micótico singular, recientemente la Organización Mundial de la Salud ha incluido a cinco especies de *Candida* spp. entre la Lista de Patógenos Fúngicos Prioritarios (WHO FPPL, por sus siglas en inglés), dos de ellas en el Grupo Prioritario de Prioridad Crítica por su alto riesgo de letalidad comparada, *C. auris* y *C. albicans*, esta última la especie más prevalente y de mayor virulencia presente en las ESP asociada a candidiasis, mientras que *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* fueron incluidas en el Grupo de Prioridad Alta. Este listado pretende poner en el centro de atención a estos patógenos al considerar intervenciones en salud pública, vigilancia epidemiológica e Investigación, desarrollo e innovación en las líneas de trabajo del área (World Health Organization, 2022), lo que sitúa a este estudio en la vanguardia de la investigación en el área para contribuir en el tratamiento de uno de los géneros fúngicos de mayor riesgo actualmente.

La evidencia ha mostrado que la distribución de *C. albicans* tiene una presencia global. Aunque es parte de la microbiota humana comensal, y en condiciones de salud no representa un riesgo, en pacientes críticos o inmunocomprometidos puede multiplicarse en los epitelios (piel, mucosa oral, vaginal, intestinal o faríngea) e invadir otros tejidos. En la boca su proliferación puede producir candidiasis oral e incluso, en el peor de los casos, producir candidiasis invasora del corazón, ojos, huesos, sistema nervioso central o la

sangre (candidemia), llegando a ser mortal. Adicionalmente, en estudios recientes se ha reportado una tendencia hacia mayores índices de resistencia al tratamiento con azoles.

Si bien una pobre higiene oral y protésica han sido asociadas a una mayor prevalencia de ESP e infección por levaduras del género *Candida*, el equipo de investigación instruyó en técnicas de autocuidado para portadores de prótesis a todos los sujetos del estudio desde la primera sesión (T0), a fin de que no incidiera los resultados. Debe tenerse en consideración que los sujetos concurren con diversos niveles de hábitos de higiene, ya sea oral o protésica, así como diversos grados de motricidad fina, y que la eficacia y regularidad de la aplicación de este protocolo dependían del seguimiento de las indicaciones en privado.

La estrategia terapéutica convencional actual incluye el uso de antifúngicos tópicos y sistémicos, aplicación de antisépticos y la remoción a través de control de la placa presente en la prótesis y la mucosa oral. Generalmente el *gold standard* de acción clínica incluye el control mecánico de la placa ayudado por el uso de antimicóticos por 7 días, entre los que se encuentran como alternativas la Nistatina en suspensión oral de 100.000 unidades/mL 4 veces al día, Fluconazol en cápsulas orales de 50 mg 1 vez al día, y Miconazol en gel de 24 mg/mL aplicado en la superficie interna de la prótesis 4 veces al día (Puryer, 2016). Sin embargo, estos fármacos presentan frecuentes efectos secundarios como náuseas, vómitos, cefaleas, prurito y daño hepático, además de potenciales reacciones alérgicas (Matsubara y cols., 2016), lo que puede ocasionar la interrupción prematura del tratamiento farmacológico por parte del paciente, resistencia farmacológica en el hospedero y la consecuente persistencia del cuadro clínico.

El uso de CHX como tratamiento antimicótico frente a candidiasis oral se encuentra ampliamente documentado y respaldado, con un efecto comprobado, aunque de menor intensidad al uso de antifúngicos convencionales, pero de efectividad clínica comparable (Carvalho y cols.,

2012). Su mecanismo de acción es similar a la forma que actúa frente a otros microorganismos como bacterias, es decir, actúa uniéndose fuertemente a la membrana celular, lo que a bajas concentraciones produce un aumento de la permeabilidad con filtración de los componentes intracelulares incluido el potasio, mientras que en concentraciones más altas produce la precipitación del citoplasma y muerte celular. Adicionalmente, se encuentra el efecto tópico antimicótico, dado que permite inhibir la adhesión de *Candida spp.*, tanto a mucosas como a superficies inertes, como las PR. Por otra parte, el uso de CHX al 0,12% de concentración vía enjuague oral es considerado el procedimiento *gold standard* como tratamiento preoperatorio para infecciones microbianas bucales (Balagopal y Arjunker, 2013). Estas características, sumado a que la forma de administración del compuesto es semejante a la aplicación del agente experimental, enjuagues orales, condujeron a la elección de la CHX al 0,12% como control de este estudio.

En relación con la primera parte de los objetivos específicos, donde se buscó determinar la severidad de los signos clínicos de ESP asociada a candidiasis oral, en personas mayores portadoras de PR antes y después de ser tratados durante 7 días con ACV al 100% o con CHX al 0,12%, se observó una disminución estadística y clínicamente significativa en ambos grupos respecto a la severidad de la enfermedad al término de 1 semana de tratamiento, aunque la magnitud de esta disminución fue más marcada en el grupo experimental.

Respecto al grupo tratado con enjuagues con CHX al 0,12% se observó un 7,7% (1 caso) de pacientes con mucosa oral sana a los 7 días de tratamiento, el cual pasó de ESP Tipo I a MOS. Mientras que el porcentaje de pacientes con ESP Tipo I se mantuvo en 30,8% (4 sujetos) dado que, mientras 1 caso evolucionó de este grupo favorablemente a mucosa oral sana, 1 caso pasó de ESP Tipo II a I en el mismo periodo, lo cual también se considera una mejoría. En total 2 pacientes (14,1%) mostraron mejoría clínica evidenciable en el grupo control. Los pacientes que presentaron ESP Tipo II al comienzo del estudio en este grupo pasaron de 9 a 8 individuos al término de los 7 días, un volumen

considerable respecto al total del grupo (9/13), lo cual sugiere una desventaja comparativa en términos de severidad de la afección respecto al grupo experimental con el que se comparó.

El uso de ACV como tratamiento antimicrobiano se encuentra documentado y ampliamente estudiado, no así la aplicación particular como antifúngico contra candidiasis oral, donde la evidencia es más acotada. La evidencia muestra que el principal mecanismo de acción pasa por la capacidad de los ácidos grasos de cadena media de provocar disrupción de su membrana celular, produciéndose lisis de ella. A una concentración micromolar, se ha descrito que los ácidos grasos tienen un efecto directo sobre la actividad enzimática que ocurre en la membrana celular. Además, se determinó que se produciría una autooxidación celular con la producción de peróxidos y radicales. Adicionalmente, se ha determinado que el ACV provoca una reducción significativa de la severidad de la gingivitis, lo cual se puede atribuir a la disminución de la acumulación de placa, así como al efecto antiinflamatorio y emoliente de este aceite (Peedikayil y cols., 2015; Salian y Shetty, 2018; Wallace, 2018). Todo lo cual sitúa al ACV como candidato para evaluar su potencial efecto antimicrobiano frente a *Candida* spp. en el manejo clínico de la ESP.

En cuanto al efecto clínico del uso de buchadas de ACV en el grupo experimental se observó que, al término del periodo de estudio, un 18,8% (3 casos) de los individuos del grupo presentaron recuperación clínica, todos los cuales pasaron de ESP Tipo I a mucosa oral sana. Por otra parte, el porcentaje de sujetos que presentaban ESP Tipo I pasó de 56,3% (9 casos) al comienzo de estudio a 50% (8 casos) luego de 7 días de tratamiento, puesto que, si bien 3 casos se recuperaron y progresaron al estado de MOS, 2 pacientes pasaron de ESP Tipo II al grupo de ESP Tipo I al término de los 7 días del estudio. Por otra parte, los pacientes que ingresaron a este grupo con ESP Tipo II pasaron de 43,8% (7 casos) al comienzo del periodo analizado a 31,3% (5 casos), cuya diferencia transitó a ESP Tipo I al concluir el estudio, como se mencionó previamente. Esto implica que, en total, 5 individuos (31,3%) del grupo

experimental manifestaron una mejoría en la manifestación clínica de la ESP al término del estudio, una cantidad superior estadística y clínicamente significativa con relación al grupo control (14,1%). Lo anterior, sumado a que el cálculo de riesgo relativo arrojará 0,88 de riesgo de presentar ESP al término del estudio entre quienes fueron tratados con ACV respecto a quienes fueron tratados con CHX, constata una confirmación parcial, para este grupo, de la tesis presentada en cuanto a una capacidad superior del ACV para tratar la ESP relacionada a candidiasis oral en comparación el tratamiento con CHX al 0,12%, en un periodo de 7 días.

