

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III



**EFFECTOS DE UN COLUTORIO CON CLORHEXIDINA
AL 0.05 % Y CLORURO DE CETILPIRIDINIO AL 0.05 %
EN PACIENTES EN MANTENIMIENTO PERIODONTAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Jorge Serrano Granger

Bajo la dirección de los doctores:
Mariano Sanz y David Herrera

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2996-7**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

**EFFECTOS DE UN COLUTORIO CON
CLORHEXIDINA AL 0.05% Y CLORURO DE
CETILPIRIDINIO AL 0.05% EN PACIENTES
EN MANTENIMIENTO PERIODONTAL**

Directores:

Dr. D. Mariano Sanz

Dr. D. David Herrera

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial
Universidad Complutense de Madrid

TESIS DOCTORAL
José Jorge Serrano Granger
2006

AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar agradeciendo a mis dos Directores de tesis su labor al frente de este trabajo :

Al Prof. Dr. D. Mariano Sanz, porque ha sido todo un ejemplo para mí. Un ejemplo a seguir en mi carrera profesional y, por qué no decirlo, también a nivel personal.

Al Dr. D. David Herrera, por su inmensa paciencia y dedicación en este proyecto. Sin su apoyo, comprensión, enfados y perseverancia este trabajo no hubiera podido llevarse a término. Pero además es un buen amigo, que es lo mejor que me llevo. Gracias por todo, David.

Agradecer la colaboración imprescindible y entusiasta de José Antonio Pascual Aramburu. Gracias por los años compartidos durante la realización del Master de Periodoncia y en la realización de este trabajo de investigación. Ha sido un trabajo duro pero muy gratificante, obviamente sin tu ayuda no habría conseguido llegar a buen puerto. Por cierto, nunca olvidaré tu enorme generosidad conmigo y con este proyecto. Eso me lo llevo en el corazón.

Dar también un sincero agradecimiento al Dr. Agustín Casas que siempre ha sacado algo de tiempo para ayudarme y darme buenos consejos, pero sobre todo por repetirme hasta la saciedad “los telegramas han muerto”. Creo que algún día terminaré haciéndole algo de caso. También quisiera agradecer a la Dra. Bettina Alonso su ayuda y consejos durante la ejecución del estudio. La verdad es que han sido buenos y fundamentales pero realmente lo que me gustaba, y ahora lo confieso, es que siempre los acompañaba de su gran sonrisa. Y un consejo con sonrisa es mucho más consejo, porque se hace más caso.

Especial mención a mis amigos: Silvia, Cristina, Margarita e Isabel. Han sido muchos años aguantando mis neuras, obsesiones y angustias. Agradecerles su apoyo, comprensión y sus collejas, que alguna que otra me he llevado. Han sido el pilar en el que me he apoyado en estos duros años, han sido mi fuente de alegría y me han colmado de buenos momentos.

Quiero dedicar unas palabras a Isabel y Tomás, con los que he compartido muchas horas de clínica. Si la paciencia y la comprensión se hicieran carne, serían ellos dos. Gracias por ayudarme en todo lo que he necesitado. Gracias por intentar hacerme el trabajo mucho más fácil y agradable.

Agradecer a Itziar González, Ana O'Connor y Rosa Simón su trabajo al frente del Laboratorio de Microbiología. Han sido parte fundamental en el desarrollo de este proyecto al ocuparse de la parte microbiológica del estudio. Gracias por esperar mis muestras microbiológicas con gran alegría y alborozo aún cuando las llevaba en el peor momento.

Quiero hacer notar la colaboración prestada por el personal de la biblioteca, que han estado dispuestos ayudarme, en todo momento, en la recopilación del material bibliográfico. Así mismo agradecer al personal de secretaría la colaboración prestada.

Señalar la ayuda y patrocinio por parte de Dentaid, que confiaron en nosotros para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Agradecer a los profesores que han compartido sus conocimientos conmigo durante estos años. Entre todos ellos citar a Mariano Sanz, Antonio Bascones, David Herrera, Mariano y Federico Herrero, Berta Legido, Bettina Alonso, Margarita Iniesta, Cristina Serrano, José Luis Morillo, José Luis Fernández-Quesada, Josune Antia y un largo etc. Siempre enseñar a otro es un acto de generosidad y todos vosotros lo habéis sido con creces. Intentaré imitaros en vuestro buen hacer.

Mencionar a Florencio, Jesús, Vicente y Miguel que también han tenido que soportar durante años la realización de este proyecto. Gracias por estar junto a mí en los buenos y en los malos momentos.

Por último y no por eso menos importantes agradecer a mi familia: a mi madre Paloma, mi padre Carlos, mis hermanos Yolanda, Carlos y Paloma. Siempre han estado a mi lado y me han prestado su apoyo incondicional en todas mis aventuras. Os quiero mucho y creo que esta es una buena manera de decíroslo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	8
1.1. Prevalencia	8
1.2. Etiología y factores de riesgo	9
1.3. Tratamiento	18
1.3.1. Fase causal	19
1.3.2. Fase correctora	20
1.3.3. Fase de mantenimiento	20
1.4. Prevención de las enfermedades periodontales	25
2. EL BIOFILM DENTAL	26
2.1. Concepto de la placa dental o biofilm dental	26
2.2. Formación del biofilm	27
2.2.1. A partir de una célula planctónica	27
2.2.2. A partir de otro biofilm	28
2.3. Estructura del biofilm	28
2.4. Características del biofilm	29
2.4.1. Heterogeneidad fisiológica	29
2.4.2. Fenotipos en el biofilm	29
2.4.3. Señales en el biofilm	30
2.4.4. Capacidad adaptativa	30
2.4.5. Resistencia frente antimicrobianos	31
3. CONTROL DEL BIOFILM DENTAL	32
3.1. Control mecánico del biofilm	32
3.2. Limitaciones del control mecánico del biofilm	33
3.3. Control químico del biofilm	34
4. SISTEMAS DE CONTROL QUÍMICO DEL BIOFILM DENTAL	35
4.1. Categorías	35
4.2. Mecanismos de actuación	35
4.3. Requisitos ideales	36

4.4. Productos para el control químico del biofilm.....	37
4.4.1. Antibióticos.....	37
4.4.2. Enzimas.....	38
4.4.3. Señales moleculares.....	38
4.4.4. Alcoholes aminados.....	38
4.4.5. Detergentes.....	39
4.4.6. Agentes oxigenantes.....	39
4.4.7. Sales metálicas.....	39
4.4.8. Fluoruros.....	40
4.4.9. Productos naturales.....	40
4.4.10. Fenoles y aceites esenciales.....	40
4.4.11. Compuestos de amonio cuaternarios.....	41
4.4.12. Antisépticos bisbiguanídicos.....	42
4.4.13. Otros antisépticos.....	42
5. MODELOS DE ESTUDIO EN LA EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS PARA EL CONTROL QUÍMICO DE LA PLACA.....	42
5.1. Estudios in vitro.....	43
5.1.1. Ensayos bacterianos.....	43
5.1.2. Medición de la incorporación.....	43
5.1.3. Modelos de biofilm.....	43
5.1.4. Otros métodos.....	44
5.2. Estudios in vivo.....	44
5.2.1. Estudios de depósito.....	44
5.2.2. Modelos de estudio in vivo a corto plazo.....	44
5.2.3. Ensayos clínicos a largo plazo.....	45
6. CLORHEXIDINA.....	47
6.1. Definición y composición.....	47
6.2. Toxicología, seguridad y efectos secundarios.....	47
6.3. Espectro de acción.....	49
6.4. Mecanismos de actuación y efectividad.....	50
6.4.1. Acción antibacteriana.....	50
6.4.2. Acción inhibidora de la placa.....	50

6.5. Sustantividad de la clorhexidina.....	50
6.6. Dosificación y concentración de clorhexidina.....	51
6.7. Formulaciones con clorhexidina.....	51
6.8. Clorhexidina a baja dosis.....	52
7. CLORURO DE CETILPIRIDINIO.....	53
7.1. Composición química y mecanismo de actuación.....	53
7.2. Seguridad y efectos secundarios.....	54
7.3. Efectividad.....	54
JUSTIFICACIÓN	56
HIPÓTESIS	59
OBJETIVOS	61
PACIENTES Y MÉTODO	63
1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	64
1.1. Criterios de inclusión.....	64
1.2. Criterios de exclusión.....	64
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
2.1. Visita de selección.....	65
2.2. Visita inicial.....	65
2.3. Visitas de seguimiento.....	65
3. TRATAMIENTO.....	66
4. ESTUDIO CLÍNICO.....	66
5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.....	67
6. EFECTOS SECUNDARIOS Y CUMPLIMIENTO.....	68

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
RESULTADOS	71
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	72
2. RESULTADOS CLÍNICOS	72
2.1. Cambios en las variables respuesta principales	72
2.1.1. Cambios en los índices gingivales	72
2.1.2. Cambios en los índices de placa	73
2.2. Cambios en las variables respuesta secundarias	74
2.2.1. Cambios en la profundidad de sondaje	74
2.2.2. Cambios en la recesión	75
2.2.3. Cambios en el nivel de inserción clínica	75
2.3. Cambios en las variables clínicas en las localizaciones seleccionadas para toma de muestra microbiológica	76
3. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS	77
3.1. Cambios en la carga bacteriana total	77
3.2. Cambios en la presencia/ausencia de patógenos periodontales.	77
4. CUMPLIMIENTO	79
5. VARIABLES PACIENTE DEPENDIENTES	79
DISCUSIÓN	81
CONCLUSIONES	102
FIGURAS	104
TABLAS	111
BIBLIOGRAFÍA	134

INTRODUCCIÓN

Las periodontitis son un grupo de enfermedades de causa infecciosa que destruyen los tejidos de soporte del diente (periodonto).

Las periodontitis se caracterizan clínicamente por presentar alteraciones en la forma, color de la encía (enrojecimiento, tumefacción), y sangrado de la misma, acompañado por pérdida del hueso alveolar de soporte de los dientes y migración apical del epitelio de unión del surco gingival, lo que conlleva movilidad de los dientes y, a veces, cambios en la posición de los mismos (abanicamiento, desplazamientos, etc.). Esta migración apical del epitelio de unión, junto a la pérdida de hueso de soporte alveolar, produce una mayor profundidad del surco gingival cuando se explora mediante una sonda periodontal, lo que se denomina bolsa periodontal. También se pueden observar recesiones en los dientes, es decir, exposición de zonas de la raíz dentaria que normalmente están cubiertas por el hueso alveolar y/o los tejidos gingivales. Al realizar una exploración radiográfica se observa pérdida del hueso alveolar de soporte de los dientes (Nyman y Lindhe, 2000).

Además de afectar a una parte importante de la población, estas patologías pueden tener influencia en la vida de los pacientes. Las alteraciones estéticas (alargamiento de los dientes, migración de los mismos, aparición de espacios negros, etc.) y de funcionalidad (dificultad para la masticación, alteraciones en la fonética) que se producen por las enfermedades periodontales, conllevan una pérdida en la calidad de vida de las personas (van der Velden y Schoo WH., 2000; Drisko, 2001; McGrath y Bedi, 2001b; McGrath y Bedi, 2001a; McGrath y Bedi, 2004; Needleman y col., 2004; Steele y col., 2004; Brunsvold, 2005). Por otro lado, multitud de estudios muestran la relación entre la presencia de las enfermedades periodontales y ciertas patologías sistémicas, como pueden ser: accidentes vasculares agudos (infarto agudo de miocardio, accidentes cerebro-vasculares agudos), alteraciones en el adecuado control de la diabetes mellitus, recién nacidos prematuros y/o con bajo peso al nacer (DeStefano y col., 1993; Paunio y col., 1993a; Paunio y col., 1993b; Loesche, 1994; Beck y col., 1996; Offenbacher y col., 1996; Beck y col., 2001).

El control de las enfermedades periodontales cobra importancia, no sólo por sus implicaciones en la estética y calidad de vida de las personas, sino también por su relación con patologías sistémicas. Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de las enfermedades periodontales tienen una gran relevancia.

1. LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

1.1.Prevalencia

Las patologías periodontales son enfermedades con una elevada prevalencia y distribución mundial. Las periodontitis generalizadas avanzadas sólo se presentan en un pequeño porcentaje de la población, pero la gingivitis moderada es bastante común y la mayoría de los adultos presentan alguna pérdida de soporte óseo y pérdida de inserción periodontal. La periodontitis avanzada se presenta en unos pocos dientes en un pequeño porcentaje de la población en cualquier cohorte de edad, y esta proporción aumenta con la edad. Por lo tanto, la proporción de la población con bolsas poco profundas (entre 3 y 5 mm) sería mayor que la proporción de la población con bolsas profundas (mayores de 5 mm), como muestran las revisiones realizadas para la población europea (Sheiham y Netuveli, 2002) (ver Tabla 1, pág. 112 y Tabla 2, pág. 113) y para la norteamericana (Albandar, 2002b):

- En Estados Unidos, los estudios muestran que el 50 % de los adultos presentan gingivitis, en al menos 3 dientes, y al menos una tercera parte de su población padece periodontitis (Levy y col., 2003). Un 82 % de los adolescentes de Estados Unidos tienen gingivitis y presentan sangrado gingival. Se ha encontrado una elevada prevalencia de gingivitis también en adultos (más de un 50 %) (Albandar y Rams, 2002).
- En el Reino Unido, el 40-45 % de los adultos padecen enfermedad periodontal destructiva moderada, y el 5-10 % presentan enfermedad periodontal avanzada (Morris y col., 2001).
- En Bélgica, el 41.4 % de los sujetos examinados presentaban bolsas periodontales profundas en al menos un cuadrante. De todos los sujetos examinados (402), sólo uno pudo ser considerado como periodontalmente sano (Lambert y col., 2003).
- En estudios realizados en Alemania, un mínimo del 61 % de los sujetos presentaban, al menos, una bolsa de profundidad de 4 mm o más, en al menos un cuadrante (Mack y col., 2004).
- En España, el 81 % de la población adulta presenta signos de enfermedad periodontal (Llodra-Calvo y col., 2002) (ver tabla 3, pág. 114). Por grupos de edad y referido a las necesidades de tratamiento (Libro Blanco. Estudio Prospectivo Delphi. Odonto-Estomatología 2005, 1997):
 - En la población hasta 15 años, el 44.7 % necesitaban por los menos instrucciones de higiene oral, y el 28.2 % necesitaban profilaxis / raspado y alisado radicular.

- En el grupo de edad entre 35-44 años, el 80.7 % necesitaban instrucciones de higiene oral, el 69.8 % necesitaban profilaxis / raspado y alisado radicular, y el 4.2 % necesitaban tratamiento periodontal complejo.
- En el grupo de edad entre 65-74 años, el 91.3 % necesitaban instrucciones de higiene oral, el 86.8 % necesitaban profilaxis / raspado y alisado radicular, y el 8.7 % necesitaban tratamiento periodontal complejo.

1.2. Etiología y factores de riesgo

Las enfermedades periodontales están causadas por los biofilms orales (supra y subgingivales). La mayoría de las enfermedades infecciosas son causadas por distintos agentes cuando éstos penetran en los tejidos. Sin embargo, en las enfermedades periodontales los agentes infecciosos se encuentran presentes fuera de los tejidos: en la superficie del diente y en la bolsa periodontal (Socransky y Haffajee, 2003). Los postulados de Koch señalan las condiciones que se deben exigir a cualquier microorganismo para considerarlo como agente causal de una infección determinada (Pumarola, 1985; Carter, 1987):

1. El microorganismo debe encontrarse en todos los casos de la enfermedad.
2. Debe aislarse y obtenerse en cultivo puro, a partir de las lesiones.
3. Debe reproducir la enfermedad cuando se inocula, a partir de un cultivo puro, en un animal de experimentación susceptible.
4. Debe aislarse el mismo microorganismo en cultivo puro, a partir de las lesiones producidas en el animal.

Hoy día se considera que no es totalmente acertado la aplicación de estos criterios para considerar agentes infecciosos a los distintos patógenos. Se ha propuesto una nueva serie de criterios para considerar a una determinada especie como agente causal de la enfermedad en el ámbito periodontal (Socransky y Haffajee, 1997):

1. Criterio de asociación: La especie causante de la enfermedad debe hallarse en mayor frecuencia y en mayores cantidades en los individuos enfermos, respecto de los individuos sanos o con otras enfermedades.
2. Criterio de eliminación: La eliminación de la especie debe asociarse a la remisión de la enfermedad. La evaluación de este criterio presenta una serie de dificultades, puesto que la terapia normalmente no es suficientemente selectiva como para eliminar una sola especie.

3. Criterio de la respuesta del huésped: Cuando una especie es capaz de producir daños en el organismo parece plausible que el huésped deba producir, bien anticuerpos específicos contra aquella, o bien una respuesta celular inmune dirigida contra el agente dañino.
4. Criterio de los factores de virulencia: La especie en cuestión debe manifestar mecanismos adecuados para colonizar el huésped, evadir sus defensas y producir daño tisular, bien directamente, bien mediante la producción de metabolitos dañinos.
5. Criterio de estudios en animales: La implantación de la especie en modelos animales debe reproducir la enfermedad.
6. Criterio de análisis de riesgo: Los estudios prospectivos deben demostrar el riesgo que supone para la progresión de la enfermedad la presencia de la especie.

Los microorganismos presentes en el biofilm dental son los responsables de la iniciación de la respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales. Sin embargo, una respuesta inmune adecuada debería controlar los antígenos potencialmente dañinos de estos microorganismos. Por el contrario, una respuesta inmune deficiente puede derivar en un balance positivo para los microorganismos, resultando en pérdida de inserción. De la misma forma, una respuesta inmune exagerada puede llevar a una sobre-producción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios, cuyo resultado es una progresiva pérdida de inserción periodontal. En las periodontitis, la presencia del biofilm dental produce una reacción defensiva en el huésped, que es perjudicial para él mismo, puesto que esta reacción defensiva pone en marcha una serie de mecanismos inflamatorios e inmunitarios, que se extienden en el tejido conectivo de inserción, afectando incluso al hueso de soporte alveolar. Ésto produce la destrucción de los mismos, mientras no se produzca la eliminación del biofilm mediante el tratamiento periodontal, ya que el organismo por sí mismo es incapaz de eliminarlo (Page y Kornman, 1997).

El grado de afectación y la progresión de la enfermedad va a depender de:

- Tipo y virulencia de las bacterias que forman el biofilm. Se han descrito distintos factores de diversas bacterias (material de la pared bacteriana, lipopolisacáridos, proteasas, etc.), que potencian la destrucción de los tejidos. Así, se ha encontrado que *Porphyromonas gingivalis* es capaz de producir proteasas implicadas directamente en la destrucción tisular y en el aumento de la permeabilidad vascular, es capaz de invadir las

células epiteliales y también de eludir las defensas del huésped; *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es capaz de invadir las células epiteliales, produce leucotoxinas, etc. Las bacterias tendrían unos efectos directos sobre las células defensivas estimulando directamente la respuesta celular para la producción de citoquinas, quemoquinas, etc., y también efectos indirectos al activar determinados tipos celulares que secretarían una serie de sustancias que actúan sobre otras células o tipos celulares (Darveau y col., 1997; Page y Kornman, 1997).

- Tipo de respuesta del huésped y factores asociados al huésped. Existen factores inherentes al huésped que condicionan la respuesta inmune e inflamatoria del huésped ante una agresión externa, produciéndose una mayor destrucción tisular (por ejemplo, el polimorfismo de la Interleuquina_{1B}) (Page y Kornman, 1997).
- Factores externos que modifican la respuesta inmune e inflamatoria del huésped, o los mecanismos de reparación tisular, modificando el curso de la enfermedad (Page y Kornman, 1997). Ver Figura 1, pág. 105

Aunque las enfermedades periodontales están originadas por los microorganismos presentes en el biofilm oral, existen una serie de factores que influyen en el desarrollo de las mismas. Se ha corroborado que las enfermedades periodontales están asociadas a distintos factores, indicadores y predictores de riesgo.

Se define el *factor de riesgo* como un aspecto de la conducta o un estilo de vida, exposición ambiental o característica congénita o hereditaria, de la que se sabe, por la evidencia epidemiológica, que está asociada con la enfermedad. Es decir, existe una relación plausible entre su presencia y el desarrollo de la enfermedad, y ésta se ha demostrado mediante estudios longitudinales.

Indicador de riesgo se definiría como aquel aspecto de la conducta o estilo de vida, exposición ambiental o característica congénita o hereditaria, que tiene una relación plausible con el desarrollo de la enfermedad y esta relación se ha demostrado mediante estudios transversales.

Predictor de riesgo se definiría como aquel aspecto de la conducta o estilo de vida, exposición ambiental o característica congénita o hereditaria, que no tiene una relación plausible con el desarrollo de la enfermedad, aunque se ha encontrado una asociación entre la

presencia del predictor y el progreso de la enfermedad en estudios transversales y/o longitudinales.

Se han descrito distintos factores, indicadores y predictores de riesgo para la enfermedad periodontal:

1. Tabaco:

El tabaco está relacionado con un riesgo 5 veces mayor de padecer periodontitis clínicamente detectable (Bergström y col., 1991). También se ha visto que los fumadores tienen una mayor prevalencia y presentan una periodontitis más avanzada (Bergström y Eliasson, 1987; Bergström, 1989; Bergström y Blomlöf, 1992; Bergström y Preber, 1994). Además, los efectos perjudiciales del tabaco parecen ser dosis dependientes (Bergström y Floderus-Myrhed, 1983; Grossi y col., 1994; Grossi y col., 1995).

Los mecanismos por los que el tabaco puede tener estos efectos sobre las enfermedades periodontales pueden estar relacionados con que el tabaco produce una disminución en los niveles plasmáticos de inmunoglobulina G₂ y altera la función de los leucocitos polimorfonucleares (Farida y col., 1986). Su uso produce alteraciones en la cicatrización, en el sistema inmune y en la respuesta inflamatoria (Rivera-Hidalgo, 1986; Faddy y col., 2000).

Además, los fumadores responden peor a los tratamientos periodontales (Akef y col., 1992; Bergström y Blomlöf, 1992; Macfarlane y col., 1992; Ah y col., 1994; Kornman, 1996) y presentan una mayor recurrencia de la enfermedad periodontal durante los mantenimientos (Goultschin y col., 1990; Bolin y col., 1993; Haber y col., 1993; Ah y col., 1994; Grossi y col., 1994; Grossi y col., 1995; Preshaw y col., 1999; Morris y col., 2001).

Dado que existe una plausibilidad biológica entre el uso del tabaco y el desarrollo de las enfermedades periodontales y existen tanto estudios transversales como longitudinales que avalan esta relación, el tabaco se considera un factor de riesgo para las enfermedades periodontales (Kassirer, 1994; Salvi y col., 1997; Borrell y Papapanou, 2005).

2. Diabetes mellitus:

Diversos estudios muestran que aquellos sujetos con diabetes mellitus (tipo I y tipo II) mal controlada presentan un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal, con una mayor prevalencia de bolsas periodontales profundas y mayor pérdida de hueso alveolar (Hugoson y col., 1989; Shlossman y col., 1990; Emrich y col., 1991; Thorstensson y Hugoson, 1993;

Taylor y col., 1998). Diversos estudios indican una asociación entre la duración de la diabetes y el riesgo de aparición de periodontitis. También se ha visto una relación dosis-respuesta, entre un peor control metabólico y la severidad de la afectación periodontal (Tervonen y Karjalainen, 1997; Taylor y col., 1998; Taylor, 2001; Guzman y col., 2003). La diabetes se ha asociado a alteraciones en la cicatrización y en la capacidad para hacer frente a las infecciones.

La diabetes es un factor de riesgo para la enfermedad periodontal con una tasa de riesgo 2 a 3 veces superior, comparado con la ausencia de diabetes (Salvi y col., 1997).

3. Estrés:

Existe una fuerte evidencia de relación entre el estrés y la aparición de gingivitis necrotizante (Pindborg, 1951; Johnson y Engel, 1986; Horning y Cohen, 1995; Minneman y col., 1995; Hildebrand y col., 2000). Según Salvi no existe una evidencia científica suficiente para relacionar de forma inequívoca el estrés y las periodontitis (Salvi y col., 1997). Actualmente el estrés se considera un indicador de riesgo, basándose en los estudios existentes de casos y controles, pero no se dispone de estudios longitudinales que demuestren dicha asociación. Deben realizarse más estudios.

En una revisión de los distintos estudios (Heitz-Mayfield, 2005), aunque existe algún estudio longitudinal en el que se encuentra una asociación entre el estrés y un mayor riesgo de progresión de las enfermedades periodontales (Kamma y Baehni, 2003), se concluye que el papel del estrés en la modificación de la susceptibilidad a las enfermedades periodontales es limitada y no concluyente.

Los individuos con depresión también parecen tener un mayor riesgo de presentar enfermedades periodontales debido a que, por su enfermedad, suelen presentar comportamientos con conductas no saludables (como hábitos de higiene oral inadecuados, dietas cariogénicas). Además, la medicación para su tratamiento suele producir xerostomía, con lo que aumenta la incidencia de caries y enfermedad periodontal (Albandar, 2002a).

4. Factores de respuesta del huésped:

Si la respuesta inmune del huésped se encuentra alterada, existe un mayor riesgo de desarrollar periodontitis, y ésta se presenta de forma más extendida y avanzada. Así se ha visto que en aquellos individuos infectados con VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), que tienen el sistema inmune más deprimido, presentan formas más avanzadas e

inusuales de periodontitis y una velocidad de pérdida de inserción más acelerada que en las periodontitis crónicas (Salvi y col., 1997; Albandar, 2002a).

También se ha visto que las formas prepuberales de las periodontitis se encuentran asociadas a anomalías específicas del sistema inmune del huésped (anomalías en el funcionamiento de neutrófilos y/o monocitos) (Albandar, 2002a).

5. Presencia de determinadas bacterias:

La presencia de microorganismos del biofilm dental es el factor desencadenante y de progresión de las enfermedades periodontales. Sin embargo, determinadas especies bacterianas se han asociado a una mayor prevalencia y a una mayor velocidad en la progresión de la periodontitis. Entre estas especies bacterianas caben destacar: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (Albandar, 2002a). En la última revisión realizada se concluye que parece haber una mayor relación entre la carga bacteriana de estas especies bacterianas y las enfermedades periodontales, que el simple hecho de su detección (Borrell y Papapanou, 2005).

6. Osteoporosis:

Tras revisar distintos estudios, Albandar (Albandar, 2002a) concluye que las mujeres con osteoporosis y un nivel bajo de higiene oral, presentan un mayor riesgo para desarrollar pérdida de inserción que las mujeres sin osteoporosis, o que las mujeres con osteoporosis y un buen nivel de higiene oral. Este riesgo puede disminuirse mediante el empleo de terapia hormonal sustitutiva. También se ha encontrado que las mujeres con osteoporosis estudiadas presentaban una mayor pérdida de inserción con respecto a las mujeres sin osteoporosis, no existiendo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a índices de placa y gingivales (los grupos estaban estandarizados en cuanto al factor tabaco) (von Wöhrn y col., 1994). Varios estudios longitudinales muestran cierta asociación entre la densidad ósea de los sujetos estudiados y un mayor riesgo de que se produzca pérdida de inserción periodontal (Payne y col., 1999; Yoshihara y col., 2004). Sin embargo, Salvi y col. concluyeron en su revisión que padecer osteoporosis es un factor de riesgo potencial, no existiendo suficiente evidencia (Salvi y col., 1997).

7. Nivel de higiene oral:

La cantidad de biofilm que se encuentra sobre el diente está directamente relacionada con el nivel de higiene oral, por lo que es razonable predecir que el nivel de higiene oral de una población está relacionada positivamente con la prevalencia y avance de las enfermedades periodontales en la misma, independientemente de la edad (Løe, 1965; Abdellatif y Burt, 1987; Albandar, 2002a). Un nivel de higiene oral adecuado y la ausencia de inflamación gingival muestran una gran especificidad como predictores de estabilidad periodontal (Albandar, 2002a).

8. Edad:

Distintos estudios epidemiológicos han encontrado un incremento en la prevalencia, extensión y grado de avance en la pérdida de inserción periodontal según se incrementa la edad de los sujetos. Estos estudios hallan que las periodontitis iniciales son más prevalentes en los grupos de más edad, mientras que las periodontitis moderadas y avanzadas aumentan su prevalencia en el grupo alrededor de los 65 años, permaneciendo estables hasta los 80 años, para posteriormente disminuir. Esta disminución en las edades más avanzadas en la prevalencia y extensión de la periodontitis podría deberse a la pérdida de los dientes más afectados. Estos mismos estudios no encuentran aumentos en la profundidad de sondaje relacionados con la edad (Albandar, 2002a).

9. Sexo:

Diversos estudios muestran un mayor riesgo para el desarrollo de las enfermedades periodontales en hombres. Este mayor riesgo en hombres posiblemente se encuentre asociado a peores niveles de higiene oral, a factores asociados con el comportamiento, a factores psicológicos, hormonales, etc. (Horning y col., 1992; Grossi y col., 1995; Genco, 1996; Llodra-Calvo y col, 2002; Hyman y Reid, 2003; Paulander y col., 2004). Sin embargo, algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de padecer enfermedades periodontales en mujeres (Norderyd y col., 1999).

Respecto al mayor riesgo de padecer enfermedades periodontales en un sexo respecto del otro habría que tener en cuenta una serie de consideraciones:

- En los últimos años se está produciendo un aumento en el número de mujeres fumadoras, pero el número de varones fumadores es todavía mayor que el de mujeres.
- Polimorfismos asociados al sexo: Se han descrito distintos polimorfismos asociados al sexo que podrían influir en la susceptibilidad a las enfermedades periodontales, como por

ejemplo, el polimorfismo para la mieloperoxidasa asociado al sexo (Meisel y col., 2002a) (las mujeres portadoras de las variantes A/G y A/A presentan un riesgo reducido para el desarrollo de las enfermedades periodontales, sobre todo las no fumadoras, pero también las fumadoras), o la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Reichert y col., 2002).

10. Raza, Etnia:

Algunos estudios epidemiológicos han encontrado diferencias en cuanto a la prevalencia y grado de avance de las enfermedades periodontales en determinadas razas. Por ejemplo, en la primera Encuesta sobre Salud y Nutrición realizada en Estados Unidos, encontraron que los individuos de raza negra tenían un mayor riesgo de desarrollar periodontitis, seguidos por los individuos de origen hispano. Este mayor riesgo se debería, en parte, a los diferentes niveles de higiene oral encontrados en las diferentes razas, debido al grupo socioeconómico adscrito, y en parte podría deberse a cierta predisposición biológica de las mismas asociada a ciertos genotipos (Albandar, 2002a).

11. Factores genéticos:

Estudios recientes sugieren que diferentes factores genéticos podrían contribuir a las variaciones entre las diferentes personas en la prevalencia y avance de la periodontitis. Así, se describen ciertas enfermedades de base genética que presentan manifestaciones periodontales (síndrome de Papillon-Lefevre y otras enfermedades que cursan con alteraciones en la respuesta inmune). También se han descrito diversos polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo de padecer periodontitis (Albandar, 2002a; Borrell y Papapanou, 2005):

-En la producción de diversas citoquinas inflamatorias o reguladoras de la respuesta inmune: Interleuquina-1 (Kornman y col., 1997; Kornman y di Giovine, 1998), Factor de necrosis tumoral- α (Galbraith y col., 1998), Interleuquina-4 (Michel y col., 2001; Scarel-Caminaga y col., 2003), Interleuquina-2 (Scarel-Caminaga y col., 2002), Interleuquina-10 (Kinane y col., 1999; Yamazaki y col., 2001; Gonzales y col., 2002) e Interleuquina-6 (Trevilatto y col., 2003).

-En la expresión de determinados receptores: receptor para la vitamina D (Henning y col., 1999), receptor fMLP (n-Formil-1-metionil—1-leucil-1-fenilalanina) de los neutrófilos (Gwinn y col., 1999) y receptor gamma RIII α de los neutrófilos para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas G (Kobayashi y col., 2001).

-En la expresión de mediadores pro-inflamatorios y de destrucción tisular: metaloproteinasas 1 y 3 (Holla y col., 2004; Itagaki y col., 2004).

-En la expresión de N-acetil transferasa (Meisel y col., 2000; Kocher y col., 2002).

12. Virus:

Algunos estudios muestran una mayor predisposición a padecer periodontitis en aquellos individuos infectados por citomegalovirus y otros herpes virus. Se especula que este tipo de virus deprimiría las defensas del huésped frente a colonización y multiplicación de los patógenos periodontales (Albandar, 2002a).

13. Nivel socioeconómico:

El nivel socioeconómico, incluyendo ingresos, nivel de educación y estatus urbano, es un indicador de riesgo para la enfermedad periodontal, según Albandar, siendo los niveles más desfavorecidos los que presentan un mayor riesgo (Albandar, 2002a). En España, un estudio realizado (Llodra-Calvo y col., 2002), también encuentra que el nivel social está relacionado con el grado de avance de las enfermedades periodontales (en niveles sociales altos el promedio de sextantes con periodontitis avanzada es más bajo que en los niveles sociales menos favorecidos).

14. Factores locales:

Hay relativamente pocas diferencias en la prevalencia de pérdida de inserción entre los diferentes tipos de dientes, aunque los incisivos mandibulares y los molares superiores son los dientes más frecuentemente afectados (Albandar y col., 1999; Albandar, 2002b). La supervivencia de un diente a lo largo del tiempo va a depender además de la pérdida de inserción, de otros factores.

La presencia de restauraciones con márgenes mal adaptados produce incrementos en los niveles de los biofilms dentales y cambios en la microflora, aumentando el riesgo de inflamación gingival y de pérdida de inserción (Albandar, 2002a).

En la Reunión Internacional de Trabajo para la Clasificación de las Enfermedades Periodontales de 1999, se recomendó una nueva clasificación llamada Deformidades y Condiciones del Desarrollo o Adquiridas y el establecimiento de una nueva subclasificación que incluía aquellos factores locales que modifiquen o predispongan a las gingivitis y periodontitis (Armitage, 1999b).

15. Consumo de alcohol:

Se ha observado cierta relación entre el consumo del alcohol y las enfermedades periodontales. Se ha observado peor higiene oral en los consumidores de alcohol en exceso (No autores especificados, 2003), y además existiría una plausibilidad biológica para la relación entre el consumo excesivo de alcohol y las enfermedades periodontales. Existen estudios transversales (Tezal y col., 2004) y estudios prospectivos (Pitiphat y col., 2003) que avalan esta relación, por lo que el consumo del alcohol en exceso podría ser considerado como un factor de riesgo.

16. Obesidad:

Los mecanismos biológicos involucrados en la relación entre la obesidad y un mayor riesgo de padecer enfermedades periodontales serían: un estado hiperinflamatorio, metabolismo de los lípidos alterado y una mayor resistencia periférica a la insulina (Saito y col., 1998; Nishimura y Murayama, 2001).

Distintos estudios de casos y controles muestran una asociación positiva entre la obesidad, definida como un índice de masa corporal mayor o igual a 30, y las enfermedades periodontales (Saito y col., 2001; Al Zahrani y col., 2003; Wood y col., 2003; Dalla Vecchia y col., 2005; Saito y col., 2005). Son necesarios más estudios, tanto longitudinales como transversales que verifiquen esta relación.

1.3. Tratamiento

El tratamiento de las periodontitis puede requerir abordaje por medios físicos, antimicrobianos y ecológicos. Uno de los pilares del tratamiento periodontal es el tratamiento causal; es decir la eliminación del biofilm supra y subgingival, ya que este biofilm es el responsable de las enfermedades periodontales (Løe, 1965; Løe, 1986; Lindhe, 1989) en un huésped susceptible (Haffajee y Socransky, 1994; Johnson, 1994; Moore y Moore, 1994). El biofilm dental es el principal factor etiológico de la gingivitis (Løe, 1965). No todas las gingivitis evolucionan a periodontitis, sin embargo, la ausencia de gingivitis es un importante factor predictivo negativo para la pérdida de inserción (Lang, 1990). La gingivitis parece preceder al desarrollo de la periodontitis, ya que no existen datos que indiquen que el desarrollo de la periodontitis ocurra sin inflamación gingival (Albandar y Rams, 2002). El tratamiento propuesto para las periodontitis sería la eliminación del biofilm subgingival (al menos raspado y alisado radicular) y control del biofilm supragingival para prevenir la recidiva de la enfermedad. Un objetivo razonable del tratamiento periodontal sería alcanzar

unos niveles de biofilm compatibles con una velocidad de destrucción periodontal que permita mantener un número de dientes aceptables por el individuo, social y funcionalmente a lo largo de toda su vida (Sheiham y Netuveli, 2002).

El tratamiento periodontal se puede dividir en tres fases (Lindhe y Nyman, 2000):

1.3.1. Fase causal.

El objetivo de la fase causal del tratamiento es la eliminación y/o control del biofilm dental. Esta fase se puede dividir a su vez en:

a) *Fase causal básica* (Rylander y Lindhe, 2000): Incluye aquellos tratamientos dirigidos a disminuir y/o eliminar en la medida de lo posible los biofilms dentales, mejorando el estado de los tejidos periodontales, para de esta forma poder realizar tratamientos más complejos, en el caso que fuesen necesarios, con mayores garantías de éxito. Dentro de esta fase estarían los siguientes procedimientos:

- Tartrectomía.
- Raspado y alisado radicular (RAR).
- Eliminación de todos aquellos factores que puedan contribuir a la retención de los biofilms dentales (factores retentivos) y a la progresión de la enfermedad (tabaco, etc.).
- Instrucción al paciente en técnicas de higiene oral.
- Motivación del paciente en la realización de las técnicas de higiene oral.

b) *Fase causal avanzada*: Una vez realizado el tratamiento causal básico se podría acometer el tratamiento causal avanzado, que consistiría en:

- Cirugía periodontal: Posibilita el acceso para eliminar los biofilms dentales en aquellas localizaciones donde no se ha podido conseguir mediante raspado y alisado radicular, como por ejemplo localizaciones con bolsas profundas ($\geq 5\text{mm}$), localizaciones con anatomía radicular compleja (furcaciones, etc.); y posibilita la eliminación de aquellos factores que puedan comprometer en un futuro un adecuado acceso para el control del biofilm.
- Tratamiento antibiótico (Mombelli, 2000): La eliminación previa por medios mecánicos del biofilm y el control mecánico del mismo son fundamentales para el éxito del tratamiento antibiótico coadyuvante.

- Tratamiento antibiótico local: los distintos dispositivos de administración local de antibióticos deben conseguir unos niveles adecuados durante periodos de tiempo suficientes para conseguir una adecuada acción terapéutica. Esta forma de administración debería reservarse para tratar aquellos casos de enfermedad localizada que no responde al tratamiento convencional o que presenta recidivas (Mombelli, 2000).
- Tratamiento antibiótico sistémico: se ha demostrado que el uso coadyuvante de antibióticos sistémicos con RAR puede ser más efectivo que el RAR solo en periodontitis avanzadas, agresivas y activas (Herrera y col., 2002). Del mismo modo, en aquellos individuos en los que se haya detectado la presencia de determinadas bacterias fuertemente relacionadas con la enfermedad periodontal (bacterias periodontopatógenas, como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, según van Winkelhoff y col., asociadas a infecciones periodontales verdaderas), puede ser conveniente intentar la eliminación de las mismas mediante la combinación de terapias mecánicas, antisépticas y antibióticas (van Winkelhoff y col., 1996).

1.3.2. Fase correctora.

Una vez terminada la fase causal de la enfermedad y el éxito de la misma haya sido convenientemente evaluado (en una reevaluación entre 1 y 3 meses después), se puede pasar a la fase correctora, en la que se incluirían todos aquellos procedimientos encaminados a rehabilitar en función y estética al paciente:

- Tratamiento periodontal regenerativo.
- Tratamiento periodontal mucogingival.
- Tratamiento implantológico.
- Tratamiento restaurador: endodóntico, conservador y/o protésico.

1.3.3. Fase de mantenimiento.

El objetivo del mantenimiento periodontal es evitar la recidiva de la enfermedad. Una vez que se ha realizado el tratamiento causal de la enfermedad periodontal es fundamental incluir al paciente en un programa de mantenimiento periodontal, destinado a mantener la placa dental en unos niveles compatibles con la salud periodontal del sujeto (Axelsson y Lindhe, 1981b; Ramfjord, 1987; Ramfjord, 1993; Sheiham y Netuveli, 2002). Algunos estudios (Dahlen y col., 1992; McNabb y col., 1992) muestran los efectos beneficiosos del control de la placa supragingival sobre la periodontitis. El mantenimiento periodontal consiste en un programa de visitas periódicas para prevenir la recidiva de la enfermedad. La frecuencia de

las visitas de mantenimiento viene determinada por el riesgo del sujeto a sufrir una recaída de su enfermedad periodontal. Este riesgo es multifactorial (Page y col., 2003; Lang y Tonetti, 2003) y dependería de:

1. *Estado de salud sistémico del sujeto:*

Existe evidencia de un mayor riesgo de recidiva de las periodontitis con determinados estados alterados de salud (Genco y Loe, 1993).

-Diabetes mellitus. La última revisión realizada concluye tras analizar distintos estudios que las personas diabéticas con un mal control de los niveles de glucemia tienen un mayor riesgo de progresión de las enfermedades periodontales (Heitz-Mayfield, 2005).

-Enfermedades sistémicas que afectan a la función de los neutrófilos (Deas y col., 2003).

-Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La evidencia actual indica que estar infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana no es indicativo de un mayor riesgo de progresión, pero serían necesarios más estudios longitudinales para una mejor confirmación (Heitz-Mayfield, 2005).

-Osteoporosis. La relación entre padecer osteoporosis y un mayor riesgo de progresión, no es clara (Heitz-Mayfield, 2005). Algunos estudios indican cierta relación (Ronderos y col., 2000; Tezal y col., 2000), mientras otros no la encuentran (Weyant y col., 1999; Lundstrom y col., 2001). Son necesarios más estudios longitudinales para aclarar su relación.

2. *Factores genéticos:*

-Genotipo Interlequina-1. Diversos estudios han puesto en evidencia la asociación entre ser positivo para este polimorfismo y un mayor riesgo de progresión de las enfermedades periodontales (Kornman y col., 1997; Gore y col., 1998; McGuire y Nunn, 1999; McDevitt y col., 2000; Meisel y col., 2002b; Nieri y col., 2002; Meisel y col., 2004). Sin embargo, Heitz-Mayfield concluye en su revisión de diversos estudios longitudinales que esta asociación puede ser inconsistente hoy día, pero que en un futuro podría ayudar a identificar individuos de riesgo (Heitz-Mayfield, 2005).

