

Cambios clínicos producidos por una pasta dental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc en pacientes con gingivitis.

3.350

X

Foll. 616.311.2 2002

VAL



BIBLIOTECA U.C.M.

5308332976

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Cambios clínicos producidos por una pasta dental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc en pacientes con gingivitis.

Director: Prof Dr Mariano Sanz Alonso

Doctorando: M. Nuria Vallcorba Plana

Madrid 1995



A mis padres,

X-53-238179-2

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda y el apoyo de muchas personas. Quiero aprovechar esta ocasión para manifestar a todas ellas mi agradecimiento por su valiosa e indispensable colaboración.

Agradezco al Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid todo el apoyo que me ha brindado en la realización de mi doctorado.

Un agradecimiento muy especial al director de esta tesis, el profesor Dr. Mariano Sanz Alonso. Su guía, sus críticas y su supervisión han sido fundamentales para la redacción de este trabajo.

También, mi agradecimiento a todas aquellas personas que directa o indirectamente han contribuido a la realización de esta tesis. Cabe destacar a mi compañero profesional Sebastián Fàbregues y a la Srta. Mamen Roiz.

Por último, agradezco su apoyo incondicional a mi marido, Carlo .

INDICE

	pág.
1. Introducción	1
1.1 Gingivitis.	1
1.1.1 Epidemiología. Prevalencia. Etiología.	1
1.1.2 Manifestaciones clínicas de la gingivitis.	2
1.1.3 Cambios microbianos en la gingivitis.	3
1.1.4 Histopatología de la gingivitis.	7
1.2 Por qué es importante prevenir y tratar la gingivitis.	10
1.3 Prevención y tratamiento de la gingivitis: tratamiento mecánico; tratamiento químico.	13
1.3.1 Control mecánico de la placa supragingival	16
1.3.2 Control químico de la placa supragingival	17
1.3.2.1 Características generales de los agentes químicos.	17
1.3.2.2 Clasificación general de los agentes químicos	20
1.3.2.2.1 Agentes de primera generación	21
1.3.2.2.2 Agentes de segunda generación	26
1.3.2.3 Vehículos de los agentes químicos	38
1.3.2.3.1 Soluciones	40
1.3.2.3.2 Chicle	42
1.3.2.3.3 Seda dental	43
1.3.2.3.4 Geles	43
1.3.2.3.5 Dentífricos	43
1.4 Razón de ser de la investigación. Objetivos del estudio	44

Anexo A	45
Anexo B	46
Anexo C	47
2. Material y Métodos	49
2.1 Población.	49
2.2 Criterios de inclusión y exclusión.	49
2.3 Diseño experimental.	51
2.4 Tratamiento.	55
2.4.1 Grupos de tratamiento.	55
2.4.2 Cantidad de productos suministrados. Características del envasado y etiquetado.	55
2.4.3 Productos utilizados para el tratamiento.	57
2.5 Estudio clínico.	60
2.7 Aprobación ética.	66
2.8 Análisis estadístico de los resultados.	66
2.9 Determinación de la colaboración del paciente.	67
Anexo D	69
Anexo E	72
Anexo F	74
Anexo G	76
Anexo H	78

Anexo I	79
Anexo J	80
Anexo K	83
Anexo L	85
3. Resultados	86
3.1 Características de la población estudiada	86
3.1.1 Número de pacientes examinados.	86
3.1.2 Características de la población al inicio del estudio.	86
3.2 Resultados globales (todos los pacientes evaluados).	90
3.3 Resultados por grupos en relación a los índices gingivales iniciales.	100
3.4. Resultados del cuestionario final	106
4. Discusión	110
4.1 Características de la población.	111
4.2 Evaluación de estudios que examinan la actividad de la clorhexidina aplicada mediante dentífrico o geles.	119
4.3 Evaluación de estudios que examinan la actividad del Zn aplicado mediante dentífricos.	125
4.4. Efectos indeaseables de los geles y dentífricos con clorhexidina	128

5. Conclusiones.	132
6. Bibliografía.	134

1. INTRODUCCION

1.1 GINGIVITIS.

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA. ETIOLOGIA.

La caries y la enfermedad periodontal son las infecciones de mayor prevalencia en humanos. Estas enfermedades están producidas por microorganismos específicos presentes en la cavidad oral, los cuales forman la placa bacteriana dental (161).

Antes de los años 60 se debatía la importancia de los diferentes factores relacionados con la pérdida de la salud gingival. Aún no habían sido descritos los índices epidemiológicos, y por ello la higiene oral y la salud periodontal eran conceptos subjetivos; se evaluaban con calificaciones como malo, moderado o bueno, conceptos bien diferentes según el examinador. Aunque había estudios que sugerían asociar la existencia de placa con la gingivitis, la subjetividad de las descripciones hacía que no hubiera concordancia entre diferentes autores (109) . Más tarde, aplicando índices, como el de Russell, el periodontal de Ramfjord , el de higiene oral de Greene y Vermillion y otros similares, se hicieron estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia y la severidad de la gingivitis y de la periodontitis (168). En estos estudios se observó la asociación y dependencia entre los niveles de higiene oral y la presencia y aumento de severidad de la gingivitis (109,168) . Se produjo un gran avance con el desarrollo de índices epidemiológicos más sensibles como el índice gingival de Løe y Silness en 1963 (133) y el índice de placa de Silness y Løe (231, 134) , que mostraron una clara relación entre el acúmulo de placa y la enfermedad gingival. Los estudios clásicos de Løe (134, 231) demostraron que, sin duda, el acúmulo de placa bacteriana y su maduración producía siempre gingivitis en un plazo máximo de 21 días, y su remoción y control daban lugar a la resolución de la lesión en humanos, con lo que se demostraba el origen bacteriano de la enfermedad. Se han hecho otros estudios en modelos experimentales en animales y en humanos que documentan el importante papel que juega la placa bacteriana supragingival en el inicio de la enfermedad periodontal (109,123, 154,168,173, 199) .

1.1.2 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA GINGIVITIS

La gingivitis se define como la inflamación de la encía (79) . Es un término no específico que denota una condición inflamatoria de la encía independientemente de su etiología.

Se trata de una enfermedad (167) caracterizada por ser una lesión inflamatoria confinada a la encía marginal, en la que se diferencia de la periodontitis, que es la lesión inflamatoria que se extiende a tejidos más profundos (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar) (9, 79, 136, 1367, 165, 245).

La gingivitis se ha clasificado bien en relación con el tipo de exudado (edematosa, serosa, purulenta, necrótica), bien con sus manifestaciones clínicas (ulcerativa, hemorrágica, descamativa, hipertrófica), con su etiología (asociada a placa), con su asociación con cambios sistémicos (endocrinos -adolescencia y embarazo-) o con factores locales, también respecto a su asociación con medicaciones (fenitoína), a su duración (aguda o crónica) y a su distribución (localizada, generalizada; marginal, papilar, difusa) (29,167) .

Las formas de gingivitis más frecuentes son la ulceronecrotizante, la hormonal, la hiperplásica inducida por drogas , la gingivitis descamativa, pero la forma más frecuente es la asociada a placa, cuyo porcentaje de incidencia es superior a los porcentajes de incidencia de todas las otras formas de gingivitis sumadas. Por esta razón, probablemente existe poca información sobre otros tipos de gingivitis que no sea la producida por placa (167). En este trabajo hablaremos de la gingivitis asociada a placa bacteriana, que es la denominada gingivitis marginal crónica o gingivitis simple.

Para determinar los cambios clínicos de la gingivitis debemos ser sistemáticos, evaluando color, tamaño, forma, consistencia, posición, facilidad de hemorragia y dolor (29).

Los dos primeros signos de la inflamación gingival son el aumento del fluido gingival y la hemorragia desde el surco gingival al sondaje suave, que se produce por la penetración de la sonda periodontal a través del epitelio de unión desprendido hasta el tejido conjuntivo subepitelial rico en vasos. El sangrado gingival es de gran valor clínico ya que es fácilmente detectable. La

hemorragia al sondar aparece más precozmente que los cambios de color y también antes de que aparezca algún signo visual de inflamación; además tiene como ventajas la menor subjetividad en la evaluación de dicho signo por el examinador. La hemorragia gingival varía según sea la severidad, duración y facilidad con que se produce. (29)

Los signos de la gingivitis avanzada consisten en intensa hemorragia al sondaje y más adelante rubefacción y tumefacción edematosa. En su estadio más grave pueden producirse hemorragias espontáneas y eventualmente ulceraciones (178).

El cambio de color es un signo clínico importante de inflamación gingival. El color gingival normal es rosa coral debido a la vascularización tisular modificada por las capas epiteliales suprayacentes. Por esta razón, los cambios en la coloración gingival se pueden producir por un aumento en la vascularización o por una disminución de ésta, o bien puede modificarse por el grado de queratinización epitelial. En la inflamación crónica se produce un cambio de coloración hacia el rojo o rojo azulado por la proliferación vascular y por la reducción de la queratinización ocasionada por la compresión epitelial ejercida por el tejido inflamado. Cuando se produce éstasis venoso, la coloración es más azulada. La coloración gingival pasa por diferentes tonos: rojo, azul rojizo y azul oscuro según sea la cronicidad del proceso. (29,106)

La inflamación crónica y la aguda de la encía producen cambios en la consistencia gingival respecto a la consistencia normal, que es firme y flexible.

La pérdida del punteado superficial gingival puede ser un signo de gingivitis. (29)

1.1.3 CAMBIOS MICROBIANOS EN LA GINGIVITIS

No existe duda actualmente de que la causa de la gingivitis es la placa bacteriana que se sitúa en la zona cervical cercana al margen gingival (123,124,134, 152, 168, 169, 173, 231).

Löe (134) y Theilade (231) hicieron ensayos clínicos en humanos que demostraron la relación causa-efecto entre placa bacteriana y gingivitis. En

estas investigaciones, estudiantes de odontología con encías sanas dejaban de realizar una adecuada higiene oral durante 3 semanas. Como consecuencia de ello, entre los 9 y los 21 días todos los estudiantes presentaron signos de gingivitis; en esta ocasión se observó además que la cantidad de placa suficiente para que se produzca enfermedad es variable entre diferentes individuos y entre diferentes localizaciones en el mismo individuo (35). Con la restitución de medidas de higiene oral adecuadas, la salud gingival se restableció en 7 días.

Es decir, si se impide maduración de la placa que se encuentra sobre las superficies dentarias, nos mantenemos en situación de salud gingival. Sin embargo, si crece y madura, en la placa se hallan bacterias causantes de enfermedad (junto con otras bacterias que únicamente aprovechan el entorno favorable, pero que no causan directamente enfermedad), produciendo cambios inflamatorios en los tejidos periodontales (59).