Por lo demás, siendo más precisos, y siempre en relación con el grupo en estudio, también el uso de ACV mostró un mayor potencial de mejoría clínica entre los individuos que presentaban ESP con severidad Tipo I respecto a los tratados con CHX al 0,12% (1 individuo en el caso del grupo control frente a 3 individuos en el caso del grupo experimental). La capacidad para mejorar la manifestación clínica de la ESP Tipo II, si bien está presente tanto en el grupo control como en el grupo experimental, no es estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos, aunque clínicamente sí lo es, para este estudio, entre los individuos tratados con ACV.

Todo lo anterior sentencia una superioridad en la efectividad del ACV, de acuerdo con este estudio, como tratamiento contra la ESP asociada a candidiasis oral respecto al uso de CHX al 0,12%, para el manejo clínico de la enfermedad.

En lo relacionado al segundo objetivo específico del estudio, esto es, determinar cómo variaba el recuento de levaduras del género *Candida* antes y después de ser tratadas con ACV y CHX durante siete días, los resultados fueron reveladores. Tanto el grupo control como el grupo experimental presentaron medianas relativamente similares de recuento al comienzo del estudio (T0), sin embargo, los rangos variaron de forma importante. Los sujetos del grupo tratado con CHX presentaron una mediana de 631 UFC/mL con un rango de 0-52400 UFC/mL en la primera sesión del estudio (T1). Por

otra parte, los individuos del grupo que utilizó ACV como tratamiento exhibieron un rango de 0-14155 UFC/mL con una mediana de 209 UFC/mL. Si bien la mediana para los dos grupos no se distancia más que por 422 unidades, un valor que en este contexto podría considerarse dentro de los márgenes de error, por otro lado, la diferencia entre los rangos de los grupos es relevante, incluso dentro del mismo grupo; entre ambos grupos hay diferencias que van del orden de las 41245 unidades (algunos individuos con ESP clínica presentaron 0 UFC/mL mientras otros del mismo grupo 52400 UFC/mL), dejando por encima al grupo expuesto a la CHX, lo que le otorgaría cierta ventaja comparativa al grupo del ACV por presentarse con un rango menor de UFC/mL ante el agente experimental.

Sin embargo, a los 7 días los resultados fueron ligeramente más favorables al grupo tratado con CHX, aunque sin una diferencia estadística ni clínicamente significativa: ambos agentes reducen el recuento de levaduras del género *Candida* a los 7 días de uso. Por una parte, al cabo de 7 días el grupo control presentó una mediana de recuento de levaduras del género *Candida* de 25 UFC/mL con un rango de entre 0-57800 UFC/mL, por otra parte, el grupo experimental mostró una mediana de 38 UFC/mL, presentando un rango de entre 0-10150 UFC/mL, lo que da cuenta, considerando los valores iniciales, de una mayor caída en el grupo tratado con CHX en el recuento de levaduras del género *Candida*, aunque sin una diferencia estadística significativa en el resultado obtenido ($p=0,2$).

Si bien este tipo de estudios busca aislar la respuesta del sujeto a la terapia a probar, sería positivo considerar en el futuro analizar la asociación entre la respuesta y factores propios del sujeto, como el uso de otros medicamentos y potenciales interacciones en el efecto del agente en estudio, comorbilidades, condición metabólica que pueda interferir a favor o en contra del efecto farmacológico, e incluso la presencia de niveles elevados de estrés a propósito de su relación con la respuesta inflamatoria sistémica que se ha documentado.

El análisis de estos resultados debe contemplar algunas variables importantes que podrían considerarse limitaciones del estudio. Primero, que todo el tamaño muestral es reducido, tal como se ha señalado previamente, lo que hace difícil extrapolar los resultados estadísticos, pero principalmente puede inducir a cálculos imprecisos con datos de gran dispersión. Por lo demás, cabe recordar que el presente estudio se enfoca en analizar el perfil clínico de tratamiento de la patología, lo que requiere incluir al universo completo de sujetos en el análisis microbiológico, incluso si al comienzo del estudio presentan un recuento 0 de UFC/mL, es decir, ESP no asociada a candidiasis oral, lo que hace analizar pacientes portadores y no portadores de *Candida* spp. dentro de un mismo grupo, incidiendo en los resultados estadísticos. Sin embargo, entre los elementos que llamaron la atención, se da el caso de pacientes que en el T0 no presentaron recuento de *Candida* spp., mientras que en el T1 el mismo paciente, incluso siendo tratado con alguno de los colutorios utilizados en del estudio, presentaron un recuento relevante de UFC/mL, lo que complejiza aún más el análisis. A pesar de estas consideraciones, es evidente que la pendiente es negativa entre T0 y T1 en forma significativa para ambos agentes, lo que permite concluir que ambos son efectivos como tratamiento contra ESP asociada a candidiasis oral, incluso equiparables en su efecto fungicida de acuerdo con los análisis microbiológicos.

Aunque la actividad fungicida del ACV resulta ser ligeramente menos efectiva que la acción de la CHX, esto podría responder a una gran diversidad de factores. De igual manera que para la CHX, la aplicación tópica de ACV se podría ver parcialmente imposibilitada (en términos de penetración) por la formación de biopelículas complejas de LGC en la cavidad oral, además de la ventaja comparativa que presenta la sustentividad de la CHX al permanecer mayor tiempo en contacto con las superficies orales, mientras que el protocolo de uso del ACV contempló la higienización de la boca posterior a las buchadas con el agente en estudio. Sin embargo, se debe considerar también la posibilidad de reinfección de la mucosa debido a falta de higiene oral y contaminación del aparato protésico. Lo anterior se suma a los factores

sistémicos que podrían presentar los individuos en estudio, que facilitarían la adhesión microbiana (Gendreau y cols., 2011).

Respecto al análisis del tercer objetivo específico del estudio, ponderando los resultados clínicos con los microbiológicos entre el comienzo y el final del estudio, es posible observar que, si bien la caída en el recuento del grupo experimental (mediana de 209 a 38 UFC/mL) no resultó ser estadísticamente significativa ($p=0,31$) en comparación a la diferencia mostrada en el grupo control (mediana de 631 a 25 UFC/mL, $p<0,05$), sí es posible considerar la primera clínicamente significativa a la luz de los resultados mostrados por la expresión de la severidad en el grupo tratado con ACV entre T0 y T1 ($p=0,022$). No sólo hay un mayor aumento en el número de sujetos con mucosa oral sana al cabo de 7 días en el grupo experimental (3), respecto al grupo control (1), sino también un mayor número de pacientes que redujeron la severidad de su ESP de Tipo II a Tipo I en igual periodo (2 individuos en el grupo experimental versus 1 sujeto en el grupo control).

En cualquier caso, es evidente que para ambos grupos al término de 7 días hubo una disminución de los signos clínicos, y una disminución en el recuento de levaduras del género *Candida* respecto al inicio del estudio, lo que al menos los hace equiparables en su acción antimicrobiana contra la ESP asociada a candidiasis oral.

Una posible explicación al encontrar una disminución más acotada en el recuento de levaduras del género *Candida* en el grupo experimental respecto al grupo control, a pesar de presentar mejor rendimiento clínico, es que el ACV sea más proclive a afectar cepas de mayor virulencia, como *C. albicans* por ejemplo, al menos en los primeros 7 días, que el accionar de la CHX, la cual podría estar actuando con mayor sensibilidad por cepas menos virulentas, aunque siendo más efectivo como fungicida de estas especies, permitiendo una caída algo más marcada en el recuento final de levaduras. Esta posibilidad debe ser examinada en estudios específicos que permita un recuento segmentado de especies del género *Candida* luego de ser tratadas con ACV,

a fin de poder determinar contra cuáles especies y hasta qué punto es efectivo como fungicida, en un mismo periodo de tiempo, y respecto a otros fármacos de uso convencional ante ESP asociada a candidiasis oral.