- Periodontitis agresiva. Tener algún grado de parentesco directo con individuos afectados de periodontitis agresiva supone un mayor riesgo de progresión en las enfermedades periodontales (Kinane y Hart, 2003).

3. *Tabaco:*

El hábito del tabaco es un factor de riesgo de recidiva de las periodontitis (Bergström y col., 1991; Haber y col., 1993; Ah y col., 1994; Preshaw y col., 1999) .

4. *Factores psicológicos y estrés:*

La evidencia del papel del estrés y la depresión sobre la progresión es limitada y no concluyente (Heitz-Mayfield, 2005). En esta revisión se recogen distintos estudios a favor de esta relación (Linden y Mullally, 1996; Axtelius y col., 1998; Genco y col., 1999; Hugoson y col., 2002; Pistorius y col., 2002; Wimmer y col., 2002; Kamma y Baehni, 2003). Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre ambos: (Anttila y col., 2001; Persson y col., 2003).

5. *Consumo de alcohol:*

No existe evidencia para considerar el consumo de alcohol como un factor de riesgo para la progresión de las enfermedades periodontales (Heitz-Mayfield, 2005). Existen estudios a favor de esta relación (Tezal y col., 2004), pero también se disponen de estudios en contra (Ogawa y col., 2002).

6. *Radioterapia:*

Aquellas personas que hayan recibido radioterapia en cabeza o cuello presentan un mayor riesgo de progresión (Epstein y col., 1998; Marques y Dib, 2004; Heitz-Mayfield, 2005).

7. *Pérdida de soporte periodontal en relación con la edad del sujeto:*

La extensión y la prevalencia de la pérdida de inserción en relación con la edad del sujeto son buenos indicadores del riesgo del sujeto a presentar una posterior pérdida de inserción (Papapanou y col., 1988; van der Velden, 1991; Heitz-Mayfield, 2005).

8. *Sexo:*

Las personas de sexo masculino presentarían un mayor riesgo de progresión (Heitz-Mayfield, 2005).

9. *Raza y nivel socioeconómico:*

Algunos estudios han señalado cierta relación entre pertenecer a un determinado grupo étnico y un mayor riesgo de progresión (Brown y col., 1994; Grossi y col., 1995; Taylor, 2001; Albandar, 2002a; Borrell y col., 2002). Sin embargo, hay que tener en cuenta otra serie de factores asociados a la variable raza, como el nivel de ingresos, educación, etc. Así, diversos estudios no han encontrado diferencias entre razas al igualar los grupos para estas variables (Grossi y col., 1994; Grossi y col., 1995; Machtei y col., 1997; Machtei y col., 1999; Craig y col., 2001; Hyman y Reid, 2003).

10. *Cumplimiento de las visitas de control:*

Aquellos pacientes que no cumplen con las visitas de control, tienen un riesgo mayor de recidiva de la enfermedad (Nyman y col., 1975; Axelsson y Lindhe, 1981a; Becker y col., 1984; Wilson, Jr., 1987; Preshaw y col., 1999) .

11. *Presencia de especies bacterianas específicas:*

En la quinta Reunión de Trabajo Europea de Periodoncia, se concluye que existe cierto valor pronóstico en la presencia de un tipo bacteriano específico y un mayor riesgo de progresión (Heitz-Mayfield, 2005; Tonetti y Claffey, 2005). Existen distintos estudios longitudinales que encuentran esta asociación positiva (Haffajee y col., 1991; Machtei y col., 1999; Timmerman y col., 2000; Tran y col., 2001). Sin embargo, otros autores no la encuentran (Wennstrom y col., 1987; Listgarten y col., 1991; Buchmann y col., 2000).

12. *Factores clínicos:*

- Grado de higiene bucal: El grado de higiene bucal debe adecuarse a la respuesta inflamatoria del sujeto. Aquellos sujetos con placa dental controlada y cumplimiento del programa de mantenimiento periodontal, presentan un menor riesgo de recidiva de la enfermedad (Rosling y col., 1976; Axelsson y Lindhe, 1981a).

- Grado de inflamación gingival (porcentaje de zonas con sangrado al sondaje): Una prevalencia del 25 % de sangrado al sondaje sería el punto de inflexión entre pacientes con estabilidad periodontal y pacientes con un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad (Badersten y col., 1990; Claffey y col., 1990; Joss y col., 1994; Tonetti y col., 1998).

- Prevalencia de bolsas residuales mayores de 4 mm: Una elevada prevalencia de bolsas residuales profundas está asociada a un mayor riesgo de progreso de la enfermedad (Lindhe y col., 1982; Badersten y col., 1990; Claffey y col., 1990).

- Factores locales: Diversos factores locales se han propuesto como asociados a un mayor riesgo de progresión.
 - Restauraciones con márgenes mal ajustados o subgingivales (Albandar y col., 1995; Schatzle y col., 2001).
 - Forma radicular alterada (McGuire y Nunn, 1996a; McGuire y Nunn, 1996b).
 - Surcos radiculares (Withers y col., 1981).
 - Furcas (Hirschfeld y Wasserman, 1978; McFall, Jr., 1982; Goldman y col., 1986; Wang y col., 1994; McGuire y Nunn, 1996a; McGuire y Nunn, 1996b).

- Defectos óseos: La presencia de defectos óseos angulares supone un mayor riesgo de progresión en pacientes no tratados (Pontoriero y col., 1988; Papapanou y Wennstrom, 1991).

- Pérdida ósea radiográfica y número de dientes perdidos: La gravedad inicial de la pérdida ósea radiográfica y el número de dientes perdidos en la visita inicial se podrían usar para predecir una futura progresión de la enfermedad en personas no tratadas (Papapanou y col., 1989).

En general, se considera que una frecuencia de una visita de mantenimiento periodontal cada 3-6 meses (Lang y col., 2000) es suficiente para prevenir la recidiva de la enfermedad.

En estas visitas se llevan a cabo las siguientes acciones:

- Evaluación del nivel de higiene oral.
- Evaluación periodontal integral (por lo menos una vez al año).
- Tartrectomía y pulido de los dientes.
- Raspado y alisado radicular en aquellas localizaciones con signo de actividad de la enfermedad.
- Motivación y refuerzo en las instrucciones de higiene oral.
- Derivación del paciente al periodoncista en aquellos casos en los que se necesite realizar tratamientos avanzados.

1.4. Prevención de las enfermedades periodontales.

En la prevención de la enfermedad se pueden distinguir tres niveles (Baehni y Takeuchi, 2003):

1. Prevención primaria: protege a los individuos de los agentes patógenos mediante la colocación de barreras entre los patógenos y el huésped. El objetivo es mantener a la población en salud, evitando que se desarrolle la enfermedad.

2. Prevención secundaria: limita el desarrollo de la enfermedad, una vez que el agente patógeno se ha puesto en contacto con el huésped, de forma que el paciente recupere el estado de salud. El objetivo es curar la enfermedad en un estado primario, de forma que no queden secuelas.

3. Prevención terciaria: limita el desarrollo de la enfermedad y rehabilita al paciente con algún grado de alteración funcional.

En el ámbito de las enfermedades periodontales, la prevención primaria estaría dirigida a evitar su aparición. En este sentido, distintos estudios han demostrado que el control adecuado de la placa dental, mediante un cepillado adecuado y/o el uso complementario de ciertos sistemas químicos antiplaca, es capaz de evitar el desarrollo de la gingivitis (Baehni y Takeuchi, 2003). La prevención primaria de las periodontitis está basada en el supuesto de que una encía sana (sin gingivitis) no desarrollará periodontitis. Por lo tanto, se han de poner en marcha programas para conseguir una reducción en los niveles de placa dental en la población general. Estos programas deben tener en cuenta los siguientes factores (Sheiham y Netuveli, 2002):

- El cepillado dental forma parte del aseo diario general.
- Importancia de las conductas.
- Aceptabilidad social de los métodos de limpieza dental.
- Métodos de limpieza dental fácilmente incorporables a las actividades diarias.
- Sencillez de los métodos de higiene dental.
- Métodos de control para asegurar que los métodos de higiene dental se realicen de forma adecuada.

En aquellos pacientes que han desarrollado enfermedades periodontales, una vez que se ha conseguido evitar la progresión de la misma, mediante la terapia causal, se debe aplicar programas de prevención secundaria y terciaria, bien para restaurar al paciente en salud, bien para rehabilitar al paciente de la posible alteración funcional que pudiera tener. Esta prevención secundaria y terciaria se consigue mediante los programas de apoyo periodontal, o programas de mantenimiento periodontal (Baehni y Takeuchi, 2003).

2. EL BIOFILM DENTAL

2.1. Concepto de la placa dental o biofilm dental

Las bacterias que se encuentran en la saliva se pueden considerar como bacterias planctónicas (bacterias que se encuentran suspendidas en una fase líquida). Sin embargo, las bacterias que se encuentran en una superficie dura (diente, reconstrucciones, prótesis e implantes) forman una película gelatinosa adherente: la placa dental. La placa dental es el principal agente etiológico de la caries y de las enfermedades periodontales (Fine, 1988).

El concepto y la imagen de la placa dental han ido variando a lo largo de la historia dependiendo de los medios técnicos disponibles para su estudio. Así, con la aparición del microscopio óptico, Anthony van Leeuwenhoek en 1683, observó que la placa dental estaba compuesta por depósitos blandos con microbios y restos de comida. Posteriormente, Black en 1898, define la placa dental como placas blandas gelatinosas. En 1965, Egelberg y colaboradores (Egelberg, 1965) observaron los estadios en la formación de la placa dental. Estos autores definieron:

- Un primer estadio o Fase I, en la que se formaría una biopelícula sobre la superficie limpia del diente. Esta biopelícula estaría compuesta fundamentalmente por glicoproteínas y anticuerpos. Esta película modifica la carga y la energía libre de la superficie dentaria.
- Un segundo estadio o Fase II. En esta fase se observa una adhesión de unos determinados tipos de bacterias a la biopelícula previamente formada. Estos primeros colonizadores son estreptococos (cocos gram-positivos anaerobios facultativos, siendo la especie más destacada *Streptococcus sanguis*). Posteriormente, aumentan el número de bacilos gram-positivos, que terminan por superar en número a las formas cocoides.

- Fase III. En esta fase se produce multiplicación bacteriana. En esta etapa predominan las formas filamentosas gram-positivas, sobre todo *Actinomyces* sp.
- Fase IV. Debido a la multiplicación bacteriana de la fase anterior y a la aparición de nuevas condiciones, se produce la coagregación de nuevas especies bacterianas. Se produce la adhesión de *Veillonella* sp., fusobacterias y otras bacterias gram-negativas.

En el congreso de Edimburgo en 1970 se definió la placa dental como microorganismos más polisacáridos extracelulares; esta placa dental estaba recubierta por leucocitos, células epiteliales y restos de comida.

En los años 1990, gracias al desarrollo y perfeccionamiento del microscopio confocal de láser, se ha llegado a un mejor conocimiento de la placa dental y de su estructura, desarrollándose el modelo de la placa dental como biofilm (Marsh y Bradshaw, 1995; Marsh, 1997; Bernimoulin, 2003). Un biofilm es una comunidad bacteriana inmersa en un medio líquido, caracterizada por bacterias que se hallan unidas a un substrato o superficie, o unas a otras, que se encuentran embebidas en una matriz extracelular producida por ellas mismas, y que muestran un fenotipo alterado en cuanto al grado de multiplicación celular o la expresión de sus genes (Donlan y Costerton, 2002) (Ver Figura 2, pág. 106). Esta definición caracteriza las propiedades del biofilm y se diferencia de la desarrollada anteriormente por Costerton (Costerton y col., 1987): bacterias o comunidades bacterianas unidas o fijadas a una superficie en un medio ambiente acuático, embebidas en una matriz o glicocálix. Se pueden encontrar bacterias que crecen en superficie de agar con estas características, pero que, sin embargo, no muestran las propiedades de resistencia típicas de los biofilm; de la misma forma se pueden encontrar “fragmentos” procedentes de un biofilm que no se encuentran unidos a una superficie, pero que mantienen todas las características propias de los biofilms (Costerton y col., 1994; Marsh y Bradshaw, 1995; Donlan y Costerton, 2002).

2.2. Formación del biofilm

Los biofilms se pueden desarrollar por medio de dos tipos de procesos:

2.2.1. A partir de una célula planctónica

Ciertas bacterias muestran o tienen la capacidad de desarrollar estructuras de superficie que favorecen la adhesión de las mismas a una superficie sólida, tales como fimbrias y fibrillas; así, colonizadores primarios como *Actinomyces naeslundii*, varias especies de estreptococos, como *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguis* y *Streptococcus mitis*, muestran

fimbrias y fibrillas en su superficie. Otros factores que favorecen la adhesión de las bacterias a una superficie serían:

-La capacidad que muestran algunas especies bacterianas para el movimiento, como por ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens* y *Escherichia coli*.

-La expresión de ciertas proteínas en su superficie celular, denominadas adhesinas.

Existen una serie de factores que afectan a la adhesión de las bacterias a una superficie sólida:

→ **factores físicos y químicos de la superficie**, como la rugosidad de la superficie y la composición química de la misma.

→ **factores del medio líquido** en el que se desarrolla, como la velocidad del flujo y la composición química del mismo (Quirynen y Bollen, 1995; Socransky y Haffajee, 2003).

Una vez que las bacterias están adheridas a una superficie sólida se produce la expresión de ciertos genes, que las diferencian de las formas planctónicas; posteriormente, se produce la multiplicación de la especie bacteriana y la coagregación con otras especies bacterianas. Esta asociación de especies dentro del biofilm no sería aleatoria, sino que existirían asociaciones específicas entre bacterias dentro del biofilm (Socransky y Haffajee, 2003).

2.2.2. A partir de otro biofilm

Los biofilms también se pueden desarrollar a partir de células sueltas desprendidas de un biofilm o de partes del propio biofilm. En cualquier caso, estas células desprendidas mantendrían todas las propiedades del biofilm de donde proceden. También se han descrito fenómenos de movimiento del biofilm sobre la superficie a la que se encuentra fijado (Socransky y Haffajee, 2003).

2.3. Estructura del biofilm

Cuando se observa un biofilm mediante el microscopio confocal de láser, pueden observarse las distintas comunidades bacterianas (dentro de las cuales pueden presentarse vacíos) organizadas en forma de seta o torre y separadas entre sí por microcanales de agua (Costerton y col., 1994; Socransky y Haffajee, 2003)(ver Figura 2, pág. 106).

El biofilm está compuesto por bacterias, que representan un 15-20 % del volumen, y una matriz o glicocálix, que representaría un 75-80 % del volumen del biofilm. Esta matriz está compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, sales minerales y material celular (Socransky y Haffajee, 2003). Los exopolisacáridos representan el componente fundamental de la matriz y son producidos por las propias bacterias del biofilm. Los exopolisacáridos

participan de forma fundamental en el desarrollo del biofilm, pues su intervención mantiene la integridad del todo. Esta estructura abierta permite una mejor circulación de distintas moléculas en el biofilm. Sin embargo, debido a la matriz de exopolisacáridos se crea un entorno complejo que no permite predecir con seguridad la capacidad de determinadas moléculas de penetrar y distribuirse en el biofilm.

Debido a la dificultad de acceso, el biofilm subgingival es difícil de estudiar, por lo que la información sobre su estructura es limitada. Los estudios realizados, mediante microscopio convencional en cortes histológicos del biofilm subgingival, sugieren una organización compleja con un tipo de biofilm adherido a la superficie del diente, otro tipo de biofilm adherido a las células epiteliales y una zona de menor densidad presente entre estos dos. Estos biofilms podrían diferir en su composición microbiana y en su respuesta frente a los tratamientos antimicrobianos (Marsh, 2005).

2.4. Características del biofilm

Los biofilms presentan una serie de características que les confieren sus propiedades:

2.4.1. Heterogeneidad fisiológica

Dentro del biofilm se puede observar un rango muy amplio de micronichos, separados unos de otros por mínimas distancias; se pueden encontrar ambientes muy diferentes en cuanto al contenido de nutrientes del medio, tensión de O₂, tensión de CO₂, pH, etc. Por lo tanto, células de la misma especie bacteriana pueden presentar estados fisiológicos muy diferentes y también se pueden encontrar especies bacterianas con distintas necesidades fisiológicas (anaerobias, aerobias, microaerobias), separadas entre sí por sólo 10 µm (Costerton y col., 1994; Xu y col., 2000; Socransky y Haffajee, 2003). Esta heterogeneidad fisiológica explica, en parte, la mayor resistencia de las bacterias cuando crecen en un biofilm, pues podemos encontrar bacterias en forma quiescente, que son muy poco susceptibles a la acción de los distintos antimicrobianos (Marsh, 2005).

2.4.2. Fenotipos en el biofilm (Socransky y Haffajee, 2003; Marsh, 2005)

Las bacterias, cuando crecen en el biofilm, es decir en forma sésil, manifiestan un fenotipo diferente respecto del que manifiestan cuando crecen en forma planctónica. Los fenotipos de las bacterias que crecen en los biofilms son más resistentes frente a diversos antimicrobianos y mantienen esta resistencia incluso cuando se desprenden del biofilm.

2.4.3. Señales en el biofilm (Chen, 2001; Socransky y Haffajee, 2003; Marsh, 2005)

Las bacterias dentro del biofilm tienen capacidad para comunicarse entre ellas por medio de señales químicas, como por ejemplo acil-homoserina lactonas (Whitehead y col., 2001), factor autoinductor-2 (Federle y Bassler, 2003; Winzer y col., 2003) y péptido estimulador de la competencia (Li y col., 2001; Li y Burne, 2001). También pueden comunicarse mediante transferencia de material genético por medio de mecanismos tales como la conjugación, la transformación, transferencia de plásmidos y transferencia de trasposones (Bowler y col., 1994; Roberts y col., 2001; Wang y col., 2002; Chen, 2003).

Dentro de la capacidad de comunicarse las bacterias mediante señales químicas, es importante el fenómeno de “Quorum Sensing” o regulación de la expresión de ciertos genes a través de la acumulación de compuestos de señalización. Esta acumulación de señales químicas depende de la densidad bacteriana. El “Quorum Sensing” puede proporcionar a los biofilms algunas de sus propiedades características, en cuanto al desarrollo de los mismos y la mayor resistencia frente a los antimicrobianos. Por ejemplo, puede promover la expresión de genes que codifican la resistencia a un determinado antibiótico a partir de cierta densidad celular; también tendría capacidad para influir en la estructura del biofilm, estimulando el crecimiento de especies beneficiosas para el biofilm e inhibiendo el crecimiento de las especies competidoras.

Esta capacidad de comunicarse entre las bacterias tiene influencia en la resistencia bacteriana frente a los antimicrobianos, la producción de factores de virulencia, o en la estructura del propio biofilm.

Las bacterias en el biofilm también tienen capacidad para comunicarse con las células del huésped. Así, Yilmaz ha descrito que *P. gingivalis* puede inducir la adhesión asociada a integrinas y cambios en el citoesqueleto en las células epiteliales del surco gingival (Yilmaz y col., 2003)

2.4.4. Capacidad adaptativa (Socransky y Haffajee, 2003; Marsh, 2005)

Los biofilms deben mantener un equilibrio entre el crecimiento en condiciones favorables de aporte de nutrientes y de medio ambiente, y el mantenimiento de la estructura del mismo.

En condiciones desfavorables, el biofilm puede involucionar a estadios anteriores, pero en casi todas las situaciones se mantiene parte del mismo unido a la superficie, pudiendo volver a desarrollarse cuando las condiciones mejoran.

Las bacterias en el biofilm presentan un metabolismo más eficiente que en forma planctónica, siendo capaces de degradar moléculas complejas cuando crecen en forma de biofilm (Marsh, 2005).

2.4.5. Resistencia frente antimicrobianos (Xu y col., 2000; Fine y col., 2001; Donlan y Costerton, 2002; Socransky y Haffajee, 2003; Marsh, 2005).

Dentro de estas ventajas que presentan las bacterias cuando crecen en forma de biofilm destaca la mayor resistencia frente a los distintos antimicrobianos, y esta mayor resistencia puede deberse a:

-Los antimicrobianos llegan en menores concentraciones (concentraciones no efectivas frente a las bacterias) a las zonas profundas del biofilm.

-Las bacterias, cuando son atacadas con dosis subletales, tienen capacidad para desarrollar resistencia frente a los antimicrobianos (entrenamiento de resistencia con dosis subletales).

-Las bacterias cuando crecen en forma sésil, activan genes que proporcionan mayor resistencia frente a los antimicrobianos, en comparación a las formas planctónicas.

-En zonas profundas del biofilm, que tienen un menor aporte de nutrientes, las bacterias estarían en forma quiescente, que es un estado bacteriano no susceptible a los antimicrobianos.

-Las bacterias estarían protegidas por la matriz de exopolisacáridos frente a los antimicrobianos.

-Bacterias presentes en el biofilm son capaces de sintetizar productos (enzimas, etc.) que inactivan antimicrobianos dirigidos contra bacterias de distinta especie residentes en el biofilm (patogenicidad indirecta).

-La edad del biofilm puede ser un factor para una mayor resistencia frente a los antimicrobianos. Se ha descrito que los biofilms instaurados durante un periodo de tiempo más prolongado son más resistentes frente a los antimicrobianos (Millward y Wilson, 1989).

Esta mayor resistencia de las bacterias cuando crecen en biofilm se traduce en que se deben multiplicar incluso por mil las concentraciones necesarias del antimicrobiano para que sea

efectivo (Donlan y Costerton, 2002). Esto explicaría, en parte, por qué a veces no concuerdan los resultados clínicos con los resultados obtenidos in vitro sobre células planctónicas.

3. CONTROL DEL BIOFILM DENTAL

Distintos estudios han demostrado que para mantener un paciente en condiciones de salud periodontal es necesario que éste siga un correcto programa de soporte o apoyo periodontal, como se ha visto anteriormente, pero también que alcance unos niveles elevados de control del biofilm supragingival. Para controlar el biofilm dental existen dos sistemas, control mecánico y control químico.

3.1. Control mecánico del biofilm.

Se puede realizar una eliminación y desestructuración física del biofilm dental mediante el cepillado manual, dispositivos de higiene interproximal, cepillos eléctricos, etc.

En España, el procedimiento de higiene oral más utilizado es el cepillado de los dientes mediante cepillos manuales (Libro Blanco. Estudio Prospectivo Delphi. Odonto-Estomatología 2005, 1997), tal como ocurre en el resto de los países industrializados (Saxer y Yankell, 1997; Hugoson y col., 1998).

La eficacia del cepillado se traduce en la eliminación del biofilm dental. Existe suficiente evidencia que demuestra la eficacia de los cepillos manuales para la eliminación del biofilm dental y la prevención de la gingivitis (Hancock, 1996).

Dos revisiones independientes (Jepsen, 1998; Rebelo y Romao, 2003), de diferentes estudios sobre diseños de cepillos manuales y técnicas de cepillado, han concluido que:

1. No existe actualmente un diseño de cepillo manual que demuestre una mayor ventaja para la eliminación del biofilm dental, si bien los cepillos de cabezal doble o triple parecen tener una mayor eficacia para remover el biofilm dental en las localizaciones linguales.
2. Ninguna técnica de cepillado ha demostrado ser superior a las demás.
3. Existen diversos factores que influyen en la eficacia de los cepillos manuales y de las técnicas de cepillado. Entre éstos se pueden citar: tipo de localización a limpiar, tiempo empleado, fuerza aplicada y características individuales del sujeto.

Otras dos revisiones (Kinane, 1998; Herrera y Roldán, 2003) analizaron distintos estudios sobre el uso de dispositivos de higiene interproximal y llegaron a las siguientes conclusiones:

1. El uso de los mismos produce una mayor reducción en los índices de placa e índices gingivales.
2. Su utilización por la población es poco frecuente. Los motivos de su poca aplicación por parte de la población podrían deberse a: falta de educación adecuada sobre su utilización, dificultades en su uso, tiempo necesario para su aplicación y miedo a efectos adversos.
3. De los diferentes dispositivos existentes, la seda dental es el más utilizado, si bien los cepillos interproximales son mejor aceptados.
4. Todos los tipos de seda para higiene interproximal parecen ser igual de eficaces, excepto el de seda de malla con enhebrador, que son menos eficaces en individuos con espacios interproximales cerrados. En los individuos con espacios interproximales abiertos son más eficaces los cepillos interproximales. La presencia de elementos aditivos en la seda dental no añade mayor eficacia.
5. El dispositivo de elección depende de cada persona, influyendo diferentes factores: tamaño de los espacios interproximales, preferencias del individuo, habilidad del usuario y de las características específicas de ciertos grupos de población.

En cuanto al uso de los cepillos eléctricos, dos trabajos de revisión (Van der Weijden y col., 1998; Blanco y col., 2003) concluyeron tras evaluar diferentes estudios, que los cepillos eléctricos parecen ser más eficaces que los cepillos manuales en cuanto a reducción de los índices de placa y gingivales, sobre todo en las localizaciones linguales e interproximales. El uso continuado de cepillos eléctricos no está más asociado a trauma en los tejidos blandos y en los tejidos dentales, que con el cepillado manual.

3.2. Limitaciones del control mecánico del biofilm.

Distintos estudios (Rugg-Gunn y MacGregor, 1978; Lavstedt y col., 1982; Addy y col., 1986; Albandar y col., 1995; Hugoson y Jordan, 2004) y revisiones (Van der Weijden y Hioe, 2005) indican que la limpieza mecánica sola es insuficiente en un porcentaje considerable de personas en la prevención de la aparición y recidiva de las enfermedades periodontales. Esto se debe a:

- El tiempo medio de cepillado no suele superar los 37 segundos (Beals y col., 2000).
- Los hábitos de higiene interdental sólo son realizados diariamente de forma habitual por el 10 % de la población (Ronis y col., 1994), y sólo entre el 2 y el 10 % utiliza hilo dental regularmente (Lang y col., 1995; Stewart y col., 1997; MacGregor y col.,

1998). En el ámbito nacional se ha visto que el 83.5 % de las personas declara que se cepilla los dientes al menos una vez al día (22.7 % una vez, 29.5 % dos veces, y el 31.3 % tres veces al día). Si tomamos estos datos junto con los indicadores de enfermedad, se puede deducir que bien la técnica de cepillado es bastante deficiente en la población, o bien que el cepillado no se realiza con la frecuencia declarada en la encuesta. En España, el consumo de cepillos es de 0.8 cepillos por paciente y año, lo que apoyaría la suposición de que el cepillado bucal no se realiza con la frecuencia declarada en la encuesta. El uso de otros métodos higiénicos es minoritario: los enjuagues bucales tienen un índice de uso del 15.7 %, la seda dental un 5.1 % y los cepillos interproximales un 3 % (Almerich, 2002).

-Incluso los pacientes aleccionados en el control de la placa dental, con el paso del tiempo, vuelven a los niveles iniciales de placa (Stewart y col., 1997) y tras un año sin instrucciones adicionales se observa un deterioro en el control de placa (Legido y Casas, 2002).

-Presencia de otros nichos orales, en los que no se realiza control del biofilm, bien por falta de una adecuada instrucción sobre su realización (dorso de la lengua, superficies yugales), bien por no ser accesibles (amígdalas, etc.).

3.3. Control químico del biofilm.

El control químico del biofilm puede realizarse mediante diversos productos que poseen cierta acción sobre la placa dental o biofilm. Estos productos se utilizarían como complemento de los sistemas mecánicos de control de placa en aquellas personas que no son capaces de mantener unos niveles de placa compatibles con salud mediante el uso exclusivo de la limpieza mecánica. El uso de estos productos debe ser siempre un complemento al control mecánico de la placa dental, ya que éste reduciría el grosor de la placa y alteraría la estructura de la misma, dejándola más susceptible a la acción de los distintos sistemas de control químico (FDI Commission., 2002b).

Estos productos se utilizan tanto en la prevención primaria de las enfermedades periodontales, como en la prevención secundaria y terciaria.

El uso de antimicrobianos como ayuda para el control químico de la placa ha sido evidenciado por distintos autores (Addy, 1986; Wennstrom y Lindhe, 1986; Slots y Rams, 1990; Rams y Slots, 1992; Wennstrom, 1992; Addy y Moran, 1994; Goodson, 1994; Addy y Renton-Harper, 1996).

4. SISTEMAS DE CONTROL QUÍMICO DEL BIOFILM DENTAL

4.1. Categorías

Los distintos productos existentes se pueden dividir según su capacidad en (Addy, 2000) :

-Sustancias antimicrobianas:

Productos que poseen efectos bacteriostáticos o bactericidas *in vitro*.

-Sustancias inhibidoras o reductoras de placa:

Productos que han demostrado ser bacteriostáticos o bactericidas en los estudios *in vitro* y además reducen o alteran la calidad de la placa *in vivo*.

-Sustancias antiplaca:

Son aquellos productos químicos (derivados de plantas o sintéticos) que tienen un efecto sobre la placa dental suficiente como para producir un efecto reductor en los niveles de la gingivitis y/o caries (Lang y Newman, 1997).

-Sustancias antigingivitis

Son productos que reducen la inflamación gingival, sin que tengan que tener acción alguna sobre la placa dental, así en este grupo se incluyen algunos fármacos anti-inflamatorios, que no tienen ninguna acción sobre la placa dental.

4.2. Mecanismos de actuación

Los distintos sistemas de control químico de la placa pueden influir de forma cuantitativa y cualitativa sobre la placa por medio de diferentes mecanismos (Figura 3, pág. 107):

- Evitando la adherencia bacteriana.
- Evitando la proliferación y/o coagregación bacteriana.
- Eliminando el biofilm establecido.
- Alterando la patogenia del biofilm.

Estos productos actuarían sobre el biofilm, bien reduciendo el número de microorganismos (cantidad del biofilm), o bien alterando la vitalidad del biofilm (calidad del biofilm) (FDI Commission., 2002b).

4.3. Requisitos ideales

Los sistemas de control químico de la placa deben cumplir una serie de requisitos (Loesche, 1976; van der Ouderaa, 1991; Baker, 1993; Fischman, 1994):

-Especificidad:

Los sistemas de control químico de la placa tienen un espectro de acción bastante amplio, siendo efectivos contra una gran variedad de bacterias, virus y hongos. Otros productos más específicos (antibióticos) deben reservarse para el tratamiento de determinadas situaciones: bacteriemias en pacientes de riesgo y para el tratamiento de ciertas periodontitis (Lang y Brex, 1986).

-Eficacia:

Los productos empleados deben demostrar su eficacia frente a los organismos implicados en la patogenia de la gingivitis y periodontitis, tanto en estudios *in vitro*, como en los estudios *in vivo*.

Estos sistemas de control químico de la placa o agentes antiplaca, no sólo pueden tener un efecto bactericida a altas dosis, sino que también tienen efectos a niveles por debajo de la concentración mínima bactericida (FDI Commission., 2002b).

Estos agentes están destinados a combatir la placa dental, un biofilm, por lo tanto su acción debe ser la mayor posible, es decir, deben tener por lo menos una adecuada acción bactericida *in vitro*.

-Sustantividad:

El efecto antibacteriano de estos agentes depende no sólo de la eficacia comprobada *in vitro*, sino también de otras características, de entre las cuales la sustentividad es una de las más importantes. Podemos definir la sustentividad de un agente como la duración de su acción *in vivo* (FDI Commission., 2002b) y también como una medida del tiempo de contacto entre una sustancia y un sustrato en un medio, y éste debe ser mayor que el esperado por un simple mecanismo de depósito (von Abbé, 1974).

Dependiendo de la sustentividad de los agentes, se pueden dividir en (Kornman, 1986):

- 1- Agentes de primera generación: aunque han demostrado tener una adecuada acción bactericida *in vitro*, poseen muy poca sustentividad, por lo que su acción es limitada en el

tiempo. Ejemplos de este tipo de productos son: derivados fenólicos, derivados de extractos de plantas, fluoruros, compuestos cuaternarios de amonio y agentes oxidantes.

2- Agentes de segunda generación: se caracterizan por tener una gran sustantividad. Ejemplo de este tipo de sustancias son las bisbiguanidas.

3- Agentes de tercera generación: son aquellas que interfieren o previenen la adhesión de la placa dental o biofilm.

Se deben elegir aquellos agentes con un adecuado efecto bactericida *in vitro*, aunque no sea muy elevado, y con una adecuada sustantividad, bien como agentes aislados, o como combinación de varios agentes.

-Seguridad:

La seguridad del uso de un determinado agente debe estar certificada por estudios en modelos animales antes de su uso clínico en seres humanos. Deben ser estudiados cuidadosamente todos los posibles efectos secundarios que puedan derivarse de su uso.

Dada la cronicidad de la enfermedad y la necesidad de uso a largo plazo, estos sistemas deben tener los menores efectos secundarios posibles.

-Estabilidad:

Los distintos agentes deben ser estables a temperatura ambiente y durante un período de tiempo considerable. A la hora de realizar las formulaciones de los diferentes agentes, se debe prestar atención a la no inclusión de determinados productos que puedan interferir con los agentes efectivos.

4.4. Productos para el control químico del biofilm

Distintos grupos de productos tienen capacidad para actuar sobre el biofilm dental (productos comercializados: ver Tabla 4, pág. 115):

4.4.1. Antibióticos: Distintos grupos de antibióticos (penicilinas, tetraciclinas, metronidazol, vancomicina, kanamicina y espiramicina) han evidenciado su capacidad para actuar sobre la placa dental. Su acción sobre las bacterias puede ser bactericida o bacteriostática. Su efectividad, cuando se toman de forma sistémica, es muy alta, pues mantienen niveles efectivos en sangre durante horas, pero cuando se usan de forma tópica es más baja, pues sólo son efectivos *in situ* durante cortos periodos de tiempo. Su uso,

tanto de forma local como a nivel sistémico para controlar la placa dental estaría contraindicado, pues los efectos secundarios de la utilización de los mismos son mucho más importantes que el beneficio conseguido. Además, el uso indiscriminado de los mismos produce selección de cepas resistentes a los distintos antibióticos (Genco, 1981; Kornman, 1986; Slots y Rams, 1990). El uso de antibióticos debería limitarse para la prevención de bacteriemias en pacientes de riesgo y para el tratamiento de ciertas periodontitis (FDI Commission., 2002b).

4.4.2. Enzimas: Dentro del grupo de las enzimas existen varios grupos.

-*Enzimas eliminadoras de placa*: Como dextranasa, mutanasa, proteasas, lipasas. Desorganizan la matriz de la placa dental. Tienen poca sustentividad y muchos efectos secundarios (Addy, 1986). Un nuevo enfoque en este grupo de fármacos sería la utilización de enzimas que eliminen un determinado exopolisacárido esencial en el desarrollo del biofilm (Donlan y Costerton, 2002).

-*Enzimas que refuerzan los mecanismos de defensa del huésped*: Como glucosa oxidasa, aminoglucoxidasa. Catalizan la conversión de tiocianato en hipotiocianato, por la vía del sistema de la lactoperoxidasa salival. Su uso ha dado resultados contradictorios en estudios *in vivo* sobre la gingivitis, y no se han publicado estudios a largo plazo (Addy, 1986).

4.4.3. Señales moleculares: Se podrían utilizar señales moleculares (acil-homoserina y lactonas) que interfirieran en los procesos de “Quorum Sensing” necesarios para la formación y desarrollo del biofilm. También se podrían utilizar fármacos que inhibieran la transcripción de determinados genes involucrados en la formación del biofilm (Donlan y Costerton, 2002).

4.4.4. Alcoholes aminados: A este grupo pertenecen el delmopinol y octapinol. El delmopinol formulado en colutorios al 0.1 % y 0.2 % ha probado su eficacia como agente inhibidor de la placa y antiplaca en estudios *in vivo* a corto y largo plazo. Su mecanismo de acción no se conoce exactamente, pero parece estar relacionado con la inhibición de la formación de la matriz del biofilm, o por la desorganización de la misma. El delmopinol tiene la capacidad para interactuar con los constituyentes de la biopelícula. También se ha comprobado que es capaz de inhibir la síntesis de glucanos por *Streptococcus mutans* (Rundegren y col., 1992; Elworthy y col., 1995) y parece reducir la síntesis de ácidos por

las bacterias (Simonsson y col., 1991). Sus principales efectos secundarios son la pigmentación dentaria, adormecimiento transitorio de las mucosas, en particular de la lengua, y sensación urente en la boca (Collaert y col., 1992; Moran y col., 1992; Abbott y col., 1994; Claydon y col., 1996; Zee y col., 1997). Recientemente ha sido aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) como producto para el tratamiento de la gingivitis (Imrey y col., 1994; Zawisza, 2005).

4.4.5. Detergentes: El más utilizado es el lauril sulfato sódico, que ha demostrado tener cierta acción antimicrobiana e inhibidora de la placa. Tiene una moderada sustentividad (de 5 a 7 horas) (Addy y col., 1983; Moran y col., 1988). No se han realizado estudios a largo plazo. Está comercializado en multitud de pastas dentales.

4.4.6. Agentes oxigenantes: Como peroxiborato, peroxicarbonato o peróxido de hidrógeno. Han demostrado tener cierta acción antimicrobiana e inhibitoria de la placa. Hay pocos datos sobre su uso a largo plazo (Moran y col., 1995).

4.4.7. Sales metálicas: las investigaciones se han centrado en las sales de zinc, cobre y estaño.

-*Sales de zinc*: El zinc a bajas concentraciones no tiene efectos secundarios. Por sí solo tiene poco efecto sobre la placa. Se emplea en dentífricos y colutorios en combinación con otros productos (clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, triclosan, hexetidina etc.), para mejorar la sustentividad o la acción de estos últimos.

-*Sales de cobre*: produce pigmentación dentaria. No existen productos de higiene bucal en los que se presente en su composición.

-*Fluoruro estañoso*: ha demostrado cierta eficacia como agente inhibidor de la placa y antiplaca, formulado en pastas dentales y en colutorios (sobre todo combinado con el flúor de aminas) (Frankel y col., 1985; Banoczy y col., 1989; Kunzel y col., 1990; Brex y col., 1992; Brex y col., 1993; Beiswanger y col., 1995; Perlich y col., 1995; Mengel y col., 1996; Shapiro y col., 2002). Es difícil formularlo en productos de higiene bucal debido a sus problemas de estabilidad con hidrólisis en presencia de agua (Miller y col., 1969). El efecto secundario principal es la pigmentación dentaria (Brex y col., 1993).

4.4.8. Fluoruros: El uso de fluoruros ha demostrado su utilidad en la reducción de la incidencia de caries (Petersson, 1993). El ion flúor no ha demostrado poseer efecto como agente inhibidor de la placa y antiplaca.

4.4.9. Productos naturales: Se ha utilizado, sobre todo, extracto de sanguinarina, casi siempre en combinación con sales de zinc. Presentan muy poca actividad bactericida en los estudios *in vitro* sobre bocas artificiales (Shapiro y col., 2002). Los resultados clínicos son contradictorios (Moran, 1988; Quirynen y col., 1990; Scherer y col., 1998).

4.4.10. Fenoles y aceites esenciales:

-*Aceites Esenciales*: Listerine® (Pfizer Inc, Nueva York, EEUU). A base de Timol, Eucaliptol, Mentol y Salicilato de metilo en una base hidroalcohólica. El principal mecanismo de acción sobre las bacterias es la disrupción de la pared bacteriana, además produce inhibición de las enzimas bacterianas y también podría extraer las endotoxinas derivadas de lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas (Fine y col., 1985). Parece tener cierta acción antiinflamatoria debido a su actividad antioxidante (Firatli y col., 1994). Ha demostrado en múltiples estudios, tanto *in vitro* en bocas artificiales (Fine y col., 2001; Shapiro y col., 2002), como en estudios *in vivo* a corto plazo (Maruniak y col., 1992; Charles y col., 2000; Pan y col., 2000; Bauroth y col., 2003) y en estudios a largo plazo (Overholser y col., 1990; Charles y col., 2001), su eficacia como agente antiplaca y antiinflamatorio (Brex y col., 1990; Brex y col., 1992; Firatli y col., 1994). Como efectos secundarios produce sensación urente tras su administración y puede producir cierto grado de tinción dentaria. En un principio, dado su alto grado en contenido alcohólico, se relacionó con aparición de cáncer oral, pero estudios más detallados no han relacionado la utilización de este colutorio con una mayor frecuencia en la aparición de este tipo de cáncer (Claffey, 2003). Dada la seguridad en su uso y los múltiples estudios que avalan su eficacia como agente inhibidor de la placa y antiplaca, este colutorio está aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) (Claffey, 2003).

-*Triclosán*: El triclosán es antibacteriano bisfenólico no iónico. *In vitro* presenta un amplio espectro antibacteriano (Ciancio, 2000). Formulado en colutorio a concentración 0.20 % y dosis de 20 mg dos veces al día, el triclosán tiene un pequeño efecto bactericida sobre la placa (Shapiro y col., 2002; Arweiler y col., 2003) y sustentividad de alrededor de 5 horas (Jenkins y col., 1991). Normalmente el triclosán se formula asociado a citrato de

zinc, que aumentaría su actividad antimicrobiana, o al copolímero éter polivinilmetílico del ácido maleico (PVM/MA), que aumentaría la retención del triclosán. Formulado como dentífrico y asociado al citrato de zinc y al copolímero (Colgate Total® Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU), el triclosán ha demostrado actividad como agente inhibidor de la placa y antiplaca, en estudios a largo plazo (Svatun y col., 1989a; Rosling y col., 1997a; Santos y col., 2004). También ha demostrado tener cierta acción antiinflamatoria (Barkvoll y Rolla, 1994; Gaffar y col., 1995; Kjaerheim y col., 1996), al reducir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos mediante la inhibición de las vías de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa (Skaare y col., 1996). Ha demostrado reducir las reacciones de inflamación producidas en la encía y en la piel por el lauril sulfato sódico, y reduce la inflamación en la piel producida en las reacciones de hipersensibilidad al níquel (Barkvoll y Rolla, 1995). También parece reducir la inflamación dérmica mediada por la histamina, además de reducir la severidad y acortar el periodo de cicatrización de las úlceras aftosas (Skaare y col., 1996). Formulado en forma de colutorio al 0.03 % junto con copolímeros, ha demostrado, conforme a los criterios de la ADA su capacidad como agente antiplaca. No se han observado efectos secundarios reseñables, aunque recientemente algún autor ha señalado la posibilidad de que se forme cloroformo cancerígeno, al combinarse el triclosán con el cloro libre presente en el agua (Rule y col., 2005). Faltan estudios sobre este último aspecto, pero la cantidad que se podría formar de este cloroformo cancerígeno estaría en niveles inocuos, dada la mínima concentración de triclosán que normalmente llevan los distintos productos. Formulado en forma de dentífrico (Colgate Total® Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU), ha sido aceptado por la FDA

4.4.11. Compuestos de amonio cuaternario: Cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio. Estos antisépticos son monocatiónicos y se adsorben rápidamente a las superficies bucales.