Además de la placa bacteriana, factores sistémicos o locales han sido relacionados con la gingivitis. Sin embargo, estos factores no son causantes directos de enfermedad, sino que lo que hacen es favorecer el acúmulo de placa o dificultar su remoción o control, o bien aumentar la susceptibilidad de los tejidos gingivales a la placa microbiana (167). Entre éstos, algunas condiciones locales que pueden participar en la etiología de la gingivitis son la anatomía y posición dentarias, cantidad y calidad de la encía que rodea el diente, longitud del epitelio de unión, impactación de alimentos, maloclusión, respiración oral, restauraciones dentales defectuosas, prótesis, dieta, tabaco. (167,174). Los cambios en las características del huésped (por ejemplo, los cambios hormonales que se producen durante el embarazo) favorecen también el agravamiento de las enfermedades gingivales.

Como hemos dicho anteriormente, la gingivitis se produce por un aumento en la cantidad de placa; no obstante también hay que considerar la calidad de la placa, ya que al madurar ésta se producen cambios en sus características consistentes en lo que se denomina *sucesión bacteriana*; las bacterias que entran en la cavidad oral se ponen en contacto con la saliva o con las superficies orales donde se encuentra ésta, pero sólo son retenidas las bacterias con capacidad de adhesión; estas bacterias adheridas colonizan las localizaciones anatómicas en las que hallan condiciones favorables para crecer. Cuando las condiciones cambian por cambios en el

huésped o en la misma microflora, los microorganismos se adaptan o son substituidos por otras especies a las que el medio es más favorable. Este proceso se denomina *sucesión bacteriana*. Debido a la misma, la placa cambia de características con lo que es capaz de producir patología en los tejidos gingivales (161).

Es complejo establecer exactamente las especies bacterianas que son agentes etiológicos de la enfermedad y cuales son bacterias que se encuentran en el mismo nicho ecológico sin crear patología (237). Para determinar qué grupos bacterianos son patogénicos, se han realizado diferentes estudios que determinan tanto la flora de la encía normal como la de la encía con gingivitis en adultos, ya sea ésta la que se da de forma natural, ya sea la producida experimentalmente.

En la encía clínicamente sana existen variaciones en la composición bacteriana en relación a la cantidad de placa presente (152). En personas con encía sana que mantienen sus dientes extremadamente libres de placa, la composición de ésta es compleja y contiene especies de diferente género, especialmente especies facultativas Gram negativas que se asocian con frecuencia a flora de nariz y garganta. En cambio, la placa asociada a encías sanas con higiene moderada es una flora simple en la que más del 85% de la flora cultivable contiene *Actinomyces* (especialmente *A. viscosus* y *A. naeslundii* y *Rothia dentocariosa* (124,230)) ,*Streptococcus* (específicamente *S. sanguis* y *F. naviforme* (124)) y *Veillonella*; también se pueden encontrar *Bacteroides asacarolítico* (217) y *Capnocytophaga* (152). La relación entre formas no mótilis-mótilis es de alrededor de 40/1 (126).

La placa asociada a gingivitis es diferente al ir madurando a lo largo del tiempo (232). Theilade en 1967, en frotis de placa, observó que ésta pasaba de ser predominantemente Gram positiva a ser una flora más compleja que incluía Gram negativos y formas espirilares. Posteriormente, (134, 231) el estudio de la placa en gingivitis experimental demostró un cambio de flora, que de dominada por *Streptococcus* pasaba a una flora dominada por *Actinomyces*, específicamente *A. israelii*, al aparecer la gingivitis (226).

En la gingivitis experimental, Theilade, en 1966, en frotis observó que, al inicio del desarrollo de la gingivitis, predominaban los bacilos y cocos

Gram positivos. En la segunda fase de la gingivitis, representado por el tercer día de acúmulo de placa, aparecían bacilos y cocos Gram negativos, así como filamentos y fusobacterias. En la tercera fase, al noveno día de acúmulo de placa, se produce un mayor aumento de las formas Gram negativas y se detectan algunos organismos espirales y espiroquetas. En estudios realizados con cultivos convencionales han confirmado estos resultados (135, 226).

Los análisis de los casos de enfermedad, muestran, de manera evidente, que para que se inicie la gingivitis, debe haber como prerequisite la asociación física de *Streptococcus* con *Actinomyces* sobre la superficie dentaria (238). Se ha comprobado que, a partir de este momento, la secuencia es predecible en la mayor parte de las localizaciones orales (109), por lo que la inflamación gingival es consecuencia de la sucesión bacteriana. La asociación de *Streptococcus* y *Actinomyces* permite la colonización por bacterias como *Fusobacterium*, *Veillonella*, treponemas y gérmenes con capacidad para liberar agentes irritantes como ácido propiónico y butírico (238,152); o para reducir la capacidad de óxido-reducción del medio, permitiendo la aparición de especies similares pero menos facultativas como *S. anginosus*, *A. odontolyticus* (238).

A medida que la placa madura, se produce un aumento en la complejidad de la microflora cultivable asociada a gingivitis crónica. Esta incluye aproximadamente un 25% de cocos y bacilos Gram negativos (214).

La microflora asociada a gingivitis severa presenta más variabilidad de individuo a individuo, e incluso también, en diferentes localizaciones del mismo individuo, influyendo en esa variación la severidad a la que ha llegado la localización de donde se toma la muestra. Además, es difícil diferenciar entre bacterias que conducen a gingivitis más severa de los que colonizan como consecuencia de la gingivitis. Por otro lado, es probable que un determinado número de diferentes especies bacterianas sean igualmente capaces de aumentar la severidad de la gingivitis, por lo que en gingivitis grave es posible hallar diferentes especies Gram negativas anaerobias. La variación de las especies presentes puede relacionarse con la respuesta inmune específica del individuo o con otros factores sistémicos (238).

De forma reproducible , la gingivitis se asocia a *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* , *Veillonella*, *Treponema* y *Porphyromona gingivalis* (152). Cuando aumenta la severidad, se añaden otras especies, algunas de las cuales se han asociado a periodontitis, como por ejemplo *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* y *C gingivalis* (185) . Se encuentran también más espiroquetas en las zonas enfermas que en las sanas, y su número aumenta en proporción a la profundidad de sondaje.

Se han relacionado determinadas características clínicas con la presencia más frecuente de determinadas bacterias . Así, aumentan las proporciones de organismos motiles y disminuyen las de los cocos en relación con el color rojo de la encía . El sangrado de la gingivitis, independientemente de la masa, se asocia con *Actinomyces viscosus*.

En resumen, existe una universalidad en la relación placa-gingivitis. Sin embargo, existen diferencias en los patrones de maduración bacteriana y diferencias en las respuestas del huésped que producen una cierta variabilidad entre individuos y entre localizaciones del mismo individuo (167). A pesar de la existencia de estas variaciones , hay que concluir que el desarrollo de la gingivitis depende de la acumulación de la placa supragingival y que su remoción previene la gingivitis (26, 112, 165).

1.1.4 HISTOPATOLOGIA DE LA GINGIVITIS

Se han estudiado los cambios morfológicos en la encía a lo largo del tiempo en el que se ha ido produciendo la acumulación de placa (14, 15, 123, 199, 134, 168, 169, 173, 231, 246).

Basándose en la secuencia histopatológica que se produce cuando se permite que la placa se sitúe en el margen gingival, la gingivitis se ha dividido en tres etapas: inicial, temprana y establecida.

A pesar de la investigación realizada hasta el momento, es difícil diferenciar claramente entre tejido gingival normal y etapa inicial de gingivitis. Los factores que describen esta transición no están bien aclarados.

En los casos experimentales en los que la encía se mantiene prácticamente libre de placa bacteriana, se encuentran pocos leucocitos en

el surco gingival o en el epitelio de unión o en el tejido gingival subyacente. La mayor parte de las biopsias contienen células inflamatorias aisladas, predominantemente células T y pocas células B y células plasmáticas. (123, 168, 173, 199, 200, 202, 205). Estas células no producen daño tisular y son importantes entre los mecanismos defensivos de la encía. El tejido gingival normal se encuentra únicamente adyacente a dientes relativamente libres de placa bacteriana, hecho relativamente poco frecuente en humanos.

La lesión inicial aparece, a los 4 días de la acumulación de placa, como una reacción inflamatoria local (134 ,168, 231). La lesión se caracteriza por un aumento del fluido crevicular y migración de polimorfonucleares al surco gingival desde el plexo vascular subyacente al epitelio de unión y sulcular. Adyacente a este epitelio, el infiltrado inflamatorio ocupa entre el 5 y el 10% del tejido conectivo, donde el tejido colágeno se destruye. Esta destrucción se produce por la actividad colagenasa y otros enzimas liberados por neutrófilos que infiltran y transmigran (16,198) . La lesión inicial no es clínicamente visible (134).

La lesión temprana es observable a los 7 días de la acumulación de placa. Puede persistir durante 21 días o más y es detectable clínicamente como gingivitis (134, 168, 173, 200, 231). Se caracteriza por la persistencia de la lesión inicial y el desarrollo de un infiltrado inflamatorio dominado por linfocitos pequeños, medianos y grandes, y macrófagos, con algunas células plasmáticas localizadas en la periferia de la lesión. Los linfocitos son el 75% de las células inflamatorias y el área de infiltración ocupa aproximadamente el 15% del tejido conectivo marginal con destrucción del colágeno hasta un 60-70% en el área infiltrada. Los fibroblastos se alteran patológicamente. Las células alteradas están íntimamente asociadas a los linfocitos activados (120,167,200). La migración de los leucocitos al epitelio de unión y surco gingival es máximo entre los 6 y los 12 días de la detección clínica de la gingivitis (120). La inflamación gingival persiste, pues se evidencia vasculitis y presencia de neutrófilos especialmente en el epitelio de unión. Los hallazgos de la lesión temprana son similares a los que se producen en las reacciones de hipersensibilidad, ya que existe un mecanismo específico mediado por células T (244).

Con el tiempo aumenta el tamaño del infiltrado inflamatorio, continuando el predominio de linfocitos T, que en gingivitis experimental puede llegar a ser del 70% del total de linfocitos. Hasta que no cambia la

composición de este infiltrado no podemos decir que pasamos de la etapa temprana a la establecida (168, 204, 205).

Después de un tiempo variable (168), se pasa a la lesión establecida, que se caracteriza por aumento en el tamaño de la inflamación de la encía afectada y predominancia de células plasmáticas y linfocitos B, probablemente con la creación de una pequeña bolsa gingival alineada con el epitelio de la bolsa (198 , 121). El epitelio de unión y el epitelio de la bolsa están altamente infiltrados por neutrófilos, células plasmáticas en la periferia de la lesión y macrófagos y linfocitos en la lámina propia de la pared de la bolsa (161, 203). Los signos clínicos de inflamación gingival son evidentes y pueden ser severos. Es mayor la cantidad de células plasmáticas en las zonas que sangran (37).