Es sabido que dentro de la microbiota oral existen 2 grandes grupos de levaduras del género *Candida* presentes: *C. albicans* y *C. no albicans* (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. dubliniensis*), cuya presencia podría variar la presentación clínica de la candidiasis oral en los voluntarios del estudio. Por otro lado, un potencial efecto disminuido contra cepas menos virulentas podría estar relacionado con la existencia de cepas resistentes a ACV. Las *C. no albicans* han sido asociadas a la persistencia de infecciones con múltiples especies de levaduras. Algunos estudios han relacionado la presencia de *C. glabrata* y *C. krusei*, con un mayor riesgo de desarrollar resistencia contra antimicóticos convencionales (Williams y Lewis, 2011; Dar-Odeh y cols., 2011).

En cuanto a las propiedades de las especies del género *Candida*, algunas de las características morfológicas y metabólicas de las levaduras de este tipo son consideradas sus principales factores de patogenicidad, tales como la adhesión a las superficies del hospedero, secreción de enzimas hidrolíticas y la formación de hifas o pseudohifas (Williams y cols., 2011).

La discrepancia dada entre una mayor capacidad de reducir la severidad de la expresión clínica de la ESP asociada a candidiasis oral con ACV virgen y un recuento de levaduras del género *Candida* similar entre el uso de ACV y la CHX puede estar dada por la limitación del reducido tamaño muestral. Sin embargo, otra posible explicación radica en el potencial efecto sinérgico del ACV para producir, además de un efecto fungicida, una actividad antiinflamatoria local en los tejidos afectados, de acuerdo a lo documentado. Se ha descrito que la presencia de ácidos grasos de cadena media, como el ácido láurico y el ácido cáprico, algunos de los principales componentes del ACV, presentan actividad supresora para la expresión de genes de las citoquinas proinflamatorias IL-8 y TNF- α (Huang y cols., 2014), lo que le

confiere, además de una capacidad antimicrobiana, un efecto antiinflamatorio local. Esto podría explicar la marcada caída en la severidad de la expresión clínica de ESP a los 7 días, a pesar de presentar una efectividad fungicida relativamente similar a la CHX en el recuento de levaduras de *Candida* durante el mismo periodo de tiempo.

Entre los aspectos que podrían considerarse ventajosos con relación al uso de ACV para el manejo de la ESP asociada a candidiasis oral, sin duda el más relevante es su accesibilidad. Mientras el CHX es una bisguanida sintética de distribución farmacéutica, el ACV se comercializa en supermercados, almacenes e incluso ferias libres sin mayor restricción, en parte por su mayor inocuidad orgánica, lo que permite acceder al compuesto con mayor facilidad, aunque no es necesariamente más asequible (en Chile, el ACV en presentaciones comerciales estándar puede costar lo mismo o hasta 3 veces el valor de un frasco de CHX 0,12% de 500 mL; aunque el ACV tiene múltiples usos, entre ellos el gastronómico, y el frasco de CHX sólo sirve en su aplicación como antiséptico oral). Otra ventaja que presenta el ACV respecto al uso de la CHX es que no cuenta con la contraindicación de uso luego de 2 semanas de aplicación continua, lo que permitiría un uso a mediano plazo e incluso de forma preventiva, aunque debe estudiarse si existen efectos secundarios locales a largo plazo en las mucosas orales al exponerse de forma continua al ACV.

Una desventaja al considerar el ACV como tratamiento para la candidiasis oral podría ser la secuencia del protocolo. Mientras que la CHX es un líquido de baja tensión superficial que se usa como enjuague, la técnica de *oil pulling* con ACV requiere comprender que la consistencia del sustrato no permite un enjuague instantáneo, sino es la fluidificación natural en la boca junto con la saliva la que genera una espuma que debe mantenerse y moverse en el espacio bucal por un tiempo determinado (5 minutos para efectos de este estudio). Limitaciones en la comprensión del usuario podrían variar la efectividad de la aplicación del ACV.

Algunas de las principales limitaciones de este estudio radican en el tamaño muestral, restricción presentada fundamentalmente por las condiciones impuestas por la pandemia por COVID-19 durante la fase experimental del trabajo de campo, por lo que se sugiere replantear en circunstancias más favorables en el futuro la posibilidad de realizar un estudio similar. Otro aspecto relevante es que la muestra es relativamente homogénea en cuanto a distribución geográfica, por cuanto todos pertenecen a la misma comuna, y en cuanto a distribución socioeconómica, ya que todos fueron pacientes de APS, lo que nos limita de poder extrapolar los resultados a la totalidad de la población. Por cierto, como suele ser en este tipo de estudios, siempre se puede mejorar la posibilidad de aislar aún más la aplicación de los agentes en estudio de factores modificadores del paciente, como interacciones medicamentosas, presencia de hiposialia, estado inflamatorio basal, estrés, entre otros.

Es importante destacar que este estudio se enmarca contextualmente en la pandemia por COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, la peor crisis sanitaria a nivel mundial en los últimos cien años. Debido a este contexto, la autoridad sanitaria enfocó la mayoría de sus estrategias sanitarias a la preparación, diseño y ejecución de planes de acción para proteger a la población frente al virus del COVID-19. Es así como en abril de 2020 se publican las orientaciones para la atención odontológica en fase IV COVID-19, documento desarrollado por la Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Salud Bucal (Ministerio de Salud, 2020). En este documento se determinaron las conductas a seguir de acuerdo al motivo de consulta odontológica, espontánea o programada, dada la estrecha distancia de trabajo de los profesionales odontólogos y odontólogas con pacientes, debiendo priorizar las atenciones odontológicas ambulatorias incluidas en el GES de Urgencias Odontológicas, aplazando todo procedimiento rutinario, entre los cuales se incluye la intervención enfocada en el control de pacientes dados de alta por rehabilitación protésica, el universo de sujetos de estudio de esta investigación. En el mismo documento se establecieron recomendaciones

para la atención electiva de manera remota o vía telefónica, a través de un protocolo de contactabilidad, el cual fue utilizado en este estudio con las y los pacientes susceptibles a ser incorporados en el estudio.

En cuanto a las proyecciones de esta investigación, el presente estudio propone evidencia suficiente para considerar al ACV como un agente clínicamente eficiente en el manejo de la ESP asociada a candidiasis oral, puesto que exhibe un rendimiento farmacológico superior a la CHX en el manejo de las características clínicas de la enfermedad al cabo de 7 días. Aunque es recomendable incluir un universo muestral mayor en futuros estudios similares, la aplicación clínica es segura e incluso recomendable. El ACV cuenta con menor riesgo de reacciones adversas o alérgicas en relación con la CHX, según lo documentado, además, dado su origen natural es esperable una mejor biotolerancia por parte de los pacientes. Por lo demás, no representa un riesgo al ser ingerido o al superar la dosis señalada para la técnica de *oil pulling*, lo que lo hace menos sensible a errores de aplicación, mientras que en el caso de la CHX si la dosis es muy baja puede ser insuficiente en su efecto antimicrobiano; al ser demasiado alta dificulta el enjuague, y no está indicada su ingesta. Adicionalmente, es posible señalar que el ACV presenta iguales o mejores resultados clínicos en menor tiempo de tratamiento que la CHX, lo que lo convierte en un agente más rápido y eficiente, reduciendo los tiempos de tratamiento comparado; se sugiere evaluar el efecto a dos semanas de uso para obtener conclusiones de un ciclo terapéutico completo de 14 días, comparable al periodo de tratamiento convencional de esta patología. Futuros estudios con un tamaño muestral representativo de diversos estratos sociales, orígenes geográficos y etnias podrían contribuir a validar los presentes resultados y extrapolarlos como confirmación de hallazgos a través de ensayos clínicos fase III y IV.