El cloruro de cetilpiridinio en concentraciones de un 0.045 % a 0.1 %, con al menos un porcentaje químico disponible de 72 a 77 %, es seguro y efectivo para su uso formulado en enjuagues bucales como agente antiplaca (Robertson y col., 2003). Los enjuagues bucales con cloruro de cetilpiridinio se utilizan en Estados Unidos desde 1940, lo que es significativo con respecto a la seguridad del ingrediente.

El cloruro de cetilpiridinio en colutorios al 0.025 % al 0.1 % está comercializado en España e internacionalmente.

4.4.12. Antisépticos bisbiguanídicos. De todos los antisépticos bisbiguanídicos, la clorhexidina es el más estudiado y el que ha demostrado mayor eficacia como agente inhibidor de la placa y antiplaca. Otras bisbiguanidas (alexidina, octenidina) poseen una actividad inferior o similar a las clorhexidina (Shapiro y col., 2002), presentando similares efectos secundarios y con menos estudios sobre los posibles efectos tóxicos. La clorhexidina es hoy día el antiséptico de referencia.

4.4.13. Otros antisépticos:

-*Povidona yodada*: Al 1 % tiene una sustantividad de una hora y carece de acción inhibidora de la placa apreciable (Addy y col., 1977; Addy y Wrigth, 1978). Se utiliza como tratamiento en las gingivitis necrotizantes (Addy y Llewelyn, 1978). En principio carece de efectos secundarios, pero podría alterar la función tiroidea.

-*Hexetidina*: Al 0.1 % posee una actividad inhibitoria de la placa limitada, que se puede potenciar mediante su asociación a sales de zinc. En los estudios *in vitro* sobre bocas artificiales demuestra cierta acción bactericida, pero con un rango de resultados bastante amplio (Shapiro y col., 2002). *In vivo* no ha demostrado acción antiplaca. Los principales efectos secundarios son la pigmentación dentaria y la erosión mucosa, pero con muy baja incidencia.

Como se ha revisado, la mayoría de los agentes químicos comercializados actúan evitando la proliferación de la placa por mecanismos antimicrobianos, y de todos ellos el más estudiado es la clorhexidina.

5. MODELOS DE ESTUDIO EN LA EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS PARA EL CONTROL QUÍMICO DE LA PLACA

Para llegar a la determinación de la actividad de una formulación para el control químico del biofilm hay diferentes fases consecutivas, hasta llegar a los estudios más relevantes, que son los ensayos de uso en casa de, al menos, 6 meses de duración (Addy, 2000).

5.1. Estudios *in vitro*

5.1.1. Ensayos bacterianos

Proporcionan información sobre la capacidad de un producto para tener acción sobre determinadas bacterias: concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida mínima (CBM). Estos estudios dan información sobre la actividad antibacteriana y su espectro de acción. Pero no dan información sobre la efectividad del producto *in vivo*, pues existen otras variables que pueden influir: sustantividad del producto, interacción con el medio bucal, interacción con otros productos, etc. Estas pruebas también aportan información sobre los efectos aditivos o negativos de la mezcla de productos, disponibilidad de los distintos agentes, etc.

5.1.2. Medición de la incorporación

Miden la adsorción de los distintos productos a las superficies de diferentes sustratos (hidroxiapatita, esmalte, dentina, acrílico, polímeros, etc.) y qué factores pueden influir en dicha adsorción. Estos trabajos registran sólo la incorporación del producto y no la actividad del mismo una vez se ha producido su adsorción.

5.1.3. Modelos de biofilm

Las bacterias en el medio oral crecen en forma sésil, presentando esta forma bacteriana una mayor resistencia a los productos antimicrobianos. Por ello, se deben realizar pruebas que estudien la capacidad de los distintos productos para actuar sobre las bacterias en modelos artificiales de biofilms orales o bocas artificiales, de manera que los resultados obtenidos se asemejen más a lo que ocurre en la realidad (Xu y col., 2000; Shapiro y col., 2002; Socransky y Haffajee, 2003). En este sentido se están desarrollando nuevas investigaciones en modelos de boca artificial para comprobar la eficacia de los antimicrobianos frente a los biofilms. De los distintos colutorios que existen en el mercado, solamente se dispone de estudios que demuestran la capacidad de los aceites esenciales y de la clorhexidina para penetrar en el biofilm y producir una acción bactericida (Cancro y col., 1974; Netuschil y col., 1995; Pan y col., 2000; Arweiler y col., 2001; Shapiro y col., 2002; Arweiler y col., 2003; Ouhayoun, 2003). Ver Figura 4, pág 108.

5.1.4. Otros métodos

Miden la actividad o disponibilidad de los distintos productos en las formulaciones en las que se presentan. Pueden utilizarse métodos de análisis químico (espectrofotometría, etc.) y métodos de medición indirecta de la disponibilidad del producto (capacidad para producir tinciones, etc.).

5.2. Estudios *in vivo*

5.2.1. Estudios de depósito

Miden la retención de los diferentes productos en boca (prueba de retención bucal, medición de los niveles del producto en la placa dental y saliva). Estos estudios de depósito sólo valoran una parte de la sustantividad del producto y no aportan información sobre la actividad del producto en cuestión.

5.2.2. Modelos de estudio *in vivo* a corto plazo

- *Test antimicrobianos*: se realizan recuentos bacterianos de la saliva recogida antes de la aplicación del producto, y en diferentes momentos tras la aplicación del mismo. Estos tests aportan información sobre la capacidad bactericida del producto y de su sustantividad, o lo que es lo mismo, de la persistencia de acción del producto.

- *Estudios de placa experimental*: evalúan la acción de un determinado producto independientemente del cepillado (sin higiene mecánica). Tras realizar una profilaxis profesional y con el producto como único método de control de placa, se mide la formación de placa, a partir de un día 0. Normalmente se realiza una comparación con un control negativo (placebo) y con un control positivo. Estos estudios pueden durar desde 24 horas hasta 4 ó 5 días (Harrap, 1974; Addy y col., 1983). Son estudios de diseños cruzados, en voluntarios sanos y se pueden comparar muchos productos.

- *Estudios de gingivitis experimental*: son estudios cruzados o estudios paralelos realizados en voluntarios sanos, en los que se mide la influencia de un determinado producto sobre el desarrollo de gingivitis en comparación con un control negativo (placebo), y/o un control positivo (clorhexidina), a partir de una visita inicial con placa cero y un nivel gingival casi cero. Tras un determinado periodo (entre 12 y 28 días), en ausencia de medidas mecánicas de higiene bucal, se vuelve a evaluar el índice gingival (Løe, 1965; Løe y Schiott, 1970).

5.2.3. Ensayos clínicos a largo plazo

Los productos deben demostrar para ser considerados agentes antiplaca, en estudios a largo plazo (mínimo de 6 meses), su efectividad en el control de la placa dental y de la gingivitis, y su seguridad, con la ausencia de efectos adversos.

Los ensayos clínicos de larga duración deben tener una serie de características para demostrar la validez de un colutorio de uso en domicilio. Estas características fueron publicadas por la FDA de EEUU en 1986, y son las siguientes:

- 1) Controlado, doble ciego.
- 2) Producto activo frente a un control negativo, o frente a un control positivo.
- 3) Mínimo 6 meses de duración.
- 4) Microbiología: debe valorarse de forma cuantitativa y cualitativa, es decir, que no se produzca un desarrollo de formas patógenas, oportunistas o resistentes.
- 5) Los índices de placa, gingivales y las muestras microbiológicas deben tomarse al principio del estudio, en una etapa intermedia y a los 6 meses.

-Es necesario realizar estudios controlados a doble ciego, de forma que ni el sujeto del estudio, ni el profesional que lo desarrolla conozcan el producto que está utilizando, para que no se produzcan desviaciones o errores de tipo subliminal (errores en la medida).

-Hay que realizar comparaciones frente a un control negativo o un control positivo, y no frente a los índices de la primera visita, pues existen otras variables que pueden influir en los resultados del estudio: los sujetos cuando entran en un protocolo de investigación suelen mejorar sus hábitos de higiene oral (efecto Hawthorne). Además en estos estudios se realiza en la visita inicial una profilaxis por parte del profesional (Overholser, 1988).

-Que el estudio tenga como mínimo 6 meses de duración ofrece una serie de ventajas (Overholser, 1988):

- 6 meses es el tiempo medio entre las visitas de mantenimiento periodontal normalmente.
- La mayor duración del estudio permite que puedan aparecer los posibles efectos secundarios que pudiera tener el producto.

- Esta mayor duración del estudio compensaría el posible efecto Hawthorne, es decir, los sujetos del estudio no mantendrían unos niveles mejorados en su higiene bucal a lo largo de todo el estudio, por el hecho de participar en el mismo.
- La toma de muestras microbiológicas permiten monitorizar de forma cualitativa y cuantitativa los cambios en la flora oral.

Idealmente, los sujetos que participen en el estudio deben ser representativos de la población general a la que va destinado el producto, y deben ser idénticos unos de otros. Debido a la heterogeneidad de la población, los sujetos seleccionados deben estar equilibrados en cuanto a edad, sexo, tabaco, salud, etc., para intentar reducir el error de selección.

Los ensayos clínicos deben ser claros, comparables y generalizables (Koch y Paquette, 1997).

Se disponen de varios ensayos clínicos de 6 meses de duración para algunos de los productos antiplaca anteriormente descritos (ver Tabla 5, pág. 118).

Hasta el día de hoy, solamente los colutorios de aceites esenciales (Listerine®. Pfizer Inc, Nueva York, EEUU) y clorhexidina (Peridex®. Zila Pharmaceuticals, Phoenix, EEUU), y el dentífrico con Triclosán (Colgate Total®. Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU) han recibido la aprobación de la ADA (*American Dental Association*) y de la FDA por haber superado todos los controles y tener al menos dos estudios independientes de 6 meses de duración, que demuestren de forma significativa el beneficio frente al placebo para reducir los índices de placa y gingivales. Recientemente el delmopinol formulado en colutorios al 0.1 % y 0.2 % ha sido aprobado por la FDA como producto para el tratamiento de la gingivitis (Imrey y col., 1994; Zawisza, 2005)

6. CLORHEXIDINA

6.1. Definición y composición

La clorhexidina es el antimicrobiano más estudiado y más eficaz para la inhibición de la placa. La inhibición de la placa dental por la clorhexidina fue investigada por primera vez por Schroeder (Schroeder, 1969) y luego por Löe y Schiott (Löe y Schiott, 1970).

La clorhexidina pertenece al grupo de antisépticos bisbiguanídicos, de molécula simétrica, compuesta de dos anillos clorofenólicos y dos grupos de biguanida conectados por un puente central de hexametileno (ver Figura 5, pág. 109).

Es una base fuerte y dicatiónica a niveles de pH > 3.5, con dos cargas más a cada extremo (Alberts y Sargeant, 1962).

6.2. Toxicología, seguridad y efectos secundarios

La clorhexidina presenta una mínima absorción a través de la piel y mucosas debido a su naturaleza catiónica. Estudios realizados en animales, muestran que la principal ruta de excreción de la clorhexidina es por las heces. No se ha descrito toxicidad sistémica por aplicación tópica o ingestión. La dosis letal 50 (LD 50) por vía oral es de 1800 mg/kg y la LD 50 por vía intravenosa es de 22 mg/kg, en estudios realizados en ratones. No presenta actividad teratogénica en modelo animal.

Tras un fuerte calentamiento de la clorhexidina se puede formar 4-cloroanilina, que ha demostrado ser un compuesto cancerígeno y mutagénico. La normativa europea establece un valor máximo de este compuesto en los preparados de clorhexidina de 500 ppm. Los productos que se encuentran en el mercado no alcanzan valores superiores a 5 ppm, incluso tras exposición durante largos periodos de tiempo a temperaturas superiores a 40° C. En estudios en animales no se ha demostrado la metabolización en el organismo de clorhexidina a 4-cloroanilina (Winrow, 1973). Para evitar en lo posible la aparición en los distintos preparados de este compuesto se aconseja conservar el producto en botellas de color oscuro, en frío y alejadas de la radiación solar.

La utilización prolongada de clorhexidina no está asociada a cambios en la flora oral o a la aparición de cepas resistentes (Schiott y col., 1970; Schiott y col., 1976b; Schiott y col., 1976a).

Se han descrito los siguientes efectos secundarios tras la utilización de la clorhexidina:

- Reacciones de hipersensibilidad (Bergqvist-Karlsson, 1988; Okano y col., 1989; Lauerma, 2001; Lockhart y Harle, 2001; Beaudouin y col., 2004; Krautheim y col., 2004).
- Sordera neurosensorial (si se introduce clorhexidina en el oído medio) (Aursnes, 1981; Aursnes, 1982).
- Gusto amargo y alteraciones en el gusto (Helms y col., 1995; Marinone y Savoldi, 2000; Breslin y Tharp, 2001; Frank y col., 2001; Gent y col., 2002). Las sensaciones del gusto más afectadas serían “lo salado” y “lo amargo”. La alteración del sentido del gusto es reversible y desaparece poco tiempo después de suspender el uso del producto.
- Tumefacción parotídea uni o bilateral (Flotra y col., 1971; Addy, 1986; Addy, 2000).
- Pigmentación de los dientes, de algunos materiales de restauración y del dorso de la lengua (Flotra y col., 1971; Addy, 1986; Addy, 2000).
- Erosión de la mucosa (Flotra y col., 1971; Addy, 1986; Almqvist y Luthman, 1988; Addy, 2000).
- Alteraciones en la cicatrización. Algunos estudios *in vitro* han demostrado cierta acción de la clorhexidina en la inhibición de la proliferación de cultivos de fibroblastos. Sin embargo, no se ha encontrado en estudios *in vivo* que la utilización de clorhexidina a las concentraciones habituales, tras la realización de procedimientos de cirugía periodontal, produzca alteraciones en la cicatrización, si no que por el contrario se encontró una más rápida remisión de los síntomas inflamatorios (Sanz y col., 1989).
- Su uso parece favorecer la formación de cálculo supragingival (Yates y col., 1993).

De los distintos efectos secundarios, la pigmentación de los dientes, materiales de restauración y el dorso de la lengua, es el que se presenta en la mayoría de los pacientes. Se han barajado distintos mecanismos posibles productores de la pigmentación (Eriksen y col., 1985; Addy y col., 1995):

-Degradación de la molécula de clorhexidina a paracloranilina.

La clorhexidina cuando está almacenada no parece degradarse para liberar paracloranilina, ni tampoco en los procesos metabólicos. También se ha visto que otras bisbiguanidas que carecen de grupos paracloranilínicos causan pigmentaciones parecidas a las de la clorhexidina (Roberts y Addy, 1981).

-Catálisis de la reacción de Maillard.

Las reacciones no enzimáticas de pigmentación parda (reacción de Maillard) producidas por la clorhexidina serían una posibilidad teórica. Sin embargo, la evidencia es indirecta y poco concluyente (Nordbo, 1979; Eriksen y col., 1985; Addy, 2000).

-Desnaturalización proteínica con formulación sulfurosa metálica.

La desnaturalización proteínica con la interacción de los radicales sulfuro expuestos con los iones metálicos también es una posibilidad teórica, pero no existen evidencias directas y no se ha podido reproducir este proceso en estudios *in vitro*.

-Precipitación de cromógenos dietéticos aniónicos.

La mayor parte de los estudios *in vitro* y clínicos apoyan la teoría de la precipitación de los cromógenos aniónicos presentes en la dieta por los antisépticos catiónicos (Addy y col., 1995; Leard y Addy, 1997).

De todos estos mecanismos parece que el más plausible sería el último (Addy, 2000).

La intensidad de la coloración parece tener relación con la frecuencia de consumo de alimentos con sustancias colorantes, como café, té, vino, tabaco, etc. y con la concentración del producto activo en los distintos preparados comerciales. El mecanismo responsable de la coloración es indicativo también del poder en la acción antibacteriana. Así, distintos estudios han encontrado que aquellos preparados que producen menores tinciones, también muestran menor capacidad antibacteriana (Addy y col., 1989; Claydon y col., 2001).

6.3. Espectro de acción

Actúa contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, también frente a hongos y levaduras y contra virus (virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B) (Wade y Addy, 1989).

6.4. Mecanismos de actuación y efectividad

La clorhexidina ha demostrado ser eficaz como agente antimicrobiano a distintos niveles:

6.4.1. Acción antibacteriana

A bajas concentraciones produce un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, desarrollando un efecto bacteriostático (Hugo y Longworth, 1964; Hugo y Longworth, 1965).

A concentraciones más altas produce la precipitación del citoplasma y muerte celular, produciendo un efecto bactericida (Hugo y Longworth, 1966; Fine, 1988).

El biofilm dental presenta una mayor resistencia frente a los distintos antimicrobianos, por lo que éstos deben evidenciar su capacidad para actuar sobre el biofilm. La clorhexidina ha demostrado en distintos estudios su capacidad para penetrar y actuar sobre el biofilm, desarrollando un efecto bactericida en el mismo o alterando su formación (Arweiler y col., 2001; Shapiro y col., 2002) (ver Tabla 6, pág. 119).

6.4.2. Acción inhibidora de la placa

La molécula de clorhexidina se unirá por un catión a la superficie del diente, dejando los otros libres para interactuar con las bacterias que intentan colonizar la superficie del diente, interfiriendo así con la adhesión bacteriana (Rolla y Melsen, 1975; Wolff, 1985; Fine, 1988; Jenkins y col., 1988; Jenkins y col., 1989). También se unirá a las glicoproteínas salivares, reduciendo la formación de la biopelícula sobre el diente. La clorhexidina es capaz de alterar la actividad de enzimas bacterianas productoras de glucanos (Glucosiltransferasa C) (Vacca-Smith y Bowen, 1996).

6.5. Sustantividad de la clorhexidina

La clorhexidina se une de manera reversible a los tejidos orales, liberándose lentamente, lo que permite mantener de forma sostenida sus efectos antimicrobianos durante horas (Bonesvoll y col., 1974a; Bonesvoll y col., 1974b). Por eso se dice que tiene una gran sustantividad, y se clasifica según Kornman (Kornman, 1986), en un agente de segunda generación por su sustantividad elevada. La clorhexidina mantiene sus efectos durante más de 12 horas (Schiott y col., 1970).

6.6. Dosificación y concentración de clorhexidina

La clorhexidina, a concentraciones de 0.2 % y 0.1 %, ha demostrado en múltiples estudios (Löe y col., 1976; Segreto y col., 1986; Grossman y col., 1989; Flemmig y col., 1990; Lang y col., 1998) su eficacia en el control de la placa y la gingivitis. Sin embargo, su uso está asociado a la aparición de ciertos efectos secundarios: tinciones, irritación de los tejidos blandos, aparición de cálculo, etc. que son dosis dependientes.

Mediante la utilización de colutorios con concentraciones de clorhexidina de 0.20 % y 0.10 %, conseguimos una dosis de clorhexidina de 0.20 mg/día, que es la que ha demostrado ser más efectiva contra el biofilm. Los parámetros que varían en la utilización entre la clorhexidina a concentración de 0.20 % y la de 0.10 % son el volumen de colutorio utilizado y el tiempo de utilización del mismo. Así, con colutorios de clorhexidina de 0.20 % se recomienda un volumen de utilización de 10 ml durante al menos 30 segundos, mientras que con colutorios de clorhexidina de 0.10 % se recomienda un volumen de utilización de 15 ml durante 60 segundos. Por tanto, cuando se utiliza clorhexidina a mayores concentraciones, como es la clorhexidina 0.20 %, se requiere de menor volumen de colutorio y menor tiempo de enjuague que si damos clorhexidina a menores concentraciones como es la 0.12 %, para obtener prácticamente la misma dosis. Si se revisan los distintos estudios realizados, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a índice de placa, índice de sangrado, índice gingival y tinción dentaria entre las dos concentraciones (ver Tabla 7, pág. 120) (Lang y col., 1982; Segreto y col., 1986; Jenkins y col., 1989; Mendieta y col., 1994; Smith y col., 1995; Ernst y col., 1998; Quirynen y col., 2001; Keijser y col., 2003; Martínez Lizán y col., 2003). El aumento en la concentración de clorhexidina no añade ventajas clínicas. Algunos estudios indican que al disminuir el tiempo de utilización del producto se mejora el grado de cumplimiento por parte del paciente (Keijser y col., 2003; Martínez Lizán y col., 2003) (ver Tabla 7, pág. 120) .

6.7. Formulaciones con clorhexidina

La clorhexidina al 0.20 % es la concentración de referencia como colutorio para prevención de formación de placa y desarrollo de gingivitis (los primeros colutorios con clorhexidina que se utilizaron en Europa estaban formulados con clorhexidina en soluciones hidro/alcohólicas al 0.2 % y los primeros estudios que demostraron su efectividad utilizaron clorhexidina al 0.2 %. (Löe y col., 1976). Actualmente Peridex® . Zila Pharmaceuticals, Phoenix, EEUU es el único colutorio de clorhexidina en concentraciones al 0.12 % que ha recibido el sello de la

ADA, aunque la mayoría de los estudios toman como referencia la clorhexidina al 0.20 %. Sin embargo, su utilización tiene defectos no deseables, como tinción extrínseca de los dientes, alteraciones del gusto, cambios sensitivos en lengua, etc. Si a la aparición de estos efectos secundarios, se une la relación controvertida entre la presencia de alcohol en los colutorios bucales y un mayor riesgo de padecer cáncer oral, se justifica que se hayan buscado nuevas formulaciones para mejorar los colutorios de clorhexidina: mediante la adición de distintos principios activos, eliminación del alcohol en la formulaciones, etc.; y por tanto, incrementar la efectividad de estos colutorios, bien en su acción anticaries, bien disminuyendo la concentración de clorhexidina y, por tanto, los efectos secundarios asociados a la utilización de la misma, o bien mejorando la estabilidad de los mismos. Los distintos estudios (ver Tabla 8, pág. 121) muestran que no se puede asumir que la eficacia de un colutorio esté basada en la presencia de un agente conocido (clorhexidina, etc.) en la formulación (Quirynen y col., 2001; Shapiro y col., 2002; Bascones y col., 2003; Herrera y col., 2003), sino que se han de realizar distintos niveles de estudios que verifiquen las cualidades atribuidas a la formulación del colutorio en cuestión.

6.8. Clorhexidina a baja dosis

Se ha propuesto la utilización de la clorhexidina a menores concentraciones, de forma que mantenga su capacidad inhibidora de la placa y antiplaca, pero reduciendo sus efectos secundarios.

En distintos estudios (Cancro y col., 1974; Jenkins y col., 1994), se observó que la eficacia inhibidora de la placa y antiplaca de la clorhexidina comienza a dosis de 5-6 mg, 2 veces al día (Ver Figura 6, pág. 110). A partir de esta dosis, la curva de eficacia tiende a aplanarse, con lo que si aumentamos la dosis sólo obtenemos pequeños incrementos en su eficacia inhibidora de la placa y antiplaca (Cancro y col., 1974; Jenkins, 1994; Jenkins y col., 1994; Donlan y Costerton, 2002; Arweiler y col., 2003). Los estudios disponibles sobre la eficacia de la clorhexidina hacen referencia a dosis de 18-20 mg. Con la utilización de colutorios de clorhexidina a concentraciones de 0.05 % se alcanzan dosis menores (5 mg) y por lo tanto, se produce una ligera pérdida de eficacia. La ligera pérdida de eficacia de los colutorios formulados con clorhexidina a concentraciones de 0.05 %, se ha intentado suplir asociando a la clorhexidina otros productos tales como cloruro de cetilpiridinio, sales de zinc, triclosan, etc., que potenciarían la acción de la clorhexidina. Algunos de estos productos parecen tener un efecto sinérgico con la clorhexidina, mientras que otros presentan un efecto antagónico (Joyston-Bechal y Hernaman, 1993; Marsh y Bradshaw, 1995; Claydon y col., 2001; Shapiro

y col., 2002; Barnett, 2003). Para estudiar los efectos de las combinaciones de estos productos habría que realizar distintos tipos de estudios, empezando por los estudios *in vitro* para comprobar la acción de los mismos, seguidos por modelos de estudio *in vivo* y finalmente comprobar su eficacia en ensayos clínicos a 6 meses. Los estudios disponibles sobre productos con clorhexidina a baja dosis aparecen en la Tabla 9 (ver pág. 122).

El mayor efecto secundario asociado a la utilización de clorhexidina a concentraciones de 0.05 %, es la tinción dental. No se han descrito otros efectos secundarios (Flemmig y col., 1990; Newman, 1990; Hoffmann y col., 2001; Claydon y col., 2002; Soers y col., 2003; Echevarría, 2004; Santos y col., 2004).

7. CLORURO DE CETILPIRIDINIO

7.1. Composición química y mecanismo de actuación

El cloruro de cetilpiridinio (CPC) es un compuesto monocatiónico.

El CPC es un compuesto cuaternario del nitrógeno cloruro de 1- hexa-decil piridinio con actividad antimicrobiana frente a muchos microorganismos, incluidos virus. Sus propiedades físicas y químicas están bien descritas (United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1995) Está clasificado como un agente catiónico y contiene un radical cetil substituido por un átomo de hidrogeno en posición 1. En ácido clorhídrico forma una sal clorada. El radical cetilo proporciona una zona lipofílica a la molécula, contribuyendo al balance hidrofílico/lipofílico que es necesario para su actividad antimicrobiana. La actividad antimicrobiana depende de la posición de la carga molecular respecto de las bacterias que tienen una carga negativa. Esta colocación permite a la porción hidrofílica del CPC interactuar con la membrana de la célula, resultando en una pérdida de componentes celulares, una disrupción del metabolismo celular, una inhibición del crecimiento celular, y muerte de la célula (Scheie, 1989; Merianos, 1991; Smith y col., 1991). Debido a que la región hidrofílica cargada positivamente es crítica en su actividad antimicrobiana, cualquier formulación que disminuye la actividad del grupo catiónico o que compromete a este grupo puede inactivar el producto. Así, es esencial establecer qué productos con CPC son suficientemente activos biológicamente para justificar su efecto inhibidor de la placa.

7.2. Seguridad y efectos secundarios

Hay suficientes datos para aseverar la seguridad del CPC como agente antimicrobiano para uso tópico en la cavidad oral cuando se usa en dosis entre 0.045 % a 0.1 %.

Los datos sobre la seguridad de colutorios de CPC se basan en los resultados obtenidos en estudios en animales y farmacocinéticos, y la posible aparición de efectos adversos en ensayos clínicos controlados por placebo, así como posibles efectos adversos espontáneos, tras su comercialización, comunicados por el fabricante (Nelson y Lyster, 1946; Margarone y col., 1984; Lin y col., 1991; Federal Register, 2004; Segreto, 2004; Stookey, 2004).

La dosis letal (LD 50) es de 250 mg por kg vía subcutánea, 6 mg/kg vía intraperitoneal, 30 mg/kg intravenosa y 200 mg/kg vía oral. Los datos muestran que los valores orales de LD 50 en ratas para un colutorio que contenga 0.05 % de CPC son de 34 mg/kg a 48 mg/kg. Estos valores de LD 50 para el CPC son comparables con los obtenidos con otros componentes del colutorio como el alcohol.

Presenta menor incidencia de efectos secundarios que la clorhexidina. Los efectos adversos observados fueron coloración en los dientes y la lengua, y una ligera irritación transitoria en la encía y aparición de úlceras aftosas en algunos individuos (Lobene y col., 1979).

Diversos estudios (Ciancio y col., 1975) muestran que no existen cambios significativos en la composición de la flora oral o crecimiento de especies patógenas (como *Candida albicans*).

7.3. Efectividad

Se adsorbe en la boca por un tiempo mayor que la clorhexidina (Bonesvoll y Gjermo, 1978). El cloruro de cetilpiridinio posee una sustantividad de alrededor de tres horas (Schiott y col., 1970; Roberts y Addy, 1981), ya que pierde actividad una vez adsorbido o por su rápida desorción. Estos menores efectos pueden deberse a su menor retención una vez adsorbido y a su neutralización en el medio bucal (Bonesvoll y Gjermo, 1978; Moran y Addy, 1984).

El CPC a dosis de 0.12 a 8 microgramos/ml muestra actividad in vitro contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguis*, *Eikenella corrodens*, *Neisseria* sp, *Veillonella parvula*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *C. albicans*. Ha demostrado tener un perfil antimicrobiano similar a la clorhexidina in vitro (Gjermo y col., 1970; Roberts y Addy, 1981). Posee cierta actividad inhibidora de la placa (Roberts y Addy, 1981; Moran y col., 2000). Diversos estudios clínicos (ciegos, controlados con placebo) muestran que el CPC es efectivo en dosis entre 0.045 % a 0.1 %. Estos estudios muestran una reducción de entre un 15 % y un 27 % en los índices de placa y una reducción de entre 15.7 % y 41 % en los índices

gingivales (Holbeche y col., 1975; Barnes y col., 1976; Renton-Harper y col., 1996; Allen y col., 1998; Norris y Bollmer, 2004; Segreto, 2004; Stookey, 2004). Formulados al 0.05 % junto a clorhexidina al 0.05 % (Perio-aid mantenimiento ®, Dentaaid Cerdanyola, España) ha demostrado en estudios *in vivo* a corto plazo poseer cierta actividad inhibidora de la placa (Santos y col., 2004). Otros estudios (Ciancio y col., 1975; Lobene y col., 1979; Moran y M. Addy, 1991; Ackerman, 2004; Santos y col., 2004) no han demostrado reducciones en los índices gingivales. La diferencia en los resultados de los distintos estudios puede deberse a las distintas formulaciones empleadas. Los datos sugieren que la efectividad biológica y la disponibilidad química del CPC en los diferentes colutorios dependen en gran medida de la formulación de los mismos. Se ha observado que formulaciones en teoría del 0.05 %, varían en realidad, en la disponibilidad química del mismo, entre un 4 y un 77 % (Robertson y col., 2003) (ver Tabla 10, pág. 123).

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades periodontales tienen una elevada prevalencia y distribución a nivel mundial. La mayoría de la población muestra algún grado de afectación periodontal, aunque las patologías avanzadas afectan sólo a un pequeño porcentaje de la población.

El eje central del tratamiento de las enfermedades periodontales va dirigido a la eliminación y control de los biofilm dentales (supra y subgingivales), y de aquellos factores que puedan modificar de forma negativa la respuesta del huésped. También en la prevención primaria y en la secundaria de las enfermedades periodontales es necesario un adecuado control de los biofilms dentales. Los biofilms dentales se pueden controlar mediante:

-Sistemas de control mecánicos: cepillos dentales, seda, etc. Sin embargo, en una parte de la población estos dispositivos se muestran insuficientes, debido en la mayoría de las ocasiones a una inadecuada utilización de los mismos, falta de destreza manual, escaso tiempo de utilización, o no utilización (sobre todo los dispositivos de higiene oral interproximales), etc.

-Sistemas de control químico: se utilizan como complemento de los sistemas mecánicos. Son especialmente importantes las sustancias antiplaca, que son aquellos productos que tienen un efecto sobre el biofilm dental suficiente como para producir un efecto reductor en los niveles de gingivitis y/o caries.

Los distintos productos utilizados para el control químico de los biofilms deben reunir una serie de requisitos en cuanto a su seguridad, eficacia, sustentividad y especificidad. Para poder llegar a validar un producto para su uso, éste debe demostrar su bondad y eficacia en una serie de estudios, empezando por los estudios *in vitro*. La ADA (*American Dental Association*) propone una serie de requisitos que deben reunir los estudios para poder validar un determinado producto para uso en casa: estudios a doble ciego, con controles negativos o positivos, 6 meses de duración y con evaluaciones clínicas y microbiológicas. Muy pocos productos han alcanzado la aprobación por este proceso.

De la multitud de productos existentes, la clorhexidina es el más estudiado, y hoy día sigue siendo el producto de referencia. Sin embargo, su uso a concentraciones de 0.20 % y 0.10 % se ha asociado a la aparición de determinados efectos secundarios. Se ha observado que se puede conseguir un adecuado efecto antiplaca utilizando menores dosis de clorhexidina

(clorhexidina a concentraciones de 0.05 %). Distintos estudios in vitro e in vivo han demostrado la eficacia y seguridad de este tipo de colutorios con clorhexidina a concentraciones de 0.05 %, pero hasta hoy día no existen estudios que sigan las directrices de la ADA sobre este tipo de colutorios. Igualmente no existen en la literatura estudios sobre los efectos de los colutorios de clorhexidina en pacientes que sigan un programa de mantenimiento periodontal.

HIPÓTESIS

1. Está demostrado que es necesario un buen control de los biofilms dentales para el mantenimiento de los pacientes periodontales en estado de salud. Sin embargo, se puede constatar que no todos los pacientes son capaces de mantener unos niveles adecuados en el control del biofilm supragingival por medios mecánicos. En ellos, podría ser útil la utilización de productos químicos para ayudar en el control de los biofilms. Por todo ello, un colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio puede ayudar en el mantenimiento de la salud periodontal en aquellos pacientes que siguen un programa de apoyo periodontal (prevención secundaria).

2. La utilización de clorhexidina a largo plazo a concentraciones de 0.12 - 0.20 % puede resultar problemática por la aparición de efectos secundarios. Una reducción de la concentración del colutorio de clorhexidina (0.05 %) puede disminuir la aparición de efectos secundarios, favoreciendo su uso a largo plazo, y su reformulación junto con otro antimicrobiano, como el cloruro de cetilpiridinio, puede mantener una actividad antiplaca similar.

3. Para la validación de estas hipótesis, el diseño más adecuado es el recomendado por la ADA en el que se trataría de demostrar:

-Seguridad del colutorio: tras su utilización a largo plazo, no se presentarán aumentos en los niveles de los patógenos peridontales y/o sobrecrecimiento de especies oportunistas en comparación con el grupo de pacientes que utilizaron el colutorio placebo.

-Eficacia del colutorio: el grupo que utilice el colutorio test presentará una mayor reducción en los índices de placa y gingivales respecto al grupo control. El grupo test presentará mayor estabilidad o mejoría en cuanto a la profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje, respecto del grupo control.

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia clínica, microbiológica, y la seguridad de un colutorio de nueva formulación, con clorhexidina al 0.05 % y cloruro de cetilpiridinio al 0.05 %, como agente coadyuvante en las prácticas habituales de higiene oral, en pacientes que siguen un programa de mantenimiento periodontal.

De manera concreta, el objetivo fue:

Evaluar en un estudio de 6 meses de duración, los siguientes parámetros de un colutorio de nueva formulación, que contiene clorhexidina al 0.05 % y cloruro de cetilpiridinio al 0.05 %, como agente coadyuvante de las prácticas de higiene oral en pacientes que siguen un programa de mantenimiento periodontal, siguiendo las directrices de la ADA:

- 1.- La eficacia clínica: medida por los cambios en los niveles de inflamación gingival y en los niveles de placa, como variables principales; y por los cambios en la profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica, como variables secundarias.
- 2.- La eficacia microbiológica: medida por los cambios en la cantidad de carga bacteriana y presencia/ausencia de ciertos patógenos.
- 3.- La seguridad del colutorio, desde el punto de vista sistémico, local y microbiológico.
- 4.- La aparición de efectos secundarios.

PACIENTES Y MÉTODO

1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron pacientes del programa de mantenimiento periodontal del Master de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos de más de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de periodontitis crónica, según la clasificación de la AAP de 1999 (Armitage, 1999a), que hubieran recibido como tratamiento periodontal activo al menos raspado y alisado radicular en los cuatro cuadrantes. Los pacientes debían haber permanecido en el programa de mantenimiento por lo menos durante un año.
- Mínimo de 16 dientes, excluidos los terceros molares.
- Buena salud sistémica y no tomar ninguna medicación relevante.

1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que hubieran recibido profilaxis profesional en el mes previo.
- Pacientes que hubieran recibido tratamiento periodontal activo dentro del año anterior.
- Pacientes que hubieran recibido tratamiento antibiótico sistémico en el mes previo.
- Pacientes con uso frecuente de fármacos anti-inflamatorios y/o drogas asociadas al tratamiento de la xerostomía.
- Pacientes con prótesis removible o pacientes con aparatología ortodóncica.

Se registraron además la presencia de otros hábitos, como el tabaco, así como la presencia de cualquier otra patología sistémica relevante o medicación.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, aprobado por el comité ético local, después de ser informados detalladamente acerca del propósito del estudio y de los beneficios y posibles efectos secundarios asociados con el mismo.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio clínico de comparación, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, controlado por placebo, de grupos paralelos, de 6 meses de duración, para evaluar la eficacia clínica, microbiológica, y la seguridad del uso de una formulación antiséptica en un programa de mantenimiento periodontal.

El estudio constó de cuatro visitas:

2.1. Visita de selección

Se realizó una visita de selección, en la que se evaluaron los sujetos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos y si cumplían estos criterios, la posterior aceptación por parte del paciente.

2.2. Visita inicial

Una vez realizada la selección de los sujetos, se citó al paciente para la evaluación inicial, y se tomaron los siguientes registros:

- Índices de placa, gingivales y estado de los tejidos blandos orales.
- Fotografías orales, para evaluar la presencia de tinciones dentales.
- Muestras microbiológicas.
- Sondaje mediante sonda electrónica de presión controlada (Sonda Florida®, Florida Probe Corporation, Gainesville, EEUU).

Se proporcionó a todos los sujetos un tubo de pasta dental (con 0.553 g de fluoruro sódico), el mismo modelo de cepillo dental, y el colutorio asignado aleatoriamente. Se dieron instrucciones a los sujetos para que siguieran con sus prácticas de higiene bucal habituales, y utilizaran el colutorio asignado tras el cepillado. Debían utilizar 15 ml del producto asignado, durante 30 segundos, dos veces al día. No se suministraron a los pacientes ningún tipo de instrucciones adicionales en higiene oral.

2.3. Visitas de seguimiento

Se rogó a los pacientes para que volvieran a los 3 y 6 meses. En estas visitas se tomaron los mismos registros clínicos que en la visita inicial, muestras microbiológicas y se preguntó a los pacientes por los posibles efectos secundarios que hubieran podido presentar. En la visita de los 3 meses, se volvió a proporcionar pasta dental a los pacientes y botes del colutorio

asignado. Se midió el grado de cumplimiento (utilización del producto) de los pacientes, mediante entrevista y se realizó una profilaxis supragingival. Tras la última visita (visita a los 6 meses), todos los pacientes recibieron una profilaxis profesional y se continuó con su programa de mantenimiento periodontal. Todos los registros fueron tomados por el mismo profesional entrenado, que era ciego para el producto asignado.

3. TRATAMIENTO

Un sujeto externo al estudio aleatorizó la asignación de los pacientes para ambos tratamientos (siguiendo una lista de randomización generada por ordenador y equilibrada para el factor tabaco). El colutorio se encontraba en botes idénticos codificados, que contenían bien el colutorio test, o bien el colutorio placebo. Los códigos no fueron revelados hasta la terminación del estudio. El examinador clínico, los técnicos del laboratorio y los pacientes fueron ciegos respecto al contenido de los botes. El colutorio experimental no contenía alcohol, y como ingredientes activos presentaba: clorhexidina 0.05 % y cloruro de cetilpiridinio 0.05 % (Perio-Aid Mantenimiento®, Dentaïd, Cerdanyola, España). El colutorio placebo era idéntico al colutorio test, excepto por la ausencia de los ingredientes activos.

4. ESTUDIO CLÍNICO

Un único examinador calibrado realizó todas las mediciones clínicas. Los dientes con restauraciones cervicales, márgenes mal ajustados de prótesis fijas, o con restauraciones subgingivales, así como los terceros molares, fueron excluidos del estudio.

Como variables principales se registraron los cambios en los índices de placa y de inflamación gingival. Los registros se tomaron en seis localizaciones por diente DV-distovestibular, V-vestibular, MV-mesiovestibular, DL-distolingual, L-lingual, ML-mesiolingual:

Índices de placa:

- Índice dicotómico (O'Leary y col., 1972).
- Índice de Quigley y Hein (Quigley y Hein, 1962) modificado por Turesky (Turesky y col., 1970).

Índices gingivales:

- Índice gingival de Løe y Silness (Løe y Silness, 1963)
- Índice gingival de Mühlemann (Mühlemann y Son, 1971)

Como variables secundarias se registraron los cambios en la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica. La profundidad de bolsa, la recesión gingival y el sangrado al sondaje se midieron mediante una sonda electrónica (Florida Probe system® Florida Probe Corporation, Gainesville, EEUU).

5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Para estudiar la eficacia del colutorio desde un punto de vista microbiológico, se procedió a la medida de los cambios en la cantidad de carga bacteriana y presencia/ausencia de ciertos patógenos. Para ello, se realizaron tomas de muestras de placa subgingival en la visita inicial, a los 3 meses y a los 6 meses. Se seleccionó en cada cuadrante la localización más accesible, con mayor profundidad de sondaje y sangrado tras el sondaje. Se registraron específicamente la variables clínicas de las localizaciones seleccionadas, como la presencia de placa, sangrado al sondaje, profundidad de sondaje y recesión gingival. Las muestras se tomaron mediante la introducción de dos puntas de papel estériles de tamaño medio (Maillefer, Ballaigues, Suiza), de manera consecutiva en cada localización, tras la eliminación de todos los restos y placa supragingival (Wikstrom y col., 1991). Antes de la introducción de las puntas de papel se aislaron las localizaciones de la posible contaminación con saliva, mediante la colocación de rollos de algodón, y se secó la zona mediante la aplicación de un chorro de aire procedente de un compresor (van der Velden y col., 1986). Las puntas de papel se mantuvieron en la localización por un tiempo de 10 segundos, transcurrido el cual se introducían en un vial con tapón de rosca, que contenía 1.5 ml de fluido de transporte pre-reducido, RTF (*Reduced Transport Fluid*) (Syed y Loesche, 1972). Las muestras se trasladaban al laboratorio en un tiempo inferior a las dos horas, donde se procedía a su homogenización mediante vibración por vórtex durante 30 segundos (Dahlen y col., 1990), y diluciones seriadas en PBS (Solución Tampón de Fosfato).

Las muestras se sembraron en un medio de agar-sangre (enriquecido con hemina y menadiona) que se incubaba durante 15 días en condiciones de anaerobiosis; y en el medio selectivo Dentaaid-1, incubado de 3 a 5 días en atmósfera de CO₂ (Alsina y col., 2001).