En los tejidos con gingivitis grave los linfocitos predominan sobre las células plasmáticas y se ven números similares de linfocitos B y T (139 ,140). Las células B son predominantemente de las subclases IgG 1 e IgG 3 .

Recientemente, Moskow y Polson estudiaron de nuevo las lesiones histopatológicas de las gingivitis, pero no únicamente en los tejidos blandos, sino también en el tejido óseo. Hasta ese momento, se aceptaba el paradigma que indicaba que las lesiones gingivales inicial, temprana y establecida estaban confinadas a la encía y por tanto se estudiaban las alteraciones histológicas únicamente en los tejidos blandos. Al reexaminar las secciones de mandíbulas humanas, estos autores sugieren que las lesiones inflamatorias pueden extenderse al proceso alveolar y producir una respuesta, a menudo antes de la evidencia de reabsorción crestal o pérdida de tejido conectivo. Esto puede obligar a una reinterpretación de los conceptos histopatológicos de la gingivitis marginal y de la relación entre gingivitis y periodontitis (59).

Las lesiones establecidas sin tratamiento pueden evolucionar de dos maneras diferentes: pueden ser estables en el tiempo y sin progresión durante meses o años, o bien pueden ser lesiones más activas que se convierten en lesiones destructivas periodontales. El motivo de esta progresión no ha sido aún comprendida (167, 201).

En el caso de lesión establecida activa sin tratamiento, se puede producir, como resultante del proceso inflamatorio, un aumento del *turnover* en el epitelio de inserción y pérdida del tono del tejido conectivo que tiende a abrir el surco gingival. Se produce un nuevo nicho ecológico que está algo protegido del entorno oral y que está bañado continuamente por fluido crevicular y productos finales bacterianos. Estas condiciones favorecen la aparición de bacterias subgingivales periodontopatógenas (debido a la creación de un entorno local adecuado y a las condiciones del huésped) que se unen a los bacilos Gram positivos como *Actinomyces* de la superficie radicular (*Actinomyces* se favorece de un entorno bajo de oxígeno y toma nutrientes del fluido crevicular y de productos de la placa supragingival) (109).

La conversión de lesión establecida en avanzada (periodontitis) se caracteriza por la destrucción de tejido conectivo de inserción a la raíz y pérdida ósea alveolar. El mecanismo por el que se produce este cambio no está aclarado (167). La lesión mantiene todos los hechos de la lesión establecida, pero además hay migración apical del epitelio de unión y creación de bolsa real. Seymour sugirió que el cambio de un infiltrado formado predominantemente por células T al formado por células B era el mayor factor que provocaba el cambio hacia lesiones destructivas (203). Sin embargo, este cambio se relaciona, más que con destrucción, con la creación de bolsa gingival con epitelio de bolsa (167,198). Es decir, la conversión en lesión destructiva se acompaña más de inflamación aguda que de un cambio en la proporción de células linfocíticas, como parece sugerir el modelo animal en el que se provoca periodontitis rápidamente en relación con un cambio en la flora o infección de tejido gingival (125,167).

1.2 POR QUE ES IMPORTANTE PREVENIR Y TRATAR LA GINGIVITIS

La lesión gingival establecida es reversible hacia salud si se establece un tratamiento periodontal adecuado, mediante la eliminación de los factores locales favorecedores de la retención de placa bacteriana y mediante un control adecuado de placa por parte del paciente. Se producen cambios bacterianos retornando hacia flora asociada con salud gingival, el tamaño de las células plasmáticas disminuye y las poblaciones linfocíticas aumentan proporcionalmente (122,126) .

Los mecanismos que producen la estabilidad de la lesión o la progresión desde lesión establecida (clínicamente gingivitis) a lesión avanzada (clínicamente periodontitis) aún no están bien aclarados. Es posible que la combinación de varios factores actúen en la destrucción tisular. Es posible que factores ambientales específicos y factores genéticos determinen la susceptibilidad del individuo y de la localización a la acción de la flora patogénica para el desarrollo de una infección o de una respuesta inflamatoria destructiva.

Desde un punto de vista práctico clínico, sería importante determinar si todas las gingivitis evolucionan a periodontitis, y también si todas las periodontitis son precedidas de gingivitis. Los estudios parecen negar los dos supuestos.

Tradicionalmente, la gingivitis se ha considerado una forma temprana de periodontitis (83). En la primera mitad del siglo, la gingivitis se consideraba fisiológica y se la separaba totalmente de la periodontitis. La idea de que, sin tratamiento, la gingivitis pasa a periodontitis apareció hacia los años 50-60; la diferencia entre gingivitis y periodontitis es únicamente la localización de las lesiones , por lo que es difícil establecer un límite claro entre las dos . Por ello, parece razonable que se considere la gingivitis una forma precoz de periodontitis (167) . Esta idea se reforzó con la aparición de índices epidemiológicos en la que se observó que existía una relación mutua entre gingivitis y periodontitis (146, 167) y que la prevalencia en jóvenes era muy alta para la gingivitis y muy baja para la periodontitis, al contrario de lo que ocurre en la periodontitis, que presenta baja incidencia en los jóvenes y más alta al aumentar la edad.

Sin embargo, posteriormente se realizaron otros estudios que determinaron la prevalencia de gingivitis a lo largo del tiempo tanto en humanos como en animales. En animales, se observa que la gingivitis crónica puede convertirse en periodontitis, pero aproximadamente un 20% de las gingivitis no se transforman en periodontitis (109, 120, 123, 160, 169, 223). Estos datos apoyan que, en ciertas localizaciones de algunos animales y en todas las localizaciones de una minoría de animales, la gingivitis no progresa a periodontitis (167).

Por otra parte, los estudios muestran que la pérdida de inserción y la pérdida de hueso alveolar pueden producirse sin las manifestaciones habituales de gingivitis (87, 215). Estudios en animales y humanos muestran que la pérdida de inserción y la inflamación gingival son dos acontecimientos episódicos y posiblemente sin relación entre sí (167).

En humanos, no se ha conseguido relacionar ningún parámetro clínico (sangrado, cambio de coloración, supuración, placa) con pérdida de inserción de forma suficientemente sensible y específica (59, 81, 87, 215). De ello parece desprenderse que la gingivitis puede no correlacionarse con la pérdida de inserción (167). Estudios de Haffajee parecen proponer, aunque no lo prueban, que las periodontitis no tienen por qué ir precedidas de gingivitis (87).

Como hemos dicho anteriormente, no se conoce el motivo por el que algunas lesiones de gingivitis evolucionan a periodontitis. Sin embargo, no ofrece duda que la periodontitis se produce tras la acumulación de placa y no se desarrolla en ausencia de placa; la composición microbiana de la placa supragingival no difiere entre gingivitis y periodontitis, aunque sí la subgingival (109); únicamente evolucionan a periodontitis aquellas gingivitis con placa subgingival, cuyo desarrollo está influido por cambios en la interfase diente-encía inducida por la placa supragingival y los mecanismos de defensa de la encía.

Por todo lo citado, desde un punto de vista práctico preventivo, tiene gran importancia evitar la presencia de la placa bacteriana en el margen gingival. Sabemos que las gingivitis se producen por acúmulo de placa supragingival y por otro lado conocemos que las periodontitis no se producen si no existe placa causante de enfermedad, placa subgingival íntimamente relacionada con la presencia y características de la placa supragingival (109).

Debemos asumir pues que, tal como indica Amstrom en su trabajo de 1988, el control de la placa supragingival evitará la presencia de gingivitis y la incidencia y progresión de la periodontitis (59). Esta prevención se podrá conseguir también después del tratamiento eficaz de la periodontitis, en la que podemos encontrarnos con un periodonto reducido pero sano (125).

1.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA GINGIVITIS: TRATAMIENTO MECÁNICO; TRATAMIENTO QUÍMICO.

El inicio de la gingivitis depende, pues, de la acumulación de la placa supragingival y de la consiguiente eliminación regular de esta placa es indispensable para prevenir su comienzo (112, 238). Una vez establecida la gingivitis, es necesario un tratamiento periodontal adecuado, consistente en la eliminación correcta de la placa bacteriana y de sus factores retentivos a fin de obtener la reversibilidad del proceso. Se ha demostrado que el control de la placa supragingival mediante las técnicas de higiene oral o mediante tratamiento higiénico dental profesional repetido, lleva a la resolución o a la prevención de la recurrencia de la inflamación gingival, tanto en niños como en adultos (59). De manera parecida, la importancia de la higiene oral óptima realizada por el paciente en conjunción con el tratamiento de mantenimiento profesional regular ha demostrado ser de gran importancia para el tratamiento de soporte de la enfermedad periodontal (59,112, 238).

Muchas gingivitis son transitorias o persistentes pero no progresivas; ello no obstante, la progresión de gingivitis a periodontitis es relativamente común. Actualmente no tenemos capacidad de diagnóstico para reconocer y distinguir las lesiones potencialmente progresivas de las no progresivas, ni para prever los brotes de actividad (215). Por ello, parece reconocido que es lógico prevenir la periodontitis a través de la prevención de la gingivitis, ya que se ha mostrado que profilaxis frecuentes y un buen control de placa previenen la pérdida de inserción (26, 167, 176).

Una vez establecida la periodontitis, para obtener éxito del tratamiento a largo plazo, es necesario el control de la placa supragingival, unido al tratamiento de la placa subgingival (65, 109, 110, 135, 176, 177, 226, 240).

El tratamiento de la gingivitis se basa en la eliminación de la placa supragingival. El control de ésta se puede realizar de diferentes maneras:

1. Mediante la eliminación de toda la placa detectable clínicamente, ya sea mecánica o con agentes químicos (109).

2. Mediante la eliminación de la placa por debajo del umbral patológico del individuo, ya sea con medios mecánicos o químicos, aunque existe el riesgo de que el umbral de placa para ese individuo varíe por cambios en los mecanismos de defensa frente a los microorganismos (109).

3. Mediante la alteración de la composición de la placa para que la periodontitis no llegue a desarrollarse (109). Es decir, se pueden utilizar agentes dirigidos contra organismos específicos que se consideren implicados directamente en la enfermedad periodontal. Únicamente puede realizarse mediante control químico de la placa.

4. Mediante la modificación de la patogenicidad de la placa, es decir, procediendo a la detoxificación de la placa mediante la eliminación o alteración de productos como las endotoxinas . Únicamente puede realizarse mediante control químico.