En cuanto a la hipótesis inicial, es posible confirmar que las personas mayores portadoras de PR, que participaron de este estudio, que presentaban ESP asociada a candidiasis oral y que fueron tratadas con ACV al 100% durante 7 días, presentaron una mayor remisión de los signos clínicos de EP respecto a

los tratados con CHX al 0,12%. Mientras que es posible confirmar parcialmente una disminución de levaduras del género *Candida* en los pacientes expuestos a buchadas de ACV respecto a lo que ocurrió en los sujetos tratados con CHX al 0,12%, dado que la disminución en el recuento de levaduras no fue estadísticamente significativa en el grupo experimental, pero sí constituye una disminución clínicamente significativa.

Si bien este tipo de estudios busca aislar la respuesta del sujeto a la terapia a probar, sería positivo considerar en el futuro analizar la asociación entre la respuesta y factores propios del sujeto, como el uso de otros medicamentos y potenciales interacciones en el efecto del agente en estudio, comorbilidades, condición metabólica que pueda interferir a favor o en contra del efecto farmacológico, e incluso la presencia de niveles elevados de estrés a propósito de su relación con la respuesta inflamatoria sistémica que se ha documentado.

9 CONCLUSIONES.

- Existe una alta frecuencia de estomatitis oral protésica en pacientes portadores de prótesis removible, con una distribución atípica de la severidad en el estudio respecto a la media nacional.
- El uso de buchadas con aceite de coco virgen resultó ser más efectivo que el enjuague con clorhexidina en el manejo clínico de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral luego de 7 días de uso.
- Tanto el uso de aceite de coco virgen como de clorhexidina demostraron efectividad en el control de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral luego de 7 días.
- Los pacientes tratados con aceite de coco virgen mostraron una disminución ligeramente menor a los pacientes tratados con clorhexidina en el recuento de levaduras del género *Candida* al término del estudio, por lo que ambos agentes exhiben una efectividad antifúngica similar.
- El uso de aceite de coco virgen es más rápido y clínicamente eficiente que el uso de clorhexidina para el manejo de la estomatitis protésica asociada a candidiasis oral.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abaci, O., Haliki-Uztan, A., Ozturk, B., Toksavul, S., Ulusoy, M. & Boyacioglu, H. (2010). Determining *Candida* spp. Incidence in Denture Wearers.

Mycopathologia, 169(5), 365-372. <https://doi.org/10.1007/s11046-010-9275-8>

Abbas, A. A., Assikong, E. B., Akeh, M., Upla, P. & Tuluma, T. K. (2017). Antimicrobial Activity of Coconut Oil and its Derivative (Lauric Acid) on Some Selected Clinical Isolates. *International Journal of Medical Science and Clinical Inventions*, 4(8), 3173-3177. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v4i8.12>

Ahmed, S., Mostafa, M. & El-Malt, M. (2020). Effect of Coconut Oil Pulling on Streptococcus Mutans Count in Saliva in Comparison with Chlorhexidine Mouthwash. *Al-Azhar Dental Journal for Girls*, 7(1), 7-11.

<https://doi.org/10.21608/adig.2019.7485.1074>

Anagnostou, K. (2017). Coconut Allergy Revisited. *Children*, 4(10), 85.

<https://doi.org/10.3390/children4100085>

Budtz-jørgensen, E. (2000). Ecology of *Candida*-associated Denture Stomatitis. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 12(3), 170-185.

<https://doi.org/10.1080/089106000750051846>

Cartes-Velásquez, R. (2020). Salud bucal en Chile, situación actual y desafíos futuros. *Odontología Sanmarquina*, 23(2), 189-196.

<https://doi.org/10.15381/os.v23i2.17764>

Carvalho, S., Costa, A. M., Coelho, A. C., Martins, E. & Sampaio, A. (2012). Susceptibilities of *Candida albicans* Mouth Isolates to Antifungal Agents, Essential Oils and Mouth Rinses. *Mycopathologia*, 174(1), 69-76.

<https://doi.org/10.1007/s11046-012-9520-4>

Cueto, A., Martínez, R., Niklander, S., Deichler, J., Barraza, A. & Esguep, A. (2012). Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaíso, Chile. *Gerodontology*, 30(3), 201-206.

<https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00663.x>

Dar-Odeh, N., Al-Beyari, M. & Abu-Hammad, O. (2011). The role of antifungal drugs in the management of denture-associated stomatitis. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents*, 2(1).

<http://imed.pub/ojs/index.php/IAJAA/article/view/360>

Emami, E., Taraf, H., de Grandmont, P., Gauthier, G., de Koninck, L., Lamarche, C. & de Souza, R. F. (2012). The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review. *International Journal of Prosthodontics*, 25(2), 113-119.

[https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(13\)60029-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(13)60029-3)

Espinoza, I., Rojas, R., Aranda, W. & Gamonal, J. (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(10), 571-575. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2003.00031.x>

Fang, J., Huang, B. & Ding, Z. (2021). Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 125(2), 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.12.025>

FDI. (2022, marzo). *Consensus on Environmentally Sustainable Oral Healthcare: A Joint Stakeholder Statement* [Comunicado de prensa]. <https://www.fdiworlddental.org/sustainability-consensus-statement>

Figueiral, M., Azul, A., Pinto, E., Fonseca, P., Branco, F. & Scully, C. (2007). Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors - a large cohort. *J Oral Rehabil*, 34(6), 448-455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01709.x>.

Garcia-Cuesta, C., Sarrion-Perez, M. & Bagan, J. (2014). Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e576-e582. <https://doi.org/10.4317/jced.51798>

Gendreau, L. & Loewy, Z. G. (2011). Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *Journal of Prosthodontics*, 20(4), 251-260.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-849x.2011.00698.x>

Hoshi, N., Mori, H., Taguchi, H., Taniguchi, M., Aoki, H., Sawada, T., Kawabata, M., Kuwabara, A., Oono, A., Tanaka, K., Hori, N., Toyoda, M. & Kimoto, K. (2011). Management of oral candidiasis in denture wearers. *Journal of Prosthodontic Research*, 55(1), 48-52.

<https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2010.03.004>

Huang, C. B., Alimova, Y., Myers, T. M. & Ebersole, J. L. (2011). Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. *Archives of Oral Biology*, 56(7), 650-654.

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.01.011>

Huang, W. C., Tsai, T. H., Chuang, L. T., Li, Y. Y., Zouboulis, C. C. & Tsai, P. J. (2014). Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against *Propionibacterium acnes*: A comparative study with lauric acid. *Journal of Dermatological Science*, 73(3), 232-240.

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.10.010>

Koeck, B. (2007). *Prótesis Completas* (4.^a ed.). Elsevier.

Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., Gutiérrez-Castrellón, P., Angeles-Llerenas, A., Hernández-Garduño, A. & Viramontes, J. L. (2004). Ensayos

clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*, 46(6), 559-584. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342004000600012>

Lee, Y. H. (2022). Supportive Home Remedies for Orofacial Pain during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Their Value and Limitations. *International Journal of Dentistry*, 2022, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/2005935>

León, S. & Giacaman, R. A. (2016). Realidad y desafíos de la salud bucal de las personas mayores en Chile y el rol de una nueva disciplina: Odontogeriatría. *Revista médica de Chile*, 144(4), 496-502. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872016000400011>

Lozano, C., Vergara, C. & Lee, X. M. M. (2018). Prevalence of oral lesions and chronic non-communicable diseases in a sample of Chilean institutionalized versus non-institutionalized elderly. *Journal of Oral Research*, 7(3), 108-113. <https://doi.org/10.17126/joralres.2018.025>

Matsubara, V. H., Bandara, H. M. H. N., Mayer, M. P. A. & Samaranayake, L. P. (2016). Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 62(9), 1143-1153. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw038>

Mayser, P. (2015). Medium chain fatty acid ethyl esters - activation of antimicrobial effects by *Malassezia* enzymes. *Mycoses*, 58(4), 215-219.

<https://doi.org/10.1111/myc.12300>

Ministerio de Salud de Chile. (2008). *Diagnóstico de Situación de Salud Bucal* (N.º 10878). MINSAL.

<https://www.minsal.cl/portal/url/item/7dc33df0bb34ec58e04001011e011c36.pdf>

Ministerio de Salud de Chile. (2010). *Guía Clínica Salud Oral Integral para Adultos de 60 años*. MINSAL.