La identificación de las especies bacterianas se realizó, en primer lugar, mediante la observación de la morfología de las colonias, siendo confirmado posteriormente mediante la

utilización de diferentes tests bioquímicos estándar. Se obtuvo la cantidad de unidades formadoras de colonias y el porcentaje de los diferentes patógenos periodontales (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *F. nucleatum*, *Micromonas micros*), así como cualquier otra morfología de colonia relevante. En el medio de cultivo selectivo Dentaid-1 (Alsina y col., 2001) se identificó *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, basado en la morfología de las colonias y la reacción positiva a catalasa. Además se avaluó la presencia de colonias atípicas, tanto en el medio de agar-sangre como en Dentaid-1, para detectar posibles sobrecrecimientos.

6. EFECTOS SECUNDARIOS Y CUMPLIMIENTO

En las visitas correspondientes a los 3 y 6 meses se evaluó la aparición de efectos adversos, mediante la evaluación de los tejidos blandos. Se realizó un examen de la mucosa, para detectar cualquier posible reacción tisular que pudiera atribuirse al uso del producto.

La presentación de otros efectos secundarios, como tinción de la lengua, dientes, dolor, sensibilidad o cambios en la percepción gustativa, se registraron tras realizar una entrevista a los pacientes. También se preguntó a los pacientes por la posible toma de medicación concomitante a lo largo del estudio. El cumplimiento se evaluó preguntando a los sujetos por el uso del producto asignado.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomaron en cuenta los resultados de un estudio previo (Santos y col., 2004). Para los índices de placa y gingivales, con unas diferencias entre 0.25 y 0.50 (dependiendo del índice) y un poder estadístico entre el 80 y el 99 %, el número de pacientes requeridos variaban entre los 18 y los 20 sujetos, por grupo.

7.1. Análisis de la eficacia clínica

Las variables principales para evaluar la eficacia clínica fueron los cambios en los índices de placa y los índices de inflamación gingival. Estos índices representan variables categóricas en una determinada localización. Cuando se utilizan los promedios de estas variables en las distintas localizaciones de los dientes de los diferentes sujetos del estudio, podrían considerarse variables cuantitativas. Por lo tanto, para el análisis de las mismas se utilizarán herramientas estadísticas para variables cuantitativas.

Se calculó el promedio de los índices de placa y gingivales por paciente, por grupo y visita. Después de verificar que los resultados seguían una curva de distribución normal (apuntamiento y kurtosis) y que no existían diferencias significativas entre las varianzas (F-test), se compararon los resultados de la visita inicial, con los resultados obtenidos a los 3 meses y con resultados obtenidos a los 6 meses, mediante la prueba t-test pareada (intragrupo). También se compararon los resultados obtenidos por los dos productos en cada una de las visitas y en las diferencias entre las visitas, mediante una prueba t-test no pareada (inter-grupo). Si la distribución de los resultados no cumplían los criterios de normalidad, se seleccionaba el Test de los Signos, para comparar los resultados intra-grupo, y el test de Mann-Whitney para los resultados inter-grupo.

Los índices de placa y gingivales también se calcularon y compararon para las localizaciones vestibulares, linguales, distales y mesiales, del mismo modo que las globales.

Las variables secundarias (profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica) son variables cuantitativas. Por lo que los cambios en la profundidad de sondaje, recesión y nivel de inserción fueron evaluados de manera similar a las variables principales.

Se calculó el porcentaje de bolsas por categorías de profundidad (bolsas poco profundas: 0-3.5 mm, bolsas de profundidad moderada: 3.6-5.5 mm, bolsas profundas: >5.5 mm), y se compararon mediante t-test. Los cambios en el porcentaje de localizaciones con bolsas en cada categoría de profundidad, en las visitas inicial, 3 meses y seis meses, se compararon dentro de cada grupo y cada categoría mediante el test de ANOVA.

7.2. Análisis de la eficacia microbiológica

La eficacia microbiológica se analizó mediante los cambios en la cantidad de carga bacteriana (que representa una variable cuantitativa) y por la presencia/ausencia de ciertos patógenos periodontales (variable cualitativa).

Para analizar los cambios en la cantidad de carga bacteriana se calculó el promedio de las unidades formadoras de colonias totales por grupo y visita y se realizó una transformación logarítmica para conseguir una distribución normal de las mismas. Para realizar una comparación de los resultados se empleó el t-test, como se ha descrito anteriormente. Las proporciones de los distintos patógenos periodontales respecto de la flora total y las medias de las unidades formadoras de colonias se compararon mediante el test de Mann-Whitney (inter-grupo) o mediante el Test de los Signos (intra-grupo).

Para analizar la presencia/ausencia de patógenos periodontales se utilizó la frecuencia de detección de los mismos y esta fue comparada dentro de cada grupo mediante la aplicación del test de χ^2 .

7.3. Análisis de los efectos secundarios

Las diferencias en la variable de la tinción y otras variables paciente-dependientes se compararon mediante el test de Mann-Whitney.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron 39 pacientes, 19 en el grupo test y 20 en el grupo control (población con intención de tratar).

De los 19 pacientes correspondientes al grupo test, 5 pacientes se retiraron del estudio antes de la visita correspondiente a los 3 meses (todas mujeres, dos de ellas fumadoras), y 3 más, antes de la conclusión del estudio (2 mujeres fumadoras y un varón no fumador). Si estudiamos el grupo control, los 20 pacientes correspondientes a este grupo asistieron a la visita de los 3 meses y sólo 3 pacientes se retiraron antes de la finalización del estudio (3 mujeres, una de ellas fumadora). En resumen, en la visita de los 3 meses se registraron los resultados para 14 pacientes en el grupo test y para los 20 pacientes del grupo control. En la visita final de los 6 meses se registraron los resultados para 11 pacientes del grupo test y para 17 pacientes del grupo control (muestra final).

La distribución de los pacientes en cuanto a sexo, edad y tabaco se muestra en la Tabla 11 (pág. 124). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros mencionados entre la población del grupo control y la del grupo test.

2. RESULTADOS CLÍNICOS

Los cambios intra-grupo obtenidos entre la visita inicial y la visita a los 3 meses se muestran en la Tabla 12 (pág. 125), y la comparación de los cambios registrados entre la visita inicial y la visita a los 3 meses entre el grupo test y el grupo control (inter-grupo), se muestran en la tabla 13 (pág. 126). La Tabla 14 (pág.127) muestra los cambios intra-grupo entre la visita inicial y la visita a los 6 meses, y la Tabla 15 (pág. 128) muestra la comparación de los resultados obtenidos entre los grupos entre la visita inicial y la visita de los 6 meses.

2.1.Cambios en las variables respuesta principales

2.1.1. Cambios en los índices gingivales

Para el índice gingival de Löe-Silness, la media de reducción tras 3 meses fue de 0.05 (± 0.09) en el grupo test, y de 0.01 (± 0.10) en el grupo control. No hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos si realizamos comparaciones intra-grupo e inter-grupo. Después de 6 meses, la reducción media frente a la visita inicial fue de 0.09 (± 0.15) en el grupo test, y de 0.05 (± 0.11) en el grupo control. Las comparaciones intra-grupo mostraron una tendencia hacia la significación en ambos grupos. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

Para el índice gingival de Mühlemann-Son, tras los 3 meses, el cambio medio para el grupo test fue de 0.04 (± 0.19), y de 0.08 (± 0.21) para el grupo control. Después de los 6 meses, la reducción media fue de 0.13 (± 0.29) para el grupo test y de 0.11 (± 0.23) para el grupo control. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

En el análisis de la evolución de los índices gingivales según localización (vestibular, lingual, mesial, distal) (ver Tabla 16, pág. 129), no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los índices gingivales en las diferentes localizaciones en las distintas visitas.

Al estudiar las diferencias dentro de cada grupo en las distintas visitas se observó, en el grupo control que, aunque existió una reducción en los índices gingivales en todas las localizaciones, no se apreciaron diferencias significativas entre las diferentes localizaciones en la visita a los 3 meses. Sin embargo, en la visita final (6 meses), se produjo una reducción significativa en el índice gingival de Mühlemann en las localizaciones linguales (-0.16 ± 0.22 , $p=0.02$) (ver Tabla 16, pág. 129). En el grupo test, no se apreciaron diferencias significativas entre las distintas localizaciones a lo largo del tiempo (ver Tabla 16, pág. 129).

2.1.2. Cambios en los índices de placa

Para el índice de placa de Turesky/Quigley-Hein se observó una reducción media de 0.20 (± 0.33) en el grupo test entre la visita inicial y la visita de los 3 meses. La reducción observada para el grupo control para el mismo intervalo de tiempo fue de 0.11 (± 0.43). Ninguno de estos cambios alcanzó significación estadística, como tampoco hubo diferencias significativas en la comparación entre los resultados de ambos grupos. Cuando se compararon los cambios entre la visita inicial y la visita a los 6 meses, las reducciones alcanzaron valores de 0.23 (± 0.38) para el grupo test y 0.26 (± 0.34) para el grupo control ($p < 0.05$). Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

Para el índice de placa dicotómico, se observó una reducción media de 0.13 (± 0.27) para el grupo test, entre la visita inicial y la visita de los 3 meses, mientras que en el grupo control esta reducción fue de 0.08 (± 0.21). Estas reducciones fueron de 0.18 (± 0.31) para el grupo test y de 0.14 (± 0.21) ($p < 0.05$) para el grupo control, entre la visita inicial y la visita de los 6 meses. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

Al analizar la evolución de los índices de placa según la localización (vestibular, lingual, mesial, distal) (ver Tabla 17, pág. 130), se observó reducción en los índices de placa en todas las localizaciones, a lo largo del tiempo, en ambos grupos, sin que existieran diferencias significativas entre ambos.

Al estudiar las diferencias dentro de cada grupo en las distintas visitas se observó, para el grupo control, una reducción de los índices de placa en todas las localizaciones, siendo la misma significativa a los 6 meses ($p < 0.05$) (ver Tabla 17, pág. 130). En el grupo test, también se observó una reducción en todas las localizaciones. Esta reducción fue significativa en las localizaciones linguales a los 3 meses ($p < 0.05$) y en las localizaciones vestibulares a los 6 meses ($p < 0.05$) (ver Tabla 17, pág. 130).

2.2. Cambios en las variables respuesta secundarias

2.2.1. Cambios en la profundidad de sondaje

En un paciente del grupo placebo estos resultados no pudieron ser evaluados.

Después de 3 meses, la profundidad de sondaje media se redujo en 0.15 mm (± 0.32) para el grupo test y en 0.21 mm (± 0.36) para el grupo placebo. Estos cambios en el grupo placebo fueron estadísticamente significativos ($p = 0.02$), pero las diferencias entre grupos no lo fueron. Después de 6 meses, la reducción media fue de 0.20 mm (± 0.36) y de 0.18 mm (± 0.35) para los grupo test y placebo, respectivamente. Los cambios intra-grupo mostraron una tendencia hacia la significación en ambos grupos. Cuando se compararon ambos grupos no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

La evolución de las bolsas, según la profundidad inicial de las mismas, queda reflejada en las Tablas 18 (pág. 131) y 19 (pág. 132).

En bolsas iniciales poco profundas (≤ 3.5 mm), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la evolución, tanto en la visita a los 3 meses, como en la visita final. Respecto a las diferencias intra-grupo, se observó un aumento en la proporción de bolsas poco profundas, tanto en el grupo control ($4.2 \% \pm 1.5$), como en el grupo test ($1.6 \% \pm 0.1$), cuando se comparó la visita inicial con la visita a los 3 meses, siendo este aumento sólo significativo para el grupo control ($p = 0.04$). Al analizar la visita inicial frente a la visita final también se observó un aumento en la proporción de las bolsas poco profundas

en ambos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos (ver Tabla 18, pág. 131 y 19, pág. 132).

En bolsas iniciales moderadas (3.6-5.5 mm), no se observaron diferencias entre los grupos estadísticamente significativas en la evolución de las bolsas moderadas, tanto en la visita a los 3 meses, como en la visita final. Respecto a las diferencias intra-grupo, se observó que en ambos grupos se produjo una disminución en la proporción de las bolsas moderadas, tanto en la visita a los 3 meses, como en la visita final a los 6 meses, pero sólo se alcanzó significación estadística para el grupo control en la visita a los 3 meses (reducción de $2.9 \% \pm 0.7$, $p= 0.04$) y para el grupo test en la visita a 6 meses (reducción de $4.5 \% \pm 0.4$, $p= 0.01$).

En bolsas iniciales profundas (>5.5 mm), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tanto en la visita a los 3 meses, como en la visita final. Con relación a las diferencias intra-grupo, se observó una disminución en la proporción de las bolsas profundas en el grupo control, tanto en la visita a los 3 meses, como en la visita final, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. Cuando se estudiaron los resultados del grupo test, se observó un aumento en la proporción de las bolsas profundas, tanto en la visita de los 3 meses (aumento de $0.6 \% \pm 0.6$), como en la visita de los 6 meses ($0.7 \% \pm 0.02$), que en ninguno de los casos alcanzó significación estadística.

2.2.2. Cambios en la recesión

Los cambios en promedio de la variable recesión fueron pequeños, oscilando entre 0.04 mm (± 0.22) del grupo test, y 0.09 mm (± 0.19) en el grupo control a los 3 meses, y entre 0.06 mm (± 0.21) y 0.11 (± 0.24) mm a los 6 meses, respectivamente. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

2.2.3. Cambios en el nivel de inserción clínica

La ganancia de inserción clínica media fue de 0.10 mm (± 0.41) en el grupo test y de 0.12 mm (± 0.41) en el grupo control. Los valores correspondientes para los 6 meses fueron de 0.14 mm (± 0.39) y de 0.07 mm (± 0.39), respectivamente. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas cuando se realizaron comparaciones intra-grupo e inter-grupo.

2.3. Cambios en las variables clínicas en las localizaciones seleccionadas para toma de muestra microbiológica

Los cambios intra-grupo entre la visita inicial y la visita a los 3 meses se muestran en la Tabla 12 (pág. 125), y la Tabla 13 (pág. 126) muestra la comparaciones entre los grupos. De la misma manera, los cambios entre la visita inicial y la de los 6 meses se muestran en la Tabla 14 (intra-grupo) (pág. 127), y las diferencias entre los grupos en la Tabla 15 (pág.128).

2.3.1.Cambios en el índice de placa dicotómico

Los cambios entre la visita inicial y la de los 3 meses fueron pequeños, y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ni intra-grupo, ni entre los grupos. Si analizamos las diferencias entre la visita inicial y la de los 6 meses, los cambios observados para el grupo test fueron escasos, mientras que en el grupo control se observó una reducción con significación estadística ($p < 0.05$). Sin embargo, las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

2.3.2.Cambios en el sangrado al tomar la muestra

Tras 3 meses, la presencia de sangrado al tomar la muestra se redujo en ambos grupos de forma significativa ($p < 0.001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los mismos resultados se observaron a los 6 meses, con significación estadística en las reducciones intra-grupo ($p < 0.05$), pero sin diferencias significativas entre los grupos.

2.3.3.Cambios en la profundidad de sondaje

Se observó una reducción media de 0.73 mm en el grupo test tras 3 meses, que fue estadísticamente significativa ($p = 0.01$), mientras que la reducción observada en el grupo placebo (0.34 mm) no alcanzó el nivel de significación. No se encontraron diferencias entre los grupos. Después de los 6 meses la reducción observada en la profundidad de sondaje fue significativa en el grupo control ($p = 0.001$), pero no en el grupo test. De nuevo, no se encontraron diferencias entre los grupos.

2.3.4.Cambios en la recesión

Se detectaron cambios mínimos en ambos grupos a los 3 y 6 meses.

3. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Con 39 pacientes incluidos, los resultados microbiológicos corresponden a 38 muestras en la visita inicial, 20 del grupo control y 18 del grupo test (una muestra no pudo ser procesada); a 34 pacientes después de los 3 meses, 20 en el grupo control y 14 en el grupo test (5 abandonos); y a 26 pacientes después de los 6 meses, 16 en el grupo control (3 abandonos y una muestra no procesada), y 10 en el grupo test (8 abandonos y una muestra no procesada).

3.1. Cambios en la carga bacteriana total (unidades formadoras de colonias (UFC) totales)

Los cambios en ambos grupos entre la visita inicial y la de los 3 meses se muestran en la Tabla 12 (pág.125), y la Tabla 13 (pág. 126) muestra la comparación entre ambos grupos. De forma similar, los cambios entre la visita inicial y la de los 6 meses, se muestran en la Tabla 14 (intra-grupo) (pág.127) y Tabla 15 (inter-grupo) (pág. 128).

Tras 3 meses, se observó una reducción significativa ($p=0.001$) del número total de las UFC, expresadas en forma logarítmica (log-UFC), en el grupo test, mientras se observaron mínimos cambios en el grupo control. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($p=0.02$). A los 6 meses, ambos grupos mostraron reducciones similares, sin diferencias significativas cuando se compararon.

3.2. Cambios en la presencia/ausencia de patógenos periodontales

Los resultados para la frecuencia de detección, media de los porcentajes en localizaciones positivas, y media de log- UFC, se muestran en la Tabla 20 (pág. 133).

La frecuencia de detección de *P. gingivalis* mostró cambios no significativos en ambos grupos, pero con una tendencia hacia el incremento en el grupo test, y hacia la disminución en el grupo control. Lo mismo ocurrió para el porcentaje de flora en localizaciones positivas. Los cambios en la proporción de la flora ocurridos entre la visita inicial y la visita de los 6 meses, demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo test ($p=0.03$), con una mayor reducción (10.7 %) en el grupo control, frente a un incremento (9.95 %) del grupo test. Sin embargo, también se detectaron diferencias significativas ($p=0.05$) entre los grupos en la visita inicial, con mayores proporciones en las localizaciones correspondientes al grupo control. Si se estudian las medias en los logaritmos de las UFC, ambos grupos mostraron reducciones en la visita de los 3 meses respecto de la

visita inicial, y en la visita de los 6 meses respecto de la inicial, pero ninguna de estas reducciones fue estadísticamente significativa.

No se observaron cambios en la frecuencia de detección de *P. intermedia/nigrescens* a lo largo del estudio en ningún grupo. Lo mismo ocurrió para los porcentajes de flora en las localizaciones positivas, aunque mostraron una tendencia hacia la reducción en ambos grupos. La media de UFC experimentó un incremento a los 3 meses en el grupo placebo, comparado con una clara reducción en el grupo test. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.08$). A los 6 meses se observó una vuelta a los valores iniciales en ambos grupos.

Para *F. nucleatum* la frecuencia de detección casi no experimentó cambios en ambos grupos. Los porcentajes de flora mostraron un comportamiento similar en ambos grupos, con un incremento a los 3 meses, para posteriormente observarse una clara reducción, incluso a valores inferiores a los iniciales. La media en las UFC se redujo en ambos grupos a los 3 meses. A los 6 meses, el grupo control experimentó una reducción adicional, estadísticamente significativa cuando se comparó con los valores iniciales ($p=0.01$). Sin embargo, en el grupo test se observó un incremento en los valores, alcanzando niveles similares a los iniciales.

A. actinomycetemcomitans sólo fue detectado en un paciente del grupo test en la visita inicial, y en un paciente del grupo control a los 6 meses, y en bajas proporciones de la flora (menos del 1 %).

T. forsythia también mostró bajas frecuencias de detección en ambos grupos (<30 %). Sin embargo, los porcentajes de la flora y la media de las UFC tendieron a incrementarse a lo largo del estudio.

M. micros mostró el mismo comportamiento en ambos grupos en cuanto a las frecuencias de detección, con un incremento tras los 3 meses, para producirse posteriormente una reducción hasta alcanzar porcentajes similares a los iniciales. El mismo comportamiento se observó en las proporciones de flora, aunque los valores en el grupo test a los 6 meses no se redujeron a los valores iniciales. Las medias en las UFC no mostraron cambios a lo largo del estudio en el grupo test, mientras se observó un claro incremento en el grupo control a los 3 meses, para volver a los valores iniciales a los 6 meses.

La frecuencia de detección y el porcentaje de flora correspondiente a *C. rectus* mostraron cambios mínimos. Sin embargo, la media de la UFC mostró una tendencia hacia la reducción en ambos grupos.

No se observó crecimiento de bacterias oportunistas en ninguna de las muestras del grupo test, ni del grupo control.

4. CUMPLIMIENTO

Tras 3 meses del estudio, dos pacientes del grupo test y dos pacientes del grupo placebo reconocieron problemas respecto a la utilización de la dosis asignada. A los 6 meses, sólo un paciente del grupo test reconoció un cumplimiento irregular.

Todos los pacientes se cepillaron los dientes 3 veces al día, excepto un paciente del grupo test que en la visita de los 3 meses reconoció una frecuencia de sólo 1 ó 2 veces al día. Todos los pacientes realizaron técnicas de higiene interproximales a lo largo del estudio, excepto un paciente en el grupo control en la visita de los 6 meses.

5. VARIABLES PACIENTE DEPENDIENTES

A los 3 meses, 7 de los 14 pacientes del grupo test (50 %) indicaron que observaron tinciones en sus dientes. Cinco pacientes más del grupo test habían dejado el estudio antes de esta visita, debido a la aparición de tinciones en los dientes. Por lo tanto, si se analiza la población con intención de tratamiento, se observa la presencia de este efecto secundario en 12 de los 19 pacientes (63 %). Por el contrario, sólo 4 pacientes del grupo control indican el mismo problema (20 %) y no se produjo ningún abandono durante este tiempo de estudio. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p=0.01$)

A los 6 meses, 10 de los 11 pacientes del grupo test señalaron presencia de tinciones (91 %). El porcentaje correspondiente del grupo control con el mismo problema fue 5 de 16 (31 %), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.008$).

En cuanto a las alteraciones en el gusto, sólo un paciente en el grupo control señaló la presencia de este efecto secundario a los 3 meses.

Cuando se preguntó por otras incidencias, un paciente del grupo test y dos pacientes del grupo control señalaron mal sabor del producto en la visita de los 3 meses. Un paciente del grupo

test señaló sensación de quemazón y otro paciente indicó una menor formación de cálculo. A los 6 meses, tres pacientes del grupo test y dos del control señalaron mal sabor del producto asignado. Además, un paciente de cada grupo señaló sensación de quemazón, y un paciente más del grupo test señaló tinción en la lengua.

DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los beneficios sobre la higiene oral y salud gingival de un colutorio con clorhexidina (0.05 %) y cloruro de cetilpiridinio (0.05 %), como coadyuvante en los procedimientos de higiene oral, en una población susceptible a la enfermedad periodontal que sigue un programa de mantenimiento periodontal.

El protocolo del estudio fue diseñado de acuerdo a los principios de la ADA (*American Dental Association*), requeridos para la aceptación de productos de uso en casa para el control de la placa supragingival y la gingivitis (agentes antiplaca). El estudio tuvo una duración de 6 meses y en condiciones usuales de utilización del producto en la prevención secundaria en pacientes en mantenimiento periodontal.

El estudio permitió evaluar varios aspectos fundamentales en un producto de higiene oral para uso en casa: la eficacia clínica, la actividad antimicrobiana, la seguridad del producto y la aparición de efectos secundarios.

Evaluación de la eficacia clínica

Variables principales

En los estudios sobre productos de higiene oral, las variables principales son el índice de placa y, sobre todo, el índice gingival.

En el presente estudio, el colutorio test redujo un 44 % más los niveles de inflamación gingival con respecto al placebo. Este resultado está dentro del rango obtenido en otros estudios de seis meses de duración que utilizaron clorhexidina al 0.12 % ó 0.20 %. El rango de resultados osciló entre el 11 % (Lang y col., 1998) y el 67 % (Lang y col., 1982), estando la mayoría de ellos en niveles superiores al 30 % de reducción frente al placebo. Ver Tabla 5, pág.118.

Al comparar el resultado obtenido en este estudio con los obtenidos en las investigaciones que utilizaron un producto de aceites esenciales, durante un periodo de seis meses, se observa que el porcentaje de reducción frente al placebo es superior a los conseguidos en estos estudios, pues sus resultados oscilaban entre el 9.4 % (Grossman y col., 1989) y el 35.9 % (Overholser y col., 1990). La mayoría de los estudios obtenían resultados superiores al 20 %, pero nunca por encima del 40 %. Ver Tabla 5, pág. 118.

Si se analiza el porcentaje de reducción en los niveles de placa, se observó que el colutorio test fue un 12 % menos efectivo que el placebo. Este resultado es netamente inferior a los obtenidos en los estudios que utilizaron clorhexidina (con reducciones entre el 16 % y el

61 %) y a los que utilizaron aceites esenciales (reducciones entre el 20.7 % y el 51.9 % frente al placebo). Esta discrepancia con los resultados obtenidos en cuanto a la reducción en los índices de placa se analizará más adelante junto con la falta de diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos por el colutorio test y el placebo.

Los posibles efectos beneficiosos (que se deberían haber producido en la salud oral tras el uso del colutorio test como complemento el cepillado dental habitual) no han podido ser demostrados en este estudio de 6 meses de duración en pacientes sujetos a un programa de mantenimiento periodontal, puesto que no se encontraron diferencias entre el grupo test y el grupo placebo, en cuanto a los cambios en los índices de placa y gingivales tras 3 y 6 meses.

Esta falta de diferencias entre los dos grupos del estudio y el bajo porcentaje de reducción en los índices de placa por el colutorio test pudo ser debida a:

- El colutorio test no es efectivo. Sin embargo, este mismo colutorio ha demostrado en un estudio a corto plazo (15 días de uso domiciliario) (Santos y col., 2004) su eficacia para reducir los índices de placa (diferencias estadísticamente entre el colutorio y el placebo) y los índices gingivales (sólo diferencias intragrupo) en una población similar. Un estudio a seis meses de duración (Quirynen y col., 2005) también ha demostrado la eficacia del colutorio para reducir los índices de placa y gingivales.

Además, este colutorio ha demostrado ser efectivo como antimicrobiano en este estudio, observándose una disminución en el número de las UFC anaerobias totales a los 3 meses ($p=0.001$), en la misma línea de lo observado por Santos y col. (Santos y col., 2004) (reducción de UFC total estadísticamente significativa en test versus placebo $p<0.02$).

Así mismo, la aparición de tinciones en el grupo test nos indica la biodisponibilidad de los principios activos de esta formulación.

- La aparición del efecto Hawthorne. Cuando se analizaron las variaciones intragrupo ocurridas, no se observaron diferencias en los cambios entre la visita inicial y a los tres meses, en ninguno de los grupos. A los seis meses, aunque ambos índices (de placa y gingival) se redujeron respecto a la situación inicial en ambos grupos, las diferencias no fueron significativas, excepto en el grupo placebo para el índice de placa.

Esta reducción en el índice de placa para el grupo que utilizó el colutorio placebo, respecto de la situación inicial, indica que en el estudio se ha producido un efecto Hawthorne (los participantes en la mayoría de los estudios de higiene oral sobre formulaciones de uso en el

hogar, muestran una mejoría en su nivel higiene oral, independiente del agente utilizado). Sin embargo, el estudio tuvo una extensión de seis meses, tiempo mínimo requerido para que este tipo de efecto no se produzca. Aún así, la aparición de este efecto no es inusual y está documentada en otros estudios de la misma duración, o incluso de mayor duración para otros productos con clorhexidina (Johansen y col., 1975; Emilson y Fornell, 1976; Løe y col., 1976; Yates y col., 1993) y otros antimicrobianos, tales como delmopinol (formulado en colutorio) (Claydon y col., 1996), y triclosán (formulado en pasta dentífrica) (Lindhe y col., 1993; Rosling y col., 1997b). La aparición del efecto Hawthorne en este estudio pudo deberse a los sucesivos encuentros de los sujetos con el personal que desarrolló el estudio, para realizar los diferentes exámenes orales y proporcionar el cepillo de dientes y las pasta dentífrica fluorada, lo que motivó a los pacientes a una mejoría en sus hábitos de higiene oral; además, los sujetos del estudio eran pacientes en mantenimiento periodontal (pacientes que tienen mucha información y están muy motivados).

- La mayor pérdida de sujetos en el grupo test, respecto al control, siendo la muestra final del grupo test sólo de 11 sujetos. En el grupo test, el 42.1 % de los pacientes no acudieron a la evaluación de los 6 meses. En el grupo control, el porcentaje de pérdida de pacientes fue del 15 %. Esta pérdida de pacientes produjo una disminución en el poder estadístico de las fórmulas empleadas, por lo que la falta de significación encontrada en este estudio pudo estar originada, en parte, por esta pérdida de sujetos en el grupo test.

- Los niveles iniciales de índices de placa y gingivales eran bajos, y se mantuvieron muy bajos a lo largo del estudio, si los comparamos con los reseñados en otros estudios, por lo que el efecto beneficioso coadyuvante del colutorio test pudo ser muy poco apreciable. Así, en este estudio se parte de un índice de placa inicial (Turesky/Quigley-Hein) de 0.84 ± 0.28 , mientras que en otros estudios a seis meses con clorhexidina 0.12 ± 0.03 , los índices de placa oscilaban entre 1.18 ± 0.08 (Flemmig y col., 1990) y los 2.37 ± 0.03 (Overholser y col., 1990). El índice de placa que se obtuvo en el presente estudio, a los seis meses, fue de 0.6 ± 0.35 , que está dentro del rango de los resultados obtenidos por otros autores en estudios a 6 meses con clorhexidina 0.12 ± 0.43 (Flemmig y col., 1990) y los 0.81 ± 0.08 (Overholser y col., 1990). Otros estudios también han encontrado que la magnitud del efecto del tratamiento depende de la severidad de la situación inicial (Winston y col., 2002).

Por lo tanto, no es sorprendente que, aunque se haya encontrado una tendencia positiva en cuanto a la reducción de los índices de placa y gingivales, mediante el uso del colutorio test como coadyuvante del cepillado dental, sin embargo no se haya podido encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo test y el grupo placebo. Para haber evitado estos problemas, y suponiendo que el producto fuera efectivo, se deberían haber seleccionado pacientes con índices de placa y gingivales más elevados, haber luchado contra el efecto Hawthorne mediante una fase previa del estudio sin evaluación, y ampliar la muestra para compensar la pérdida de pacientes.

Variables secundarias

La profundidad de sondaje y la medida de la inserción clínica son los parámetros más utilizados para el diagnóstico de las enfermedades periodontales. A la hora de establecer el riesgo de progresión de la enfermedad periodontal, los estudios indican que la estabilidad en las mediciones obtenidas con respecto a la profundidad de sondaje y la inserción clínica tras el tratamiento causal, puede ser indicativa de falta de actividad de las enfermedades periodontales. Por el contrario, la presencia de altas frecuencias de bolsas residuales profundas o la profundización de las mismas en pacientes en programas de mantenimiento periodontal se ha asociado a un mayor riesgo de progreso de la enfermedad (Badersten y col., 1990; Claffey y col., 1990).

En el estudio realizado se observó que, a los 6 meses, los sujetos del grupo test no mostraron pérdida de inserción clínica y se produjo una reducción en la profundidad media de sondaje (0.20 mm a los 6 meses). Esta reducción, aunque no alcanzó significación estadística, mostró una clara tendencia, que resultó más evidente cuando se analizaron las localizaciones seleccionadas para evaluación microbiológica. En estas localizaciones la reducción media a los 3 meses fue de 0.73 mm en el grupo test ($p=0.01$), aunque esta significación no se mantuvo en la evaluación a los 6 meses (probablemente por la pérdida de sujetos). Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en un estudio sobre un colutorio con la misma composición (Quirynen y col., 2005). En otros estudios de agentes antimicrobianos, que han demostrado claramente el efecto beneficioso de los mismos (Rosling y col., 1997b), no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la profundidad de sondaje entre ambos grupos en la evaluación realizada a los 6 meses, y las diferencias entre los grupos sólo alcanzaron esta significación a los 24 meses.

Cuando se analizaron los cambios en los porcentajes de las categorías de bolsas poco profundas (≤ 3.5 mm), moderadas (3.6-5.5 mm) y profundas (> 5.5 mm), se observó que el grupo que utilizó el colutorio test mostró un incremento en el porcentaje de bolsas poco profundas del 3.8 % , una disminución en el porcentaje de bolsas moderadas del 4.5 % ($p=0.015$) y un ligero aumento en el porcentaje de bolsas profundas (0.7 %) al comparar la visita inicial con la visita de los 6 meses. Otros estudios mostraron cambios similares en cuanto a las proporciones de bolsas. Por ejemplo, los cambios observados tras 36 meses de utilización de un dentífrico formulado con triclosan y copolímero (Rosling y col., 1997b) fueron los siguientes: un aumento del 4 % en el grupo de bolsas poco profundas, una disminución del 4 % en el grupo de bolsas moderadas, mientras que el grupo de bolsas profundas no mostró cambios en su porcentaje. Estos resultados también estarían de acuerdo con otros autores (Dahlen y col., 1992; Sato y col., 1993), que encontraron un aumento en el porcentaje de bolsas poco profundas y una disminución en el porcentaje de bolsas moderadas, tras un meticuloso control del biofilm dental.

Tras analizar los resultados de nuestro estudio, junto con los citados anteriormente (Dahlen y col., 1992; Sato y col., 1993; Rosling y col., 1997a), se podría sugerir que un control de placa supragingival adecuado puede prevenir la recurrencia en formas leves y moderadas de las enfermedades periodontales y disminuir el porcentaje de recidiva de la enfermedad en las formas avanzadas.

Evaluación de la actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana del colutorio test quedó claramente demostrada en la evaluación realizada a los tres meses, donde se aprecia una reducción significativa en las unidades anaerobias totales en el grupo test ($p=0.001$), mientras que los cambios observados en el grupo control fueron mínimos, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ($p=0.02$). Se han encontrado resultados semejantes en otro estudio de 15 días de duración sobre este producto (Santos y col., 2004). Sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron en la evaluación a los 6 meses. Esta falta de significación puede deberse a la pérdida de sujetos ocurrida en el grupo test.

Estos resultados están de acuerdo con otros estudios (Rosling y col., 1997a), en los que también apreciaron una disminución en las unidades anaerobias totales tras la utilización de un dentífrico formulado con triclosán y copolímero en pacientes periodontales, tanto en el grupo control como en el grupo test, siendo ésta mucho más importante en el grupo test. También se ha observado este hecho tras la utilización de un colutorio similar al colutorio test

del presente estudio (formulado con clorhexidina 0.05 %, cloruro de cetilpiridinio 0.05 % y lactato de zinc 0.12 %) para el tratamiento de la halitosis oral (Roldán y col., 2003b).

Queda por definir si el efecto subgingival del colutorio se debió a un efecto directo de su uso, o a un efecto mediado por la reducción de placa supragingival y reducción de la gingivitis.

Evaluación de la seguridad desde el punto de vista microbiológico, sistémico y local

Este estudio demostró que el colutorio test es seguro para utilizar de forma continuada desde un punto de vista microbiológico. Los resultados obtenidos a los 3 y 6 meses demostraron claramente que no existían diferencias entre el colutorio test y el colutorio placebo en cuanto a la presencia y proporciones relativas de patógenos periodontales en la microflora subgingival y en cuanto al posible sobrecrecimiento de especies oportunistas. Si bien en los primeros meses del estudio se detectó un ligero aumento en el porcentaje de ciertas especies bacterianas, con el tiempo se produjo un descenso a los porcentajes iniciales, tal como se ha observado en otros estudios (Bergenholtz y Hanstrom, 1974; Schiott y col., 1976b; Schiott y col., 1976a; Vaahtoniemi LH, 1995; McBain y col., 2003).

La duración del estudio durante 6 meses, recomendada por la ADA, permitió confirmar la seguridad sistémica y local de esta formulación, pues hasta el momento sólo existían dos estudios sobre esta formulación. Uno a corto plazo (Santos y col., 2004) y otro de reciente aparición (Quirynen y col., 2005), de seis meses de duración que ha confirmado esta seguridad.

Los resultados de este estudio confirman los obtenidos en estudios previos, en los que se demostró la seguridad de la utilización, tanto de la clorhexidina, como del cloruro de cetilpiridinio. La seguridad del uso de clorhexidina a largo plazo está avalada por estudios clásicos muy relevantes (Schiott y col., 1970; Schiott y col., 1976b; Schiott y col., 1976a), al igual que para el cloruro de cetilpiridinio (Ciancio y col., 1975).

Evaluación de los efectos secundarios

El único efecto secundario relevante que apareció tras la utilización del colutorio test fue la presencia de tinciones dentales. Tras los 6 meses de utilización del colutorio, un 91 % de los sujetos que utilizaron el colutorio test señalaron la presencia de tinciones dentales, mientras que sólo un 31 % de los sujetos que utilizaron el placebo señalaron el mismo problema. Otros efectos secundarios que se han descrito tras la utilización de clorhexidina a concentraciones entre 0.20 % y 0.10 %, como alteraciones del gusto, cambios sensoriales en la lengua, irritación y descamación de la mucosa, inflamación parotídea, etc, no se han encontrado en

los pacientes asignados al colutorio test. Estos efectos secundarios se han documentado normalmente tras el uso de clorhexidina al 0.20 % (Flotra y col., 1971; Bergenholtz y Hanstrom, 1974; Claydon y col., 2001) , y parecen ser concentración-dependientes. Por lo tanto, la menor concentración de clorhexidina usada en esta formulación parece evitar la aparición de estos efectos secundarios.

La frecuencia de aparición de tinciones dentales detectadas en este estudio, tras la utilización del colutorio test, fueron estadísticamente significativas en comparación con el placebo, contribuyendo a la mayoría de abandonos del estudio de los sujetos ocurridos en el grupo test. La aparición de tinciones dentales tras el uso de clorhexidina a concentraciones de 0.05 %, también ha sido encontrada por otros autores (Claydon y col., 2001; Santos y col., 2004). La presencia de tinciones ha sido relacionada con la disponibilidad de la clorhexidina en una determinada formulación (Addy y col., 1989; Claydon y col., 2001). Por lo tanto, la presencia de tinciones generalizadas en el grupo test avala la disponibilidad de la clorhexidina y del cloruro de cetilpiridinio en esta formulación en concreto.

La disminución en la concentración de clorhexidina sí parece afectar a la velocidad con la que aparecen las tinciones. Así, en otro estudio de 15 días de duración con clorhexidina a concentraciones de 0.05 % no se describió la aparición de tinciones (Echevarría, 2004), aunque en otra investigación con clorhexidina a concentraciones de 0.05 % , también de 15 días de duración, sí se detectó un incremento significativo en la intensidad de la tinción (Santos y col., 2004). Sería interesante realizar estudios en los que se mida la velocidad de aparición de tinciones dentales con la utilización de clorhexidina a concentraciones de 0.05 %. La aparición de tinciones tras su utilización a largo plazo no sería inconveniente para su uso en aquellas personas que, por razón de su alta predisposición a las enfermedades periodontales y/o su inadecuado control del biofilm dental, tuvieran un riesgo elevado de recidiva de las enfermedades periodontales, siempre y cuando la aparición de este efecto adverso fuera aceptado por las mismas. Además, estos sujetos con un riesgo elevado de recidiva de las enfermedades periodontales suelen seguir programas de mantenimiento periodontal, con intervalos entre visitas de 3 a 6 meses, en las que se realiza, por lo menos, una profilaxis y pulido de los dientes, en las que se eliminan las tinciones dentales que pudieran haber aparecido en el intervalo. Sin embargo, en diversos estudios la aparición de tinciones dentales fue una de las principales razones para el abandono en la utilización del producto en cuestión (Lang y col., 1998), como se ha observado en el presente estudio.

LOS PRODUCTOS DE HIGIENE ORAL Y SU UTILIDAD: INDICACIONES

Como se ha revisado, las enfermedades periodontales tienen una alta prevalencia y una distribución mundial. Así, en el trabajo realizado por Albandar y Rams (Albandar y Rams, 2002) se indica que una gran parte de la población padece algún tipo de problema periodontal, aunque sólo un grupo reducido de la población presenta una patología avanzada. Los datos obtenidos por Albandar y Rams son similares a los resultados obtenidos en España: sólo el 19 % de los adultos (35-44), y un 8.7 % de los mayores de 65 años se encuentran libres de signos de algún tipo de enfermedad periodontal. El 25 % de los adultos (35-44) y un 44 % de los mayores de 65 años presentan bolsas periodontales (Llodra-Calvo y col, 2002).

Dado el efecto acumulativo de las enfermedades periodontales, parece conveniente una mejora en la prevención y tratamiento de las mismas, si se quiere que una mayoría de la población mantenga un número de dientes compatibles con una función y estética adecuada a lo largo de su vida.

Para el tratamiento y prevención primaria y secundaria de las enfermedades periodontales es fundamental el control del biofilm supra y subgingival, como lo demuestran los distintos estudios revisados.

En la prevención, el primer paso en el control del biofilm dental es la eliminación mecánica diaria del mismo a través del cepillado de los dientes, si bien el cepillado dental sólo es insuficiente y es necesario realizar la remoción del biofilm dental de los espacios interproximales mediante la utilización de algún dispositivo de higiene interproximal. El dispositivo de higiene interproximal debe ser el más adecuado de acuerdo a cada paciente (cepillos interproximales, seda dental, etc.). Aún con un cuidadoso y exhaustivo control del biofilm por medios mecánicos, se está asumiendo la presencia de una cierta carga bacteriana, que si se encuentra por debajo de ciertos límites no supondrá un riesgo para la salud periodontal del individuo; tal y como se ha observado por los resultados obtenidos en este estudio y en otros (Dahlen y col., 1992; Rosling y col., 1997b; Sato y col., 1993). La carga bacteriana límite a partir de la cual se desencadenan los procesos de destrucción periodontal varía de unos individuos a otros dependiendo de las características genéticas de los mismos y de una serie de factores externos, como se ha revisado.

El control del biofilm exclusivamente por medios mecánicos presenta una serie de problemas:

-En la mayoría de los estudios sobre control del biofilm se produce el efecto Hawthorne, por lo que se puede plantear si estas personas serían capaces de mantener los niveles de higiene oral tan elevados cuando no se encuentran dentro de estos estudios (Johansen y col., 1975; Emilson y Fornell, 1976; Løe y col., 1976; Lindhe y col., 1993; Yates y col., 1993; Claydon y col., 1996; Rosling y col., 1997b).

-Cuando se realizan encuestas sobre los hábitos de higiene oral en la población, los datos obtenidos muestran que son pocos los individuos que realizan algún tipo de higiene interproximal (los datos más altos obtenidos son un 10 % de los individuos encuestados) (Ronis y col., 1994; Lang y col., 1995; Stewart y col., 1997; MacGregor y col., 1998).