5. Mediante una acción directa sobre la gingivitis, si presentan efecto antiinflamatorio o tienen actividad inhibidora de la prostaglandin-sintetasa. Únicamente puede realizarse mediante control químico (80).

A lo largo de la historia, y mucho antes de que se conociera la placa bacteriana y su naturaleza y su relación con la enfermedad oral, el pueblo reconoció la importancia de la higiene oral.

En las tumbas sumerias (3000 a JC) los arqueólogos descubrieron instrumentos de oro, entre los que había palillos para la higiene oral. En todo el mundo el instrumento más utilizado era el palillo o la barra para masticar. A menudo la higiene oral se relacionaba con prácticas religiosas, como por ejemplo, en el islamismo.

La primera referencia de enjuagatorios orales la tenemos en la medicina china (aproximadamente 2700 a JC) para el tratamiento de las afecciones gingivales. Se les recomendaba que se enjuagara con orina de niño. Esta recomendación fue seguida en muchos países durante muchos

siglos. Especialmente se la utilizó por los romanos, y la costumbre persistió hasta principios del siglo XVIII.

El uso de enjuagatorios junto con las técnicas mecánicas de higiene oral se hizo popular entre las clases altas romanas a las que también Plinius recomendaba el uso de agua salada e Hipócrates recomendaba el uso de una mezcla de sal y vinagre.

Los enjuagatorios tiene también una conexión religiosa. Así el Talmud indica que es preceptivo enjuagarse entre las comidas.

El lavado de los dientes y el uso de enjuagatorios eran prácticas relativamente frecuentes en el siglo XVI. En Alemania, en 1530, fue publicado un libro, únicamente sobre tratamiento dental, que contenía una sección de *Cómo salvar los dientes*, que recomendaba limpiar la boca con soluciones diversas, y aconsejaba enjuagarse después de las comidas con vino o cerveza .

A finales del siglo XIX, se descubrieron microorganismos específicos en relación con muchos desórdenes, pero se consiguió poco desde un punto de vista terapéutico. Miller indicó que, dado que las pérdidas dentarias tenían origen parasitario, se podían utilizar antisépticos, no sólo para detener la enfermedad sino para prevenir que aparecieran. Y dio además indicaciones que aún hoy deben tenerse en cuenta, tales como la existencia de localizaciones orales donde los antisépticos no pueden llegar, y las dificultades en la preparación de soluciones con capacidad antiséptica . Por otro lado, apreció la diferencia entre el efecto bacteriostático y el bactericida de los productos y reconoció el valor de la utilización de un antiséptico después de las técnicas de higiene mecánicas. Estableció las reglas higiénicas que más tarde fueron seguidas en la primera mitad del siglo XX.

Miller en 1890 escribió:

" Se deben utilizar astringentes, y especialmente antisépticos.
El paciente tiene que tener un control estricto de su boca,
y cuando hay bolsas entre dientes y raíces,
se utiliza jeringa con antisépticos después de cada comida" (149).

La investigación de los efectos de los agentes químicos hay que considerarlos una continuación de los esfuerzos de Miller (26, 57) Después

de sus publicaciones, se empezaron a utilizar diferentes productos para la obtención de salud oral, aunque sobre ellos no se realizaron estudios de valor clínico válido.

A partir de los años 60, los estudios de prevención y tratamiento dentales pasaron de centrarse en el estudio de caries para el tratamiento de la cual ya se había llegado al uso de los fluoruros, al estudio de agentes antiplaca y antigingivitis y realizándose estudios de valor clínico para evaluar objetivamente la efectividad de dichos agentes.

La placa, agente etiológico principal de las enfermedades periodontales, puede eliminarse mecánicamente ; sin embargo el adecuado control de placa mecánico es difícil de conseguir en todos los pacientes, por los que la utilización de agentes químicos para eliminar o prevenir la aparición de la placa puede ser importante para el mantenimiento de la salud gingival (57).

1. 3. 1 CONTROL MECANICO DE LA PLACA SUPRAGINGIVAL

Tradicionalmente, el control de la placa supragingival se realiza de forma mecánica, pretendiendo eliminar toda la placa supragingival detectable. El control mecánico de la placa puede realizarse por el profesional (por el dentista o por el higienista dental) o por el propio paciente.

El control de placa por el profesional se debe realizar de forma periódica y en pacientes con gingivitis debe consistir en la eliminación de la placa supragingival y en la eliminación de los factores retentivos de ésta.

El control de placa por parte del paciente debe ser como máximo con un intervalo de dos días y dependerá de su motivación, de sus conocimientos, de las instrucciones de higiene oral recibidas, de los instrumentos de higiene oral que posea, y de la habilidad manual del paciente. Para el correcto control mecánico por el paciente se deben utilizar cepillos dentales y métodos para el control de la placa interproximal (59).

El cepillado es la técnica mecánica más utilizada hoy en día para la remoción de la placa . Sin embargo, el uso del cepillo dental no asegura que se produzca una adecuada higiene oral (114). Los estudios realizados en

Europa muestran que la higiene que realizan los pacientes no guarda relación con sus necesidades. A pesar de la motivación e instrucción que realizamos en nuestros pacientes, en ocasiones no conseguimos nuestros objetivos, ya que es difícil introducir nuevos hábitos entre los ya existentes, y únicamente entre un 15-20% de la población de países industrializados presenta técnicas de higiene oral en relación con sus necesidades. Estos datos nos indican que existe un gran potencial para la prevención de la enfermedad cuando se consiga un adecuado control de placa, ya sea mecánico o/y químico (59).

Los actuales métodos de educación y motivación muestran, además, en muchos casos, que, si se consiguen niveles de control de placa adecuados, éstos son difíciles de mantener a largo plazo (39, 124).

1.3.2 CONTROL QUIMICO DE LA PLACA SUPRAGINGIVAL

Basándose en la etiología bacteriana de la enfermedad, y teniendo en cuenta la dificultad de los pacientes de mantener un adecuado control de placa mecánico a largo plazo, se han introducido agentes químicos en diferentes vehículos para lograr el control de la placa supragingival, utilizandolos bien como agentes únicos o como coadyuvantes de la higiene mecánica (35,101,109, 238, 240); con ello se ha ofrecido una posibilidad para que disminuya la incidencia de las enfermedades periodontales (109).

1.3.2.1 Características generales de los agentes químicos

Hay que considerar diferentes características de los agentes químicos:

a) Toxicidad

Debido a que únicamente encías, paladar duro y dorso lingual tienen epitelio queratinizado, es indispensable que exista poca toxicidad y además que esta toxicidad sea mínima a las dosis adecuadas.

Los estudios de toxicidad aguda no incluyen las reacciones alérgicas poco usuales que refieren algunos pacientes.

b) Potencia:

Se refiere a la concentración requerida para inhibir el crecimiento de grupos específicos de bacterias.

Es muy importante para determinar la dosis, frecuencia, vía de administración y formulación.

c) Permeabilidad y solubilidad:

En caso de administración tópica, los productos han de tener poca permeabilidad y solubilidad.

La penetración de los agentes químicos puede, en estos casos, relacionarse con la aparición de toxicidad aguda y crónica. La mayor parte de los agentes usados (clorhexidina, sanguinarina, cetilpiridinio) son moléculas grandes con poca capacidad de penetración en los tejidos.

d) Eficacia intrínseca:

Es la fracción del efecto máximo alcanzable, y se expresa en porcentaje. La capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano completamente es la máxima eficacia alcanzable.

e) Sustantividad

Estudios repetidos han demostrado que la actividad antibacteriana *in vitro* de un agente no es un buen predictor de la actividad antiplaca *in vivo*. Ello se debe a que el éxito del tratamiento químico depende del establecimiento y mantenimiento de una concentración adecuada del agente químico en el lugar de acción, sin las fluctuaciones en la concentración que se producen por la aplicación intermitente del agente.

El factor llamado sustantividad determina la acción antibacteriana del agente y es su capacidad de retención en la cavidad oral por medios que no sean únicamente la retención mecánica. Por otro lado, es importante la posesión de una cinética de liberación que permita una acción antibacteriana prolongada. Es fundamental que el agente tenga capacidad de retención, pero también es importante que esta unión sea reversible, y que se libere en

concentraciones farmacológicamente activas para ejercer su acción antibacteriana a lo largo del tiempo (38,39,109) (anexo A).

La sustentividad es una característica que no es posible valorar en estudios *in vitro* , lo que explica que en ocasiones los resultados de la capacidad antibacteriana de los agentes químicos *in vitro* e *in vivo* no coincidan.

Resumiendo, la sustentividad está en relación con tres características del producto:

- Una cantidad relativamente importante del producto debe quedar *retenida* en la cavidad oral. Los agentes con gran sustentividad se unen mediante fuerzas no específicas a una gran variedad de localizaciones orales.
- La parte retenida debe *liberarse* durante un tiempo razonable para *mantener los niveles terapéuticos*. Un agente con buena sustentividad se unirá y liberará durante un período de horas manteniendo niveles terapéuticos. En la liberación del agente influirán la disponibilidad del agente en su vehículo de liberación y la estabilidad del agente en el vehículo.
- El producto liberado aún debe presentarse en forma *activa* (38,39).

Hay que recordar que no toda reducción de placa va asociada a un beneficio en el proceso de la enfermedad (35). El agente quimioterápico debe ser capaz de afectar al desarrollo de la placa y prevenir la formación de aquellas bacterias específicas que son importantes para el desarrollo de la enfermedad (26), de la gingivitis.

Las características ideales del agente quimioterápico (26) son las siguientes:

- A. Máxima eficacia intrínseca, con eliminación únicamente de bacterias patógenas.
- B. No desarrollo de bacterias resistentes.
- C. Alta sustentividad.
- D. No tóxico a nivel oral a concentraciones y dosis recomendadas.