Ministerio de Salud de Chile. (2018). *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017* (Segunda entrega de resultados). MINSAL.

Ministerio de Salud de Chile. (2020). Orientaciones para la atención odontológica en fase IV COVID-19. Subsecretaría de Salud Pública.
<https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/ORIENTACIONES-ATENCION-ODONTOLOGICAS-COVID-19-.pdf>

Municipalidad de Recoleta. (2018). *Una Mirada Comunal en Salud*.

<https://www.recoleta.cl/wp-content/uploads/2018/05/Contexto-Comunal-en-Salud-2018.pdf>

Naseem, M., Faheem, M., Nauman, H., Sohail, M., Shah, A. H. & Khalil, H. S. (2017). Oil pulling and importance of traditional medicine in oral health maintenance. *International Journal of Health Sciences*, 11(4), 65-70.

Nur, A., Zurainie, A., Anil, A., Intan, A. & Wan, N. (2017). Virgin Coconut Oil and Its Antimicrobial Properties against Pathogenic Microorganisms: A Review. *Advances in Health Science Research*, 8, 192-199.

Peedikayi, F., Remy, V., John, S., Chandru, T., Sreenivasan, P. & Bijapur, G. (2016). Comparison of antibacterial efficacy of coconut oil and chlorhexidine on *Streptococcus mutans*: An in vivo study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 6(5), 447.

<https://doi.org/10.4103/2231-0762.192934>

Peedikayil, F., Sreenivasan, P. & Narayanan, A. (2015). Effect of coconut oil in plaque related gingivitis - A preliminary report. *Nigerian Medical Journal*, 56(2), 143. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.153406>

Puryer, J. (2016). Denture stomatitis – a clinical update. *Dental Update*, 43(6), 529-535. <https://doi.org/10.12968/denu.2016.43.6.529>

Rastogi, V. (2014). Green Dentistry, A Metamorphosis Towards an Eco-Friendly Dentistry: A Short Communication. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/8084.4556>

Salian, V. & Shetty, P. (2018). Coconut Oil and Virgin Coconut Oil: An Insight into its Oral and Overall Health Benefits. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/31409.11051>

Shanbhag, V. K. L. (2017). Oil pulling for maintaining oral hygiene – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 106-109. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.004>

Shimizu, C., Kuriyama, T., Williams, D. W., Karasawa, T., Inoue, K., Nakagawa, K. & Yamamoto, E. (2008). Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(4), 445-451. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.11.030>

Shino, B., Peedikayil, F. C., Jaiprakash, S. R., Ahmed Bijapur, G., Kottayi, S. & Jose, D. (2016). Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine, Coconut Oil, Probiotics, and Ketoconazole on *Candida albicans* Isolated in Children with Early Childhood Caries: An In Vitro Study. *Scientifica*, 2016, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/7061587>

U. S. Food and Drug Administration. (2017). La FDA advierte acerca de reacciones alérgicas poco comunes pero graves del antiséptico tópico con gluconato de clorhexidina. *FDA.gov*. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte->

[acerca-de-reacciones-alergicas-poco-comunes-pero-graves-del-antiseptico-topico-con](#)

Wallace, T. C. (2018). Health Effects of Coconut Oil—A Narrative Review of Current Evidence. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(2), 97-107. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1497562>

Williams, D. & Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology*, 3(1), 5771. <https://doi.org/10.3402/jom.v3i0.5771>

Wong, C. F., Yan, S. W., Wong, W. M. & Ho, R. S. (2018). Exogenous lipid pneumonia associated with oil pulling: Report of two cases. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 88(3). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2018.922>

Woolley, J., Gibbons, T., Patel, K. & Sacco, R. (2020). The effect of oil pulling with coconut oil to improve dental hygiene and oral health: A systematic review. *Heliyon*, 6(8), e04789. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04789>

World Health Organization. (2022). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*.

Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

11 ANEXOS Y APÉNDICES.

Anexo 1



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

(Documento en versión 2 corregida 28.05.2018)

Con fecha 12 de junio de 2020, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Presidente
 Dra. Lucia Cifuentes O., Médico Genetista, Vicepresidente Subrogante
 Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad.
 Dra. Grisel Orellana, Médico Neuropsiquiatra
 Prof. Julieta González B., Bióloga Celular
 Dra. Maria Angela Delucchi Bicocchi, Médico Pediatra Nefrólogo.
 Dr. Miguel O’Ryan, Médico Infectólogo
 Dra. Maria Luz Bascuñán Psicóloga PhD, Prof. Asociado
 Sra. Karima Yarmuch G., Abogada
 Srta. Javiera Cobo R., Nutricionista, Secretaria Ejecutiva

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA Y SUS EFECTOS ANTIMICROBIANOS FRENTE A CANDIDA ALBICANS ORAL**. Cuyo investigador responsable es la Dra. Ximena Lee, quien desempeña funciones en el Departamento De Educación En Ciencias De La Salud, Facultad De Medicina, Universidad De Chile.

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Proyecto Concursable FONIS
- Curriculum vitae del Investigador
- Consentimiento Informado
- Carta Compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado este

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl

12 JUN2020





**UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS**

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

- a) Carácter de la población a estudiar (cautivo/no cautiva; investigación terapéutica/no terapéutica): Pacientes adultos mayores con estomatitis protésica por Candida albicans en que se evaluarán dos alternativas terapéuticas.
- b) Utilidad del proyecto: Puede ser un proyecto de interés terapéutico.
- c) Riesgos y beneficios: Bien balanceados.
- d) Protección de los participantes (asegurada por el consentimiento informado): Si.
- e) Notificación oportuna de reacciones adversas: N/A
- f) Compromiso del investigador responsable en la notificación de los resultados del estudio al finalizar el proyecto: Si.

Requiere seguimiento o visita en terreno: Si X No tiempo estimado:
N.º de vistas: 1

Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó los correspondientes documentos de Consentimiento Informado en su versión modificada recibida el 08 de junio de 2020, que se adjunta firmado, fechado y timbrado por este CEISH.

Sin perjuicio de lo anterior, según lo establecido en el artículo 10 bis del D.S N° 114 de 2011, del Ministerio de Salud que aprueba el reglamento de la ley N° 20.120; es preciso recordar que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que deberá ser evacuada dentro del plazo de 20 días hábiles contados desde la evaluación conforme del CEISH, siendo de responsabilidad del investigador enviar a este Comité una copia de la misma dentro del plazo señalado.

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl

12 JUN 2020





UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Se extiende este documento por el periodo de **03 años** a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

Lugar de realización del estudio:

- Departamento de Salud de la Ilustre Municipalidad de Recoleta.



Srta. Javiera Cobo Riveros
Secretaria Ejecutiva CEISH

Santiago, 12 de junio de 2020

Proyecto: N° 026-2020
Archivo acta: N° 032





UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



Documento en versión 2, corregido el 5 de junio de 2020

Título del proyecto: Triglicéridos de Cadena Media y sus Efectos Antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral.

Nombre de la investigadora principal: Dra. Ximena Lee Muñoz

RUT: 10.404.150-7

Institución Patrocinante: Universidad de Chile, Facultad de Odontología, a través del Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS), Programa de ANID, Gobierno de Chile.

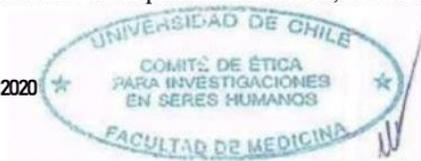
Teléfonos: Dra. Ximena Lee: 22978954 / Enfermera del equipo Dra. Vilma Mejía: 229786234. Horarios: 08:00 a 17:00 hrs., de lunes a viernes.

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación titulado “Triglicéridos de Cadena Media y sus Efectos Antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral”. Mediante esta acta de consentimiento le entregaremos toda la información necesaria para que su participación en este estudio sea libre, informada y voluntaria.