-En individuos perfectamente entrenados y motivados en el uso de los distintos dispositivos de cepillado dental y higiene interproximal, se aprecia un descenso en los niveles de higiene oral cuando transcurre un cierto tiempo sin supervisión y motivación (Stewart y col., 1997; Legido y Casas, 2002).

-En determinadas circunstancias no es posible realizar una correcta eliminación del biofilm dental por medios mecánicos: tras cirugía oral y/o periodontal, en pacientes con fijaciones intermaxilares, en infecciones mucosas y/o gingivales agudas cuando el dolor impide la higiene oral mecánica, en pacientes incapacitados mental o físicamente (Storhaug, 1977; Nash y Addy, 1979; Shaw y col., 1984; Zambon y col., 1989; Hartnett y Shiloah, 1991; Laspisa y col., 1994; Eley, 1999).

-También hay que tener en cuenta que en la cavidad oral existen nichos no accesibles a los medios mecánicos para el control del biofilm (Quirynen y col., 1995; Greenstein, 2002; Greenstein, 2004).

Por todo ello, es útil la utilización de medios químicos como complemento a los medios mecánicos para el control del biofilm. Estos medios deben utilizarse siempre como complemento, pues se ha demostrado que las bacterias cuando se encuentran formando parte de un biofilm poseen una serie de características que las hacen más resistentes a los distintos antimicrobianos (FDI Commission., 2002b). Además, la mayoría de los antimicrobianos sólo son capaces de actuar en las capas más externas de los biofilm, aunque algunos estudios

indican cierta capacidad de penetración en el biofilm de distintos antimicrobianos. Así, existen estudios que avalan la capacidad de la clorhexidina para penetrar en el biofilm (Netuschil y col., 1995). También existen diversos estudios que acreditan la capacidad de un colutorio de aceites esenciales (Listerine ®, Pfizer Consumer Healthcare, Morris Plains, NJ, EEUU) para penetrar en el biofilm y reducir la vitalidad del mismo (Pan y col., 1999; Pan y col., 2000; Fine y col., 2001).

Por lo anteriormente expuesto, surge la cuestión de si fuese recomendable la utilización de medios químicos para el control del biofilm en la mayoría de la población.

El primer paso para el control del biofilm sería mejorar el nivel de higiene oral por medios mecánicos, mediante programas de educación y motivación de la población. Estos programas deben tener una serie de características (Sheiham y Netuveli, 2002):

- El cepillado dental forma parte del aseo diario general.
- Importancia de las conductas
- Aceptabilidad social de los métodos de limpieza dental.
- Métodos de limpieza dental fácilmente incorporables a las actividades diarias.
- Sencillez de los métodos de higiene dental.
- Métodos de control para asegurar que los procedimientos de higiene dental se realicen de forma adecuada.

Tras la realización de los mecanismos de control de estos programas, si se observa que no se consigue el correcto control del biofilm por medios mecánicos, estaría indicado incluir un método químico como ayuda para el control de placa. Los productos utilizados en la prevención primaria serían aquellos que evitaban la adhesión o el desarrollo del biofilm dental, o que realicen una eliminación química del mismo. Estos productos se podrían utilizar a bajas dosis, con una modesta acción antiplaca, pues se utilizarían como complemento de los sistemas mecánicos de control de placa (Baehni y Takeuchi, 2003). Los estudios sobre los hábitos de higiene oral de la población muestran que, en general, la higiene oral es deficiente (Albandar y Rams, 2002; Llodra-Calvo y col, 2002; Sheiham y Netuveli, 2002), y estos resultados estarían en relación con la alta prevalencia de las enfermedades periodontales en dicha población (Morris y col., 2001; Albandar y Rams, 2002; Llodra-Calvo y col, 2002; Sheiham y Netuveli, 2002; Lambert y col., 2003; Mack y col., 2004). Por lo tanto, estos

productos estarían dirigidos a la mayoría de la población y se utilizarían durante largos periodos de tiempo (Baehni y Takeuchi, 2003).

En aquellos pacientes más susceptibles a las enfermedades periodontales, el resultado de este estudio y de otros (Dahlen y col., 1992; Sato y col., 1993), muestra que la utilización de medios químicos puede no aportar beneficios o no ser necesarios en aquellos pacientes capaces de alcanzar un óptimo control del biofilm por medios mecánicos. Por lo que la utilización de estos medios químicos sería adecuada en aquellos pacientes en los que no se consiguiera un nivel de higiene oral correcto por medios mecánicos, tras la inclusión del mismo en programas de refuerzo y motivación, y en aquellas circunstancias en las que por algún motivo la aplicación de los medios mecánicos de control estuviera dificultada. Se utilizarían productos con acción antimicrobiana (antisépticos). Estos productos, utilizados en la prevención secundaria, están destinados a una población más restringida (aquella que ha desarrollado la enfermedad) y se utilizarían durante periodos de tiempo más reducidos (Baehni y Takeuchi, 2003).

De los diferentes medios químicos para el control del biofilm dental que se han revisado, en la actualidad sólo disponen de suficientes estudios, que atestigüen su eficacia como agentes antiplaca (que sigan las directrices de la ADA) (FDI Commission., 2002b) los siguientes productos: clorhexidina a concentraciones de 0.20 % y 0.12 %, aceites esenciales y triclosán con copolímero.

El cloruro de cetilpiridinio no ha demostrado actividad antiplaca, pero sí es un agente inhibidor de la placa clasificado por la FDA dentro de la categoría I (seguro y efectivo).

La clorhexidina a concentraciones al 0.20 % y 0.12 % es el que se toma como producto de referencia y el que mayor efectividad antiplaca ha demostrado. La utilización de clorhexidina, a concentraciones al 0.20 % y 0.12 %, produce una reducción en los índices de placa, en comparación con el placebo, en los distintos estudios de entre el 16 % y el 60.9 % (ver Tabla 5, pág. 118), y una reducción en los índices gingivales de entre el 11 % y el 67 % (ver Tabla 5, pág. 118). Su utilización conlleva la aparición de una serie de efectos secundarios. De los distintos efectos secundarios, las tinciones dentales es el que más frecuentemente aparece y suele ser la principal causa de abandono del tratamiento.

Peridex® (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ, EEUU) es una formulación con clorhexidina al 0.12 % y alcohol (11.6 %). Peridex® es hasta el momento el único colutorio de

clorhexidina que ha recibido el sello de aceptación de la ADA sobre la base de los estudios clínicos (Council on Dental Therapeutics, 1988b).

Un producto de aceites esenciales y alcohol (26.9 %) (Listerine ®, Pfizer Consumer Healthcare, Morris Plains, NJ, EEUU) ha demostrado ser un eficaz agente antiplaca, con unos valores de reducción de los índices de placa que varían entre el rango del 20.7 % y el 56.1 % (ver Tabla 5, pág. 118), y una reducción de los índices gingivales entre el 9.4 % y el 35.9 % (ver Tabla 5, pág. 118) cuando se usa de manera coadyuvante al cepillado, en los distintos estudios. El mayor efecto secundario encontrado es la sensación urente tras su administración y cierto grado de tinción dentaria. La relación entre su uso y un mayor riesgo de aparición de cáncer oral es un tema controvertido, pero parece no existir tras revisar distintos estudios (Ciancio, 1995; Elmore y Horwitz, 1995; Winn y col., 2001; Cole y col., 2003). Sin embargo, su uso no se recomienda en ex-alcohólicos, puesto que en estos individuos puede producir una recaída en sus hábitos adictivos, y en pacientes en tratamiento con metronidazol o disulfiram, puesto que si el colutorio se traga accidentalmente puede producir trastornos gastrointestinales y efecto antabús (Claffey, 2003). Listerine ® es el único colutorio de aceites esenciales que ha recibido el sello de aceptación de la ADA (Council on Dental Therapeutics, 1988a)

Triclosán, formulado en forma de colutorio junto con un copolímero, produce unas reducciones en los índices de placa de entre el 24 % y el 35.8 % (ver Tabla 5, pág. 118), y unas reducciones en los índices gingivales de entre 18.8 % y el 23 % (ver Tabla 5, pág. 118), mientras que formulado en forma de dentífrico, también junto con un copolímero o junto a sales de zinc, produce unas reducciones en los índices de placa de entre el 18.4 % y el 58.9 % (ver Tabla 5, pág. 118), y unas reducciones en los índices gingivales de entre el 19.7 % y el 23 % (ver Tabla 5, pág. 118). Su uso no está asociado a efectos secundarios remarcables. Colgate Total® (Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU) con triclosán 0.3 % y copolímero 0.2 % formulado en pasta dentífrica ha recibido el sello de aceptación de la ADA sobre la base de los estudios clínicos (Sharma y col., 2002b).

Basándonos en lo expuesto anteriormente, y en los estudios científicos revisados en las tablas, se proponen diferentes indicaciones de los distintos medios químicos del control del biofilm, según la situación clínica.

1. Para realizar el mejor efecto bactericida durante un breve periodo de tiempo.

En estas situaciones se requiere el producto químico que haya demostrado la mayor eficacia, y por lo tanto sería de elección la clorhexidina a concentraciones al 0.20 %, 10 ml, 30 seg ó al 0.12 %, 15 ml, 60 seg. Como el período de utilización es corto, no suelen aparecer efectos secundarios, o bien estos revierten o son fácilmente eliminables tras la retirada del tratamiento.

Ejemplos de estas situaciones serían:

- Para disminuir la carga bacteriana de los aerosoles generados por diversas intervenciones orales (uso de ultrasonidos, etc.) (Logothetis y Martinez-Welles, 1995), y así disminuir el riesgo de contaminación del entorno profesional y de infecciones cruzadas.
- Para disminuir el riesgo de producción de bacteriemias durante la realización de procedimientos de detartraje por medio de ultrasonidos (Logothetis y Martinez-Welles, 1995).
- Como medida preoperatoria, para disminuir la carga bacteriana oral y disminuir el riesgo de infección del área quirúrgica.

Otros productos (aceites esenciales) también se han utilizado para estos fines:

- Para disminuir la carga bacteriana de los aerosoles. Los colutorios de aceites esenciales (Listerine ®) han demostrado reducir un 61.1 % más que el placebo ($p=0.0001$) el número de unidades formadoras de colonias aislables tras la realización de procedimientos de detartraje mediante ultrasonidos (Fine y col., 1993), incluso 40 minutos después del enjuague.
- Para disminuir el riesgo de producción de bacteriemias. El uso de colutorios de aceites esenciales puede reducir el nivel de bacteriemia tras la realización de procedimientos de detartraje por ultrasonidos (Fine y col., 1993; DePaola y col., 1996).

2. Para realizar un adecuado control del biofilm durante un lapso de tiempo no prolongado.

2.1. Situaciones en las que la aparición de efectos secundarios (sobre todo las tinciones dentales) son asumibles por el paciente considerando la relación coste-beneficio.

Una vez terminado el periodo de utilización de los medios químicos, se procedería a la remoción de las tinciones dentales. En estas situaciones también sería de elección la clorhexidina a concentraciones al 0.20 %, 10 ml, 30 seg ó al 0.12 %, 15 ml, 60 seg cada 12 horas.

Las situaciones donde se emplearían:

2.1.1 Para reemplazar los métodos mecánicos de higiene oral, cuando no es posible realizarlos. En estos casos la utilización de clorhexidina reduce la carga bacteriana de la cavidad oral y previene la formación del biofilm dental (Addy, 1986). Por ejemplo:

- Después de cirugía oral y/o periodontal durante el periodo de cicatrización, para evitar la movilización de los colgajos y disminuir las molestias que su utilización ocasionaría (Sanz y col., 1989; Eley, 1999).
- Tras fijaciones intermaxilares utilizadas para tratar fracturas, o tras cirugía ortognática o cosmética de los maxilares (Nash y Addy, 1979).
- En infecciones mucosas o gingivales orales agudas, cuando el dolor impide la higiene oral mecánica (Eley, 1999).

2.1.2. Como coadyuvante de la higiene oral mecánica en las siguientes situaciones:

- Cuando se requiera realizar terapia de desinfección de boca completa (Quirynen y col., 1995; Quirynen y col., 1999; Greenstein, 2002; Greenstein, 2004) .
- Tras la realización de raspado y alisado radicular, para poder alcanzar los mayores niveles posibles en el control del biofilm (Christie y col., 1998).
- En pacientes médicamente comprometidos. En estos pacientes la clorhexidina puede resultar útil como terapia preventiva auxiliar. Una vez que se produzcan las infecciones, la capacidad de la clorhexidina para actuar sobre las mismas es limitada, debido al poco poder de penetración que presenta (Eley, 1999).
- En pacientes con ortodoncia con mal control de placa y tendencia a la inflamación e hiperplasia gingival. El control mecánico del biofilm resulta comprometido tras la

colocación de aparatología de ortodoncia fija. La utilización de clorhexidina ayudaría al control del biofilm, además el uso de clorhexidina reduce el número y la gravedad de las úlceras traumáticas en los primeros meses de la terapia ortodóncica fija (Shaw y col., 1984).

-En el tratamiento de la fase aguda de las enfermedades periodontales necrotizantes (Hartnett y Shiloah, 1991)

2.2. Situaciones en las que la aparición de efectos secundarios (sobre todo las tinciones dentales) no son asumibles por el paciente considerando la relación coste-beneficio.

En estas situaciones los productos recomendados se utilizarían siempre como complemento a los métodos mecánicos para el control del biofilm.

En estos casos se podría optar:

a) Productos con clorhexidina a bajas concentraciones, como al 0.05 %, junto con cloruro de cetilpiridinio al 0.05 % u otros productos (triclosán, sales de zinc, etc.). Estos productos parecen tener una efectividad similar a los productos con clorhexidina a mayores concentraciones, pero con una menor incidencia de efectos secundarios. Con estos productos los efectos secundarios se producen en menor medida y parecen tardar más tiempo en aparecer (Quirynen y col., 2005), aunque todavía no existen estudios sobre la velocidad de aparición de las tinciones dentales tras la utilización de los mismos.

b) Aceites esenciales.

Después de cirugía oral y/o periodontal durante el periodo de cicatrización. Distintos estudios han demostrado la capacidad de los colutorios de aceites esenciales en la inhibición de la formación de la placa tras la realización de procedimientos quirúrgicos. Los colutorios de aceites esenciales se pueden usar de forma segura en situaciones quirúrgicas y tienen un beneficioso efecto cicatrizante. No dañan los tejidos blandos, ni los tejidos duros, ni interfieren en el proceso de cicatrización (Zambon y col., 1989; Laspisa y col., 1994).

3. Para realizar un adecuado control del biofilm durante un periodo de tiempo prolongado.

3.1. Situaciones en las que la aparición de efectos secundarios (sobre todo las tinciones dentales) son asumibles por el paciente considerando la relación coste-beneficio.

En estas situaciones sería de elección la clorhexidina a concentraciones al 0.20 %, 10 ml, 30 seg ó 0.12 %, 15 ml, 60 seg.

3.1.1. Para reemplazar los métodos mecánicos de higiene oral, cuando no es posible realizarlos. En estos casos la utilización de clorhexidina reduce la carga bacteriana de la cavidad oral y previene la formación del biofilm dental (Addy, 1986).

-En pacientes discapacitados mental o físicamente (Storhaug, 1977).

3.1.2. Como coadyuvante de la higiene oral mecánica.

-En pacientes altamente susceptibles a las enfermedades periodontales, en los que los métodos mecánicos del control del biofilm son insuficientes para un correcto control de la enfermedad (Soers y col., 2003; Quirynen y col., 2005).

-En la prevención de las caries dentales. La utilización de clorhexidina reduce los recuentos de *Streptococcus mutans* (Quirynen y col., 2005) y formulada en pasta dentífrica junto con fluoruro sódico redujo la incidencia de caries (Dolles y Gjermo, 1980; FDI Commission., 2002a).

-En pacientes médicamente comprometidos con predisposición a las infecciones orales. En estos pacientes la clorhexidina puede resultar útil como terapia preventiva auxiliar (Eley, 1999).

-En pacientes que tomen medicamentos que produzcan agrandamiento gingival. En estos pacientes con hiperplasia gingival, la eliminación del biofilm se encuentra dificultada. En estos casos la utilización de clorhexidina ayudaría en el control del biofilm (O'Neil y Figures, 1982; Saravia y col., 1990; Francetti y col., 1991).

-En el tratamiento de las enfermedades periodontales necrotizantes (Hartnett y Shiloah, 1991).

3.2. Situaciones en las que la aparición de efectos secundarios (sobre todo las tinciones dentales) no son asumibles por el paciente considerando la relación coste-beneficio.

En estas situaciones los productos recomendados se utilizarían siempre como complemento a los métodos mecánicos para el control del biofilm.

En estos casos se podría optar:

- a) Productos con clorhexidina a bajas concentraciones, como al 0.05 %, junto con cloruro de cetilpiridinio al 0.05 %.

Como se ha dicho previamente, estos productos parecen tener una efectividad similar a los productos con clorhexidina a mayores concentraciones, pero con una menor incidencia de efectos secundarios (Santos y col., 2004). Con estos productos los efectos secundarios se producen en menor medida y parecen tardar más tiempo en aparecer (Socransky y Haffajee, 2003; Quirynen y col., 2005) aunque todavía no existen estudios sobre la velocidad de aparición de las tinciones dentales tras la utilización de los mismos.

-En sujetos altamente susceptibles a las enfermedades periodontales cuando no se consigue un control del biofilm por medios mecánicos, compatible con el control de la enfermedad periodontal (Roldán, 2002; Soers y col., 2003; Santos y col., 2004 ; Quirynen y col., 2005). En aquellos pacientes que siguen un programa de mantenimiento periodontal y consiguen unos niveles de higiene oral compatibles con el control de la enfermedad, la adición de medios químicos para el control del biofilm no parece añadir mayores ventajas, tal y como se observa por los resultados de este estudio.

-En pacientes con halitosis, la utilización de estos productos ha demostrado disminuir los compuestos responsables del mal olor (Rosenberg y col., 1992; Roldán y col., 2003b; Roldán y col., 2003a; Winkel y col., 2003; Young y col., 2003; Roldán y col., 2004; Roldán y col., 2005).

-En la prevención de las caries dentales. La utilización de clorhexidina reduce los recuentos de *Streptococcus mutans* (Quirynen y col., 2005).

-En pacientes médicamente comprometidos con predisposición a las infecciones orales. No existen estudios disponibles sobre el efecto de estas nuevas formulaciones con clorhexidina a bajas concentraciones en este tipo de pacientes.

-En pacientes que tomen medicaciones que produzcan agrandamiento gingival. En estos pacientes con hiperplasia gingival, la eliminación del biofilm se encuentra dificultada.

En estos casos la utilización de clorhexidina ayudaría en el control del biofilm. No existen estudios disponibles sobre el efecto de estas nuevas formulaciones con clorhexidina a bajas concentraciones en este tipo de pacientes.

-En pacientes con grandes rehabilitaciones protéticas y/o implantológicas. La presencia de grandes rehabilitaciones dificulta el control del biofilm dental sólo por medios mecánicos. Hasta el momento no existen estudios disponibles sobre el efecto de las formulaciones de clorhexidina a bajas concentraciones en el mantenimiento de pacientes con grandes rehabilitaciones protéticas y/o implantológicas.

b) Aceites esenciales

-En pacientes con halitosis. La utilización de Listerine® parece que podría disminuir las bacterias subgingivales generadoras de los compuestos volátiles sulfurosos (CVS) (Pitts y col., 1983; Kozlovsky y col., 1996).

-En la prevención de las caries dentales (Fine y col., 2000). La utilización de Listerine® produjo una disminución en los recuentos de *Streptococcus mutans*. Sin embargo, no existen estudios sobre el efecto de los colutorios de aceites esenciales sobre el desarrollo y la prevalencia de la caries dental.

-En pacientes con grandes rehabilitaciones protéticas y/o implantológicas (Ciancio y col., 1995).

-En la población general. El uso diario de colutorios de aceites esenciales parece ayudar en la prevención de la gingivitis (Lamster, 1983; Gordon y col., 1985; DePaola, 1989; Grossman y col., 1989; Overholser y col., 1990; Charles y col., 2001; Sharma y col., 2002a; Bauroth y col., 2003; Sharma y col., 2004).

c) Triclosán, formulado junto a un copolímero

-En sujetos altamente susceptibles a las enfermedades periodontales cuando no se consigue un control del biofilm por medios mecánicos, compatible con el control de la enfermedad periodontal. El uso de pasta dentífrica con triclosán durante un periodo de dos años redujo la frecuencia de las bolsas profundas y el número de localizaciones con pérdida de inserción y pérdida ósea, (Rosling y col., 1997a; Rosling y col., 1997b; Bruhn y col., 2002).

-En pacientes con halitosis. El triclosán combinado con zinc o copolímero ha demostrado ser capaz de disminuir los compuestos volátiles sulfurosos (Hu y col., 2005; Niles y col., 1999; Sharma y col., 1999; van Steenberghe, 1997), pero esta capacidad puede alterarse

según el agente en el que se haya disuelto (Young y col., 2002). La disminución alcanzada mediante su utilización es semejante a la que producen los agentes saborizantes presentes en pasta dentífricas y colutorios (Bradshaw y col., 2005).

-En la prevención de las caries dentales. Los dentífricos fluorados con triclosán y copolímero o una sal de zinc, han demostrado tener una actividad anticaries superior a los dentífricos fluorados (Panagakos y col., 2005), tanto en los estudios de remineralización (Silva y col., 2004; Zhang y col., 2003), estudios de espectro antibacteriano (Finney y col., 2003) y en estudios a largo plazo (Mann y col., 2001).

-En la población general. El uso de preparados (bien colutorios o bien pastas dentífricas) formulados con triclosán junto con un copolímero o una sal de zinc ayudaría en la prevención de la gingivitis, y parece disminuir la formación del cálculo supragingival (Svatun y col., 1989a; Svatun y col., 1989b; Garcia-Godoy y col., 1990; Svatun y col., 1990; Cubells y col., 1991; Denepitiya y col., 1992; Worthington y col., 1993; Ayad y col., 1995; Triratana y col., 1995; Charles y col., 2001).

Tras revisar el papel de los productos que han demostrado acción antiplaca, queda por comentar el papel de otras formulaciones sin esa acreditación.

-Los alcoholes aminados (delmopinol, octapinol), no se encontraban comercializados hasta ahora, probablemente por sus efectos secundarios. Últimamente ha salido al mercado un colutorio a base de delmopinol para el control de la gingivitis, que ha sido aprobado por la FDA (Imrey y col., 1994; Zawisza, 2005).

-Los colutorios con productos derivados de plantas, como el extracto de sanguinarina, son catalogados por la FDA como seguros en su uso, pero los datos disponibles en los estudios a largo plazo son contradictorios sobre su efectividad (ver Tabla 5, pág. 118). Harían falta más estudios a largo plazo para comprobar la efectividad de estos colutorios. En el caso de ser efectivos, dado que los datos de los que se disponen hasta el momento indican que producen menores reducciones de los índices de placa y gingival, deberían utilizarse en el ámbito de la prevención primaria, aplicándose siempre como complementos a los métodos mecánicos de higiene oral.

-Los colutorios con productos oxigenantes, han recibido la categoría de productos seguros por la FDA, pero sólo hay un estudio sobre su efectividad a largo plazo, cuyos resultados en las

reducciones de los índices de placa y gingivales son poco relevantes (Hasturk y col., 2004) (ver Tabla 5, pág. 118). Son necesarios más estudios a largo plazo que cumplan con las directrices de la ADA para poder catalogar a estos colutorios como efectivos. Como en el caso anterior, estos colutorios deberían aplicarse en el ámbito de la prevención primaria en la población general, como complemento a los métodos mecánicos de higiene oral, ya que las reducciones en los índices de placa y gingivales obtenidos en los estudios hasta el momento, indican poca efectividad de los mismos, en comparación con la clorhexidina.

-Los colutorios basados en el flúoruro estañoso han demostrado ser seguros y efectivos (Archila y col., 2004). Sin embargo, los resultados en cuanto a los valores de reducción de los índices de placa e índices gingivales son poco relevantes (ver Tabla 5, pág. 118), sobre todo en cuanto a reducción de los índices gingivales, y tras su utilización aparecen tinciones dentales (Guarnelli y col., 2004; Madlena y col., 2004; Paraskevas y col., 2004b). Además es un producto con probada acción remineralizadora del esmalte y acción anticaries (Tinanoff y col., 1980; Paraskevas y col., 2004a). Se formula normalmente en dentífricos y en colutorios, aunque es complicado formularlo en los distintos productos, debido a problemas de estabilidad (Miller y col., 1969). El ámbito de aplicación de estos colutorios quedaría reducido, pues resulta poco efectivo en el control de la placa y en la reducción de la inflamación, al ámbito de la prevención primaria durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, el uso continuado del mismo produce tinciones dentales como principal efecto secundario, por lo que estaría desaconsejado su uso a largo plazo.

CONCLUSIONES

En este ensayo clínico aleatorizado, que ha evaluado un producto de higiene oral de uso en casa, y con seis meses de duración:

1- Se observó una mejoría en las variables clínicas principales y secundarias estudiadas, pero los cambios en los índices de placa y gingivales no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el colutorio test y el placebo.

Con el colutorio evaluado se produjo un aumento en el porcentaje de las bolsas superficiales asociado a una reducción en el porcentaje de bolsas moderadas.

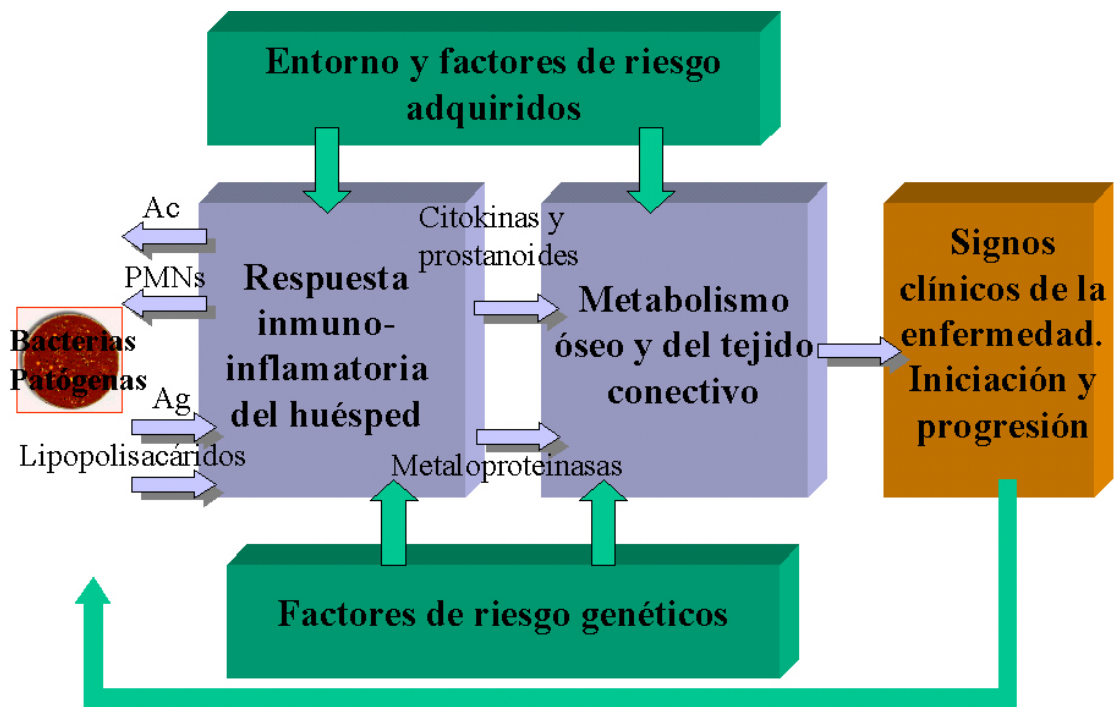
2- El uso del colutorio test produjo una reducción estadísticamente significativa del número total de unidades formadoras de colonias a los tres meses siendo estos cambios significativamente diferentes a los ocurridos en el grupo control, aunque este nivel de significación no se mantuvo hasta los seis meses. No se apreciaron cambios estadísticamente significativos a los 6 meses en la proporción y frecuencia de detección de los patógenos periodontales.

3- Este estudio demostró que el colutorio test es seguro para utilizar de forma continuada desde un punto de vista microbiológico y clínico.

4- El único efecto secundario relevante que apareció tras la utilización del colutorio test fue la presencia de tinciones dentales.

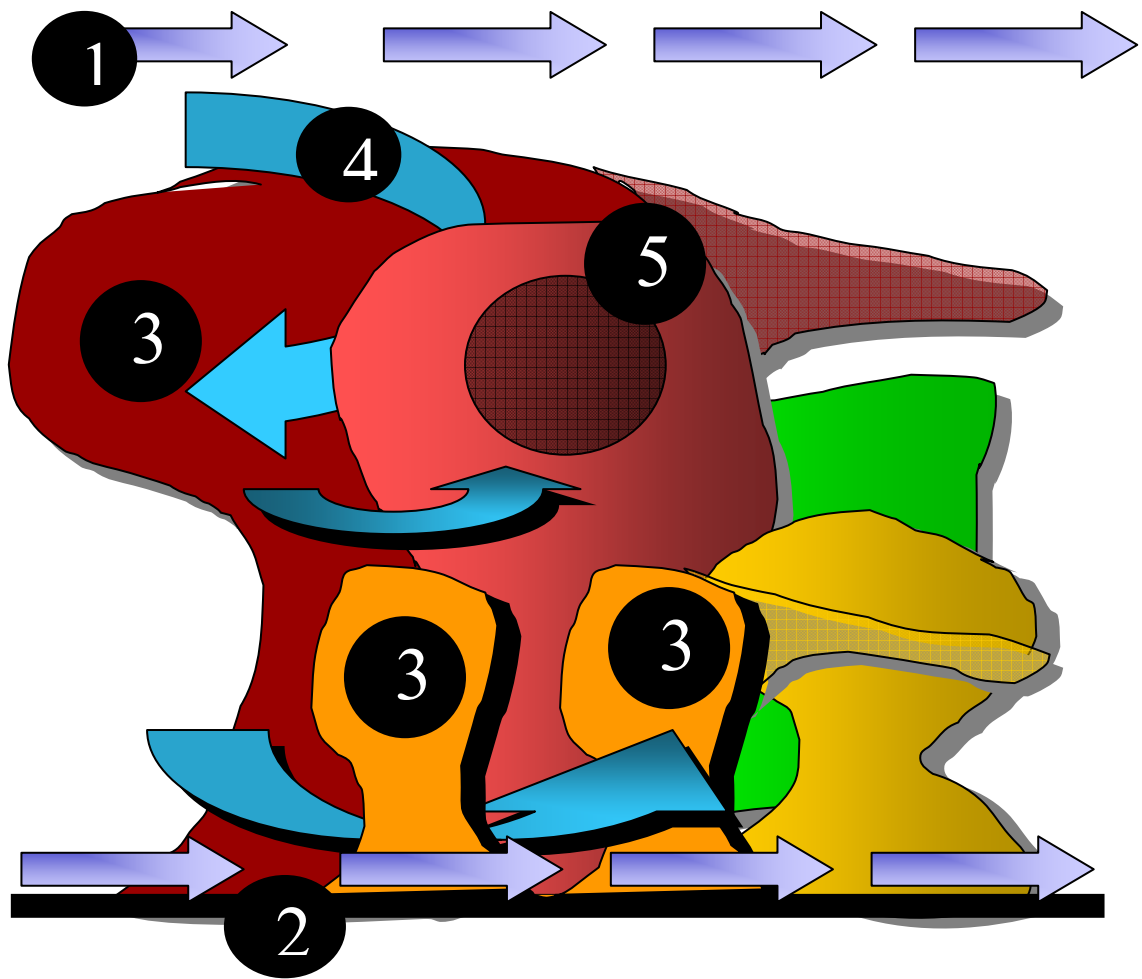
FIGURAS

Figura 1: Patogenia de las enfermedades periodontales (adaptado de Page y Kornman, 1997).



Ac: anticuerpos
 PMNs: leucocitos polimorfonucleares
 Ag: antígenos bacterianos

Figura 2: Estructura del biofilm (adaptado de Donlan y Costerton, 2002)



- 1- Medio líquido
- 2- Superficie sólida
- 3- Estructuras bacterianas
- 4- Canales entre las estructuras bacterianas
- 5- Existencia de vacíos dentro de las estructuras bacterianas

Figura 3: Mecanismos de actuación frente a biofilms de los sistemas de control químico (adaptado de Baehni y Takeuchi, 2003).

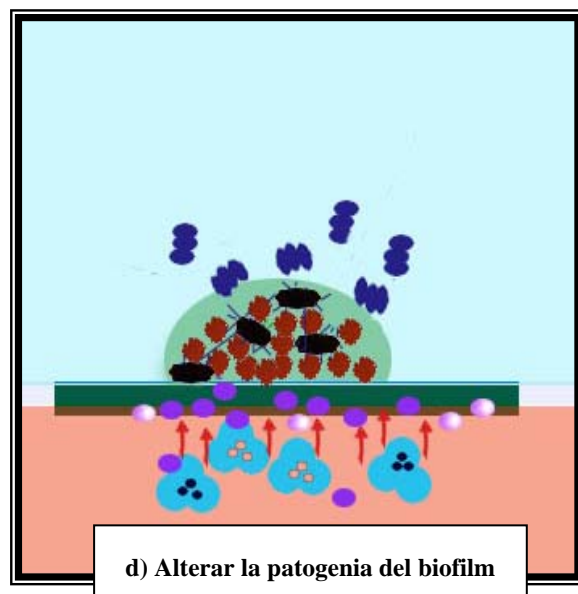
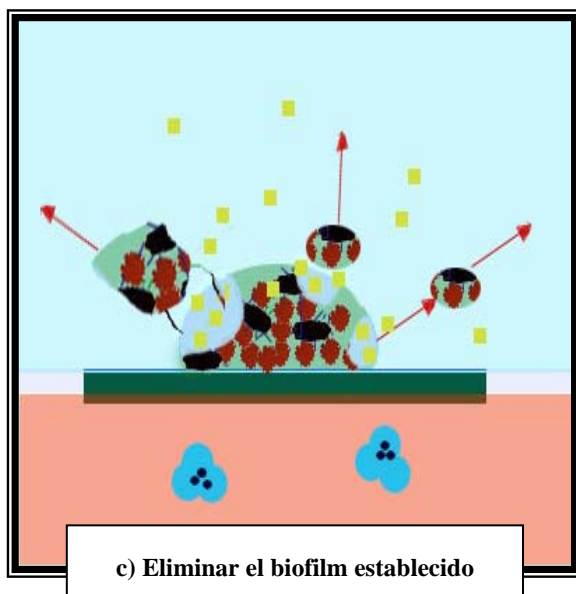
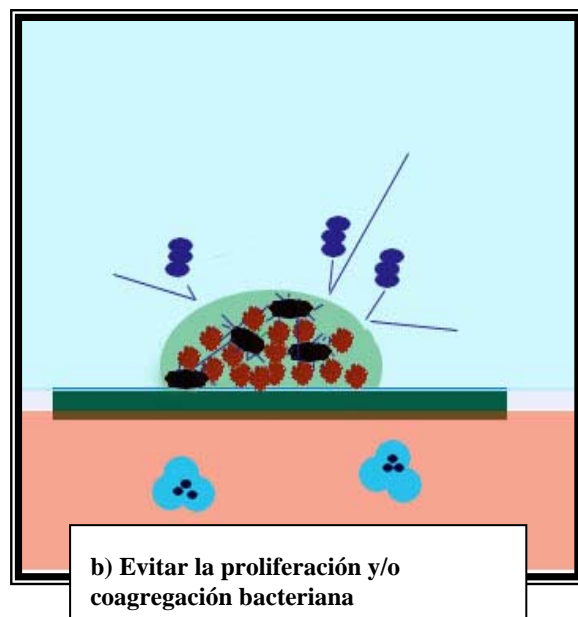
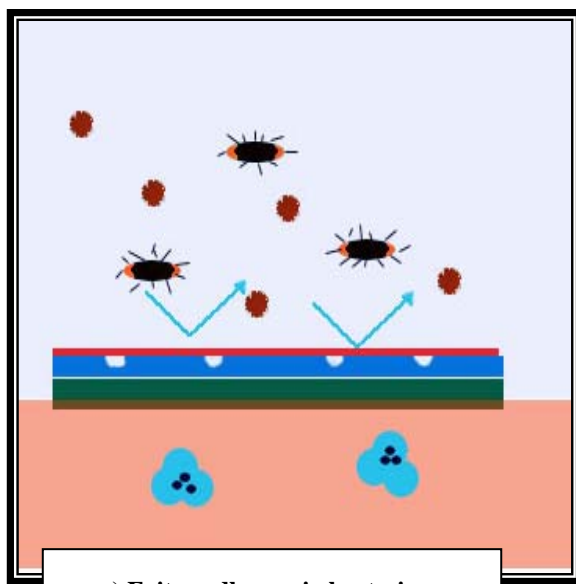
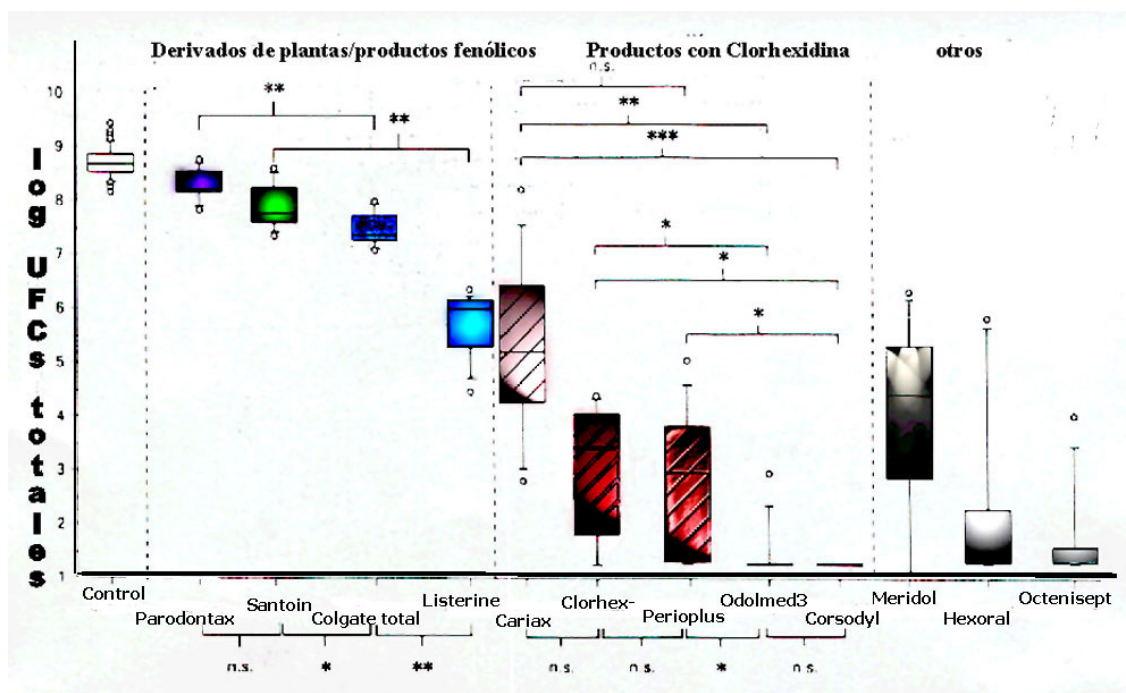


Figura 4: Comparación de la eficacia antimicrobiana de distintos colutorios sobre un modelo de biofilm oral in vitro (adaptado de Shapiro y col., 2002)



Cada caja indica el cuartil superior e inferior. La línea central indica la media. Las patillas indican los percentiles 10% y 90%. Los círculos indican valores fuera del rango.

n.s.: diferencias estadísticamente no significativas

*: diferencias significativas con una confianza del 95%

**: diferencias significativas con una confianza del 99%

***: diferencias significativas con una confianza del 99.9%

Control: H₂O

(1) Productos derivados de plantas o compuestos fenólicos:

-Parodontax®: Mentol y tinturas y aceites derivados de Camomila, Clavo, Echinacea, Menta, Mirra, Carum carvi y salvia.

-Santoin Total®: Mentol, Timol, Sanguinarina.

-Colgate Total®: Tricolsan 0.03%, PVM/MA, surfactante aniónico.

-Listerine®: Timol, Eucaliptol, Mentol, Salicilato de Metilo y ácido Benzóico.