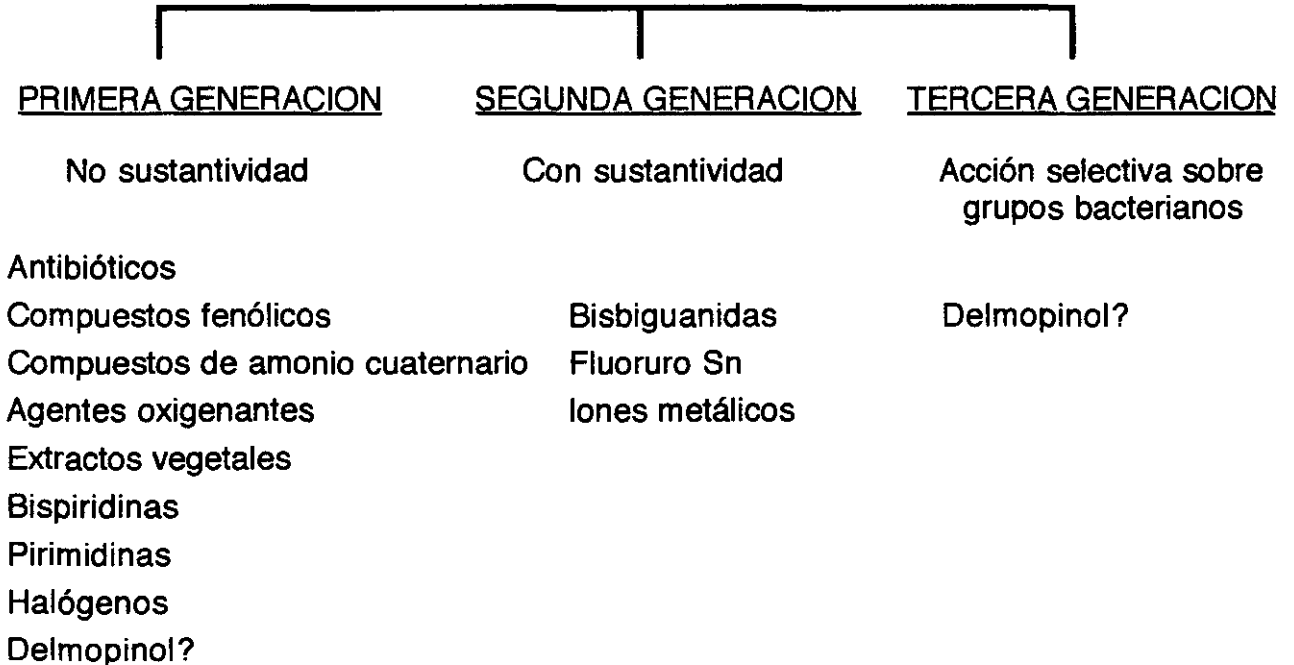
AGENTES ANTISEPTICOS

**(Probados clínicamente como agentes antiplaca,
sin efectos sistémicos importantes a las dosis usadas,
sin crear resistencias,
en general de amplio espectro)**

Agentes fenólicos
Compuestos de amonio cuaternario
Agentes oxigenantes
Extractos vegetales
Bisbiguanidas
Bispiridinas
Pirimidinas
Halógenos
Metales pesados

Según Korman (109), los agentes químicos se dividen en diferentes grupos según cual sea su sustantividad:

AGENTES QUIMICOS



1. 3. 2. 2. 1 Agentes de primera generación.

Son agentes antibacterianos con poca sustentividad. Son agentes efectivos en los análisis *in vitro* pero no *in vivo*, ya que no se retienen intraoralmente, o bien se retienen y se liberan rápidamente (109). Por lo tanto, inhiben la bacterias durante un período corto de tiempo, por lo que luego las bacterias vuelven a desarrollarse. Tendrían eficacia clínica si se re-aplicaran muy frecuentemente. En este grupo se incluyen antibióticos tópicos, compuestos oxigenados, compuestos de amonio cuaternario, compuestos fenólicos y sanguinarina (109).

A.) ANTIBIOTICOS.

Se han administrado diferentes antibióticos, tanto de forma sistémica como local, para el control de placa.

Entre los administrados sistémicamente, se han estudiado la penicilina, la espiramicina, la tetraciclina, la eritromicina que han mostrado ser capaces de inhibir el acúmulo de placa (26, 101, 127, 169). Sin embargo, no han demostrado que añadan beneficios al tratamiento convencional de la gingivitis y además existen riesgos potenciales de sensibilización o de creación de cepas resistentes, lo que impide su uso para el control rutinario de la placa supragingival.

De forma local, se han administrado antibióticos poco usados en medicina y poco absorbibles por el intestino, como la vancomicina, nidamicina y kanamicina; esta última se usó en forma tópica intermitente en deficientes mentales internados: se produjo una cierta reducción de gingivitis de forma temporal, pero es importante considerar que no previene la formación de placa por lo que no es adecuado en personas que no llevan a cabo actuaciones para eliminar la placa mecánicamente (26, 101).

Se concluye, con los conocimientos actuales, que no hay futuro en el uso rutinario de antibióticos para el control de la placa supragingival, ya que no se han obtenido dosis altas en el lugar de acción y no han mostrado efectos prolongados. Los peligros relacionados con la sensibilización y las resistencias los desechan completamente.

En periodontitis, los antibióticos se utilizan sistémicamente o bien mediante aplicación local mediante sistemas de liberación controlada , en ambos casos únicamente para el control de la placa subgingival (57,101,109, 161).

B.) DERIVADOS DEL AMONIO CUATERNARIO (cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzetonio)

Este grupo de agentes activos de superficie catiónica han sido estudiados por sus características germicidas durante más de 50 años.

Son útiles para reducir la cantidad de placa bacteriana si se utilizan cuatro veces diarias. Son captados rápidamente por las estructuras orales, pero también son liberados muy rápidamente, es decir, no tienen suficiente sustentividad para quedar retenidos en las estructuras orales.

Se ha estudiado su actividad en colutorios que se pueden usar previamente o después del cepillado, con lo que se han mostrado reducciones de placa entre el 25-35%; sin embargo sus efectos sobre la gingivitis son más discutibles (57) . Su efecto clínico es mayor cuando se utilizan con más frecuencia o a mayor concentración, pero a la vez también aumentan sus efectos indeseables.

Son agentes de superficie catiónica, capaces de reducir la tensión superficial, y producen la disrupción de las membranas, perdiéndose, en consecuencia, el contenido de las células. La interacción con las bacterias parece producirse mediante unión catiónica a los grupos fosfato del ácido teicoico de la pared celular en los Gram positivos, y a los grupos fosfato de la pared celular y lipopolisacáridos de membrana en las bacterias Gram negativas (57).

Puede presentar efectos indeseables, tales como tinción dental, alteraciones del sabor, lesiones descamativas (a altas concentraciones - 0,2%-) , sensación urente en la lengua, creación de cálculo (26 ,34, 57, 59, 101, 109, 142 , 157).

C.) COMPUESTOS FENOLICOS

Los fenoles han sido utilizados desde hace tiempo como desinfectantes. Se han empleado como referencia para valorar la eficacia de otros agentes químicos.

Son efectivos contra Gram positivos y negativos.

Su mecanismo de acción es complejo: a altas concentraciones producen alteraciones en la membrana celular y precipitación de las proteínas celulares. A bajas concentraciones producen inactivación de enzimas esenciales.

Hace mucho tiempo que se utilizan en la cavidad oral, tanto en forma de colutorios como de pastillas.

La acción de los fenoles depende no sólo de la concentración del agente, sino también del tiempo de contacto con la placa; por esta razón su efectividad se ha mostrado contradictoria en los diferentes ensayos clínicos.

a. Una de las preparaciones comerciales más conocida es el colutorio Listerine® que está compuesto de los llamados "aceites esenciales", es decir, de timol, eucaliptol, metilsalicilato, ácido benzoico y ácido bórico. El vehículo de dichos agentes es de alcohol, que se encuentra en un alto porcentaje en la solución (26,9%).

Los trabajos clínicos y de laboratorio realizados con Listerine® muestran su efectividad como coadyuvante de la higiene utilizado dos veces al día, con lo que se consiguen reducciones de placa entre un 20-25% y de gingivitis entre un 25-30%. Como colutorio ha sido aceptado por *Council of Dental Therapeutics* en calidad de coadyuvante del control de placa y la gingivitis (26 , 34 , 43 , 57, 60, 64, 84, 142,166 ,181).

Actúa mediante alteración de los enzimas bacterianos junto a la acción desnaturalizadora del alcohol . Goodson refiere que, además, los agentes fenólicos tienen actividad antiinflamatoria e inhibidora de la actividad prostaglandinsintetasa, beneficios que se producen a concentraciones inferiores que los que requieren para su acción antiplaca. (57)

Como efectos indeseables hay que señalar que produce alteraciones en el sabor y que puede producir algo de tinción dental. La gran cantidad de alcohol que contiene puede ocasionar efectos erosivos sobre la dentina (59).

b. Otro agente químico que forma parte del grupo de los fenoles es el triclosan. Se trata de un antibacteriano aniónico, que tradicionalmente se ha utilizado en forma de jabones para degerminar la piel.

Por sí solo, a concentraciones relativamente altas, tiene moderada acción antiplaca (59,96,97). Sin embargo, cuando se asocia a otros agentes, como el cinc se potencia su actividad.

Se retiene un 25% del producto tras su uso en enjuagatorio, y se puede encontrar en la cavidad oral incluso 8 horas después de su uso (96 97).

Su espectro es amplio, inhibiendo Gram positivos y negativos y hongos. *In vitro*, a bajas dosis tiene efecto bactericida. *S. mutans, sanguis y salivarius* son susceptibles a bajas concentraciones de triclosan.

Su mecanismo de acción no está claro, pero parece alterar los mecanismos de transporte celular.

Se utiliza, sobre todo, en forma de dentífrico.

D.) DELMOPINOL.

Su acción antibacteriana *in vivo* es mínima, pero interfiere en la formación de la matriz bacteriana. La magnitud de sus efectos sobre la placa y la gingivitis son inferiores a la clorhexidina. Como efectos indeseables produce sensación transitoria de anestesia lingual (59).

E.) SANGUINARINA

Es un alcaloide de origen vegetal , ya que se extrae de la raíz de la *Sanguinaria Canadensis*.

Lindhe, en 1984, estudió la acción de la sanguinarina en gingivitis experimental , observando una reducción de placa 38% más que el placebo y un índice gingival inferior en un 25% al placebo. Sin embargo, también en gingivitis experimental, otros estudios más recientes no dan diferencias entre placebo y sanguinarina. Se reconoce actualmente su capacidad antiplaca, pero son necesarios más estudios para valorar su actividad antigingivitis (26).

Su acción se basa en la inhibición de la adherencia y agregación bacteriana. Es activa frente a Gram positivos y negativos.

Los estudios hasta ahora realizados parecen indicar que se produce una cierta reducción y prevención de placa y gingivitis, pero es necesario tener más estudios para llegar a conclusiones más claras. (26, 34 , 57, 142, 144, 147 , 216, 241). Su acción es más efectiva cuando se asocia el uso del producto en colutorio y en dentífrico (108).

F.) Pirimidinas: HEXETIDINA

Es activa frente a Gram positivos y negativos. *In vivo* , los colutorios que se presentan comercialmente (0.1%) tienen poca acción antiplaca. Al aumentar a concentraciones de 0.14% mejoran su capacidad antiplaca, pero también los efectos indeseables, fundamentalmente lesiones descamativas. Mejora su capacidad antiplaca al unirlo a iones Zn o Cu (59,245).