Objetivos: Las personas adultas mayores que usan prótesis removibles pueden presentar una infección en el paladar producida por un hongo llamado *Candida*. En algunos casos esta infección produce ardor o molestias. Para eliminar este hongo, se pueden utilizar enjuagues bucales o remedios. En Chile, se utiliza con frecuencia un enjuague bucal llamado clorhexidina y que puede ser eficiente en eliminar la *Candida*. Pero si utiliza este enjuague por mucho tiempo, puede producir ciertos efectos sobre su boca, como por ejemplo, manchas en los dientes. Por tal motivo, en el último tiempo se han estudiado alternativas naturales que ayudan a mejorar, pero sin los efectos negativos descritos. Uno de ellos es el aceite de coco virgen.

Procedimientos: Si desea participar en este estudio, un o una dentista les hará preguntas sobre datos personales, problemas de salud, medicamentos que toma y le examinará su boca para ver si tiene problemas de infección en el paladar. Por sorteo, le corresponderá

12 JUN 2020



4



**UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS**

utilizar el enjuague bucal clorhexidina o aceite de coco para tratar el hongo. El tratamiento con cualquiera de los dos productos será por dos semanas en total. Cada vez que le toque asistir a control, es decir, los días 1, 8 y 15 desde el inicio de tratamiento, recibirá el producto que le corresponda. Junto con aquello, deberá entregar una muestra de saliva para medir cuántos hongos tiene en su boca cada vez. Esta entrega se refiere a echar saliva en un frasquito, además de que él o la dentista, le pasará un cotonito por el paladar en donde tiene la infección. Ninguno de los procedimientos genera molestia alguna. La forma de utilizar los productos es el siguiente:

- Si le toca clorhexidina, primero lávese muy bien los dientes, las encías, la lengua y las prótesis. Enjuáguese con una tapita del producto durante 5 minutos y luego bote todo el líquido. Use este enjuague dos veces al día, en la mañana y en la noche.
- Si le toca aceite de coco, primero lávese muy bien los dientes, las encías, la lengua y las prótesis. Enjuáguese con una cucharadita de aceite de coco durante 5 minutos y luego bote todo el líquido. Use este enjuague dos veces al día, en la mañana y en la noche.

Riesgos: Ambos tipos de enjuagues no presentan riesgos para la salud de las personas, pues han sido utilizados para tratamiento por muchos años, pero es muy importante que no se los trague. Si por alguna razón le dan náuseas, no utilice los productos e informe de aquello cuando le toque control.

Costos: Ninguno de los procedimientos mencionados tendrá un costo para usted (examen clínico, entrevista, tomas de muestra y uso de enjuagues). Cabe señalar que no se financiará ningún tipo de tratamiento que no tenga relación con la enfermedad en estudio, el cual debería ser financiado por usted o por su sistema previsional.

Alternativas: Si decide no participar en esta investigación recibirá el estudio y el tratamiento que se aplica habitualmente en su Centro de Salud Familiar (CESFAM). Del mismo modo, si al día 15 se detecta que no le ha desaparecido el enrojecimiento bajo su prótesis, se continuará el tratamiento que su dentista tratante le indique, el cual pertenece al Centro de Salud Familiar (CESFAM) del Departamento de Salud de la Ilustre Municipalidad de Recoleta. Hay que tener claro que dicho tratamiento también puede tener efectos adversos similares a los que se han planteado anteriormente.

Compensación: Como una forma de compensar los gastos que se generen por su asistencia a los controles, se le entregará una tarjeta BIP con una carga de \$5000.- para financiar su transporte en locomoción colectiva.

12 JUN2020



5



**UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS**

Garantía de Seguro: Si de alguna manera usted siente que el tratamiento le haya generado algún tipo de daño, corresponderá una garantía de compensación que será tramitada por la Institución Patrocinante (Facultad de Odontología de la Universidad de Chile).

Confidencialidad: Sus datos personales durante este estudio serán absolutamente confidenciales. En vez de usar su nombre se utilizará un número. Estos datos serán conocidos exclusivamente por el equipo de investigación. Ante cualquier publicación de los resultados de esta investigación, también se mantendrán sus datos de forma anónima.

Usos potenciales de los resultados de la investigación: Los resultados de esta investigación serán comunicados al Ministerio de Salud, para que sean incorporados como tratamiento para personas que tengan su misma enfermedad.

Información adicional: Por el hecho de participar en el estudio, tendrá derecho a que se le informe sobre los resultados de los exámenes que se le realicen y puede hacer preguntas relacionadas con las dudas que le surjan acerca de la investigación antes, durante y después del tratamiento. Del mismo modo, puede previamente consultar con su médico de confianza respecto de su participación en el estudio

Voluntariedad: Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y por este motivo, se puede retirar en cualquier momento. Para ello debe comunicarlo a la investigadora principal o a su profesional tratante. Su retiro no significa de ninguna manera que se cambie el tratamiento habitual que se utiliza para sanar su enfermedad.

Complicaciones: En el improbable caso de que presente complicaciones producto del uso de los enjuagues (clorhexidina o aceite de coco), usted recibirá el tratamiento completo para dicha complicación, financiado en su totalidad por su CESFAM y/o por su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.

Derechos de la o el participante: Usted recibirá una copia íntegra de este documento firmado. Si requiere de cualquier otra información sobre su participación o de los resultados de la investigación, usted puede comunicarse con la investigadora responsable, Dra. Ximena Lee, al teléfono 22978954; o con la Decana de la Facultad de Odontología, Dra. Irene Morales, al teléfono: 229781702. Los resultados de la investigación de la cual usted participa, redactada en un lenguaje comprensible, será enviada a la I. Municipalidad de Recoleta, para que sea distribuida a quienes así lo soliciten.

12 JUN 2020



6



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Otros derechos de la o el participante: Si siente que ha desarrollado algún tipo de problema durante el tratamiento, el equipo de salud informará inmediatamente al Presidente del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, Dr. Manuel Oyarzún, al teléfono: 229789536, dirección de correo electrónico (e-mail): comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto “Triglicéridos de Cadena Media y sus Efectos Antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral”.

Nombre del participante	Firma	Fecha
RUT:		
Nombre de Director de Institución o Delegado	Firma	Fecha
Art. 11 Ley 20120		
RUT:		
Nombre de la investigadora	Firma	Fecha
RUT:		

12 JUN 2020



Anexo 2



Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica - CONICYT

Fecha Elaboración: 09/01/2020

Fecha de edición:

Esta Acta de Consentimiento tiene como fin entregar a usted toda la información necesaria y explicitar los compromisos suyos, como paciente y el de las y los investigadores, para que su participación en este estudio sea libre, informada y voluntaria.

INSTITUCIÓN PATROCINANTE: Universidad de Chile, Facultad de Odontología, a través del Fondo Nacional de Investigación y desarrollo en Salud (FONIS), Programa de CONICYT, Gobierno de Chile.

TÍTULO DEL ESTUDIO: Triglicéridos de Cadena Media y sus Efectos Antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Las personas adultas mayores que usan prótesis removibles presentan, con una alta frecuencia, una infección en el paladar producida por un microorganismo llamado *Candida*. En algunos casos esta infección produce ardor, irritación o molestias. Para aliviar el problema de la infección existen medicamentos que eliminan a este microorganismo, como enjuagues bucales o antifúngicos. En Chile, se utiliza con frecuencia un enjuague bucal llamado Clorhexidina (CHX) al 0,12% y que puede ser eficiente en eliminar a *Candida*. Pero si utiliza este enjuague por tiempo prolongado, puede producir ciertos efectos sobre los tejidos dentales y restauraciones (tapaduras), como por ejemplo, tinciones dentales. Además, algunas *Candida* ya no son eliminadas por este enjuague, porque han creado resistencia a él.

Por tal motivo, en el último tiempo se han estudiado alternativas naturales con efecto antimicrobiano similar y sin efectos secundarios sobre los tejidos descritos. Uno de ellos es el Aceite de Coco Virgen (ACV) al 100%, que posee propiedades antimicrobianas aportadas por ciertos compuestos que se encuentran dentro de él



en alta concentración. Esto le confiere actividad antimicrobiana frente a bacterias, hongos y ciertos virus. En el caso específico de *Candida albicans*, se ha reportado que a una concentración de 100% de ACV, todas las especies de *Candida* son sensibles. Además, este producto no produce los efectos antes descritos y es por esta razón es que hemos pensado en probar si utilizar ACV como enjuague bucal podría eliminar la infección del paladar debajo de la prótesis como lo hace el enjuague CHX 0,12%.