(2) Productos con clorhexidina:

-Cariax®: Clorhexidina 0.12% + Fna 0.05%

-Clorhexamed: Clorhexidina 0.10%

-Perio-Plus®: Clorhexidina 0.12% + fenoxi-etanol 0.05%

-Oldomed 3 Depot: Clorhexidina 0.06% + p-Hidroxialquil benzoato 0.2%

-Corsodyl®: Clorhexidina 0.20%

(3) Otros:

-Meridol®: fluoruro estañoso y fluor de aminas

-Hexoral®: Hexetidina 0.1%

-Octenisept®: Octanidina 0.1% + fenoxi-etanol 2%

Figura 5: Molécula de digluconato de clorhexidina

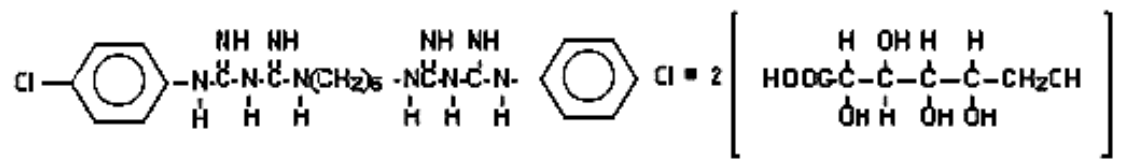
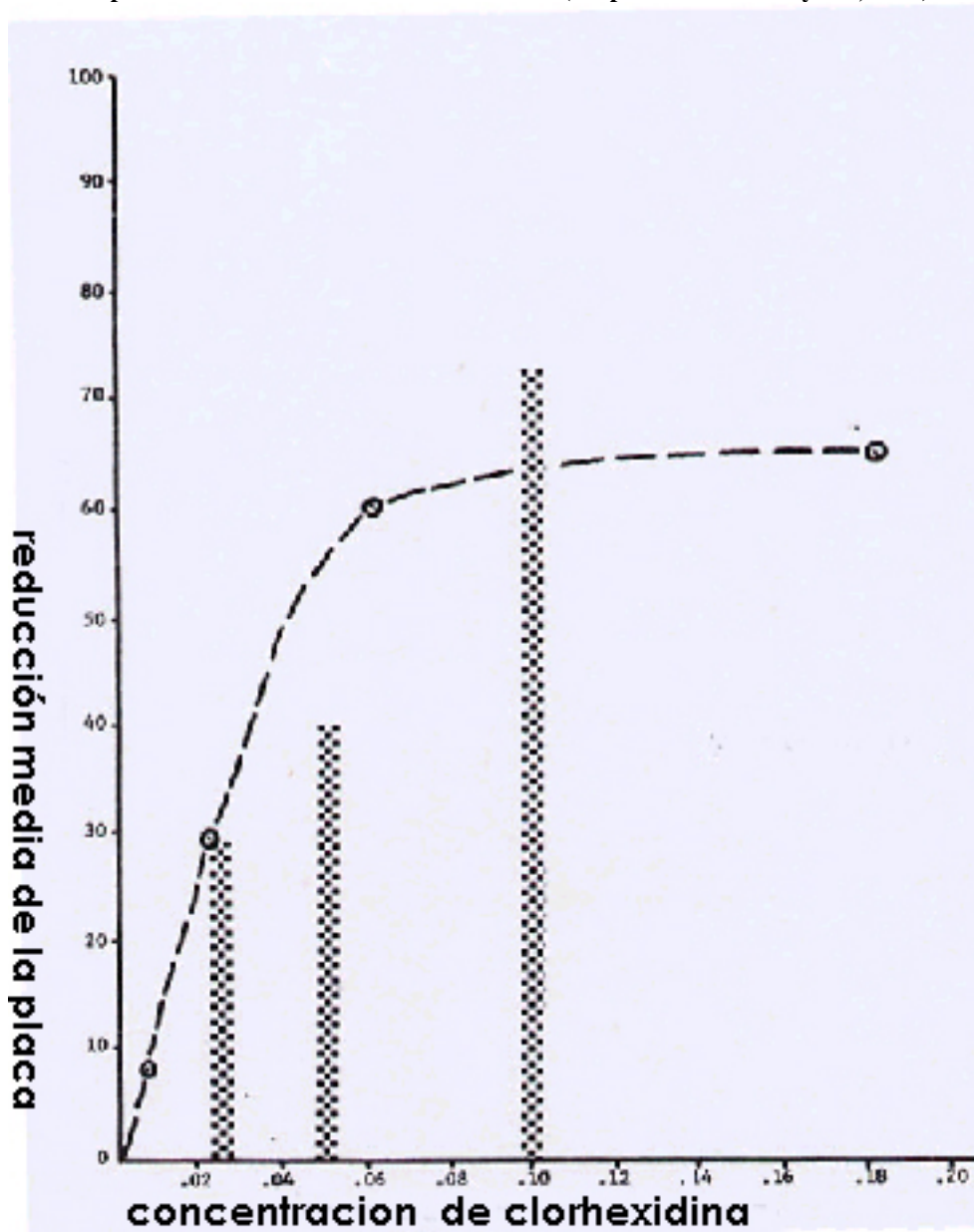


Figura 6: Curva de relación entre la concentración de digluconato de clorhexidina y la capacidad de inhibición del biofilm in vivo (adaptado de Cancro y col., 1974)



TABLAS

TABLA 1

Proporción en Europa de individuos entre 35 y 44 años con bolsas periodontales poco profundas ($\leq 4\text{mm}$)
- CPITN valor 3 (Sheiham y Netuveli, 2002)

País	Nº de estudios	Periodo	Porcentaje promedio	Límite de confianza inferior	Límite de confianza superior
Finlandia	1	1982/83	29	24	35
Francia	5	1985/89	23	13	38
Alemania	10	1985/92	45	35	54
Grecia	2	1985/88	25	22	29
Irlanda	1	1989/90	13	10	17
Italia	2	1983/85	41	31	52
Malta	1	1986	17	13	22
Holanda	3	1981/86	53	44	62
Noruega	1	1983	57	53	60
Portugal	1	1984	38	34	42
San Marino	1	1987	26	18	37
España	1	1985	21	8	43
Turquía	1	1987	29	25	33
Reino Unido	2	1985/88	54	38	70
Estonia	1	1987	53	48	52
Hungría	2	1985/91	21	13	32
Polonia	3	1986/90	32	18	51
Eslovenia	2	1987	16	2	63
Federación Rusa	1	1991	54	43	64

TABLA 2

Proporción en Europa de individuos entre 35 y 44 años con bolsas periodontales profundas (≥ 5 mm)
- CPITN valor 4 (Sheiham y Netuveli, 2002)

País	Nº de estudios	Periodo	Porcentaje promedio	Límite de confianza inferior	Límite de confianza superior
Finlandia	1	1982/83	7	4	9
Francia	4	1985/89	16	10	24
Alemania	9	1985/92	13	8	19
Grecia	2	1985/88	12	6	20
Irlanda	1	1989/90	2	1	4
Italia	2	1983/85	14	10	18
Malta	1	1986	3	1	5
Holanda	3	1981/86	11	7	2
Noruega	1	1983	8	6	10
Portugal	1	1984	8	6	10
San Marino	1	1987	9	3	15
España	1	1985	18	16	21
Turquía	1	1987	6	4	8
Reino Unido	2	1985/88	13	11	16
Estonia	1	1987	13	10	17
Hungría	2	1985/91	4	1	15
Polonia	3	1986/90	16	7	34
Eslovenia	2	1987	21	18	24
Federación Rusa	1	1991	30	20	39

TABLA 3

Necesidades de tratamiento periodontal por grupos de edad en España
(Llodra-Calvo y col, 2002)

Grupo de edad	TN1- instrucciones de higiene oral		TN2- profilaxis/raspado y alisado radicular		TN3- tratamiento periodontal complejo	
	% medio	IC-95%	% medio	IC-95%	% medio	IC-95%
Hasta 15 años	44.7	29.4-60.0	28.2	18.6-37.8	-	
35-44 años	80.7	75.2-86.2	69.8	64.5-75.1	4.2	1.9-6.6
65-74 años	91.3	86.6-96.0	86.8	81.5-92.1	8.7	4.2-13.2

IC: intervalo de confianza.

TN: necesidades de tratamiento.

TABLA 4

Productos de higiene oral comercializados

producto	nombre comercial	presentación	composición	laboratorio
Enzimas	Oral Balance ®	saliva artificial	glucosa oxidasa lactoperoxidasa	Biotene, Laclede Int.
	Biotene®	colutorio	glucosa oxidasa	Herts. Reino Unido.
	Zendium ®	pasta	glucosa oxidasa, aminoglucoxidasa	Oral B, Procter y Gamble Health Care. Londres. Reino Unido
Sales metálicas	Lemirol®	colutorio	olaflor fluoruro de estaño	Inibsa, Lliça de Vall, Barcelona, España
	Meridol®	colutorio	fluor de aminos fluoruro estañoso	GABA, Münchenstein, Suiza
Agentes oxigenantes	KinSprayHalitosis	spray	peróxido de carbamida	Laboratorios Kin Barcelona, España
Fluoruros	Elmex®	pasta dentífrica, gel	fluor de aminos	Inibsa, Lliça de Vall, Barcelona, España.
Productos naturales	Parodontax ®	colutorio pasta dentífrica	extractos de plantas	Stafford Miller Dungarvan. Irlanda
	Periogard sanguinaria ®	pasta dentífrica	Extracto sanguinaria cloruro de zinc lauril sulfato sódico	Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU
	Periogard sanguinaria ®	colutorio	Extracto sanguinaria cloruro de zinc	Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU
	Profiden plantas silvestres®	pasta dentífrica	extractos de plantas	Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU
Aceites Esenciales	Listerine®	colutorio	timol, eucaliptol, mentol salicilato de metilo	Pfizer Inc, Nueva York,EEUU).
Triclosán	Bexident Dientes sanos ®	pasta dentífrica	triclosán	Barcino, Barcelona, España
	Colgate plax ®	colutorio	triclosán copolímero PVM/MA	Colgate-palmolive, Nueva York, EEUU
	Colgate Total®	pasta dentífrica	triclosán, copolímero PVM/MA	Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU
	Gingikin B ₅ ®	colutorio	Triclosán lactato de zinc	Laboratorios KIN, Barcelona, España.
	Gingilacer ®	pasta dentífrica colutorio	triclosán, citrato de zinc	Lacer, Sardenya, Barcelona, España
	KINforte ®	colutorio	triclosán 0.20% lactato de zinc 0.38% clorhexidina 0.05%	Laboratorios KIN, Barcelona, España
	Lacer Oros ®	pasta y colutorio	triclosán, sal de zinc	Lácer, Sardenya, Barcelona, España

producto	nombre comercial	presentación	composición	laboratorio
Bisbiguanidas (clorhexidina)	Bexident Encías ®	colutorio	chx 0.12%	Barcino Barcelona, España
	Cariax®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.12 % fluoruro sódico 0.05 %	Laboratios KIN Barcelona. España
	Clorhexidina Lacer ®	colutorio spray dental	chx 0.12% no alcohol	Lacer, Sardenya Barcelona , España
	Clorhexidina Lacer ®	gel	chx 0.2% no alcohol	Lacer, Sardenya Barcelona , España
	Corsodyl®	colutorio	chx 0.20%	SmithKline Beecham Consumer Healthcare (no E)
	Elgydium®	pasta dentífrica	chx 0.004g (0.005%)	Pierre Fabre, S.A., Castres, Cedex, Francia.
	Elgyve®	gel	chx 4g F nicometanol 850mg	Pierre Fabre, S.A., Castres Cedex, Francia
	Eludril ®	colutorio	chx 0.10%. H clorobutanol 0.10%	Pierre Fabre, S.A., Cedex Francia
	Elugel ®	gel	chx 0.20%	Pierre Fabre, S.A., Castres Cedex, Francia
	Gingidex ®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.06% cpc 0.05%	Gum Buttler – Sunstar Chicago. EEUU
	Halita ®	colutorio spray	chx 0.05% cpc 0.05% lactato de zinc 0.14%	Dentaid Cerdanyola, España
	Lysoplac ®	colutorio	chx 0.01%	Pierre Fabre, S.A., Castres Cedex, Francia
	Oraldine perio ®	colutorio	chx 0.10%	Pfizer Inc, NuevaYork EEUU.
	Oralex® Encías delicadas	colutorio	Chx 0.12% Vitamina B ₅ , alantoína	Inibsa, Lliça de Vall, Barcelona, España.
	OrthoKIN ®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.08%, acetato de zinc, fluoruro sódico	Laboratios KIN Barcelona. España
	Parodium ®	gel	chx 0.02% RP0.20%	Pierre Fabre, S.A., Castres Cedex, Francia
	Paroex ®	colutorio, spray	chx 0.12% no alcohol	Gum Buttler – Sunstar Chicago. EEUU
	Paroex ®	gel	chx 0.12% vitamina E	Gum Buttler – Sunstar Chicago. EEUU
	Parogencil forte ®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.10% vitamina E	Sanofi-Shyntelabo Barcelona, España
	Parogencyl clorhexidina 0,12%®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.12% monofluorfosfato sódico, vitamina E	Sanofi-Shyntelabo Barcelona, España
	Peridex®	colutorio	chx 0.12%	Zila Pharmaceuticals Phoenix, EEUU (no E)
	Perio-aid ®	colutorio, spray gel	chx 0.12%	Dentaid Cerdanyola, España
	Perio-aid mantenimiento ®	colutorio gel	chx 0.05% cpc 0.05%	Dentaid Cerdanyola, España
	Periogard clorhexidina	pasta dentífrica colutorio	chx 0.20%	Colgate-Palmolive, Nueva York, EEUU
	Periokin ®	gel spray dental	chx 0.2%	Laboratios KIN Barcelona. España

producto	nombre comercial	presentación	composición	laboratorio
Hexetidina	Oraldine®	colutorio	hexetidina 0.1%	Pfizer Inc, Nueva York EEUU
	Oralfluor®	colutorio	hexetidina 0.1% fluoruro sódico 0.1%	Pfizer Inc, Nueva York EEUU.
Compuestos de amonio cuaternarios (cloruro de cetilpiridinio)	Cepacol®	colutorio	cpc 0.05% alcohol 14%	SmithKline Beecham Consumer Healthcare Oakville, Ontario, Canadá (no E)
	Dientes y encías®	colutorio	fluoruro sódico cpc 0.05%	Oral B, Newbridge Irlanda
	Gingidex®	pasta dentífrica colutorio	chx 0.06% cpc 0.05%	Gum Buttler – Sunstar Chicago. EEUU
	Halita®	colutorio, spray	chx 0.05% cpc 0.05% lactato de zinc	Dentaid, Cerdanyola España
	Halita®	pasta dentífrica	cpc 0.05% lactato de zinc	Dentaid, Cerdanyola, España
	Perio-aid mantenimiento®	colutorio	chx 0.05% cpc 0.05%	Dentaid, Cerdanyola España
	Vitis encías®	colutorio pasta dentífrica	cpc 0.05% lactato de zinc 0.14% permethol 0.1% provitamina B ₅ 0.5%	Dentaid, Cerdanyola España
Alcoholes aminados (delmopinol)	Decapinol®	colutorio	delmopinol 0.2%	Inibsa, Lliça de Vall, Barcelona, España.

Chx: clorhexidina

Cpc: cloruro de cetilpiridinio

No E: no comercializado en España

RP: Rheum Palmatum

F Nicometanol: Fluorhidrato de nicometanol

H clorobutanol: hemihidrato de clorobutanol

TABLA 5

Ensayos clínicos de 6 meses de duración con productos de higiene oral (colutorios)							
producto	autor	composición	Nº sujetos	% red IP 6 meses	p	% red IG 6 meses	p
CHX	Grossman 1986	chx 0.12%	430	60.9	<0.05	37	<0.05
	Grossman 1989	chx 0.12%	481	49	<0.05	31.1	<0.05
	Flemmig1990	chx 0.12%	222	43.3	≤0.05	24.1	≤0.05
	Flemmig1990	chx 0.05%-i	222	53.2	≤0.05	42.5	≤0.05
	Overholser 1990	chx 0.12%	128	50.3	<0.001	30.5	<0.001
	Löe 1976	chx 0.2%	120	45	<0.05	27	<0.05
	Lang 1982	chx 0.1%	158	16	-	67	-
	Lang 1998	chx 0.2%	162	61	<0.001	11	<0.01
AE	Bauroth 2003	AE	362	20.7	<0.001	11.5	<0.001
	Lamster 1983	AE	200	22.2	<0.001	28.2	<0.001
	Gordon 1985	AE	127	23.7	<0.01	20.8	<0.05
	Overholser 1990	AE	128	36.1	<0.001	35.9	<0.001
	Charles 2001	AE	360	56.1	<0.001	22.8	<0.001
	Sharma 2004	AE	237	51.9	<0.001	21	<0.001
	Grossman 1989	AE	481	24.2	<0.05	9.4	ns
	DePaola 1989	AE	109	34	<0.001	34	<0.001
TLSN	Worthinton 1993	TLSN-2	117	24	<0.001	23	<0.001
	Ayad 1995	TLSN-1	-	24.8	-	22.1	-
	Triratana 1995	TLSN-1	118	35.4	<0.001	18.8	<0.001
	Bruhn 2001	TLSN-3	120	Dn	-	Dn	-
SaE	Grossman 1989	SaE	481	12.1	<0.05	2.8	ns
	Kopczyk 1991	SaE +Cl ₂ Zn	120	17.4	<0.0001	18.1	<0.0001
	Harper 1990	SaE +Cl ₂ Zn	60	21	<0.0001	25	<0.0001
CPC	Allen 1998	CPC 0.05%	111	28.2	<0.05	24	<0.05
DLP	Lang 1998	DLP 0.2%	162	35	<0.001	3	ns
	Hase 1998	DLP 0.2%	149	13	<0.01	18	<0.05
	Claydon 1996	DLP 0.2%	450	16.4	<0.0001	ns	ns
H ₂ O ₂	Hasturk 2004	1.5% H ₂ O ₂	99	16.2	-	22.3	-
AmF/SnF2	Mengel 1996	AmF/SnF2	150	7.1	-	1.5	-
	Zimmermann 1993	AmF/SnF2	120	10.4	<0.001	20.2	<0.001
	Laine 1993	AmF/SnF2	79	Dn	-	Dn	-
Plax®	Lobene 1990	Plax®	120	ns	ns	ns	ns

Ensayos clínicos de 6 meses de duración con productos de higiene oral (dentífricos)							
TLSN	Svatun 1990	Tlsn+zn0.5%	103	25	<0.01	45	<0.001
	Svatun 1989	Tlsn+zn 1%	101	37	<0.05	40	<0.001
	Charles 2001	Tlsn0.3%+ 2%cp	360	22.1	<0.001	20.7	<0.001
	Lindhe 1993	Tlsn0.3%+2%cp	120	23.8	-	27	-
	Cubells 1991	TLSN-2	108	24.9	<0.001	19.7	<0.001
	Denepitiya 1992	TLSN-2	159	18.4	<0.01	31.5	<0.01
	García-Godoy 1990	TLSN-2	108	58.9	<0.001	30.2	<0.001
	Citrato de Zn	Williams 1998	Citrato de Zn	99	25.3	<0.0001	18.8

chx: clorhexidina.

chx-i: irrigación con clorhexidina

AE: aceites esenciales.

SaE: sanguinarina.

CPC: cloruro de cetilpiridinio.

DLP: delmopinol.

cp: copolímero de PVM/ MA

Tlsn: triclosán 0.2%

Gc: Gantrez copolímero: copolímero de metoxi-etileno y ácido maléico

PVM/ MA: copolímero de polivinilmetiléter y ácido maléico

TLSN-1: triclosán 0.03% +0.13 PVM/MA

TLSN-2: triclosán 0.3% + 2%G c

TLSN-3: 0.3%Tlsn + aceites esencial

AmF/SnF2: fluor de aminas y fluoruro estaño (Meridol®).

ns: no significativo.

Dn: Datos numéricos no disponibles.

% red: Porcentaje de reducción respecto del placebo.

TABLA 6

Estudios que avalan la efectividad de la clorhexidina sobre el biofilm

Estudios <i>in vitro</i>	Modelo de biofilm	Vitalidad del biofilm		(Shapiro y col., 2002) (Guggenheim y col., 2001)
		Ensayo bacteriano: acción sobre <i>P. gingivalis</i> cultivadas en biofilm		(Noiri y Okami, 2003)
		Producción de glucanos		(Vacca-Smith y Bowen, 1996)
	Test de contacto			(Herrera y col., 2003) (Gultz y col., 1998) (Etemadzadeh y col., 1989)
Estudios <i>in vivo</i>	A corto plazo	Test antimicrobianos	Vitalidad del biofilm	(Pan y col., 2000) (Netuschil y col., 1995) (Arweiler y col., 2003) (Arweiler y col., 2001) (Brex y col., 1990)
		Estudios de placa experimental		(Renton-Harper y col., 1996) (Brex y col., 1990) (Maruniak y col., 1992) (Etemadzadeh y col., 1989)
		Estudios de gingivitis experimental		(Brex y col., 1990) (Maruniak y col., 1992)
	A largo plazo (6 meses)			(Grossman y col., 1986) (Grossman y col., 1989) (Flemmig y col., 1990) (Newman, 1990) (Overholser y col., 1990) (Löe y col., 1976) (Young y col., 2003)

TABLA 7

Estudios que comparan diferentes concentraciones de clorhexidina 0.20% y 0.10%

Autor	Nº sujetos	Duración	Concentraciones, tiempos y volúmenes	Resultados IP, IG	Otros hallazgos
(Segreto y col., 1986)	600	3 meses	0.12%, 30'' 0.20%, 30''	No diferencias	
(Martínez Lizán y col., 2003)	117	2 semanas	0.12%,30'',15ml 0.12%,60'',15ml 0.20%,30'',10ml	No diferencias	
(Keijser y col., 2003)	80	72 horas	0.12%,30'',15ml 0.20%,60'',10ml	No diferencias	
(Quirynen y col., 2001)	16	11 días	1) 0.20%,10ml 2) 0.12%,15ml 3) 0.12%+Fna, 15ml 4) 0.12%+CCP, 15ml	No diferencias 1),2) y4) 3) menores efectos	
(Lang y col., 1982)	158	6 meses	0.1% 0.20%	No diferencias	
(Jenkins y col., 1989)	14	19 días	0.1%, 60'',10ml 0.20%,60'',10ml	0,1% menores efectos	0,1% menor tinción
(Smith y col., 1995)	24	4 días	0.12%,60'',15ml 0.20%,60'',10ml	No diferencias	0.20% mayor tinción
(Mendieta y col., 1994)	18	7 días	1) 0.12%,60'',15ml 2) 0.20% 3) 0.12%+Fna, 15ml	No diferencias entre 1) y 2) 3) menores efectos	3) menor tinción
(Ernst y col., 1998)	130	4 semanas	0.1% 0.20%	No diferencias	

IP: índice de placa .
Fna: fluoruro sódico.

IG: índice gingival
CPC: cloruro de cetilpiridinio

TABLA 8

Estudios que comparan distintas formulaciones de colutorios con clorhexidina

Autor	Tipo de estudio	Productos (Clorhexidina)	Resultados
(Bascones y col., 2003)	<i>In vivo</i> Test antimicrobiano	1) 0.12% 2) 0.12% + Fna 0.05% 3) 0.12% + CPC 0.05%	-Con FNa menor efecto antiplaca. -Con CPC mayor tinción
(Shapiro y col., 2002)	<i>In vitro</i> (modelo biofilm)	1) 0.12% 2) 0.10% 3) 0.12% + Fna 0.05% 4) 0.20%	Diferencias entre formulaciones en actividad antimicrobiana in vitro
(Herrera y col., 2003)	<i>In vivo</i> Test antimicrobiano	1) 0.12%+ 5% alcohol 2)0.12% no alcohol+Fna 3)0.12% no alcohol+CPC 4) 0.12% no alcohol	Diferencias entre formulaciones en actividad antimicrobiana in vivo e in vitro
(Quiryneen y col., 2001)	<i>In vivo</i> Test antimicrobiano Placa experimental	1) 0.20% + alcohol 2) 0.12% + alcohol 3) 0.12% + CPC 0.05% 4) 0.12% no alcohol + Fna	No diferencias entre 1),2) y 3) 4) menores efectos

Fna: fluoruro sódico
CPC: cloruro de cetilpiridinio

TABLA 9

Estudios que avalan la efectividad de la clorhexidina a concentraciones de 0.05%

Estudios <i>in vitro</i>	Modelo de biofilm		(McBain y col., 2003)
Estudios <i>in vivo</i>	A corto plazo	Placa experimental	(Claydon y col., 2001) (Claydon y col., 2002) (Echevarría, 2004)
		Test antimicrobiano	(Beazley y col., 1980)
		Ensayo clínico	(Santos y col., 2004)
	A largo plazo (6 meses)	(Newman, 1990) (Flemmig y col., 1990) (Hoffmann y col., 2001) (Soers y col., 2003) (Quirynen y col., 2005)	

TABLA 10

Estudios que avalan la efectividad del cloruro de cetilpiridinio

Estudios <i>in vitro</i>	Retención en Disco		(Hunter-Rinderle, 1997)
	Metodo de análisis de la glicolisis de la placa <i>Ex Vivo</i>		(Hunter-Rinderle, 1997)
Estudios <i>in vivo</i>	A corto plazo	Placa experimental	(Roberts y Addy, 1981) (Moran y col., 2000) (Renton-Harper y col., 1996)
		Test antimicrobiano	(Roberts y Addy, 1981)
		Ensayo clínico	(Santos y col., 2004) (Sturzenberger y Bollmer, 2005) (Norris y Bollmer, 2004) (Barnes y col., 1976) (Holbeche y col., 1975)
	A largo plazo (6 meses)		(Ciancio y col., 1975) (Lobene y col., 1979) (Ackerman, 2004) (Segreto, 2004) (Stookey, 2004) (Allen y col., 1998) (Quiryren y col., 2005)

TABLA 11

Descripción de la población del estudio respecto de la edad, sexo y hábito del tabaco.

		con intención de tratar		muestra final	
		TEST	PLACEBO	TEST	PLACEBO
EDAD	Media	46.7	51.7	49.2	52
	Desviación Estándar	9.8	7.4	10.9	7.9
	Rango	26-62	36-67	26-62	36-67
SEXO	Hombres	9	10	8	10
	Mujeres	10	10	3	7
	Total (n)	19	20	11	17
TABACO	No fumadores	10	11	6	9
	Fumadores>10 cig/d.	9	9	5	8

TABLA 12

Evaluación intra-grupo de los resultados para diferentes variables entre la visita inicial y la visita de los 3 meses: para 14 pacientes del grupo test y 19 pacientes del grupo placebo

	TEST					PLACEBO				
	inicial		3-meses		p valor	inicial		3-meses		p valor
	media	DE	media	DE		media	DE	media	DE	
Índices generales										
Dicotómico	0.54	0.19	0.41	0.23	p=0.10	0.53	0.21	0.45	0.23	p=0.27
Turesky	0.79	0.27	0.59	0.35	p=0.10	0.82	0.41	0.71	0.35	p=0.37
Løe y Silness	0.10	0.14	0.05	0.09	p=0.16	0.06	0.12	0.04	0.07	p=0.90
Mühlemann y Son	0.43	0.24	0.39	0.05	p=0.67	0.38	0.25	0.30	0.18	p=0.25
Sondaje general										
Profundidad de sondaje	2.67	0.39	2.52	0.61	p=0.10	2.83	0.32	2.61	0.40	p=0.02
Recesión	0.79	0.50	0.84	0.69	p=0.45	1.25	0.61	1.35	0.71	p=0.06
Nivel de Inserción clínica	3.46	0.68	3.36	0.99	p=0.36	4.08	0.81	3.96	0.93	p=0.22
Localizaciones muestra										
Índice de placa dicotómico	0.32	0.30	0.28	0.29	p=0.65	0.39	0.33	0.31	0.23	p=0.27
Sangrado	0.89	0.19	0.52	0.25	p<0.001	0.86	0.21	0.54	0.34	p<0.001
Profundidad de sondaje	5.09	0.99	4.36	1.47	p=0.01	5.39	0.97	5.05	1.21	p=0.06
Recesión	0.73	0.92	0.75	1.03	p=0.87	1.54	1.33	1.4	1.11	p=0.45
Unidades bacterianas totales										
anaerobios log-UFC	6.69	0.48	6.15	0.73	p=0.001	6.75	0.55	6.69	0.55	p=0.67

En negrita los valores de p menores de 0.05

DE: desviación estándar

TABLA 13

Evaluación inter-grupo de los resultados para diferentes variables en los cambios entre la visita inicial y la visita de los 3 meses.

	TEST		PLACEBO		p valor
	media*	DE	media*	DE	
Índices generales					
Dicotómico	0.13	0.27	0.08	0.21	p=0.50
Turesky	0.20	0.33	0.11	0.43	p=0.50
Löe y Silness	0.05	0.09	0.01	0.10	p=0.37
Mühlemann y Son	0.04	0.19	0.08	0.21	p=0.61
Sondaje general					
Profundidad de sondaje	0.15	0.32	0.21	0.36	p=0.61
Recesión	-0.05	0.22	-0.09	0.19	p=0.54
Nivel de Inserción clínica	0.10	0.41	0.13	0.41	p=0.91
Localizaciones muestra					
Índice de placa dicotómico	0.03	0.29	0.07	0.29	p=0.70
Sangrado	0.37	0.32	0.32	0.36	p=0.68
Profundidad de sondaje	0.73	1.44	0.34	0.76	p=0.58
Recesión	-0.02	0.41	0.14	0.81	p=0.67
Unidades bacterianas totales					
anaerobios log-U F C	0.53	0.46	0.06	0.59	p=0.02

*Diferencia de las medias entre la visita inicial y los valores finales. Un valor positivo significa reducción respecto al inicio.

En negrita los valores de p menores de 0.05

DE: desviación estándar

TABLA 14

Evaluación intra-grupo de los resultados para diferentes variables, entre la visita inicial y la visita de los 6 meses: para 11 pacientes del grupo test y 17 pacientes del grupo placebo.

	TEST					PLACEBO				
	inicial		6-meses		p valor	inicial		6-meses		p valor
	media	DE	media	DE		media	DE	media	DE	
Índices generales										
Dicotómico	0.58	0.19	0.39	0.22	p=0.08	0.52	0.23	0.38	0.21	p=0.01
Turesky	0.84	0.28	0.6	0.35	p=0.06	0.81	0.44	0.55	0.29	p=0.005
Löe y Silness	0.12	0.15	0.04	0.05	p=0.07	0.06	0.13	0.01	0.03	p=0.08
Mühlemann y Son	0.49	0.25	0.35	0.20	p=0.15	0.38	0.27	0.27	0.16	p=0.06
Sondaje general										
Profundidad de sondaje	2.73	0.41	2.53	0.59	p=0.09	2.76	0.31	2.59	0.46	p=0.06
Recesión	0.79	0.56	0.85	0.73	p=0.33	1.2	0.62	1.31	0.73	p=0.09
Nivel de Inserción clínica	3.52	0.76	3.38	0.95	p=0.26	3.97	0.81	3.9	0.99	p=0.51
Localizaciones muestra										
Índice de placa dicotómico	0.36	0.32	0.34	0.41	p=0.79	0.38	0.31	0.22	0.23	p=0.03
Sangrado	0.86	0.20	0.52	0.23	p=0.005	0.88	0.22	0.44	0.28	p<0.001
Profundidad de sondaje	5.04	1.08	4.77	1.37	p=0.18	5.23	0.94	4.7	1.09	p=0.001
Recesión	0.75	1.02	0.77	1.06	p=0.75	1.6	1.41	1.57	1.22	p=0.86
Unidades bacterianas totales										
anaerobios log-UFC	6.6	0.51	6.19	0.71	p=0.12	6.77	0.54	6.33	0.79	p=0.08

DE: desviación estándar

En negrita los valores de p menores de 0.05

TABLA 15

Evaluación Inter-grupo de los resultados para diferentes variables entre la visita inicial y la visita de los 6 meses.

	TEST		PLACEBO		p valor
	media*	DE	media *	DE	
Índices generales					
Dicotómico	0.18	0.31	0.14	0.21	p=0.71
Turesky	0.23	0.38	0.26	0.34	p=0.84
Löe y Silness	0.09	0.15	0.05	0.11	p=0.40
Mühlemann y Son	0.13	0.29	0.11	0.23	p=0.82
Sondaje general					
Profundidad de sondaje	0.20	0.36	0.18	0.35	p=0.85
Recesión	-0.06	0.21	-0.11	0.24	p=0.62
Nivel de Inserción clínica	0.14	0.39	0.07	0.39	p=0.65
Localizaciones muestra					
Índice de placa dicotómico	0.02	0.28	0.16	0.33	p=0.26
Sangrado	0.34	0.32	0.44	0.36	p=0.45
Profundidad de sondaje	0.27	0.64	0.53	0.56	p=0.27
Recesión	-0.02	0.23	0.03	0.69	p=0.98
Unidades bacterianas totales					
anaerobios log- UFC	0.40	0.69	0.45	0.77	p=0.35

DE: desviación estándar

* Diferencia de las medias entre la visita inicial y los valores finales. Un valor positivo significa reducción respecto al inicio.

En negrita los valores de p menores de 0.05

TABLA 16

Cambios en los índices gingivales según localización

		Mühlemann				Löe y Silness				
		mesial	distal	vestibular	lingual	mesial	distal	vestibular	lingual	
Intragruppo Basal-3meses	control n=20	*media	-0.08	-0.09	-0.04	-0.09	-0.02	-0.02	-0.005	-0.01
		DE	0.24	0.23	0.18	0.26	0.11	0.11	0.08	0.1
		p valor	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	test n=14	*media	-0.07	-0.02	-0.10	0.03	-0.05	-0.06	-0.04	-0.02
		DE	0.23	0.23	0.18	0.26	0.1	0.11	0.08	0.1
		p valor	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Intragruppo Basal-6meses	control n=17	*media	-0.12	-0.13	0.002	-0.16	-0.05	0.05	-0.01	-0.07
		DE	0.26	0.31	0.39	0.22	0.11	0.17	0.15	0.13
		p valor	ns	ns	ns	0.0193	ns	ns	ns	ns
	test n=11	*media	-0.17	-0.16	-0.05	-0.08	-0.09	-0.10	-0.05	-0.08
		DE	0.35	0.31	0.39	0.22	0.15	0.17	0.15	0.13
		p valor	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Intergrupo control-test	Basal-3meses	t-test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	Basal-6meses	t-test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

*media: Diferencia de las medias entre las visitas (3 y 6 meses) y los valores iniciales. Un valor negativo significa reducción respecto del inicio.

DE: desviación estándar

ns: diferencias estadísticamente no significativas

En negrita los valores de p menores de 0.05

Intragruppo-control: diferencias en el grupo control entre las diferentes visitas, en las diferentes localizaciones.

Intragruppo-test: diferencias en el grupo test entre las diferentes visitas, en las diferentes localizaciones.

Intergrupo control-test: diferencias entre el grupo control y el grupo test encontradas en la visita de los 3 meses y en la visita de los 6 meses, en las distintas localizaciones.

TABLA 17

Cambios en los índices de placa según localización

		Turesky				Dicotómico				
		mesial	distal	vestibular	lingual	mesial	distal	vestibular	lingual	
Intragrupo Basal-3meses	control n=20	*media	-0.11	-0.13	-0.10	-0.06	-0.07	-0.1	-0.07	-0.06
		DE	0.47	0.44	0.22	0.33	0.22	0.34	0.17	0.26
		p valor	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	test n=14	*media	-0.21	-0.19	-0.10	-0.29	-0.14	-0.12	-0.1	-0.18
		DE	0.39	0.44	0.22	0.33	0.31	0.34	0.17	0.26
		p valor	ns	ns	ns	0.006	ns	ns	ns	0.022
Intragrupo Basal-6meses	control n=17	*media	-0.26	-0.27	-0.23	-0.27	-0.13	-0.15	-0.14	-0.15
		DE	0.38	0.42	0.23	0.43	0.22	0.35	0.18	0.36
		p valor	0.014	0.008	0.019	0.002	0.025	0.0205	0.030	0.021
	test n=11	*media	-0.25	-0.27	-0.15	-0.21	-0.217	-0.20	-0.13	-0.13
		DE	0.45	0.42	0.23	0.44	0.37	0.35	0.18	0.36
		p valor	ns	ns	0.05	ns	ns	ns	0.043	ns
Intergrupo control-test	Basal-3meses	t-test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	Basal-6meses	t-test	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

*media: Diferencia de las medias entre las visitas (3 y 6 meses) y los valores iniciales. Un valor negativo significa reducción respecto del inicio.

DE: desviación estándar

ns: diferencias estadísticamente no significativas

En negrita los valores de p menores de 0.05

Intragrupo-control: diferencias en el grupo control entre las diferentes visitas, en las diferentes localizaciones.

Intragrupo-test: diferencias en el grupo test entre las diferentes visitas, en las diferentes localizaciones.

Intergrupo control-test: diferencias entre el grupo control y el grupo test encontradas en la visita de los 3 meses y en la visita de los 6 meses, en las distintas localizaciones.

TABLA 18

Cambios en la proporción de las bolsas por categoría, grupo y visita

TEST				CONTROL			
superficiales	n	Porcentaje promedio	DE	superficiales	n	Porcentaje promedio	DE
inicial	19	77.72	13.67	inicial	20	75.77	11.83
3 meses	14	80.67	14.24	3 meses	20	80.02	9.73
6 meses	11	81.08	12.86	6 meses	17	79.43	15.6
p-ANOVA 0.75				p-ANOVA 0.46			
moderadas	n	Porcentaje promedio	DE	moderadas	n	Porcentaje promedio	DE
inicial	19	19.44	11.29	inicial	20	20.08	9.63
3 meses	14	15.93	10.92	3 meses	20	17.16	8.86
6 meses	11	15.15	9.69	6 meses	17	18.04	11.71
p-ANOVA 0.5				p-ANOVA 0.64			
profundas	n	Porcentaje promedio	DE	profundas	n	Porcentaje promedio	DE
inicial	19	2.84	2.76	inicial	20	4.07	3.84
3 meses	14	3.34	3.83	3 meses	20	2.82	2.22
6 meses	11	3.77	3.41	6 meses	17	2.62	2.29
p-ANOVA 0.75				p-ANOVA 0.25			

DE: desviación estándar

TABLA 19

Proporción de bolsas (%) . Diferencias entre visita 3 meses-visita inicial							
3meses-inicial	Control		Test		Inter-grupos	Intra-Control	Intra-Test
	Cambio medio	DE	Cambio medio	DE	Mann Whitney	Test de los signos	Test de los signos
superficiales	4.2	1.5	1.6	0.3	0.33	0.04	0.78
moderadas	-2.9	0.7	-2.3	0.2	0.63	0.04	0.42
profundas	-1.2	0.2	0.6	0.04	0.28	0.5	0.58

Proporción de bolsas (%) . Diferencias entre visita 6 meses-visita inicial							
6meses-inicial	Control		Test		Inter-grupos	Intra-Control	Intra-Test
	Cambio medio	DE	Cambio medio	DE	Mann Whitney	Test de los signos	Test de los signos
superficiales	2.1	1.7	3.8	3.8	0.51	0.99	0.55
moderadas	-0.7	0.8	-4.5	0.4	0.14	0.99	0.015
profundas	-1.2	0.2	0.7	0.02	0.22	0.99	0.5

DE: desviación estándar

En negrita los valores de p menores de 0.05

TABLA 20

Resultados microbiológicos (análisis con intención de tratar): Frecuencia de detección y porcentaje de flora en sitios positivos para diferentes patógenos periodontales.

	Grupo test			Grupo placebo		
	Inicial	3 meses	6 meses	Inicial	3 meses	6 meses
Frecuencia de detección						
<i>P. gingivalis</i>	50	64	60	75	65	56
<i>P. intermedia / nisgrescens</i>	78	71	70	80	85	81
<i>M. micros</i>	44	57	40	40	60	37
<i>F. nucleatum</i>	100	93	90	100	95	94
<i>C. rectus</i>	17	21	0	30	25	19
<i>T. forsythia</i>	17	29	10	15	20	0
% de flora en sitios positivos						
<i>P. gingivalis</i>	13.2	22.8	23.2	20.1	23.3	12.3
<i>P. intermedia / nisgrescens</i>	3.9	6.8	12.3	8.2	7.5	7.4
<i>M. micros</i>	2.4	6.8	9.2	1.9	9.1	2.3
<i>F. nucleatum</i>	7.4	8.4	5.7	5.5	7.9	4.3
<i>C. rectus</i>	1.9	2.4	nd	1.1	1.0	2.4
<i>T. forsythia</i>	3.9	6.8	12.3	10.9	11.4	nd
media log- UFC						
<i>P. gingivalis</i>	5.94	5.93	5.78	6.33	6.06	6.33
<i>P intermedia / nisgrescens</i>	5.86	5.36	5.88	5.51	5.90	5.07
<i>M. micros</i>	4.89	4.92	4.82	4.93	6.11	5.05
<i>F. nucleatum</i>	5.62	5.52	5.61	5.71	5.57	5.48
<i>C. rectus</i>	4.42	3.79	nd	4.55	4.34	3.49
<i>T. forsythia</i>	4.49	5.01	4.66	4.69	5.26	nd
Número de muestras	18	14	10	20	20	16

nd: datos no disponibles

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott,DM., Gunsolley,JC., Koertge,TE., y Payne,EL. (1994). The relative efficacy of 0.1% and 0.2% delmopinol mouthrinses in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, 65(5), 437-441.
- Abdellatif,HM. y Burt,B. (1987). An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *Journal of Dental Research*, 66(1), 13-18.
- Ackerman, PB. An Evaluation of the Effect of Cepacol Mint Mouthwash on Gingivitis and Supragingival Plaque, Study 012-035 and Study 012-037. 2004.
- Addy,M. (1986). Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(10), 957-964.
- Addy,M. (2000). Antisépticos para el tratamiento periodontal. In J.Lindhe, T.Karring, y NP.Lang (Eds.), *Periodontología clínica e implantología odontológica* (pp. 465-492). Madrid: Médica Panamericana.
- Addy,M., Dummer,PM., Griffiths,G., Hicks,R., Kingdon,A., y Shaw,WC. (1986). Prevalence of plaque, gingivitis, and caries in 11-12 year old children in South Wales. *Community Dental Oral Epidemiology*, 14(2), 115-118.
- Addy,M., Griffiths,C., y Isaac,R. (1977). The effect of povidone iodine on plaque and salivary bacteria. A double-blind cross-over trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(11), 730-732.
- Addy,M. y Llewelyn,J. (1978). Use of chlorhexidine gluconate and povidone iodine mouthwashes in the treatment of acute ulcerative gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 5(4), 272-277.
- Addy,M. y Moran,J. (1994). Chemical plaque control in the prevention of gingivitis and periodontitis. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence Publishing, 244-257.
- Addy,M., Moran,J., Newcombe,RG., y Warren,P. (1995). The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(12), 923-928.
- Addy,M. y Renton-Harper,P. (1996). Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. *Journal of Oral Rehabilitation*, 23(4), 219-231.
- Addy,M., Wade,WG., Jenkins,S., y Goodfield,S. (1989). Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: I. Staining and antimicrobial effects in vitro. *Clinical Preventive Dentistry*, 11(5), 10-14.
- Addy,M., Willis,L., y Moran,J. (1983). Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a 4-day period. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(1), 89-99.
- Addy,M. y Wright,R. (1978). Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of povidone iodine and chlorhexidine gluconate mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 5(3), 198-205.
- Ah,MK., Johnson,GK., Kaldahl,WB., Patil,KD., y Kalkwarf,KL. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(2), 91-97.
- Akef,J., Weine,FS., y Weissman,DP. (1992). The role of smoking in the progression of periodontal disease: a literature review. *Compendium*, 13(6), 526-528, 531.
- Al Zahrani,MS., Bissada,NF., y Borawski,EA. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of Periodontology*, 74(5), 610-615.
- Albandar, JM. (2002a). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 29, 177-206.
- Albandar, JM. (2002b). Periodontal diseases in North America. *Periodontology 2000*, 29, 31-69.