G.) PEROXIDOS

Existen pocos estudios controlados que muestren su actividad antiplaca. Hasta hoy, no han demostrado ventajas terapéuticas (59,245).

H.) ENZIMAS

Inicialmente se utilizaron en estudios más como agentes anticálcico que como agentes antiplaca *per se*.

Se han usado glucosa-oxidasa y aminoglucosidasa para intentar mejorar los mecanismos defensivos del individuo. Pretenden la alteración de la integridad de la placa y más recientemente pretenden generar productos que alteren la actividad metabólica de los organismos de la placa, mediante la catalización de la conversión del tiocianato endógeno y exógeno a hipotiocianato a través del sistema lactoperoxidasa . Su efecto es discutible sobre la gingivitis (59,245).

1.3.2.2.2 Agentes de segunda generación

Se caracterizan por su alta sustentividad. Estos agentes son activos *in vivo* e *in vitro*, por su retención y cinética de liberación. Cuando se

comparan con un placebo, son capaces de reducir la gingivitis entre 70-90% si se emplean 1 ó 2 veces al día.

La clorhexidina y los análogos de la clorhexidina son los primeros agentes de segunda generación (102,109). También se consideran de segunda generación el fluoruro de Sn y los iones metálicos.

A.) FLUOR

Los fluoruros alteran el metabolismo bacteriano inhibiendo enzimas esenciales. El agente más activo parece el fluoruro de estaño (26).

En estudios animales, el fluoruro de estaño al 0,1%, cuando se aplica una vez al día durante 35 días, presenta acción antiplaca. Si se administra de forma irregular no manifiesta tener utilidad como agente antiplaca.

En humanos, en estudios en gingivitis experimental, enjuagues practicados dos veces al día con SnF₂ al 0,3% consiguen reducciones de placa superiores en un 80% al placebo, una reducción comparable al 88% observado con chlorhexidina al 0,1%.

Los fluoruros de aminas y el fluoruro de Sn actúan alterando la adhesión bacteriana. Tienen poca actividad sobre la cantidad de placa. El fluoruro estañoso presenta una acción específica sobre la calidad de la placa; así cuando se utiliza durante 12 semanas se observa que hay una disminución de *Streptococcus mutans* en la placa interproximal 8 veces superior que en el grupo placebo. No se sabe por qué mecanismo se produce esta acción selectiva.

B.) Bisbiguanidas. CLORHEXIDINA

-COMPOSICION QUIMICA

La clorhexidina es un agente antiséptico catiónico, que pertenece a un grupo de compuestos químicos denominados bis-biguanidas que son fungicidas y bactericidas contra Gram positivos y Gram negativos (28, 51, 94). Su descubrimiento se debió a científicos que estaban estudiando las guanidinas por su potencial antimalaria (218).

Es una clorofenilbiguanida (26). Es una molécula simétrica catiónica consistente en dos anillos 4-fluorofenílicos y dos grupos biguanídicos unidos por una cadena central hexametileno (anexo B). Es una base fuerte, siendo más estable en forma de sal (59). La preparación más común es en forma de sal (acetato, gluconato) (70), especialmente en forma de digluconato, debido a su alta solubilidad en agua. Además a pH fisiológico se disocia fácilmente liberando el componente CH cargado positivamente (84).

La sal más fácilmente se encuentra, el gluconato de clorhexidina, fue comercializada en el Reino Unido, en 1954, como un antiséptico para heridas y un agente limpiador de piel previo a cirugía y como agente para limpiar las manos del personal sanitario . También se ha usado como conservador en productos oftálmicos.(26)

-LA CLORHEXIDINA COMO AGENTE ANTIPLACA

La clorhexidina presenta actividad antiplaca por su capacidad para unirse a sustratos aniónicos (hidroxiapatita, película, glicoproteínas salivares, membranas mucosas)(84,52) .

Bonesvoll y colaboradores usaron clorhexidina marcada radioactivamente y determinaron que, después de un enjuague con 10 ml de solución al 0,2% durante 1 min, se retiene un 30% del producto, y a continuación se libera durante un período de 8 a 10 horas; se pueda encontrar en saliva durante 24 horas (25). La liberación lenta del producto durante largos períodos de tiempo produce un efecto bacteriostático prolongado. La clorhexidina, por lo tanto, posee sustantividad.

Streptococcus mutans tiene gran sensibilidad a este producto, lo que le hace útil en la prevención de la caries. También es especialmente eficaz frente a *Actinomyces* , por lo que puede ser importante en la prevención de la enfermedad periodontal, ya que *Actinomyces* es uno de los potenciales patógenos en gingivitis.

La sensibilidad de *Candida albicans* la hace un buen agente preventivo de candidiasis, sobre todo en pacientes que usan antibióticos.(59, 245)

- Prevención de caries:

Streptococcus mutans se considera implicado en la aparición de caries y la clorhexidina muestra ser un potente supresor de esta bacteria. Emilson demostró que, después de usar clorhexidina en gel durante tres meses, no era posible encontrar *S. mutans* (54). Sjoblom evidenció que el gel de clorhexidina tiene efectos comparables a medidas de higiene oral eficaces (211) . Además, Opperman demostró que un colutorio de clorhexidina al 0,2% inhibe la producción de ácido durante 24 horas después de aplicar sucrosa sobre placa dental *in vivo* .La retención de clorhexidina en la placa podría explicar su efecto prolongado. (164)

-Prevención y tratamiento de la gingivitis.

El primer estudio que refiere la capacidad antiplaca de este agente fue realizado por Schroeder en 1969, pero no fue hasta 1970 en que Løe y Schiott mostraron su capacidad antiplaca y antigingivitis en el modelo experimental mediante enjuague con colutorio al 0,2% de gluconato de clorhexidina aplicado dos veces al día durante 21 días . En 1983 Addy observó que los sujetos que se enjuagaban con clorhexidina al 0.2% desarrollan un 91% menos de placa clínica que el placebo. (59, 131, 197 , 245)

Las pruebas a largo plazo son más difíciles de evaluar. Esto se debe fundamentalmente a que el control de placa mecánico y la gingivitis están íntimamente relacionados ; en los estudios a largo plazo se suele realizar supervisión o monitorización del control mecánico de la placa realizado por los pacientes y se observa que produce mejoría de los índices de placa y gingivitis incluso sin utilización de agente químico (efecto Hawthorne) (59, 209). Por esto, en los estudios a largo plazo, deberemos diferenciar la acción antiplaca producida por el control mecánico que realiza el paciente, de la acción del agente químico utilizado (26). Por otro lado, es además de gran importancia la cantidad de agente aplicado y el modo de aplicación. Sin embargo, los estudios parecen demostrar que existe una reducción importante de placa y gingivitis con la clorhexidina. De hecho, es el agente antiplaca más importante que se conoce (12). Aunque se han estudiado muchos otros agentes antimicrobianos en diferentes ensayos clínicos, ninguno de ellos ha mostrado presentar beneficios clínicos y microbiológicos tan extensos como el digluconato de clorhexidina, que actúa tanto en la prevención de la formación de la placa supragingival, como sobre la placa ya existente. Por lo tanto, este agente representa el control positivo ideal en ensayos clínicos cuando se estudia la eficacia de productos antibacterianos (208).

El primer estudio que utilizó la clorhexidina como suplemento del cepillado se llevó a cabo en soldados y tuvo 4 meses de duración (62). Obtuvo un 66% de reducción de la placa y un 24% de reducción de la gingivitis.

Su uso como coadyuvante de la higiene oral se valoró también durante dos años en 150 alumnos de medicina. Sin embargo, en este caso, debido a las buenas condiciones gingivales iniciales de los individuos estudiados, los cambios en los niveles de placa y gingivitis fueron poco

importantes y se observó más cálculo y tinciones de las estructuras orales que en los grupos que no usaron clorhexidina (142).

Los estudios más recientes de clorhexidina utilizada como coadyuvante de la higiene oral son de 6 meses de duración (113). Así, Lang realizó un estudio en niños que usaron colutorio de clorhexidina al 0,12 %, al 0,2 % o placebo , seis veces por semana y no halló grandes diferencias en el índice de placa (1,54 respecto a 1,24), pero sí halló más diferencias en los índices gingivales (0,74- 0,15). Los resultados clínicos obtenidos con las soluciones al 0,2% y al 0,12% fueron similares; sin embargo, la tinción de las estructuras orales fue menor al usar menores concentraciones de clorhexidina (142). De forma similar, en 1986, Segreto hizo un estudio en el que se comparaba el efecto de un colutorio al 0,12 y al 0,2%. Los dos grupos que usaban clorhexidina daban resultados similares (202).

Los primeros estudios microbiológicos con clorhexidina valoraban su actividad sobre la flora salival (70 ,130, 131). Su utilización reduce entre un 85% y un 90% el número total de aerobios y anaerobios de la saliva después de 40 días de enjuagues diarios con 10 ml. de solución de clorhexidina al 0,2%. Los contajes bacterianos salivales varían , además de con la concentración y volumen de la solución, y con el tiempo del enjuague (194, 195).

Su espectro de acción es amplio. En general, podemos decir que las bacterias Gram positivas son más sensibles a la clorhexidina que las Gram negativas. *Streptococcus mutans* es muy sensible a la clorhexidina, como también *Staphylococci*, *E coli* y *Streptococcus salivarius*, mientras que *Streptococcus sanguis* manifiesta gran variabilidad entre las diferentes cepas. Los menos susceptibles son los cocos Gram negativos como *Veillonella* (26, 51), *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiela* (59).

-APARICION DE RESISTENCIAS

Los estudios clínicos no han podido demostrar si existe realmente resistencia a la clorhexidina a largo plazo o si en realidad con el tiempo lo que se producen son infecciones oportunistas por microorganismos patógenos.

El uso prolongado de agentes antimicrobianos implica el riesgo de creación de cambios en la ecología de la flora oral o la emergencia de cepas bacterianas menos sensibles al agente usado. La resistencia bacteriana a determinadas drogas se producen como resultante de la selección de mutantes que se producen por alteraciones cromosómicas o por transmisión de información mediante conjugación. En general, los antimicrobianos no crean mutaciones, pero participan en la selección creando un medio que favorece el crecimiento de los microorganismos menos susceptibles . Algunos estudios muestran que la clorhexidina puede crear mutaciones, pero con una bajísima frecuencia (26, 84) .

Estudios en animales, en perros, demuestran que después de 6 a 18 meses de aplicación de clorhexidina tópica se produce un descenso en la sensibilidad de los microorganismos anaerobios o facultativos (88, 89, 27). Los estudios *in vitro* muestran que las resistencias ocurren muy poco frecuentemente (94).