Por estos motivos, es que invitaremos a participar en este estudio, a personas adultas mayores que usen prótesis removible y que tengan infección en el paladar por *Candida*, para evaluar si al usar el ACV al 100% desaparecen las señales de infección en el paladar y si disminuyen las *Candida* en la boca en forma similar a cuando usan CHX 0,12%.

MODALIDAD DE PARTICIPACIÓN DE LAS y LOS VOLUNTARIOS. A las personas que participen en este estudio, un profesional Dentista les hará preguntas sobre datos personales, problemas de salud, medicamentos que toman y les examinará la boca para ver si tienen problemas de infección en el paladar; procedimiento que durará alrededor de 30 minutos. Las personas que tengan infección en el paladar, serán invitadas a participar en el estudio.

Las personas que acepten participar en el estudio serán asignadas, al azar, a uno de los siguientes grupos: Grupo 1: personas que recibirán el tratamiento ACV 100%; Grupo 2: personas que recibirán el tratamiento con CHX 0,12%.

Al inicio del estudio, las personas deberán entregar una muestra de saliva y se les pasará un algodón húmedo por el paladar, para medir cuántas *Candida* tienen en su boca.

Durante el estudio, se comparará si el ACV 100%, es mejor, igual o peor que la CHX 0,12% que normalmente se usa para el tratamiento de la infección del paladar por *Candida*.



A cada persona y según el grupo asignado, se les entregará un enjuague oral en base a CHX al 0,12% o un frasco con ACV al 100%. Todas las personas aplicarán el siguiente esquema: enjuagarse con 15 ml con CHX al 0,12% (una tapita del producto), durante 5 minutos, dos veces al día por una semana, posterior a la limpieza de dientes, mucosas (encías) y prótesis; o una cucharadita de té de ACV (5 gr.), de preferencia en ayunas, antes de la higiene oral (dientes y mucosas) y protésica, por 5 minutos cada vez. En ambos casos, la persona debe eliminar el líquido resultante; de ningún modo éste deberá ser digerido. Junto con esto, los enjuagues, independiente del tipo de colutorio, deberá realizarse sin las prótesis en boca. Al día 8, volverán a la clínica para un examen clínico y una nueva toma de muestra de saliva y se le pasará un algodón húmedo por el paladar (torulado). Se entregará el mismo esquema nuevamente y se repetirá el tratamiento por otra semana (de ser necesario, se entregarán más colutorios: ACV 100% o CHX 0,12%). Al día 15, volverán a la clínica para otra evaluación y la última toma de muestra de saliva y torulado de la mucosa palatina. En aquellas personas en que no hayan desaparecido los signos de candidiasis protésica, se continuará el tratamiento con un antimicótico convencional que su dentista tratante le indique, el cual pertenece al Centro de Salud Familiar (CESFAM) del Departamento de Salud de la Ilustre Municipalidad de Recoleta. A todos los participantes, se les instruirá en técnicas de autocuidado para el paciente portador de prótesis removible, a partir de un protocolo validado en un proyecto anteriormente desarrollado por este mismo equipo de investigadores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Adultas y adultos mayores sanos o con enfermedades de base controladas por el médico tratante, de edad igual o superior a 60 años, que porten prótesis removibles, con signos clínicos de candidiasis oral y que acepten participar, previa firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. Adultos y adultas mayores con alergia a alguno de los componentes de la clorhexidina (CHX) o al aceite de coco virgen (ACV), o que no cuenten con el permiso del médico tratante. También se excluyen aquellos que presentan deterioro cognitivo diagnosticado y que no acepten participar del estudio.



CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES. Los datos de los participantes recolectados durante el estudio clínico, serán desvinculados de variables que puedan identificar a las personas que participan, de manera de cautelar su confidencialidad. Estos datos serán conocidos exclusivamente por un Investigador Clínico; para los fines del análisis de resultados, los nombres de los participantes serán reemplazados por códigos.

A continuación usted declara que:

1. Al firmar este documento, voluntariamente doy mi consentimiento para participar de una investigación cuyo profesional responsable es la Dra. Ximena Lee, y que es realizado conjuntamente por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, el Departamento de Salud de la Ilustre Municipalidad de Recoleta y el Fondo Nacional para la Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS).
2. Estoy en conocimiento que esta investigación tiene como objetivo saber si el aceite de coco virgen al 100%, puede eliminar la infección del paladar producida por *Candida* de un modo similar al que lo hace el enjuague bucal llamado Clorhexidina 0,12%.
3. Comprendo que se me realizarán preguntas sobre mis datos personales, mi estado de salud y los medicamentos que consumo, además de un examen clínico bucal y toma de muestra de saliva y me pasarán un algodón húmedo en el paladar, por parte de un o una Cirujano Dentista al que autorizo expresamente para realizar dicho procedimiento. Entiendo que el procedimiento durará alrededor de 30 minutos.
4. Estoy en conocimiento de que por el hecho de participar en esta investigación, tendré que usar un producto en forma de enjuague, entre el paladar y la prótesis dental, 2 veces al día durante 7 días, tiempo posterior al cual se me volverá a realizar un examen clínico y una toma de muestra de saliva y del paladar. Entiendo que tendré que usar el mismo producto por una segunda semana, tiempo posterior al cual se me volverá a realizar el examen clínico y la toma de muestra de saliva y del paladar.



5. Sé que ninguno de los procedimientos mencionados (examen clínico, entrevista, tomas de muestra y uso de enjuagues) tendrá costo para mi persona.
6. Declaro que mi participación en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando lo desee.
7. Sé que la información obtenida de mi persona será manejada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación sin fines de lucro. Entiendo que mi nombre y mis datos personales no serán jamás identificados públicamente.
8. Por mi condición de voluntario o voluntaria, entiendo que no recibiré ningún pago de dinero y que mi participación en este estudio no obliga de manera alguna a las y los investigadores a hacerse cargo en forma gratuita del tratamiento de posibles enfermedades bucales.
9. Entiendo que por el hecho de participar en el estudio, tengo derecho a que se me informe sobre los resultados de los exámenes que se me realicen y puedo realizar cualquier tipo de preguntas relacionadas con dudas que me surjan acerca de la investigación antes, durante y después del ensayo. Del mismo modo, puedo previamente consultar con mi médico de confianza respecto de mi participación como sujeto de ensayo.
10. Comprendo que los beneficios para mi persona, por el hecho de participar en esta investigación, serán: 1) tener información de mi estado de salud bucal y de posibles infecciones bucales, 2) usar un enjuague bucal que podría ayudar a tener mi boca en mejores condiciones de salud, 3) si el producto usado no me alivia la infección en el paladar, me la tratarán con el medicamento que sea necesario para eliminar la infección. Este medicamento me lo indicará el o la dentista tratante del CESFAM, el que será además proporcionado por el arsenal farmacológico que dispone dicho establecimiento. Por otro lado, el o la dentista tratante será quien me realizará el control y seguimiento de la enfermedad.
11. Me han informado que, el uso del enjuague podría eventualmente provocar reacciones no deseables, que en general son de muy baja ocurrencia, tales como náuseas. En tal caso DEBO SUSPENDER SU USO y comunicarme



con el equipo investigador lo antes posible, quienes obligatoriamente realizarán el diagnóstico y tratamiento de esas molestias con cargo al Equipo de investigadores e investigadoras de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

12. Me han informado que, en caso de sufrir algún daño relacionado directamente con el estudio, la compensación de estos daños estará a cargo del Equipo de investigadores de la Facultad de Odontología.
13. Entiendo que si el producto en estudio resulta eficaz en aliviar la infección del paladar, los investigadores se encargarán de entregar esta información al Ministerio de Salud para que esté disponible para todas las personas.
14. Si necesito cualquier aclaración o información adicional sobre esta investigación y de mi participación en él, debo dirigirme a la Dra. Ximena Lee al teléfono 29789546.
15. Entiendo que si ocurriese cualquier evento fortuito o inesperado relacionado o no con el estudio (Por ejemplo: que si me enfermo de cualquier cosa, que tengo un accidente, que perdí el enjuague, que el enjuague me produjo irritación en el paladar, etc.), debo comunicarlo a la Enfermera del Equipo de investigadores Dra. Vilma Mejía, al teléfono 29786234.
16. Si detecto que he desarrollado eventos adversos durante el ensayo clínico, las investigadoras responsable o alterna, informarán inmediatamente al Comité Ético Científico, a la Prof. Dra. Weronica Weil P. – Presidenta del CEC - fono 29781845.