- Albandar, JM., Brunelle, J., y Kingman, A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology*, 70(1), 13-29.
- Albandar, JM., Buischi, Y., y Axelsson, P. (1995). Caries lesions and dental restorations as predisposing factors in the progression of periodontal diseases in adolescents. A 3-year longitudinal study. *Journal of Periodontology*, 66(4), 249-254.
- Albandar, JM. y Rams, TE. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology* 2000, 29, 7-10.
- Alberts, A. y Sargeant, EP. (1962). Ionization Constants of Acids and Bases. (pp. 173). London.
- Allen, DR., Davies, RM., Bradshaw, B., Ellwood, R., Simone, AJ., Robinson, R., Mukerjee, C., Petrone, ME., Chaknis, P., Volpe, AR., y Proskin, HM. (1998). Efficacy of a mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 19(2 Suppl), 20-26.
- Almerich, JM. (2002). Hábitos y costumbres higiénicas de la población. 1º workshop ibérico. *Control de placa e higiene bucodental.*, 53-66.
- Almqvist, H. y Luthman, J. (1988). Gingival and mucosal reactions after intensive chlorhexidine gel treatment with or without oral hygiene measures. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 96(6), 557-560.
- Alsina, M., Olle, E., y Frias, J. (2001). Improved, low-cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(2), 509-513.
- Anttila, SS., Knuutila, ML., y Sakki, TK. (2001). Relationship of depressive symptoms to edentulousness, dental health, and dental health behavior. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(6), 406-412.
- Archila, L., Bartizek, RD., Winston, JL., Biesbrock, AR., McClanahan, SF., y He, T. (2004). The comparative efficacy of stabilized stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice and sodium fluoride/triclosan/copolymer dentifrice for the control of gingivitis: a 6-month randomized clinical study. *Journal of Periodontology*, 75(12), 1592-1599.
- Armitage, GC. (1999a). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.
- Armitage, GC. (1999b). International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-112.
- Arweiler, NB., Auschill, TM., Baguley, N., Netuschil, L., y Sculean, A. (2003). Efficacy of an amine fluoride-triclosan mouthrinse as compared to the individual active ingredients. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(3), 192-196.
- Arweiler, NB., Netuschil, L., y Reich, E. (2001). Alcohol-free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and vitality. A controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(2), 168-174.
- Aursnes, J. (1981). Cochlear damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngologica*, 92(3-4), 259-271.
- Aursnes, J. (1982). Ototoxic effect of iodine disinfectants. *Acta Otolaryngologica*, 93(3-4), 219-226.
- Axelsson, P. y Lindhe, J. (1981a). Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(3), 239-248.
- Axelsson, P. y Lindhe, J. (1981b). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(4), 281-294.
- Axtelius, B., Soderfeldt, B., Nilsson, A., Edwardsson, S., y Attström, R. (1998). Therapy-resistant periodontitis. Psychosocial characteristics. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(6), 482-491.

- Ayad,F., Berta,R., Petrone,DM., De Vizio,W., y Volpe,AR. (1995). Effect on plaque removal and gingivitis of a triclosan-copolymer pre-brush rinse: a six month clinical study in Canada. *Journal (Canadian Dental Association)*, 61(1), 53-61.
- Badersten,A., Nilveus,R., y Egelberg,J. (1990). Scores of plaque, bleeding suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(2), 102-107.
- Baehni,PC. y Takeuchi,Y. (2003). Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Diseases*, 9(suppl 1), 23-29.
- Baker,K. (1993). Mouthrinses in the prevention and treatment of periodontal disease. *Current Opinion in Periodontology*, 89-96.
- Banoczy,J., Szoke,J., Kertesz,P., Toth,Z., Zimmermann,P., y Gintner,Z. (1989). Effect of amine fluoride/stannous fluoride-containing toothpaste and mouthrinsings on dental plaque, gingivitis, plaque and enamel F-accumulation. *Caries Research*, 23(4), 284-288.
- Barkvoll,P. y Rolla,G. (1994). Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(10), 717-719.
- Barkvoll,P. y Rolla,G. (1995). Triclosan reduces the clinical symptoms of the allergic patch test reaction (APR) elicited with 1% nickel sulphate in sensitised patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(6), 485-487.
- Barnes,GP., Roberts,DW., Katz,RV., y Woolridge,ED., Jr. (1976). Effects of two cetylpyridinium chloride-containing mouthwashes on bacterial plaque. *Journal of Periodontology*, 47(7), 419-422.
- Barnett,ML. (2003). The role of therapeutic antimicrobial mouthrinses in clinical practice: control of supragingival plaque and gingivitis. *Journal American Dental Association*, 134(6), 699-704.
- Bascones,A., Mateos,L., y Morante,S. (2003). Does chlorhexidine improve adding more substances?. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(Suppl4), 60.
- Bauroth,K., Charles,CH., Mankodi,SM., Simmons,K., Zhao,Q., y Kumar,LD. (2003). The efficacy of an essential oil antiseptic mouthrinse vs. dental floss in controlling interproximal gingivitis: a comparative study. *Journal American Dental Association*, 134(3), 359-365.
- Beals,D., Ngo,T., Feng,Y., Cook,D., Grau,DG., y Weber,DA. (2000). Development and laboratory evaluation of a new toothbrush with a novel brush head design. *American Journal Dentistry*, 13(Spec No), 5-14.
- Beaudouin,E., Kanny,G., Morisset,M., Renaudin,JM., Mertes,M., Laxenaire,MC., Mouton,C., Jacson,F., y Moneret-Vautrin,DA. (2004). Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Allergy and Immunology (Paris)*, 36(4), 123-126.
- Beazley,VC., Thrane,P., y Rolla,G. (1980). Effect of mouthrinses with SnF₂, LaCl₃, NaF and chlorhexidine on the amount of lipoteichoic acid formed in plaque. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 88(3), 193-200.
- Beck,JD., Elter,JR., Heiss,G., Couper,D., Mauriello,SM., y Offenbacher,S. (2001). Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 21(11), 1816-1822.
- Beck,JD., Garcia,R., Heiss,G., Vokonas,PS., y Offenbacher,S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*, 67(10 Suppl), 1123-1137.
- Becker,W., Becker,BE., y Berg,L. (1984). Periodontal treatment without maintenance. A restrospective study in 44 patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 55(9), 505-509.
- Beiswanger,BB., Doyle,P., Jackson,R., Mallatt,ME., Mau,M., Bollmer,BW., Crisanti,M., Guay,C., Lanzalaco,A., y Lukacovic,MF. (1995). The clinical effect of dentifrices containing stabilised stannous fluoride on plaque formation and gingivitis- a six-month study with *ad libitum* brushing. *Journal of Clinical Dentistry*, 6(Spec no), 46-53.

- Bergenholtz,A. y Hanstrom,L. (1974). The Plaque-Inhibiting Effect of Hexetidine (Oraldene)-Mouthwash Compared to That of Chlorhexidine. *Community Dental Oral Epidemiology*, 2(2), 70-74.
- Bergqvist-Karlsson,A. (1988). Delayed and immediate-type hypersensitivity to chlorhexidine. *Contact Dermatitis*, 18(2), 84-88.
- Bergström,J. (1989). Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dental Oral Epidemiology*, 17(5), 245-247.
- Bergström,J. y Blomlöf,L. (1992). Tobacco smoking major risk factor associated with refractory periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 71(spec issue), 297-#1530 (IADR Abstr).
- Bergström,J. y Eliasson,S. (1987). Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *Journal of Periodontal Research*, 22(6), 513-517.
- Bergström,J., Eliasson,S., y Preber,H. (1991). Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology*, 62(4), 242-246.
- Bergström,J. y Floderus-Myrhed,B. (1983). Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dental Oral Epidemiology*, 11(2), 113-116.
- Bergström,J. y Preber,H. (1994). Tobacco use as a risk factor. *Journal of Periodontology*, 65(5), 545-550.
- Bernimoulin,J.-P. (2003). Conceptos recientes sobre formación de placa. *Journal of Clinical Periodontology*, 30 (suppl.5), 7-9.
- Blanco,J., Batalla,P., y Villaverde,G. (2003). Eficacia de los cepillos eléctricos en la prevención primaria bucodental. *1º worshop Ibérico. Control de placa e higiene bucodental* (pp. 194-206).
- Bolin,A., Eklund,G., Frithiof,L., y Lavstedt,S. (1993). The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swed Dent J*, 17(5), 211-216.
- Bonesvoll,P. y Gjerme,P. (1978). A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque- inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. *Archives of Oral Biology*, 23(4), 289-294.
- Bonesvoll,P., Lokken,P., y Rolla,G. (1974a). Influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. *Archives of Oral Biology*, 19(11), 1025-1029.
- Bonesvoll,P., Lokken,P., Rolla,G., y Paus,PN. (1974b). Retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. *Archives of Oral Biology*, 19(3), 209-212.
- Borrell,LN., Burt,BA., Gillespie,BW., Lynch,J., y Neighbors,H. (2002). Periodontitis in the United States: beyond black and white. *J Public Health Dent*, 62(2), 92-101.
- Borrell,LN. y Papapanou,PN. (2005). Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl 6), 132-158.
- Bowler,LD., Zhang,QY., Riou,JY., y Spratt,BG. (1994). Interspecies recombination between the penA genes of *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria species* during the emergence of penicillin resistance in *N. meningitidis*: natural events and laboratory simulation. *Journal of Bacteriology*, 176(2), 333-337.
- Bradshaw,D., Perring,K., Cawkill,P., Provan,A., McNulty,D., Saint,E., Richards,J., Munroe,M., y Behan,J. (2005). Creation of oral care flavours to deliver breath-freshening benefits. *Oral Diseases*, 11(s1), 75-79.
- Brecx,MC., Macdonald,LL., Gelskey,S., y Cheang,M. (1992). Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses as supplements to regular tooth-cleaning measures. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(3), 202-207.

- Brecx,MC., Macdonald,LL., Legary,K., Cheang,M., y Forgay,MG. (1993). Long-term effects of Meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis, staining, and bacterial vitality. *Journal of Dental Research*, 72(8), 1194-1197.
- Brecx,MC., Netuschil,L., Reichert,B., y Schreil,G. (1990). Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(5), 292-297.
- Breslin,PA. y Tharp,CD. (2001). Reduction of saltiness and bitterness after a chlorhexidine rinse. *Chemical Senses*, 26(2), 105-116.
- Brown,LF., Beck,JD., y Rozier,RG. (1994). Incidence of attachment loss in community-dwelling older adults. *Journal of Periodontology*, 65(4), 316-323.
- Bruhn,G., Netuschil,L., Richter,S., Brecx,MC., y Hoffmann,T. (2002). Effect of a toothpaste containing triclosan on dental plaque, gingivitis, and bleeding on probing - an investigation in periodontitis patients over 28 weeks. *Clinical Oral Investigations*, 6(2), 124-127.
- Brunsvold,MA. (2005). Pathologic tooth migration. *Journal of Periodontology*, 76(6), 859-866.
- Buchmann,R., Muller,RF., Heinecke,A., y Lange,DE. (2000). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in destructive periodontal disease. Three-year follow-up results. *Journal of Periodontology*, 71(3), 444-453.
- Cancro,LP., Paulovich,DB., Bolton,S., y Picozzi,A. (1974). Dose response of chlorhexidine gluconate in a model in vivo plaque system. *Journal of Dental Research*, 53, abstr. n°. 765.
- Carter,KC. (1987). *Essays of Roberts Koch*. New York.: Greenwood Press.
- Charles,CH., Pan,PC., Sturdivant,L., y Vincent,JW. (2000). *In vivo* antimicrobial activity of an essential oil-containing mouthrinse on interproximal plaque bacteria. *Journal of Clinical Dentistry*, 11(4), 94-97.
- Charles,CH., Sharma,NC., Galustians,HJ., Qaqish,JG., McGuire,JA., y Vincent,JW. (2001). Comparative efficacy of an antiseptic mouthrinse and an antiplaque/antigingivitis dentifrice. A six-month clinical trial. *Journal American Dental Association*, 132(5), 670-675.
- Chen,C. (2001). Periodontitis as a biofilm infection. *Journal of the California Dental Association*, 29(5), 362-369.
- Chen, C. (2003). Biofilm Basics. Understanding bacterial biofilms is pivotal in the fight against periodontal infection. *Dimensions of Dental Hygiene*.
- Christie,P., Claffey,N., y Renvert,S. (1998). The use of 0.2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(1), 15-23.
- Ciancio,SG. (1995). Alcohol in mouthrinse: lack of association with cancer. *Biological Therapies in Dentistry*, 9, 1-2.
- Ciancio,SG. (2000). Antiseptics and Antibiotics as Chemotherapeutic Agents for Periodontitis Management. *Compendium*, 21(1), 59-78.
- Ciancio,SG., Lauciello,F., Shibly,O., Vitello,M., y Mather,ML. (1995). The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *Journal of Periodontology*, 66(11), 962-965.
- Ciancio,SG., Mather,ML., y Bunnell,HL. (1975). Clinical Evaluation of a Quaternary Ammonium-Containing Mouthrinse. *Journal of Periodontology*, 46(7), 397-401.
- Claffey,N. (2003). Essential oil mouthwashes: a key component in oral health management. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(Suppl 5), 22-24.

- Claffey,N., Nylund,K., Kiger,R., Garret,S., y Egelberg,J. (1990). Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration, and probing pocket depths for probing attachment loss. 3,5 years of observation following initial therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(2), 108-114.
- Claydon,N., Addy,M., Jackson,R., Smith,S., y Newcombe,RG. (2001). Studies on the effect of polyvinyl pyrrolidone on the activity of chlorhexidine mouthrinses: plaque and stain. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 558-564.
- Claydon,N., Hunter,L., Moran,J., Wade,WG., Kelty,E., Mover,R., y Addy,M. (1996). A 6-month home-usage trial of 0.1% and 0.2% delmopinol mouthwashes (I). Effects on plaque, gingivitis, supragingival calculus and tooth staining. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3), 220-228.
- Claydon,N., Smith,S., Stiller,S., Newcombe,RG., y Addy,M. (2002). A comparison of the plaque-inhibitory properties of stannous fluoride and low-concentration chlorhexidine mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(12), 1072-1077.
- Cole,P., Rodu,B., y Mathisen,A. (2003). Alcohol-containing mouthwash and oropharyngeal cancer: a review of the epidemiology. *Journal American Dental Association*, 134(8), 1079-1087.
- Collaert,B., Attström,R., De Bruyn,H., y Mover,R. (1992). The effect of delmopinol rinsing on dental plaque formation and gingivitis healing. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(4), 274-280.
- Costerton,JW., Cheng,KJ., Geesey,GG., Ladd,TL., Nickel,JC., Dasgupta,M., y Marrie,TJ. (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Review of Microbiology*, 41, 435-464.
- Costerton,JW., Levandowski,Z., DeBeer,D., Caldwell,D., Korber,D., y James,G. (1994). Biofilms, the customized microniche. *Journal of Bacteriology*, 176(8), 2137-2142.
- Council on Dental Therapeutics (1988a). Council on Dental Therapeutics accepts Listerine. *Journal American Dental Association*, 117(3), 515-516.
- Council on Dental Therapeutics (1988b). Council on Dental Therapeutics accepts Peridex. *Journal American Dental Association*, 117(3), 516-517.
- Craig,RG., Boylan,R., Yip,J., Bamgboye,P., Koutsoukos,J., Mijares,D., Ferrer,J., Imam,M., Socransky,SS., y Haffajee,AD. (2001). Prevalence and risk indicators for destructive periodontal diseases in 3 urban American minority populations. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 524-535.
- Cubells,AB., Dalmau,LB., Petrone,ME., Chaknis,P., y Volpe,AR. (1991). The effect of A Triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: a six-month clinical study. *Journal of Clinical Dentistry*, 2(3), 63-69.
- Dahlen,G., Lindhe,J., Sato,K., Hanamura,H., y Okamoto,H. (1992). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(10), 802-809.
- Dahlen,G., Renvert,S., Wikstrom,M., y Egelberg,J. (1990). Reproducibility of microbiological samples from periodontal pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(2), 73-77.
- Dalla Vecchia,CF., Susin,C., Rosing,CK., Oppermann,RV., y Albandar,JM. (2005). Overweight and Obesity as Risk Indicators for Periodontitis in Adults. *Journal of Periodontology*, 76(10), 1721-1728.
- Darveau,RP., Tanner,A., y Page,RC. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 12-32.
- Deas,DE., Mackey,SA., y McDonnell,HT. (2003). Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology 2000*, 32, 82-104.

- Denepitiya, J.L., Fine, D.H., Singh, S., DeVizio, W., Volpe, A.R., y Person, P. (1992). Effect upon plaque formation and gingivitis of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice: a 6-month clinical study. *American Journal Dentistry*, 5(6), 307-311.
- DePaola, L.G. (1989). Chemoterapeutic Reduction of Plaque and Gingivitis. A Six Month Investigation.
- DePaola, L.G., Minah, G.E., y Overholser, C.D. (1996). Effect of an antiseptic mouthrinse on salivary microbiota. *American Journal Dentistry*, 9(3), 93-95.
- DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H.S., Williamson, D.F., y Russell, C.M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal*, 306(6879), 688-691.
- Dolles, O.K. y Gjermo, P. (1980). Caries increment and gingival status during 2 years' use of chlorhexidine- and fluoride-containing dentifrices. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 88(1), 22-27.
- Donlan, R.M. y Costerton, J.W. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167-193.
- Drisko, C.H. (2001). Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 25, 77-88.
- Echevarría, J.J. (2004). Efecto de un colutorio a base de clorhexidina, triclosán y lactato de zinc sobre la formación *de novo* de placa bacteriana. Estudio piloto. *KIN*.
- Egelberg, J. (1965). Local effect of diet on plaque formation and development of gingivitis in dogs. 3. effect of frequency of meals and tube feeding. *Odontologisk Revy*, 16, 50-60.
- Eley, B.M. (1999). Antibacterial agents in the control of supragingival plaque--a review. *British Dental Journal*, 186(6), 286-296.
- Elmore, J.G. y Horwitz, R.I. (1995). Oral cancer and mouthwash use: evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 113(3), 253-261.
- Elworthy, A.J., Edgar, R., Moran, J., Addy, M., Mover, R., Kely, E., y Wade, W.G. (1995). A 6-month home-usage trial of 0.1% and 0.2% delmopinol mouthwashes (II). Effects on the plaque microflora. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(7), 527-532.
- Emilson, C.G. y Fornell, J. (1976). Effect of toothbrushing with chlorhexidine gel on salivary microflora, oral hygiene, and caries. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 84(5), 308-319.
- Emrich, L.J., Shlossman, M., y Genco, R.J. (1991). Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*, 62(2), 123-131.
- Epstein, J.B., Lunn, R., Le, N., y Stevenson-Moore, P. (1998). Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 86(6), 673-677.
- Eriksen, H.M., Nordbo, H., Kantanen, H., y Ellingsen, J.E. (1985). Chemical plaque control and extrinsic tooth discoloration. A review of possible mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*, 12(5), 345-350.
- Ernst, C.P., Prockl, K., y Willershausen, B. (1998). The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: a clinical study. *Quintessence International*, 29(7), 443-448.
- Etemadzadeh, H., Meurman, J.H., Murtomaa, H., Torkko, H., Lappi, L., y Roos, M. (1989). Effect on plaque growth and salivary micro-organisms of amine fluoride-stannous fluoride and chlorhexidine-containing mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(3), 175-178.
- Faddy, M.J., Cullinan, M.P., Palmer, J.E., Westerman, B., y Seymour, G.J. (2000). Ante-dependence modeling in a longitudinal study of periodontal disease: the effect of age, gender and smoking status. *Journal of Periodontology*, 71(3), 454-459.

- Farida,R., Wilson,M., y Ivanyi,L. (1986). Serum IgG antibodies to lipopolysaccharides in various forms of periodontal disease in man. *Archives of Oral Biology*, 31(11), 711-715.
- FDI Commission. (2002a). Mouthrinses and dental caries. *International Dental Journal*, 52(5), 337-345.
- FDI Commission. (2002b). Mouthrinses and periodontal disease. *International Dental Journal*, 52(5), 346-352.
- Federal Register (2004). Estudios no publicados C.1 and C.2 .
- Federle,MJ. y Bassler,BL. (2003). Interspecies communication in bacteria. *European Journal of Clinical Investigation*, 112(9), 1291-1299.
- Fine,DH. (1988). Mouthrinses as adjuncts for plaque and gingivitis management. A status report for the American Journal of Dentistry. *American Journal Dentistry*, 1(6), 259-263.
- Fine,DH., Furgang,D., y Barnett,ML. (2001). Comparative antimicrobial activities of antiseptic mouthrinses against isogenic planktonic and biofilm forms of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(7), 697-700.
- Fine,DH., Furgang,D., Barnett,ML., Drew,C., Steinberg,L., Charles,CH., y Vincent,JW. (2000). Effect of an essential oil-containing antiseptic mouthrinse on plaque and salivary *Streptococcus mutans* levels. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(3), 157-161.
- Fine,DH., Letizia,J., y Mandel,ID. (1985). The effect of rinsing with Listerine antiseptic on the properties of developing plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 12(8), 660-666.
- Fine,DH., Yip,J., Furgang,D., Barnett,ML., Olshan,AM., y Vincent,JW. (1993). Reducing bacteria in dental aerosols: procedural use of an antiseptic mouthrinse. *Journal American Dental Association*, 124(10), 16-18.
- Finney,M., Walker,JT., Marsh,PD., yBrading,MG. (2003). Antimicrobial effects of a novel Triclosan/zinc citrate dentifrice against mixed culture oral biofilms. *International Dental Journal*, 53(6 Suppl 1), 371-378.
- Firatli,E., Unal,T., y Onan U. (1994). Antioxidative activities of some chemotherapeutics: a possible mechanism of reducing inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(10), 680-683.
- Fischman,SL. (1994). A clinician's perspective on antimicrobial mouthrinses. *Journal American Dental Association*, 125(Suppl 2), 20-22.
- Flemmig,TF., Newman,MG., Doherty,FM., Grossman,E., Meckel,AH., y Bakdash,MB. (1990). Supragingival irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis. I. 6 month clinical observations. *Journal of Periodontology*, 61(2), 112-117.
- Flotra,L., Gjermo,P., Rolla,G., y Waerhaug,J. (1971). Side effects of chlorhexidine mouth washes. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 79(2), 119-125.
- Francetti,L., Maggiore,E., Marchesi,A., Ronchi,G., y Romeo,E. (1991). Oral hygiene in subjects treated with diphenylhydantoin: effects of a professional program. *Prevenzione y Assistenza Dentale*, 17(3), 40-43.
- Frank,ME., Gent,JF., y Hettinger,TP. (2001). Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Physiology y Behavior*, 74(1-2), 85-99.
- Frankel,LS., Bissada,NF., Maybury,JE., y Occhino,JC. (1985). The effect of stannous fluoride mouthrinses on the accumulation of plaque and gingival inflammation following periodontal surgery. *Periodontal Case Reports*, 7(2), 40-42.
- Gaffar,A., Scherl,D., Afflitto,J., y Coleman,EJ. (1995). The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(6), 480-484.
- Galbraith,GM., Steed,R., Sanders,JJ., y Pandey,JP. (1998). Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis genotype. *Journal of Periodontology*, 69(4), 428-433.

- Garcia-Godoy,F., Garcia-Godoy,F., DeVizio,W., Volpe,AR., Ferlauto,RJ., y Miller,JM. (1990). Effect of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: a 7-month clinical study. *American Journal Dentistry*, 3(Spec No), 15-26.
- Genco,RJ. (1981). Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 52(9), 554-558.
- Genco,RJ. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67(10 suppl), 1041-1049.
- Genco,RJ., Ho,AW., Grossi,SG., Dunford,RG., y Tedesco,LA. (1999). Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 70(7), 711-723.
- Genco,RJ. y Loe,H. (1993). The role of systemic condition and disorders in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2, 98-116.
- Gent,JF., Frank,ME., y Hettinger,TP. (2002). Taste confusions following chlorhexidine treatment. *Chemical Senses*, 27(1), 73-80.
- Gjerme,P., Baastad,KL., y Rolla,G. (1970). The plaque-inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. *Journal of Periodontal Research*, 5(2), 102-109.
- Goldman,MJ., Ross,IF., y Goteiner,D. (1986). Effect of periodontal therapy on patients maintained for 15 years or longer. A retrospective study. *Journal of Periodontology*, 57(6), 347-353.
- Gonzales,JR., Michel,J., Diete,A., Herrmann,JM., Bodeker,RH., y Meyle,J. (2002). Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(9), 816-822.
- Goodson,JM. (1994). Antimicrobial strategies for the treatment of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 142-168.
- Gordon,JM., Lamster,IB., y Seiger,MC. (1985). Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 12(8), 697-704.
- Gore,EA., Sanders,JJ., Pandey,JP., Palesch,Y., y Galbraith,GM. (1998). Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(10), 781-785.
- Goultchin,J., Cohen,H., Donchin,M., Brayer,L., y Soskolne,WA. (1990). Association of smoking with periodontal treatment needs. *Journal of Periodontology*, 61(6), 364-367.
- Greenstein,G. (2002). Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *Journal of Periodontology*, 73(7), 797-812.
- Greenstein,G. (2004). Efficacy of full-mouth disinfection vs quadrant root planing. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 25(5), 380-6, 388.
- Grossi,SG., Genco,R., Machtei,EE., Ho,A., Koch,GG., Dunford,RG., Zambon,JJ., y Hausmann,E. (1995). Assessment of risk for periodontal disease II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology*, 66(1), 23-29.
- Grossi,SG., Zambon,JJ., Ho,A., Koch,GG., Dunford,RG., Machtei,EE., Norderyd,O., y Genco,RJ. (1994). Assessment of risk for periodontal disease I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology*, 65(3), 260-267.
- Grossman,E., Meckel,AH., Isaacs,RL., Ferretti,GA., Sturzenberger,OP., Bollmer,BW., Moore,DJ., Lijana,RC., y Manhart,MD. (1989). A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. *Journal of Periodontology*, 60(8), 435-440.

- Grossman,E., Rieter,G., y Sturzenberger,OP. (1986). Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. *Journal of Periodontal Research*, suppl.(16), 33-43.
- Guarnelli,ME., Zangari,F., Manfrini,R., Scapoli,C., y Trombelli,L. (2004). Evaluation of additional amine fluoride/stannous fluoride-containing mouthrinse during supportive therapy in patients with generalized aggressive periodontitis. A randomized, crossover, double-blind, controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 742-748.
- Guggenheim,B., Giertsen,W., Schupbach,P., y Shapiro,S. (2001). Validation of an in vitro biofilm model of supragingival plaque. *Journal of Dental Research*, 80(1), 363-370.
- Gultz,J., Kaim,JM., DeLeo,J., y Scherer,W. (1998). An *in vivo* comparison of the antimicrobial activities of three mouthrinses. *Journal of Clinical Dentistry*, 9(2), 43-45.
- Guzman,S., Karima,M., Wang,HY., y Van Dyke,TE. (2003). Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *Journal of Periodontology*, 74(8), 1183-1190.
- Gwinn,MR., Sharma,A., y De Nardin,E. (1999). Single nucleotide polymorphism of the N-Formyl peptide receptor in localized juvenil periodontitis. *Journal of Periodontology*, 70(10), 1194-1201.
- Haber,J., Wattles,J., Crowley,M., Mandell,R., Joshipura,KJ., y Kent,R.L. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of Periodontology*, 64(1), 16-23.
- Haffajee,AD. y Socransky,SS. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 78-111.
- Haffajee,AD., Socransky,SS., Smith,C., y Dibart,S. (1991). Relation of baseline microbial parameters to future periodontal attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(10), 744-750.
- Hancock,EB. (1996). Periodontal diseases: prevention. *Annals of Periodontology*, 1(1), 223-249.
- Harrap,GJ. (1974). Assessment of the effect of dentifrices on the growth of dental plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 1(3), 166-174.
- Hartnett,AC. y Shiloah,J. (1991). The treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Quintessence International*, 22(2), 95-100.
- Hasturk,H., Nunn,ME., Warbington,M., y Van Dyke,TE. (2004). Efficacy of a fluoridated hydrogen peroxide-based mouthrinse for the treatment of gingivitis: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 75(1), 57-65.
- Heitz-Mayfield,LJ. (2005). Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl 6), 196-209.
- Helms,JA., Della-Fera,MA., Mott,AE., y Frank,ME. (1995). Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Archives of Oral Biology*, 40(10), 913-920.
- Henning,BJ., Parkhill,JM., Chapple,IL., Heasman,PA., y Taylor,J. (1999). Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 70(9), 1032-1038.
- Herrera,D. y Roldán,S. (2003). Control de placa interdental. Evidencia de su importancia en el mantenimiento de la salud bucodental. *1º workshop Ibérico. Control de placa e higiene bucodental* (pp. 117-158).
- Herrera,D., Roldán,S., Santacruz,I., Santos,S., Masdevall,M., y Sanz,M. (2003). Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: An *in vitro* contact test and salivary bacterial counts study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 307-314.

- Herrera,D., Sanz,M., Jepsen,S., Needleman,I., y Roldán,S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2., 136-159.
- Hildebrand,HC., Epstein,JB., y Larjava,H. (2000). The influence of psychological stress on periodontal disease. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal abstracts*, 48(3), 69-77.
- Hirschfeld,L. y Wasserman,B. (1978). A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of Periodontology*, 49(5), 225-237.
- Hoffmann,T., Bruhn,G., Richter,S., Netuschil,L., y Brex,MC. (2001). Clinical controlled study on plaque and gingivitis reduction under long-term use of low-dose chlorhexidine solutions in a population exhibiting good oral hygiene. *Clinical Oral Investigations*, 5(2), 89-95.
- Holbeche,JD., Ruljancich,MK., y Reade,PC. (1975). A clinical trial of the efficacy of a cetylpyridinium chloride-based mouthwash 1. Effect on plaque accumulation and gingival condition. *Australian Dental Journal*, 20(6), 397-404.
- Holla,LI., Jurajda,M., Fassmann,A., Dvorakova,N., Znojil,V., y Vacha,J. (2004). Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 685-690.
- Horning,GM. y Cohen,ME. (1995). Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *Journal of Periodontology*, 66(11), 990-998.
- Horning,GM., Hatch,CL., y Cohen,ME. (1992). Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *Journal of Periodontology*, 63(4), 297-302.
- Hu,D., Zhang,Y., Petrone,M., Volpe,A., DeVizio,W., yGiniger,M. (2005). Clinical effectiveness of a triclosan/copolymer/sodium fluoride dentifrice in controlling oral malodor: a 3-week clinical trial. *Oral Diseases*, 11(suppl 1), 51-53.
- Hugo,WB. y Longworth,AR. (1964). Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol*, 16, 655-662.
- Hugo,WB. y Longworth,AR. (1965). Cytological aspects of the mode of action of chlorhexidine diacetate. *J Pharm Pharmacol*, 17, 28-32.
- Hugo,WB. y Longworth,AR. (1966). The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Pharm Pharmacol*, 18(9), 569-578.
- Hugoson,A. y Jordan,T. (2004). Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dental Oral Epidemiology*, 10(4), 187-192.
- Hugoson,A., Ljungquist,B., y Breivik,T. (2002). The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(3), 247-253.
- Hugoson,A., Norderyd,O., Slotte,C., y Thorstensson,H. (1998). Oral hygiene and gingivitis in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(10), 807-812.
- Hugoson,A., Thorstensson,H., Falk,H., y Kuylenstierna,J. (1989). Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(4), 215-223.
- Hunter-Rinderle,SJ.e.a. (1997). Evaluation of Cetylpyridinium Chloride-Containing Mouthwashes Using *In Vitro* Disk Retention and *Ex Vivo* Plaque Glycolysis Methods. *Journal of Clinical Dentistry*, 8, 107-113.
- Hyman,JJ. y Reid,BC. (2003). Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(3), 230-237.

- Imrey,PB., Chilton,NW., Pihlstrom,BL., Proskin,HM., Kingman,A., Listgarten,MA., Zimmerman,SO., Ciancio,SG., Cohen,ME., y D'Agostino,RB. (1994). Recommended revisions to American Dental Association guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for gingivitis control. Report of the Task Force on Design and Analysis in Dental and Oral Research to the Council on Therapeutics of the American Dental Association. *Journal of Periodontal Research*, 29(4), 299-304.
- Itagaki,M., Kubota,T., Tai,H., Shimada,Y., Morozumi,T., y Yamazaki,K. (2004). Matrix metalloproteinase-1 and -3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 764-769.
- Jenkins,S., Addy,M., y Newcombe,RG. (1994). A comparison of cetylpyridinium chloride, triclosan and chlorhexidine mouthrinse formulations for effects on plaque regrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(6), 441-444.
- Jenkins,S., Addy,M., y Newcombe,RG. (1989). Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: II. Effects on plaque reformation, gingivitis and tooth staining. *Clinical Preventive Dentistry*, 11(6), 12-16.
- Jenkins,S., Addy,M., y Newcombe,RG. (1991). Triclosan and sodium lauryl sulphate mouthrinses. I. Effects on salivary bacterial counts. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(2), 140-144.
- Jenkins,S., Addy,M., y Newcombe,RG. (1994). Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(4), 250-255.
- Jenkins,S., Addy,M., y Wade,WG. (1988). The mechanism of action of chlorhexidine. A study of plaque growth on enamel inserts *in vivo*. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(7), 415-424.
- Jepsen,S. (1998). The Role of Manual Toothbrushes in Effective Plaque Control: Advantages and Limitations. InNP.Lang, R.Attström, y H.Löe (Eds.), *Proceedings of the European Workshop on Mechanical Plaque Control*. (pp. 121-137). Quintessence Publishing Co, Inc.
- Johansen,JR., Gjermo,P., y Eriksen,HM. (1975). Effect of 2-years' use of chlorhexidine-containing dentifrices on plaque, gingivitis and caries. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 83(5), 288-292.
- Johnson,BD. y Engel,D. (1986). Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment. *Journal of Periodontology*, 57(3), 141-150.
- Johnson,NW. (1994). Risk factors and diagnostic tests for destructive periodontitis. InQuintessence (Ed.), *Proceeding of the 1st European Workshop on Periodontology*. (pp. 90-119). London.
- Joss,A., Adler,R., y Lang,NP. (1994). Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(6), 402-408.
- Joyston-Bechal,S. y Hernaman,N. (1993). The effect of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(1), 49-53.
- Kamma,JJ. y Baehni,PC. (2003). Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(6), 562-572.
- Kassirer,B. (1994). Smoking as a risk factor for gingival problems, periodontal problems and caries. *University of Toronto Dental Journal*, 7(1), 6-10.
- Keijser,JA., Verkade,H., Timmerman,MF., van der Weijden,FA., y Verkade,H. (2003). Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses. *Journal of Periodontology*, 74(2), 214-218.
- Kinane,DF. (1998). The Role of Interdental Cleaning in Effective Plaque Control: Need for Interdental Cleaning in Primary and Secondary Prevention. InNP.Lang, R.Attström, y H.Löe (Eds.), *Proceedings of the European Workshop on Mechanical Plaque Control*. (pp. 156-168).

- Kinane,DF. y Hart,TC. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 14(6), 430-449.
- Kinane,DF., Hodge,P., Eskdale,J., Ellis,R., y Gallagher,G. (1999). Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 34(7), 379-386.
- Kjaerheim,V., Skaare,A., y Barkvoll,P. (1996). Antiplaque, antibacterial and anti-inflammatory properties of triclosan mouthrinse in combination with zinc citrate or polyvinylmethylether maleic acid (PVA-MA) copolymer. *European Journal of Oral Sciences*, 104(5-6), 529-534.
- Kobayashi,T., Yamamoto,K., y Sugita,N. (2001). The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *Journal of Periodontology*, 72(10), 1324-1331.
- Koch,GG. y Paquette,DW. (1997). Design principles and statistical considerations in periodontal clinical trials. *Annals of Periodontology*, 2(1), 42-63.
- Kocher,T., Sawaf,H., Fanghanel,J., Timm,R., y Meisel,P. (2002). Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *Journal of Clinical Periodontology*, 29(1), 21-27.
- Kornman,KS. (1986). Antimicrobial agents. En Løe, H. Kleinman, D.V., eds. *Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices*. Oxford IRL Press, 121-142.
- Kornman,KS. (1996). Refractory periodontitis: critical question in clinical management. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3 pt 2), 293-298.
- Kornman,KS., Crane,A., Wang,HY., y di Giovine,KS. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(1), 72-77.
- Kornman,KS. y di Giovine,FS. (1998). Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adults periodontitis. *Annals of Periodontology*, 3(1), 327-338.
- Kozlovsky,A., Goldberg,S., y Natour,L. (1996). Efficacy of a 2-phase oil-water mouthrinse in controlling oral malodor, gingivitis and plaque. *Journal of Periodontology*, 67(6), 577-582.
- Krauthaim,AB., Jermann,TH., y Bircher,AJ. (2004). Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis*, 50(3), 113-116.
- Kunzel,W., Stosser,L., y Schulz,E. (1990). [Plaque prevention with amine fluoride/tin fluoride] Plaqueinhibition durch Aminfluorid/Zinnfluorid. *Quintessenz*, 41(11), 1813-1824.
- Lambert,ML., Meurisse,JB., Bertrand,F., Tonglet,R., y Bercy,P. (2003). [Periodontal disease in Belgian adults]. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 51(3), 309-315.
- Lamster,IB. (1983). The Effect of Listerine Antiseptic (r) on Reduction of Existing Plaque and Gingivitis. *Clinical Preventive Dentistry*, 5(6), 12-16.
- Lang,NP. (1990). Epidemiology of periodontal disease. *Archives of Oral Biology*, 35(Suppl), 9-14.
- Lang,NP. y Brex,MC. (1986). Chlorhexidine digluconate - an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 21(Suppl 16), 74-89.
- Lang,NP., Hase,JC., Grassi,M., Hammerle,CH., Weigel,C., Kelty,E., y Frutig,F. (1998). Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. *Oral Diseases*, 4(2), 105-113.
- Lang,NP., Hotz,P., Graf,H., Geering,AH., Saxer,UP., Sturzenberger,OP., y Meckel,AH. (1982). Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 17(1), 101-111.