En estudios *in vivo* en humanos, Rindom-Schiott han valorado los cambios en la ecología de la flora oral por el uso de clorhexidina en forma de colutorio (192). Muestran una reducción de la sensibilidad a la clorhexidina por parte de las cepas bacterianas aerobias o facultativas después de enjuagues diarios de clorhexidina durante dos años. Sin embargo, el mismo estudio, no observa alteración en la eficacia clínica de la clorhexidina acompañando a estos cambios en la sensibilidad (132). En otros estudios, en los que se valora la acción de la clorhexidina vehiculizada en forma de dentífrico después de dos años de uso, se observa que no se inhibe la capacidad antiplaca de la clorhexidina, y que la flora sigue sensible (72).

La clorhexidina no actúa sobre enzimas bacterianos específicos o receptores específicos, como por ejemplo los antibióticos, sino que actúa por un mecanismo general en la membrana bacteriana; esto hace más difícil la creación de resistencias bacterianas (19). Por esta razón, parece ser que lo que puede producirse es una selección de las cepas menos sensibles a la clorhexidina, más que verdaderamente resistencias a ésta.

Se discute si la clorhexidina puede inactivarse con agentes orgánicos, como por ejemplo, la presencia de sangre. (19)

-METABOLISMO Y TOXICOLOGIA

La pobre absorción de clorhexidina es la causa de su baja toxicidad. Experimentos realizados con colutorios de clorhexidina marcada radioactivamente indican una penetración mínima de la clorhexidina en mucosas y encías (84, 92, 141). También se absorbe poco por el tracto gastrointestinal (31). Bonesvoll refirió que cuando se usan colutorios de clorhexidina, el 4% de la solución y de la droga adsorbida es tragada. El 90% de la droga retenida es eliminada por las heces y el resto es eliminada por el tracto urinario. (24, 73)

No se produce acúmulo en el cuerpo, ni tampoco produce productos metabólicos que puedan ser perjudiciales; concretamente la paracloroanilina no ha sido detectada en la orina de animales o de humanos.(73 ,84)

En ratón, la dosis letal-50 de clorhexidina dada oralmente ha mostrado ser 1800/Kg. En humanos no se ha determinado, pero la extrapolación de estos datos en un adulto de 70 Kg sería alrededor de $70 \times 1800 = 126.000$ mg. (84)

-MECANISMO DE ACCION

La forma de digluconato de clorhexidina es la preparación oral más común. Es soluble en agua y a pH fisiológico se disocia liberando el componente CH cargado positivamente (84).

En concentraciones relativamente altas es bactericida, mientras que en menores concentraciones puede ser bacteriostática para bacterias susceptibles.

La característica importante de la clorhexidina, ya señalada anteriormente, es la sustantividad, lo que la diferencia de otros agentes catiónicos. Una vez en la cavidad oral, la clorhexidina se une a las estructuras orales: los tejidos blandos dan la mayor parte de superficie de unión (226); la misma capacidad de unión la tiene la clorhexidina con las superficies bacterianas (142).

La molécula de clorhexidina, cargada positivamente, se une (unión electrostática) a las membranas de las células cargadas negativamente, sobre todo a los grupos fosfatos de los lipopolisacáridos y a los grupos

carboxilo de las proteínas, con lo que interfiere con la membrana de transporte. A altas concentraciones entra dentro de la célula y causa precipitación del citoplasma (este mecanismo de acción parece ser común a todas las bis-biguanidas) produciendo la muerte celular. Con el tiempo, cuando la concentración de clorhexidina es baja, y debido a la unión electrostática con la que se une a la membrana, se separa de ella uniéndose probablemente al calcio de la saliva, y la célula vuelve a tener metabolismo normal (159). A bajas concentraciones, las sustancias de bajo peso molecular, específicamente el potasio y el fósforo, salen de la célula (84).

Rolla y Melsen sugieren que inhibe la formación de placa mediante otros mecanismos: uniéndose a los grupos ácidos aniónicos de las glicoproteínas salivares, reduciendo la formación de la película y la colonización por placa; uniéndose a las bacterias salivares y alterando su adsorción a los dientes (179).

La característica importante de la clorhexidina es la sustantividad. La cantidad retenida en la cavidad oral después de un enjuague a las dosis habituales es de un 30%. La mayor parte se une por uniones electrostáticas a las estructuras orales. La cantidad retenida durante el enjuague depende de la concentración, dosis y tiempo de enjuague. Se ha visto que es menos importante el hecho de que sea bactericida en el momento de contacto, que el hecho de que, posteriormente, su unión sea reversible de las estructuras orales. Estas actuarían como reservorio, liberándose la clorhexidina durante un período largo de tiempo en concentraciones suficientes como para que sea bacteriostático. Su liberación lenta produce una disminución de concentración a lo largo del tiempo, siendo ésta además dependiente del pH (25).

Además la clorhexidina tiene un efecto *in vivo* sobre la unión de las bacterias a las superficies orales. Durante la fase bacteriostática, las bacterias no se multiplican y su actividad metabólica es muy limitada, disminuyendo probablemente también su capacidad de adherencia a las estructuras orales.

El grosor de la placa influye también en la efectividad de la clorhexidina. La sustantividad de la clorhexidina se debe a la adsorción a las superficies de la cavidad oral, a los dientes, a las superficies celulares de los tejidos o a las bacterias (25). La clorhexidina se adsorbe, pero no absorbe,

por lo que las bacterias de las zonas más profundas de la placa están relativamente inafectadas por el colutorio de clorhexidina.

La liberación lenta de la clorhexidina desde las capas más superficiales pueden producirse hacia la saliva o hacia las capas más profundas de la placa. Esta liberación lenta hacia el interior de la placa puede explicar las variaciones en la actividad bactericida de la droga en relación al grosor de la placa (159).

La disminución en la proporción de los organismos vivos, lo que ocurre con los colutorios de clorhexidina, dura sólo unas horas, después de lo cual vuelven a aumentar a partir de las bacterias remanentes, de la saliva y de las estructuras orales (195). La clorhexidina produce una potenciación de la recolonización de bacterias después del tratamiento (63, 180, 227).

Después del uso de la clorhexidina a largo plazo, se produce un pequeño cambio en el balance de la flora oral a favor de organismos menos sensibles a ella, pero se vuelve a la flora normal después de 3 meses de no utilizarla (192).

-EFECTOS INDESEABLES

El uso de clorhexidina produce pigmentación de los dientes, especialmente en el tercio dental gingival y en interproximal, lengua, y restauraciones anteriores y también sabor amargo (70, 84, 109).

La tinción es el signo indeseable más frecuente (84). Es una tinción variable entre pacientes y aumenta cuando el paciente toma té, café, vino. Está también en relación con el modo de aplicación y la concentración usada. En general la tinción es mayor cuando se utiliza en forma de colutorio en ausencia de higiene mecánica. La tinción se produce en el tercio gingival de los dientes y las áreas interproximales de los dientes afectados (84) La tinción se produce también en el dorso lingual (84). La falta de tinción ha de hacer pensar en poco uso por parte del paciente o a una falta de actividad de la formulación (59, 84).

La tinción puede estar en relación con el depósito de pigmentos e iones metálicos. La naturaleza química de la tinción no está totalmente explicada. Una de las hipótesis que intenta explicarla es la que relaciona la denaturalización de la película y de las proteínas de la placa seguidas de precipitación de sulfuro de hierro (50) (esto explicaría por qué el tabaco, el té, y los agentes antimicrobianos que contienen agentes desnaturizantes

producen coloraciones más oscuras) (100) ; otra lo atribuye a la formación de una reacción de color con producción de aldehidos (161). O bien la creación de una reacción de las sustancias melanoidinas que crea color marrón (ésta es una reacción que se puede producir con un catalizador de pH alto como la clorhexidina) (142). Otras hipótesis lo achacan a la precipitación de cromógenos de la dieta contenidos en alimentos como té, café, jugos de frutas, lo que explicaría las variaciones individuales de tinción según sea la dieta (142). La tinción también se produce con bajas concentraciones de clorhexidina (84).

Es una tinción totalmente reversible: se elimina con pasta abrasiva o bicarbonato por parte del profesional.

El sabor amargo y el cambio que se produce en los usuarios en la percepción del sabor salado y dulce también varían entre las personas; puede disimularse con agentes modificadores del sabor; sin embargo, no sabemos si estos agentes que cambian el sabor pueden cambiar también las propiedades de la clorhexidina, ya que ésta tiene naturaleza catiónica, por lo que tiende a combinarse, con el consiguiente peligro de inactivación de la clorhexidina . Los cambios en la sensación gustativa cambian de persona a persona y puede durar de minutos a horas después de su uso (62). Estos efectos desaparecen al retirar la clorhexidina (84).

Se han descrito también, aunque con poca frecuencia, casos de descamación de las estructuras orales en caso de uso de concentraciones altas (62, 84). Estos efectos son reversibles al disminuir la concentración del colutorio o al dejar de utilizarlo. Las biopsias gingivales tomadas después de un año y medio de uso diario de clorhexidina en humanos no mostraron anomalías en cuanto a grado de queratinización o de grosor del estrato córneo (138) .

Cuando la clorhexidina se conserva mucho tiempo o ha recibido la acción de altas temperaturas, produce un resto contaminante. Para evitarlo hay que conservar el producto en refrigerador o bien en botella oscura .

Algunos estudios han señalado la posibilidad de que sea carcinogénico, pero estudios de larga duración en humanos y animales no han puesto de manifiesto este efecto (84).

Con el uso de clorhexidina aparece un aumento de cálculo, mediante un mecanismo desconocido (142). Parece explicarse en parte por elevaciones locales del pH como consecuencia de la adsorción del agente catiónico y por el marcado impacto producido sobre la integridad bacteriana, ya que los estudios *in vitro* muestran que las bacterias muertas calcifican más rápidamente que las vivas (84, 142) .

La toxicidad de la clorhexidina sistémica es irrelevante, la capacidad de producir productos metabólicos tóxicos también es muy baja y tampoco se produce penetración de la clorhexidina en la mucosa oral. Los ensayos de más de dos años de duración no muestran alteraciones locales o sistémicas (196). La acción sobre el tracto gastrointestinal de la solución tragada involuntariamente al usar la clorhexidina a nivel oral no ha sido estudiada (26).

Se ha advertido también, aunque con poca frecuencia, inflamación de las glándulas parótidas uni o bilaterales, lo cual revierte al dejar de usar el colutorio de clorhexidina (182).

Hay otras sustancias como la alexidina y octenidina, que son similares estructuralmente y parecen comparables en eficacia, aunque se han efectuado menos estudios con ellos que con la clorhexidina (30, 101,109, 171, 172, 204).

C.) IONES METALICOS

Se ha reconocido desde antiguo que las sales de metales pesados son agentes antibacterianos efectivos.