Fecha de aplicación: / ___ / ___ / _____ /

<p>_____</p> <p>Nombre del o la Voluntario (a) Participante en el Estudio.</p>	<p>_____</p> <p>FIRMA</p>
--	---------------------------

<p>_____</p> <p>Nombre del Investigador o Investigadora que toma el Consentimiento Informado.</p>	<p>_____</p> <p>FIRMA</p>
---	---------------------------



<p>_____</p> <p>Nombre de la Investigadora Responsable del Proyecto</p>	<p>_____</p> <p>FIRMA</p>
---	---------------------------

Anexo 3

**Protocolo Clínico**

Proyecto: Triglicéridos de Cadena Media y sus Efectos Antimicrobianos frente a *Candida albicans* oral. FONIS SA19I0025.

Ficha N° / _____ /

Protocolo Clínico: Pasos a seguir con cada voluntario participante en el estudio.

	Descripción	Marca de chequeo
Fase	CONSENTIMIENTO INFORMADO (Día 1 del ensayo)	
1	Entrevista Inicial, invitación a participar en el estudio	
2	Aplicación y firma del consentimiento informado	
Fase	RECLUTAMIENTO DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO (Día 1 del ensayo)	
1	Llenado de la Ficha clínica.	
2	Examen clínico extra e intraoral.	
Fase	TORULADO MUCOSA PALATINA Y TOMA DE MUESTRA DE SALIVA (Día 1 del ensayo)	
1	Frotar mucosa palatina con tórula estéril (Guardar en tubo estéril)	
2	Toma de muestra de 2 mL de saliva (Tubo estéril).	
3	Mantener ambos tubos con las muestras a 4°C hasta su procesamiento.	
4	Enviar muestras al Laboratorio de Bioquímica y Biología Oral.	
Fase	INICIO DE ENSAYO CLÍNICO (Día 1 del ensayo)	



1	Entrega del colutorio ACV 100% o CHX 0,12% y dar instrucciones al paciente para usarlo desde el día 1 al 7.	
2	Citar al paciente para el día 8.	
Fase	TORULADO MUCOSA PALATINA Y TOMA DE MUESTRA DE SALIVA (Día 8 del ensayo)	
1	Frotar mucosa palatina con tórula estéril	
2	Toma de muestra de 2 mL de saliva (Tubo estéril)	
3	Enviar muestras al Laboratorio de Bioquímica y Biología Oral	
Fase	CONTINUACION DE ENSAYO CLÍNICO (Día 8 del ensayo)	
1	Repetir instrucciones al paciente para usar el colutorio ACV 100% o CHX 0,12% desde el día 8 al 14.	
2	Citar al paciente para el día 15.	
Fase	CONTINUACION DEL ENSAYO CLINICO (Día 15 del ensayo)	
1	Frotar mucosa palatina con tórula estéril	
2	Toma de muestra de 2 mL de saliva	
4	Enviar e muestras al Laboratorio de Bioquímica y Biología Oral	
6	Fin del estudio.	
Fase	EVALUACIÓN DE NECESIDAD DE TRATAMIENTO ADICIONAL POST ENSAYO CLÍNICO	
1	Evaluar signos de candidiasis oral; e indicar tratamiento adicional si corresponde.	

Anexo 4

Código: **FICHA CLÍNICA FONIS SA19I0025***Nombre Revisor:**Fecha:*

NOMBRE (s):

APELLIDOS:

GÉNERO EDAD (años) NIVEL EDUCACIONAL ESTADO CIVIL

1- Femenino

2- Masculino

1. Sin escolaridad

2. Primaria

3. Secundaria

4. Superior

1. Soltero(a)

2. Casado(a)

3. Viudo(a)

HOGAR: **I. Enfermedades crónicas no transmisibles. (Marque con una X)**

1. Hipertensión	<input type="checkbox"/>	7. Colon irritable	<input type="checkbox"/>
2. Respiratorias crónicas	<input type="checkbox"/>	8. Arritmias y cardiopatías	<input type="checkbox"/>
3. Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	9. Úlcera péptica	<input type="checkbox"/>
4. Depresión	<input type="checkbox"/>	10. Artritis/ Artrosis	<input type="checkbox"/>
5. Sobrepeso/ obesidad	<input type="checkbox"/>	11. Osteoporosis	<input type="checkbox"/>
6. Diabetes Tipo II	<input type="checkbox"/>	12. Alergia(s): ¿Cuál? (es)	<input type="checkbox"/>
		Otra(s) (Especifique)	<input style="width: 100%; height: 30px;" type="text"/>

II. Enfermedades agudas

	Enfermedad aguda (especifique)	Fecha
1	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
2	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
3	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
4	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>

III. Otras condiciones

	Sí	No
Intolerancia a la lactosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FICHA CLÍNICA FONIS SA19I0025**IV. Fármacos que consume: (especifique)**

	Fármaco	Dosis
1		
2		
3		
4		
5		

V. Higiene oral y protésica

Higiene de:	Sí	No	Frecuencia (veces al día) 1 vez; 2 veces	¿Qué utiliza?	Sí	No
1. Dientes				1. Cepillo de dientes		
				2. Hilo/ seda dental		
				3. Cepillo interdentario		
				4. Enjuague bucal		
				5. Otro ¿cuál?		
2. Mucosas				1. Cepillo suave		
				2. Gasas		
3. Lengua				1. Limpiador lingual		
4.- Prótesis				1.- Cepillo protésico		
				2.- Cloro		
				3.- Pastillas de limpieza		
				4.- Otro		

FICHA CLÍNICA FONIS SA19I0025

VIII. Xerostomía

	Sí	No
¿Tiene sensación de boca seca?		
¿Siente la saliva espesa?		
¿Tiene sensación de ardor en la lengua?		
¿Tiene dificultades para tragar?		
¿Tiene que tomar agua para tragar alimentos?		

XI. ESTOMATITIS PROTÉSICA: (Clasifique según Newton)

TIPO UBICACIÓN MAXILAR UBICACIÓN MANDIBULAR

1. Tipo I 1. Paladar duro 1. Reborde alveolar
 2. Tipo II 2. Paladar 2. Otra ubicación (especifique):
 3. Tipo III 3. Reborde alveolar

IX. Uso de prótesis

Tipo de prótesis	Sí		No		Antigüedad de la prótesis (años)	Frecuencia de uso		
	Maxilar	Mandibular	Maxilar	Mandibular		Día	Noche	Social
1. Removible acrílica								
2. Removible metal acrílica								
3. Implanto retenida								

FICHA CLÍNICA FONIS SA19I0025

- X. **Periodonto: enfermedad periodontal** (consignar presencia o secuela, observable clínicamente)

1. Gingivitis

Ausente		Localizada		Generalizada	
---------	--	------------	--	--------------	--

2. Periodontitis

Ausente		Localizada		Generalizada	
---------	--	------------	--	--------------	--

Observaciones:

.....

- XI. **Lesiones de caries:** (consignar lesiones de caries)

	Identifique		Actividad de caries
Número de dientes presentes		Inactiva	
Cavitada		Activa	
No cavitada		Observaciones:	

- XII. **Edentulismo:** (Clasifique según Kennedy)

Maxilar		Mandíbula	
----------------	--	------------------	--

- | | |
|--------------|---------------------|
| 1. Clase I | 4. Clase IV |
| 2. Clase II | 5. Desdentado total |
| 3. Clase III | |

Notas del examinador