- Lang,NP. y Newman,HN. (1997). Consensus report of sesion II. In: Lang Np, Karring T. Lindhe J. eds. *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology, Chemicals in Periodontics. Quintessence International*, 192-195.
- Lang,NP. y Tonetti,MS. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health y Preventive Dentistry*, 1(1), 7-16.
- Lang,NP., Tonetti,MS., y Hammerle,CH. (2000). Tratamiento periodontal de apoyo. Ineditorial médica Panamericana (Ed.), *PERIODONTOLOGÍA clínica e implantología odontológica./Lindhe J.* (pp. 830-856).
- Lang,WP., Ronis,DL., y Farghaly,MM. (1995). Preventive behaviors as correlates of periodontal health status. *J Public Health Dent*, 55(1), 10-17.
- Laspisa,S., Singh,S., y Deasy,M. (1994). Efficacy of Listerine as a post-surgical antimicrobial rinse. *American Journal Dentistry*, 7(1), 5-8.
- Lauerma,AI. (2001). Simultaneous immediate and delayed hypersensitivity to chlorhexidine digluconate. *Contact Dermatitis*, 44(1), 59.
- Lavstedt,S., Mordeer,T., y Welander,E. (1982). Plaque and gingivitis in a group of Swedish school children with particular reference to tooth brushing habits. *Acta Odontologica Scandinavica*, 40(5), 307-311.
- Leard,A. y Addy,M. (1997). The propensity of different brands of tea and coffee to cause staining associated with chlorhexidine. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(2), 115-118.
- Legido,B. y Casas,A. (2002). Educación y motivación para el control de placa mecánico. *1º workshop ibérico.Control de placa e higiene bucodental.*, 277-310.
- Levy,SM., Warren,JJ., Chowdhury,J., DeBus,B., Watkins,CA., Cowen,HJ., Kirchner,HL., y Hand,JS. (2003). The prevalence of periodontal disease measures in elderly adults, aged 79 and older. *Special Care in Dentistry*, 23(2), 50-57.
- Li,YH. y Burne,RA. (2001). Regulation of the gtfBC and ftf genes of Streptococcus mutans in biofilms in response to pH and carbohydrate. *Microbiology*, 147(Pt 10), 2841-2848.
- Li,YH., Hanna,MN., Svensater,G., Ellen,RP., y Cvitkovitch,DG. (2001). Cell density modulates acid adaptation in Streptococcus mutans: implications for survival in biofilms. *Journal of Bacteriology*, 183(23), 6875-6884.
- Libro Blanco. Estudio Prospectivo Delphi. Odonto-Estomatología 2005 (1997). *La Salud Buco-Dental en España*. Barcelona: Lácer, S.A.
- Lin,G., Voss,KH., y Davidson,TJ. (1991). Acute Inhalation Toxicity of Cetylpyridinium Chloride. *Food and Chemical Toxicology*, 29(12), 851-854.
- Linden,GJ. y Mullally,BH. (1996). Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(7), 675-680.
- Lindhe,J. (1989). Gingivitis, General Discussion. *Journal of Clinical Periodontology*, 13, 395.
- Lindhe,J. y Nyman,S. (2000). Planificación del tratamiento. InMédica Panamericana (Ed.), *PERIODONTOLOGÍA clínica e implantología odontológica.* (pp. 424-441). Madrid.
- Lindhe,J., Rosling,B., Socransky,SS., y Volpe,AR. (1993). The effect of a triclosan-containing dentifrice on established plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(5), 327-334.
- Lindhe,J., Socransky,SS., Nyman,S., Haffajee,AD., y Westfelt,E. (1982). "Critical probing depths" in periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 9(4), 323-336.
- Listgarten,MA., Slots,J., Nowotny,AH., Oler,J., Rosenberg,J., Gregor,B., y Sullivan,P. (1991). Incidence of periodontitis recurrence in treated patients with and without cultivable *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

- Prevotella intermedia*, and *Porphyromonas gingivalis*: a prospective study. *Journal of Periodontology*, 62(6), 377-386.
- Llodra-Calvo y col (2002). Encuesta de salud oral en España(2000). *Revista del Colegio e Odontólogos y Estomatólogos*, 7, 19-63.
- Lobene,RR., Kashket,S., y Soparkar,P. (1979). The Effect of Cetylpyridinium Chloride on Human Plaque Bacteria and Gingivitis. *Pharmacology Therapeutics in Dentistry*, 4(1), 33-47.
- Lockhart,AS. y Harle,CC. (2001). Anaphylactic reactions due to chlorhexidine allergy. *British Journal of Anaesthesia*, 87(6), 940-941.
- Loesche,WJ. (1976). Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sciences Reviews*, 9, 65-107.
- Loesche,WJ. (1994). Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium*, 15(8), 976-978.
- Logothetis,DD. y Martinez-Welles,JM. (1995). Reducing bacterial aerosol contamination with a chlorhexidine gluconate pre-rinse. *Journal American Dental Association*, 126(12), 1634-1639.
- Löe,H. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, 36, 177-187.
- Löe,H. (1986). Progression of natural untreated periodontal disease in man. *Borderland between Caries and Periodontal Disease*. Geneve.
- Löe,H. y Schiott,CR. (1970). The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research*, 5(2), 79-83.
- Löe,H., Schiott,CR., Karring,G., y Karring,T. (1976). Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. *Journal of Periodontal Research*, 11(3), 135-144.
- Löe,H. y Silness,J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. (I). Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-551.
- Lundstrom,A., Jendle,J., Stenstrom,B., Toss,G., y Raval,N. (2001). Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J*, 25(3), 89-96.
- Macfarlane,TW., Herzberg,MC., Wolff,LF., y Hardie,NA. (1992). Refractory periodontitis associated with abnormal PMN phagocytosis and cigarette smoking. *Journal of Periodontology*, 63(11), 908-913.
- MacGregor,I., Balding,JW., y Regis,D. (1998). Flossing behaviour in English adolescents. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(4), 291-296.
- Machtei,EE., Dunford,RG., Hausmann,E., Grossi,SG., Powell,J., Cummins,D., Zambon,JJ., y Genco,RJ. (1997). Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(2), 102-109.
- Machtei,EE., Hausmann,E., Dunford,RG., Grossi,SG., Ho,A., Davis,G., Chandler,J., Zambon,JJ., y Genco,RJ. (1999). Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(6), 374-380.
- Mack,F., Mojon,P., Budtz-Jorgensen,E., Kocher,T., Splieth,C., Schwahn,C., Bernhardt,O., Gesch,D., Kordass,B., John,U., y Biffar,R. (2004). Caries and periodontal disease of the elderly in Pomerania, Germany: results of the Study of Health in Pomerania. *Gerodontology*, 21(1), 27-36.
- Madlena,M., Dombi,C., Gintner,Z., y Banoczy,J. (2004). Effect of amine fluoride/stannous fluoride toothpaste and mouthrinse on dental plaque accumulation and gingival health. *Oral Diseases*, 10(5), 294-297.
- Mann,J., Vered,Y., Babayof,I., Sintes,J., Petrone,ME., Volpe,AR., Stewart,B., De Vizio,W., McCool,J.J., y Proskin,H.M. (2001). The comparative anticaries efficacy of a dentifrice containing 0.3% triclosan and 2.0%

- copolymer in a 0.243% sodium fluoride/silica base and a dentifrice containing 0.243% sodium fluoride/silica base: a two-year coronal caries clinical trial on adults in Israel. *Journal of Clinical Dentistry*, 12(3), 71-76.
- Margarone,J., Thines,TJ., Drinnan,A., y Ciancio,SG. (1984). The Effects of Alcohol and Cetylpyridinium Chloride on the Buccal Mucosa of the Hamster. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 42(2), 111-113.
- Marinone,MG. y Savoldi,E. (2000). Chlorhexidine and taste. Influence of mouthwashes concentration and of rinsing time. *Minerva Stomatologica*, 49(5), 221-226.
- Marques,MA. y Dib,LL. (2004). Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy. *Journal of Periodontology*, 75(9), 1178-1187.
- Marsh,PD. (1997). Physiological approaches to the control of oral biofilms. *Adv Dent Res*, 11(1), 176-185.
- Marsh,PD. (2005). Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl 6), 7-15.
- Marsh,PD. y Bradshaw,DJ. (1995). Dental plaque as biofilm. *J Industrial Microbiology*, 15(3), 169-175.
- Martínez Lizán,I., Joan,T., Muñoz,V., Calatayud,M., Ramón,RM., y Cuenca,E. (2003). Estudio de la efectividad de dos colutorios a base de clorhexidina sin alcohol al 0.2% y 0.12% : control de la placa supragingival. *Archivos de Odonto Estomatología prev y comun*, 19(2), 100-104.
- Maruniak,J., Clark,WB., Walker,CB., Magnusson,I., Marks,RG., Taylor,M., y Clouser,B. (1992). The effect of 3 mouthrinses on plaque and gingivitis development. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(1), 19-23.
- McBain,AJ., Bartolo,RG., y Catrenich,CE. (2003). Effects of a Chlorhexidine Gluconate-Containing Mouthwash on the Vitality and Antimicrobial Susceptibility of *In Vitro* Oral Bacterial Ecosystems . *Applied and Environmental Microbiology*, 69(8), 4770-4776.
- McDevitt,MJ., Wang,HY., Knobelmann,C., Newman,MG., di Giovine,FS., Timms,J., Duff,GW., y Kornman,KS. (2000). Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of Periodontology*, 71(2), 156-163.
- McFall,WT., Jr. (1982). Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *Journal of Periodontology*, 53(9), 539-549.
- McGrath,C. y Bedi,R. (2001a). An evaluation of a new measure of oral health related quality of life. *Community Dent Health*, 18(3), 138-143.
- McGrath,C. y Bedi,R. (2001b). Can dentures improve the quality of life of those who have experienced considerable tooth loss? *Journal of Dentistry*, 29(4), 243-246.
- McGrath,C. y Bedi,R. (2004). The association between dental anxiety and oral health-related quality of life in Britain. *Community Dental Oral Epidemiology*, 32(1), 67-72.
- McGuire,MK. y Nunn,ME. (1996a). Prognosis versus actual outcome. II. The effectiveness of clinical parameters in developing an accurate prognosis. *Journal of Periodontology*, 67(7), 658-665.
- McGuire,MK. y Nunn,ME. (1996b). Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *Journal of Periodontology*, 67(7), 666-674.
- McGuire,MK. y Nunn,ME. (1999). Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *Journal of Periodontology*, 70(1), 49-56.
- McNabb,H., Mombelli,AW., y Lang,NP. (1992). Supragingival cleaning 3 times a week. The microbiological effects in moderately deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(5), 348-356.

- Meisel,P., Krause,T., Cascorbi,I., Schroeder,W., Herrmann,F., John,U., y Kocher,T. (2002a). Gender and smoking-related risk reduction of periodontal disease with variant myeloperoxidase alleles. *Genes and Immunity*, 3(2), 102-106.
- Meisel,P., Schwahn,C., Gesch,D., Bernhardt,O., John,U., y Kocher,T. (2004). Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 75(2), 236-242.
- Meisel,P., Siegemund,A., Dombrowa,S., Sawaf,H., Fanghaenel,J., y Kocher,T. (2002b). Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 73(1), 27-32.
- Meisel,P., Timm,R., Sawaf,H., Fanghanel,J., Siegmund,W., y Kocher,T. (2000). Polymorphism of the N-acetyltransferase (NAT2), smoking and the potential risk of periodontal disease. *Archives of Toxicology*, 74(6), 343-348.
- Mendieta,C., Vallcorba,N., Binney,A., y Addy,M. (1994). Comparison of 2 chlorhexidine mouthwashes on plaque regrowth in vivo and dietary staining in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(4), 296-300.
- Mengel,R., Wissing,E., Schmitz-Habben,A., y Flores-de-Jacoby,L. (1996). Comparative study of plaque and gingivitis prevention by AmF/SnF2 and NaF. A clinical and microbiological 9-month study. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(4), 372-378.
- Merianos,JJ. (1991). Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds in Disinfection, Sterilization and Preservation. In S.S.Block (Ed.), (pp. 225-255). Lea y Febiger Co., Philadelphia, PA.
- Michel,J., Gonzales,JR., y Wunderlich,D. (2001). Interleukin-4 polymorphisms in early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(5), 483-488.
- Miller,JT., Shannon,IL., Kilgore,WG., y Bookman,JE. (1969). Use of a water-free stannous fluoride-containing gel in the control of dental hypersensitivity. *Journal of Periodontology*, 40(8), 490-491.
- Millward,T.A. y Wilson,M. (1989). The effect of chlorhexidine on *Streptococcus sanguis* biofilms. *Microbios*, 58(236-237), 155-164.
- Minneman,MA., Cobb,CW., Soriano,F., Burns,S., y Schuchman,L. (1995). Relationships of personality traits and stress to gingival status or soft-tissue oral pathology: an exploratory study. *J Public Health Dent*, 55(1), 22-27.
- Mombelli,AW. (2000). Antibióticos para el tratamiento periodontal. In Médica Panamericana (Ed.), *PERIODONTOLOGÍA clínica e implantología odontológica* (pp. 493-513). Madrid.
- Moore,WE. y Moore,LV. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 66-77.
- Moran,J. (1988). A clinical trial to asses the efficacy of sanguinarine mouthrinse (Corsodyl). *Journal of Clinical Periodontology*,(15), 612-616.
- Moran,J. y Addy,M. (1984). The effect of surface adsorption and staining reactions on the antimicrobial properties of some cationic antiseptic mouthwashes. *Journal of Periodontology*, 55(5), 278-282.
- Moran,J., Addy,M., Jackson,R., y Newcombe,RG. (2000). Comparative effects of quaternary ammonium mouthrinses on 4-day plaque regrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 37-40.
- Moran,J., Addy,M., y Newcombe,RG. (1988). The antibacterial effect of toothpastes on the salivary flora. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(3), 193-199.
- Moran,J., Addy,M., Wade,WG., y Maynard,J. (1992). A comparison of delmopinol and chlorhexidine on plaque regrowth over a 4-day period and salivary bacterial counts. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(10), 749-753.

- Moran,J., Addy,M., Wade,WG., y Milson,S. (1995). The effect of oxidising mouthrinses compared with chlorhexidine on salivary bacterial counts and plaque regrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(10), 750-755.
- Moran,J. y M.Addy (1991). The Effects of Cetylpyridinium Chloride Prebrushing Rinse as an Adjunct to Oral Hygiene and Gingival Health. *Journal of Periodontology*, 62(9), 562-564.
- Morris,AJ., Steele,JG., y White,DA. (2001). The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *British Dental Journal*, 191(4), 186-192.
- Mühlemann,HR. y Son,S. (1971). Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*, 15(2), 107-113.
- Nash,ES. y Addy,M. (1979). The use of chlorhexidine gluconate mouthrinses in patients with intermaxillary fixation. *British Journal of Oral Surgery*, 17, 251-255.
- Needleman,I., McGrath,C., Floyd,P., y Biddle,A. (2004). Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(6), 454-457.
- Nelson,JW. y Lyster,SC. (1946). The Toxicity of Myristyl-gamma-Picolinium Chloride. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Science Edition)*, 35, 89-94.
- Netuschil,L., Weiger,R., Preisler,R., y Brex,MC. (1995). Plaque bacteria counts and vitality during chlorhexidine, meridol and listerine mouthrinses. *European Journal of Oral Sciences*, 103(6), 355-361.
- Newman,M. (1990). Irrigation with 0.06+% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis II. 6 Months Microbiological Observations. *Journal of Periodontology*, 61(7), 427-433.
- Nieri,M., Muzzi,L., Cattabriga,M., Rotundo,R., Cairo,F., y Pini Prato,GP. (2002). The prognostic value of several periodontal factors measured as radiographic bone level variation: a 10-year retrospective multilevel analysis of treated and maintained periodontal patients. *Journal of Periodontology*, 73(12), 1485-1493.
- Niles,HP., Vazquez,J., Rustogi,KN., Williams,M., Gaffar,A., yProskin,HM. (1999). The clinical effectiveness of a dentifrice containing triclosan and a copolymer for providing long-term control of breath odor measured chromatographically. *Journal of Clinical Dentistry*, 10(4), 135-138.
- Nishimura,F. y Murayama,Y. (2001). Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. *Journal of Dental Research*, 80(8), 1690-1694.
- No autores publicados. Study says alcohol abuse could lead to poor oral health. *Dentistry Today* 22(6), 32. 2003.
- Noiri,Y. y Okami,Y. (2003). Effects of Chlorhexidine, Minocycline, and Metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* Strain 381 in Biofilms. *Journal of Periodontology*, 74(11), 1647-1651.
- Nordbo,H. (1979). Ability of chlorhexidine and benzalkonium chloride to catalyze browning reactions *in vitro*. *Journal of Dental Research*, 58(4), 1429.
- Norderyd,O., Hugoson,A., y Grusovin,G. (1999). Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(9), 608-615.
- Norris, PE. and Bollmer, BW. (2004). Gingivitis Effectiveness Compared to CPC and a Placebo Mouthrinse (CC-125).
- Nyman,S. y Lindhe,J. (2000). Exploración de pacientes con enfermedad periodontal. In J.Lindhe, T.Karring, y NP.Lang (Eds.), *Periodontología clínica e implantología odontológica*. (pp. 387-398). Madrid: Médica Panamericana.
- Nyman,S., Rosling,B., y Lindhe,J. (1975). Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 2(2), 80-86.

- O'Neil,TC. y Figures,KH. (1982). The effects of chlorhexidine and mechanical methods of plaque control on the recurrence of gingival hyperplasia in young patients taking phenytoin. *British Dental Journal*, 152(4), 130-133.
- O'Leary,TJ., Drake,RB., y Naylor,JE. (1972). The Plaque Control Record. *Journal of Periodontology*, 43(1), 38.
- Offenbacher,S., Katz,V., Fertik,G., Collins,J., Boyd,D., Maynor,G., McKaig,R., y Beck,JD. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology*, 67(10 Suppl), 1103-1113.
- Ogawa,H., Yoshihara,A., Hirotoomi,T., Ando,Y., y Miyazaki,H. (2002). Risk factors for periodontal disease progression among elderly people. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(7), 592-597.
- Okano,M., Nomura,M., Hata,S., Okada,N., Sato,K., Kitano,Y., Tashiro,M., Yoshimoto,Y., Hama,R., y Aoki,T. (1989). Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Archives of Dermatology*, 125(1), 50-52.
- Ouhayoun,J.-P. (2003). Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. *Journal of Clinical Periodontology*, 30 (suppl. 5), 10-12.
- Overholser,CD., Meiller,TF., DePaola,LG., Minah,GE., y Niehaus,C. (1990). Comparative effects of 2 chemotherapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(8), 575-579.
- Overholser,CD.J. (1988). Longitudinal clinical studies with antimicrobial mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(8), 517-519.
- Page,RC. y Kornman,KS. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 9-11.
- Page,RC., Martin,J., Krall,EA., Mancl,L., y Garcia,R. (2003). Longitudinal validation of a risk calculator for periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 819-827.
- Pan,PH., Barnett,ML., Coelho,J., Brogdon,C., y Finnegan,MB. (2000). Determination of the in situ bactericidal activity of an essential oil mouthrinse using a vital stain method. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(4), 256-261.
- Pan,PH., Finnegan,MB., Sturdivant,L., y Barnett,ML. (1999). Comparative antimicrobial activity of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(7), 474-476.
- Panagakos,FS., Volpe,AR., Petrone,ME., DeVizio,W., Davies,RM., yProskin,HM. (2005). Advanced oral antibacterial/anti-inflammatory technology: A comprehensive review of the clinical benefits of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice. *Journal of Clinical Dentistry*, 16(suppl S1), 19.
- Papapanou,PN. y Wennstrom,JL. (1991). The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(5), 317-322.
- Papapanou,PN., Wennstrom,JL., y Grondahl,K. (1988). Periodontal status in relation to age and tooth type . A cross-sectional radiographic study. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(7), 469-478.
- Papapanou,PN., Wennstrom,JL., y Grondahl,K. (1989). A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(7), 403-411.
- Paraskevas,S., Danser,MM., Timmerman,MF., van der Velden,U., y Van der Weijden,GA. (2004a). Amine fluoride/stannous fluoride and incidence of root caries in periodontal maintenance patients. A 2 year evaluation. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(11), 965-971.
- Paraskevas,S., Danser,MM., Timmerman,MF., van der Velden,U., y Van der Weijden,GA. (2004b). Effect of a combination of amine/stannous fluoride dentifrice and mouthrinse in periodontal maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(3), 177-183.

- Paulander,J., Axelsson,P., Lindhe,J., y Wennstrom,JL. (2004). Some characteristics of 50/55-year-old individuals with various experience of destructive periodontal disease: a cross-sectional study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 62(4), 199-206.
- Paunio,K., Impivaara,O., Tiekso,J., y Maki,J. (1993a). Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. *European Heart Journal*, 14(Suppl K), 54-56.
- Paunio,P., Rautava,P., Helenius,H., Alanen,P., y Sillanpaa,M. (1993b). The Finnish Family Competence Study: the relationship between caries, dental health habits and general health in 3-year-old Finnish children. *Caries Research*, 27(2), 154-160.
- Payne,JB., Reinhardt,RA., Nummikoski,PV., y Patil,KD. (1999). Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis International*, 10(1), 34-40.
- Perlich,MA., Bacca,LA., Bollmer,BW., y Lanzalaco,A. (1995). The clinical effect of a stabilized stannous fluoride dentifrice on plaque formation, gingivitis and gingival bleeding: a six-month study. *Journal of Clinical Dentistry*, 6(Spec No), 54-58.
- Persson,GR., Persson,RE., MacEntee,CI., Wyatt,CC., Hollender,LG., y Kiyak,HA. (2003). Periodontitis and perceived risk for periodontitis in elders with evidence of depression. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(8), 691-696.
- Petersson,LG. (1993). Fluoride mouthrinses and fluoride varnishes. *Caries Research*, 27(Suppl 1), 35-42.
- Pindborg,JJ. (1951). Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis. *Journal American Dental Association*, 42(5), 517-522.
- Pistorius,A., Krahwinkel,T., Willershausen,B., y Boekstegen,C. (2002). Relationship between stress factors and periodontal disease. *European Journal of Medical Research*, 7(9), 393-398.
- Pitiphat,W., Merchant,AT., Rimm,EB., y Joshipura,KJ. (2003). Alcohol consumption increases periodontitis risk. *Journal of Dental Research*, 82(7), 509-513.
- Pitts,G., Brogdon,C., Hu,L., y Masurat,T. (1983). Mechanism of action of an antiseptic, anti-odor mouthwash. *Journal of Dental Research*, 62(6), 738-742.
- Pontoriero,R., Nyman,S., y Lindhe,J. (1988). The angular bony defect in the maintenance of the periodontal patient. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(3), 200-204.
- Preshaw,PM., Lauffart,B., Zak,E., Jeffcoat,MK., Barton,I., y Heasman,PA. (1999). Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 70(10), 1209-1220.
- Pumarola,A. (1985). Relación huésped-bacteria (II). In SALVAT editores S.A. (Ed.), *Microbiología y Parasitología médica* (pp. 159-166).
- Quigley,G. y Hein,J. (1962). Comparative Cleansing Efficiency of Manual and Power Toothbrushing. *Journal American Dental Association*, 65, 26-9.
- Quirynen,M., Avontroodt,P., Peeters,W., Pauwels,M., Coucke,W., y van Steenberghe,D. (2001). Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(12), 1127-1136.
- Quirynen,M. y Bollen,CM. (1995). The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(1), 1-14.
- Quirynen,M., Bollen,CM., Vandekerckhove,BN., Dekeyser,C., Papaioannou,W., y Eyssen,H. (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research*, 74(8), 1459-1467.

- Quirynen,M., Marechal,M., y van Steenberghe,D. (1990). Comparative antiplaque activity of sanguinarine and chlorhexidine in man. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(4), 223-227.
- Quirynen,M., Mongardini,C., Pauwels,M., Bollen,CM., van Eldere,J., y van Steenberghe,D. (1999). One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *Journal of Periodontology* , 70(6), 646-656.
- Quirynen,M., Soers,C., Desnyder,M., Dekeyser,C., Pauwels,M., y van Steenberghe,D. (2005). A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(4), 390-400.
- Ramfjord,SP. (1987). Maintenance care for treated periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 14(8), 433-437.
- Ramfjord,SP. (1993). Maintenance care and supportive periodontal therapy. *Quintessence International*, 24(7), 465-471.
- Rams,TE. y Slots,J. (1992). Antibiotics in periodontal therapy: an update. *Compendium*, 13(12), 1130-1132,1134.
- Rebelo,H. y Romao,C. (2003). Métodos de cepillado y diseño de cepillos manuales. Análisis crítico. In Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (S.E.P.A) (Ed.), *1º workshop Ibérico. Control de placa e higiene bucodental* (pp. 95-116). Ergon.
- Reichert,S., Stein,J., Gautsch,A., Schaller,HG., y Machulla,HK. (2002). Gender differences in HLA phenotype frequencies found in German patients with generalized aggressive periodontitis and chronic periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(6), 360-368.
- Renton-Harper,P., Addy,M., Moran,J., Doherty,F., y Newcombe,RG. (1996). A comparison of clorhexidine, cetylpyridinium chloride, triclosan, and C31G mouthrinse products for plaque inhibition. *Journal of Periodontology*, 67(5), 486-9.
- Rivera-Hidalgo,F. (1986). Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *Journal of Periodontology*, 57(10), 617-624.
- Roberts,AP., Cheah,G., Ready,D., Pratten,J., Wilson,M., y Mullany,P. (2001). Transfer of TN916-like elements in microcosm dental plaques. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(10), 2943-2946.
- Roberts,WR. y Addy,M. (1981). Comparison of the *in vivo* and *in vitro* antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidine. Relevance to mode of action. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(4), 295-310.
- Robertson,PB., Bertolami,C., Bowen,WH., del Rio,CE., Glowacki,J., y Greenspan,D. (2003). Oral Health Care Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph; Proposed Rules. *Federal Register*, 68(103), 32231-32287.
- Roldán,S., Herrera,D., O'Connor,A., Gonzalez,I., y Sanz,M. (2005). A combined therapeutic approach to manage oral halitosis: a 3-month prospective case series. *Journal of Periodontology*, 76(6), 1025-1033.
- Roldán,S., Herrera,D., Santacruz,I., O'Connor,A., Gonzalez,I., y Sanz,M. (2004). Comparative effects of different chlorhexidine mouth-rinse formulations on volatile sulphur compounds and salivary bacterial counts. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(12), 1128-1134.
- Roldán,S., Herrera,D., y Sanz,M. (2003a). Biofilms and the tongue: therapeutical approaches for the control of halitosis. *Clinical Oral Investigations*, 7(4), 189-197.
- Roldán,S., Winkel,EG., Herrera,D., Sanz,M., y van Winkelhoff,AJ. (2003b). The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(5), 427-434.

- Roldán, S. y col. (2002). Clinical and microbiological effect of a mouthrinse for patients in supportive care. IADR Cardiff 2002.
- Rolla, G. y Melsen, B. (1975). On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. *Journal of Dental Research*, 54(Spec No), 57-62.
- Ronderos, M., Jacobs, D.R., Himes, J.H., y Pihlstrom, B.L. (2000). Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(10), 778-786.
- Ronis, D.L., Lang, W.P., Farghaly, M.M., y Ekdahl, S.M. (1994). Preventive oral health behaviors among Detroit-area residents. *Journal of Dental Hygienist*, 68(3), 123-130.
- Rosenberg, M., Gelernter, I., Barki, M., y Bar-Ness, R. (1992). Day-long reduction of oral malodor by a two-phase oil:water mouthrinse as compared to chlorhexidine and placebo rinses. *Journal of Periodontology*, 63(1), 39-43.
- Rosling, B., Dahlen, G., Volpe, A.R., Furuichi, Y., Ramberg, P., y Lindhe, J. (1997a). Effect of triclosan on the subgingival microbiota of periodontitis-susceptible subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(12), 881-887.
- Rosling, B., Nyman, S., Lindhe, J., y Jern, B. (1976). The healing potential of the periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions. *Journal of Clinical Periodontology*, 3(4), 233-250.
- Rosling, B., Wannfors, B., Volpe, A.R., Furuichi, Y., Ramberg, P., y Lindhe, J. (1997b). The use of a triclosan/copolymer dentifrice may retard the progression of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(12), 873-880.
- Rugg-Gunn, A.J. y MacGregor, I. (1978). A survey of toothbrushing behavior in children and young adults. *Journal of Periodontal Research*, 13(4), 382-388.
- Rule, K.L., Ebbett, V.R., y Vikesland, P.J. (2005). Formation of chloroform and chlorinated organics by free-chlorine-mediated oxidation of triclosan. *Environmental Science y Technology*, 39(9), 3176-3185.
- Rundegren, J., Simonsson, T., Petersson, L.G., y Hansson, E. (1992). Effect of delmopinol on the cohesion of glucan-containing plaque formed by *Streptococcus mutans* in a flow cell system. *Journal of Dental Research*, 71(11), 1792-1796.
- Rylander, H. y Lindhe, J. (2000). Terapia periodontal causal. In Médica Panamericana (Ed.), *PERIODONTOLOGÍA clínica e implantología odontológica* (pp. 442-464). Madrid.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M., y Yamashita, Y. (2005). Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *Journal of Periodontal Research*, 40(4), 346-353.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Koga, T., Tsuzuki, M., y Ohshima, A. (2001). Relationship between upper body obesity and periodontitis. *Journal of Dental Research*, 80(7), 1631-1636.
- Saito, T., Shimazaki, Y., y Sakamoto, M. (1998). Obesity and periodontitis. *The New England Journal of Medicine*, 339(7), 482-483.
- Salvi, G.E., Lawrence, H.P., Offenbacher, S., y Beck, J.D. (1997). Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 173-201.
- Santos, S., Herrera, D., Lopez, E., O'Connor, A., Gonzalez, I., y Sanz, M. (2004). A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(1), 45-51.

- Sanz,M., Newman,MG., Anderson,L., Matoska,W., Otomo-Corgel,J., y Saltini,C. (1989). Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *Journal of Periodontology*, 60(10), 570-576.
- Saravia,ME., Svirsky,JA., y Friedman,R. (1990). Chlorhexidine as an oral hygiene adjunct for cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *American Society of Dentistry for Children journal of dentistry for children.*, 57(5), 366-370.
- Sato,K., Yoneyama,T., Okamoto,H., Dahlen,G., y Lindhe,J. (1993). The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(5), 359-365.
- Saxer,UP. y Yankell,SL. (1997). Impact of improved tooth-brushes on dental diseases.II. *Quintessence International*, 28(9), 573-593.
- Scarel-Caminaga,RM., Trevilatto,PC., Souza,AP., Brito,RB., y Line,SR. (2002). Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(7), 587-591.
- Scarel-Caminaga,RM., Trevilatto,PC., Souza,AP., Brito,RB., Jr., y Line,SR. (2003). Investigation of IL4 gene polymorphism in individuals with different levels of chronic periodontitis in a Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 341-345.
- Schatzle,M., Land,NP., Anerud,A., Boysen,H., Burgin,W., y Loe,H. (2001). The influence of margins of restorations of the periodontal tissues over 26 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(1), 57-64.
- Scheie,AA. (1989). Modes of Action of Currently Known Chemical Antiplaque Agents Other Than Chlorhexidine. *Journal of Dental Research*, 68, 1609-1616.
- Scherer,W., Gultz,J., Lee,SS., y Kaim,JM. (1998). The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. *Journal of Clinical Dentistry*, 9(4), 97-100.
- Schiott,CR., Briner,WW., Kirkland,JJ., y Loe,H. (1976a). Two years oral use of chlorhexidine in man. III. Changes in sensitivity of the salivary flora. *Journal of Periodontal Research*, 11(3), 153-157.
- Schiott,CR., Briner,WW., y Loe,H. (1976b). Two year oral use of chlorhexidine in man. II. The effect on the salivary bacterial flora. *Journal of Periodontal Research*, 11(3), 145-152.
- Schiott,CR., Loe,H., Jensen,SB., Kilian,M., Davies,RM., y Glavind,K. (1970). The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. *Journal of Periodontal Research*, 5(2), 84-89.
- Schroeder,HE. (1969). Formation and Inhibition of Dental Calculus. In H. Huber (Ed.), (pp. 145-172). Berlin.
- Segreto,VA. (2004). A Clinical Investigation to Assess the Effects on Plaque, Gingivitis, and Staining Potential of an Experimental Mouthrinse--Study 002393. "unpublished study in OTC Vol.210421..
- Segreto,VA., Collins,EM., Beiswanger,BB., De la rosa,M., Isaacs,RL., Lang,NP., Mallatt,ME., y Meckel,AH. (1986). A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. *Journal of Periodontal Research*, Suppl, 23-32.
- Shapiro,S., Giertsen,E., y Guggenheim,B. (2002). An in vitro oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses. *Caries Research*, 36(2), 93-100.
- Sharma,NC., Charles,CH., Lynch,MC., Qaqish,JG., McGuire,JA., Galustians,JG., y Kumar,LD. (2004). Adjunctive benefit of an essential oil-containing mouthrinse in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly: a six-month study. *Journal American Dental Association*, 135(4), 496-504.
- Sharma,NC., Charles,CH., Qaqish,JG., Galustians,HJ., Zhao,Q., y Kumar,LD. (2002a). Comparative effectiveness of an essential oil mouthrinse and dental floss in controlling interproximal gingivitis and plaque. *American Journal Dentistry*, 15(6), 351-355.

- Sharma,NC., Galustians,HJ., Qaqish,JG., Galustians,A., Petrone,ME., Rustogi,KN., Zhang,YP., DeVizio,W., y Volpe,AR. (2002b). The clinical efficacy of Colgate Total Plus Whitening Toothpaste containing a special grade of silica and Colgate Total Toothpaste for controlling breath odor twelve hours after toothbrushing: a single-use clinical study. *Journal of Clinical Dentistry*, 13(2), 73-76.
- Sharma,NC., Galustians,HJ., Qaqish,J., Galustians,A., Rustogi,KN., Petrone,ME., Chaknis,P., Garcia,L., Volpe,AR., yProskin,HM. (1999). The clinical effectiveness of a dentifrice containing triclosan and a copolymer for controlling breath odor measured organoleptically twelve hours after toothbrushing. *Journal of Clinical Dentistry*, 10(4), 131-134.
- Shaw,WC., Addy,M., Griffiths,S., y Price,C. (1984). Chlorhexidine and traumatic ulcers in orthodontic patients. *European Journal of Orthodontics*, 6(2), 137-140.
- Sheiham,A. y Netuveli,GS. (2002). Periodontal diseases in Europe. *Periodontology 2000*, 29, 104-121.
- Shlossman,M., Knowler,WC., Pettitt,DJ., y Genco,RJ. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal American Dental Association*, 121(4), 532-536.
- Silva,MF., Giniger,MS., Zhang,YP., yDeVizio,W. (2004). The effect of a triclosan/copolymer/fluoride liquid dentifrice on interproximal enamel remineralization and fluoride uptake. *Journal American Dental Association*, 135(7), 1023-1029
- Simonsson,T., Hvid,EB., Rundegren,J., y Edwardsson,S. (1991). Effect of delmopinol on *in vitro* dental plaque formation, bacterial production and the number of microorganisms in human saliva. *Oral Microbiology and Immunology*, 6(5), 305-309.
- Skaare,A., Herlofson,BB., y Barkvoll,P. (1996). Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(8), 778-781.
- Slots,J. y Rams,TE. (1990). Antibiotics in periodontal Therapy: advantages and disadvantages. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(7), 479-493.
- Smith,RG., Moran,J., Addy,M., Doherty,F., y Newcombe,RG. (1995). Comparative staining in vitro and plaque inhibition properties in vivo of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(8), 613-617.
- Smith,RN., Anderson,RN., y Kolenbrander,PE. (1991). Inhibition of Intergeneric Coaggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride. *Journal of Periodontal Research*, 26(5), 422-428.
- Socransky,SS. y Haffajee,AD. (1997). The nature of periodontal diseases. *Annals of Periodontology*, 2(1), 3-10.
- Socransky,SS. y Haffajee,AD. (2003). Biofilms dentales: objetivos terapéuticos difíciles. *Periodontology 2000*, 3, 12-55.
- Soers,C., Dekeyser,C., van Steenberghe,D., y Quirynen,M. (2003). Mouth-rinses after initial therapy of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(suppl(4)), 17.
- Steele,JG., Sanders,AE., Slade,GD., Allen,PF., Lahti,S., Nuttall,N., y Spencer,AJ. (2004). How do age and tooth loss affect oral health impacts and quality of life? A study comparing two national samples. *Community Dental Oral Epidemiology*, 32(2), 107-114.
- Stewart,JE., Strack,S., y Graves,P. (1997). Development of oral hygiene self-efficacy and outcome expectancy questionnaires. *Community Dental Oral Epidemiology*, 25(5), 337-342.
- Stookey,GK. (2004). A Clinical Study Assessing the Safety and Efficacy of Two Mouthrinses with Differing Concentrations of An Active Ingredient in Commercially-Available Mouthrinses--Study 005293. *unpublished study in OTC Vol.210421..*

- Storhaug,K. (1977). Hbitane in oral disease in handicapped patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 4(5), 102-107.
- Sturzenberger, OP. and Bollmer, BW. (2005). Clinical Evaluation of Concentrations of CPC (CC-121): Four-Month Results, Terminal Report,". unpublished report in OTC Vol.210421.
- Svatun,B., Saxton,CA., y Rolla,G. (1990). Six-month study of the effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on plaque, gingival health, and calculus. *Scandinavian Journal of Dental Research* , 98(4), 301-304.
- Svatun,B., Saxton,CA., Rolla,G., y van der Ouderaa,FJ. (1989a). A one year study on the maintenance of gingival health by a dentifrice containing a zinc salt and a non-ionic antimicrobial agent. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(2), 75-80.
- Svatun,B., Saxton,CA., Rolla,G., y van der Ouderaa,FJ. (1989b). One-year study of the efficacy of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan to maintain gingival health. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 97(3), 242-246.
- Syed,SA. y Loesche,WJ. (1972). Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Applied Microbiology*, 24(4), 638-644.
- Taylor,GW. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology*, 6(1), 99-112.
- Taylor,GW., Burt,BA., Becker,MP., Genco,RJ., Shlossman,M., Knowler,WC., y Pettitt,DJ. (1998). Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *Journal of Periodontology*, 69(1), 76-83.
- Tervonen,T. y Karjalainen,K. (1997). Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(7), 505-510.
- Tezal,M., Grossi,SG., Ho,AW., Genco,RJ., Pitiphat,W., Merchant,AT., Rimm,EB., y Joshipura,KJ. (2004). Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey- Alcohol consumption increases periodontitis risk. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(7), 484-488.
- Tezal,M., Wactawski-Wende,J., Grossi,SG., Ho,AW., Dunford,RG., y Genco,RJ. (2000). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*, 71(9), 1492-1498.
- Thorstensson,H. y Hugoson,A. (1993). Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(5), 352-358.
- Timmerman,MF., Van der Weijden,GA., Abbas,F., Arief,EM., Armand,S., Winkel,EG., van Winkelhoff,AJ., y van der Velden,U. (2000). Untreated periodontal disease in Indonesian adolescents. Longitudinal clinical data and prospective clinical and microbiological risk assessment. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(12), 932-942.
- Tinanoff,N., Hock,J., Camosci,D., y Hellden,L. (1980). Effect of stannous fluoride mouthrinse on dental plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(3), 232-241.
- Tonetti,MS. y Claffey,N. (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl 6), 210-213.
- Tonetti,MS., Muller-Campanile,V., y Lang,NP. (1998). Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(12), 1008-1016.

- Tran,SD., Rudney,JD., Sparks,BS., y Hodges,JS. (2001). Persistent presence of *Bacteroides forsythus* as a risk factor for attachment loss in a population with low prevalence and severity of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72(1), 1-10.
- Trevilatto,PC., Scarel-Caminaga,RM., de,B.R., Jr., de Souza,AP., y Line,SR. (2003). Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(5), 438-442.
- Triratana,T., Kraivaphan,P., Amornchat,C., Rustogi,KN., Petrone,MP., y Volpe,AR. (1995). Effect of a triclosan-copolymer pre-brush mouthrinse on established plaque formation and gingivitis: a six month clinical study in Thailand. *Journal of Clinical Dentistry*, 6(2), 142-147.
- Turesky,S., Gilmore,ND., y Glickman,I. (1970). Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *Journal of Periodontology*, 41(1), 41-43.
- Vaahtoniemi LH (1995). Mouth-rinsing with chlorhexidine causes a delayed, temporary increase in the levels of oral viridans streptococci. *Acta Odontologica Scandinavica*, 53(4), 226-229.
- Vacca-Smith,A. y Bowen,WH. (1996). Effects of some antiplaque agents on the activity of glucosyltransferases of *Streptococcus mutans* Adsorbed onto saliva-coated hydroxiapatite and in solution. *Biofilms*, 1(2), 1360-1365.
- van der Ouderaa,FJ. (1991). Anti-plaque agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(6), 447-454.
- van der Velden,U. (1991). The onset age of periodontal destruction. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(6), 380-383.
- van der Velden,U. y Schoo WH. (2000). Bases científicas para el tratamiento de la periodontitis. InJ.Lindhe, T.Karring, y NP.Lang (Eds.), *Periodontología clínica e implantología odontológica*. (pp. 801). Madrid: Médica Panamericana.
- van der Velden,U., van Winkelhoff,AJ., Abbas,F., y de Graaff,J. (1986). The habitat of periodontopathic microorganisms. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(3), 243-248.
- Van der Weijden,GA. y Hioe,KP. (2005). A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl 6), 214-228.
- Van der Weijden,GA., Timmerman,MF., Danser,MM., y van der Velden,U. (1998). The Role of Electric Toothbrushes: Advantages and Limitations. InNP.Lang, R.Attström, y H.Löe (Eds.), *Proceedings of the European Workshop on Mechanical Plaque Control*. (pp. 138-155).
- van Winkelhoff,AJ., Rams,TE., y Slots,J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology* 2000, 10, 45-78.
- von Abbé (1974). The substantivity of cosmetic ingredients to the skin, hair and teeth. *Journal of Society of Cosmetic Chemists*, 25, 23.
- von Wowern,N., Klausen,B., y Kollerup,G. (1994). Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 65(12), 1134-1138.
- Wade,WG. y Addy,M. (1989). *In vitro* activity of a chlorhexidine-containing mouthwash against subgingival bacteria. *Journal of Periodontology*, 60(9), 521-525.
- Wang,BY., Chi,B., y Kuramitsu,HK. (2002). Genetic exchange between *Treponema denticola* and *Streptococcus gordonii* in biofilms. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(2), 108-112.
- Wang,HL., Burgett,FG., Shyr,Y., y Ramfjord,SP. (1994). The influence of molar furcation involvement and mobility on future clinical periodontal attachment loss. *Journal of Periodontology*, 65(1), 25-29.

- Wennstrom, J.L. (1992). Subgingival irrigation systems for the control of oral infection. *International Dental Journal*, 42(4 Suppl 1), 281-285.
- Wennstrom, J.L., Dahlen, G., Svensson, J., y Nyman, S. (1987). *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius*: predictors of attachment loss? *Oral Microbiology and Immunology*, 2(4), 158-162.
- Wennstrom, J.L. y Lindhe, J. (1986). The effect of mouthrinses on parameters characterizing human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(1), 86-93.
- Weyant, R.J., Pearlstein, M.E., Churak, A.P., Forrest, K., Famili, P., y Cauley, J.A. (1999). The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *Journal of Periodontology*, 70(9), 982-991.
- Whitehead, N.A., Barnard, A.M., Slater, H., Simpson, N.J., y Salmond, G.P. (2001). Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *Federation of European Microbiological Societies, microbiology reviews*, 25(4), 365-404.
- Wikstrom, M., Renvert, S., Dahlen, G., y Johnsson, T. (1991). Variance in recovery of periodontitis-associated bacteria caused by sampling technique and laboratory processing. *Oral Microbiology and Immunology*, 6(2), 102-106.
- Wilson, T.G., Jr. (1987). Compliance. A review of the literature with possible applications to periodontics. *Journal of Periodontology*, 58(10), 706-714.
- Wimmer, G., Janda, M., Wieselmann-Penkner, K., Jakse, N., Polansky, R., y Pertl, C. (2002). Coping with stress: its influence on periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 73(11), 1343-1351.
- Winkel, E.G., Roldán, S., van Winkelhoff, A.J., Herrera, D., y Sanz, M. (2003). Clinical effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc-lactate on oral halitosis. A dual-center, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 300-306.
- Winn, D.M., Diehl, S.R., y Brown, L.M. (2001). Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes and Control*, 12(5), 419-429.
- Winrow, M.J. (1973). Metabolic studies with radiolabelled chlorhexidine in animals and man. *Journal of Periodontal Research*, 12(Suppl), 45-48.
- Winston, J.L., Bartizek, R.D., McClanahan, S.F., Mau, M.S., y Beiswanger, B.B. (2002). A clinical methods study of the effects of triclosan dentifrices on gingivitis over six months. *Journal of Clinical Dentistry*, 13(6), 240-248.
- Winzer, K., Hardie, K.R., y Williams, P. (2003). LuxS and autoinducer-2: their contribution to quorum sensing and metabolism in bacteria. *Advances in Applied Microbiology*, 53, 291-396.
- Withers, J.A., Brunsvold, M.A., Killoy, W.J., y Rahe, A.J. (1981). The relationship of palato-gingival grooves to localized periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 52(1), 41-44.
- Wolff, L.F. (1985). Chemotherapeutic agents in the prevention and treatment of periodontal disease. *Northwest Dent*, 64(6), 15-24.
- Wood, N., Johnson, R.B., y Streckfus, C.F. (2003). Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 321-327.
- Worthington, H.V., Davies, R.M., Blinkhorn, A.S., Mankodi, S.M., Petrone, D.M., De Vizio, W., y Volpe, A.R. (1993). A six month clinical study of the effect of a pre-brush rinse on plaque removal and gingivitis. *British Dental Journal*, 175(9), 322-326.
- Xu, K.D., McFeters, G.A., y Stewart, P. (2000). Biofilm resistance to antimicrobial agents. *Microbiology*, 146(3), 547-549.

- Yamazaki,K., Tabeta,K., Nakajima,T., Ohsawa,Y., Ueki,K., Itoh,H., y Yoshie,H. (2001). Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(9), 828-832.
- Yates,R., Jenkins,S., Newcombe,RG., Wade,WG., Moran,J., y Addy,M. (1993). A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste (1). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(2), 130-138.
- Yilmaz,O., Young,PA., Lamont,RJ., y Kenny,GE. (2003). Gingival epithelial cell signalling and cytoskeletal responses to *Porphyromonas gingivalis* invasion. *Microbiology*, 149(Pt 9), 2417-2426.
- Yoshihara,A., Seida,Y., Hanada,N., y Miyazaki,H. (2004). A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 680-684.
- Young,A., Jonski,G., y Rolla,G. (2002). A study of triclosan and its solubilizers as inhibitors of oral malodour. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(12),1078-81.
- Young,A., Jonski,G., y Rolla,G. (2003). Inhibition of orally produced volatile sulfur compounds by zinc, chlorhexidine or cetylpyridinium chloride--effect of concentration. *European Journal of Oral Sciences*, 111(5), 400-404.
- Zambon,JJ., Ciancio,SG., y Mather,ML. (1989). The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wounds. *Journal of Periodontology*, 60(1), 31-34.
- Zawisza, J. (2005). FDA Approves New Oral Rinse to Help Treat Gingivitis.
- Zee,KY., Rundegren,J., y Attström,R. (1997). Effect of delmopinol hydrochloride mouthrinse on plaque formation and gingivitis in "rapid" and "slow" plaque formers. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(7), 486-491.