El nitrato de plata, el cloruro de mercurio, el cloruro de zinc son sales que usó Miller en 1884 para determinar su acción sobre las bacterias orales . Debido a la tinción, a la acción sobre los tejidos blandos y a los efectos sistémicos dejaron de usarse las sales de mercurio y de plata. Sin embargo, las sales de Zn siguen utilizándose (142). Se han realizado diferentes estudios para valorar su acción en diferentes concentraciones (6 ,212). Su efecto depende de las concentraciones utilizadas y de la frecuencia de uso;

se benefician más de su acción los formadores de mucha placa que los de poca placa (142).

En 1940 Hanke informó que las sales metálicas de mercurio, plata, cobre, níquel y cinc son bactericidas contra las bacterias orales. Otros estudios posteriores dan a conocer la capacidad antiplaca de estos productos, aunque inhiben la placa en menor grado que la clorhexidina.

Como los iones metálicos se unen a los componentes de la placa mediante fuerzas electrostáticas, probablemente el efecto antiplaca se produce por un desplazamiento de los iones calcio de la película y superficies bacterianas. Con ello se produce una alteración de la carga de superficie bacteriana y su capacidad de adherencia. También es posible que actúen mediante alteración de ciertas enzimas celulares; recientemente se ha visto que alteran la síntesis de las proteínas bacterianas (161).

Los metales poseen sustantividad porque, por ejemplo, se ha encontrado cobre tras 12 horas de un enjuague de colutorio con este metal. Estudios con sulfato de cobre muestran su capacidad antiplaca y antigingivitis. Produce tinción, pero no tanta como la clorhexidina, y también sabor metálico (59,161).

Hay diferentes estudios que valoran la actividad antiplaca y antigingivitis de las sales de Zn. Es difícil comparar entre los diferentes estudios, ya que utilizan diferentes tipos de sales y diferentes concentraciones de producto. Parece que la eficacia está en relación con la concentración utilizada y con la frecuencia de uso. Su empleo es más beneficioso en los mayores formadores de placa que en los casos de poca formación (4, 93, 142, 175, 187). Por otro lado, las sales de cinc poseen acción anticálcico (47,128, 219).

Los estudios *in vivo* demuestran que las sales de cinc presentan sustantividad. Los lugares donde se retienen los iones metálicos, de igual modo que en la clorhexidina, son la mucosa oral, la película dental y la placa supragingival (39).

Se ha estudiado el uso de colutorios con Zn a corto plazo (141). Parece ser que, por sí solo, el cinc tiene una acción antibacteriana limitada,

pero que cuando se asocia con otros antisépticos, de espectro similar, pero de diferente modo de acción se pueden potenciar, como cuando se asocian con triclosan o con clorhexidina. (31,39,75,187, 225).

Los estudios de Tan Walker y Gilbert de 1989 y de Gilbert e Ingram de 1988 muestran que las sales de cinc en dentríficos se retienen en la cavidad oral después del cepillado (78,229) .

Las sales de cinc , que son de color blanco o gris claro, no producen tinción . Además, aunque las sales metálicas tienden a acumularse, no ocurre con las de cinc. Sin embargo, su sabor desaconseja utilizar altas concentraciones (52).

1.3.2.3 VEHICULOS DE LOS AGENTES QUIMICOS

Además de las características del agente químico en sí, es fundamental considerar el vehículo por el que el agente químico actúa sobre la placa bacteriana.

Para que el agente químico ejerza su acción antiplaca, deberá formularse en un vehículo de liberación compatible químicamente para conseguir una liberación óptima y una toma por las localizaciones de acción en forma biológicamente activa durante su tiempo de aplicación (39).

Los agentes químicos pueden vehiculizarse de diferentes maneras (anexo C) para obtener :

- a. Aplicación sistémica.
- b. Aplicación tópica.
- c. Sistemas de liberación controlada. Se trata de la implantación de minibombas de liberación de agentes mediante un esquema regular.

Estos agentes pueden actuar sobre:

- a. Placa supragingival.
- b. Placa subgingival.

Sea cual sea el objetivo final del agente, es importante considerar las siguientes características de los vehículos de liberación (1, 161,245):

- a. Debe constituir un entorno estable tanto desde el punto de vista físico como del químico, durante el período de vida del agente activo.
- b. Los excipientes del vehículo y de los agentes activos han de ser física y químicamente compatibles.
- c. El vehículo ha de mantener un entorno microbiológico estable. Los vehículos de liberación como colutorios alcohólicos, geles no acuosos, dentífricos y tabletas/cápsulas no presentan problemas.
- d. El vehículo ha de liberar una dosis efectiva del agente en el lugar de acción durante el tiempo de aplicación. Las localizaciones de recepción oral son: placa dental, película dental, cemento, epitelio oral.
- e. El vehículo de liberación y/o la forma de presentación debe estar diseñado para evitar una sobredosis accidental.
- f. El vehículo de liberación ha de ser aceptable para el paciente y sus capacidades, ha de permitir pues, un alto nivel de colaboración para su uso por el paciente.
- g. *El tratamiento debe ofrecer una relación beneficio-coste aceptable.*
- h. El producto ha de haber sido aceptado tanto por la regulación legal como por los profesionales.

Los vehículos para la aplicación de los agentes químicos para controlar la placa supragingival son los siguientes:

1. Soluciones : Colutorios
 Irrigación
 Spray
2. Chicles
3. Seda dental
4. Geles de aplicación en cubetas o con cepillo dental
5. Pastas dentales

Para escoger la utilización de un tipo u otro de administración tópica será indispensable determinar el objetivo de nuestra aplicación, es decir, el objetivo de nuestro tratamiento. Una vez se ha determinado, se pueden incluso combinar diferentes agentes o bien diferentes vehículos, según sea el caso del paciente ante el que nos encontremos.

Las ventajas de la terapia antibacteriana usada a nivel local son las siguientes (1):

- No existen alteraciones gástricas
- No se altera la flora que está distante de la localización a tratar.
- Evita la resistencia antibiótica a través de la flora intestinal.
- Permite una liberación concentrada del agente en la localización afectada, sin que se diluya por todo el cuerpo.
- Puede administrarsela el propio paciente.

Presenta, sin embargo, inconvenientes:

- Es difícil que, a niveles terapéuticos, se retenga bien en la localización, ya que el agente se diluye en la saliva o ésta lo elimina.
- A veces produce alergias o reacciones de hipersensibilidad.
- Se pueden producir grandes variaciones en las concentraciones a lo largo del tiempo.
- Requiere la readministración frecuente.
- Requiere que el paciente colabore en su administración .

1.3.2.3.1 SOLUCIONES.

Se pueden aplicar como colutorios ,o con irrigación o spray.

COLUTORIOS

Es la forma más frecuente de administración de los agentes antiplaca para el control de la placa supragingival.

El vehículo más utilizado es una mezcla acuosa-alcohólica a la que se añaden sabor, surfactante no iónico y humectante para hacerlo más agradable. Como máximo se consigue que entren 3 mm en el surco o la

bolsa, por lo que únicamente sirven para el control de la placa supragingival . No deben usarse como agente único en casos de enfermedad periodontal , por la posibilidad de que nos enmascare a dicha enfermedad. (109,161,245)

La clorhexidina ha demostrado que es efectiva en la prevención o tratamiento de la gingivitis usándola dos veces al día al 0,12% (131).

Los colutorios son ventajosos porque con ellos se alcanza una alta concentración del agente en la localización a tratar y por la facilidad de su uso.

Señalaremos como desventajas que requieren la colaboración del paciente, y que se producen fluctuaciones en la concentración del producto, lo cual puede limitar su eficacia.

IRRIGACION SUPRAGINGIVAL

Sabemos que los irrigadores cuando utilizan únicamente agua no son capaces de eliminar placa bacteriana de forma efectiva, aunque disminuyen su grosor. Por el contrario, si el líquido del irrigador contiene agentes químicos, se logra eliminar placa bacteriana; por ejemplo, se consigue eliminar totalmente la placa detectable clínicamente cuando el depósito contiene clorhexidina, igualmente que cuando se utiliza en forma de enjuagatorio al 0.12%.

Los irrigadores permiten utilizar una concentración menor de la solución para obtener el mismo beneficio clínico, ya que además de la concentración de antiséptico hay que valorar el total de dosis liberada y el tiempo de contacto con las estructuras orales. Por ejemplo, en el caso del digluconato de clorhexidina es suficiente una concentración del 0.02% cuando utilizamos 400 cc de solución. Esta baja concentración consigue inhibir totalmente la formación de placa, incluso utilizándola una sola vez al día. La dosis total no es menor, pero sí la concentración del agente químico. La dosis total necesaria para inhibir totalmente la placa es mayor que la que hace falta cuando se usan enjuagatorios (38,114,161).

La solución aplicada en forma de irrigación supragingival tiene las ventajas siguientes (161):

1. Se puede utilizar en menor concentración que los colutorios por lo que los efectos secundarios son menos manifiestos.
2. A los pacientes les gusta utilizarlos porque tienen un efecto refrescante.
3. Cumming y Løe en 1973 concluyeron que existe una mejor distribución del control de placa que con colutorios.
4. Es relativamente fácil de usar.
5. Se consiguen altas concentraciones del agente en la zona a tratar.

Sin embargo también presenta desventajas (161):

1. Requiere que el profesional emplee tiempo en enseñar el uso del aparato de irrigación.
2. El paciente tiene que invertir más tiempo en las técnicas de higiene oral.

SPRAY

Puede ser útil en los pacientes a los que es difícil el control de la placa, como en el caso de los deficientes físicos o psíquicos.

Se ha comprobado que se logra cierto éxito con el uso de clorhexidina al 0,2% en un volumen total de 5 ml. (45)

1.3.2.3.2 CHICLE

Ainamo ha estudiado los efectos del uso de chicles con clorhexidina. Este sistema facilita la aplicación del agente químico en pacientes que prestan poca colaboración. Sus efectos aún no son concluyentes, aunque parecen presentar cierta acción antiplaca, probablemente porque con la masticación del chicle se logra un largo tiempo de aplicación; sin embargo, también da lugar a una mayor salivación, lo que a la vez implica que gran parte del agente químico pueda ser tragado. (11)

1.3.2.3.3 SEDA DENTAL

En este caso, el tiempo de aplicación es corto. Este sistema tiene el gran inconveniente de conseguir la colaboración de los pacientes para su

uso ,ya que no es un sistema habitual de higiene oral para los pacientes.
(161)

1.3.2.3.4 GELES

Esta forma de aplicación vehiculiza el agente mediante un sistema acuoso que contiene humectante, pero no contiene productos abrasivos o productos que produzcan espuma (como ocurre con los dentífricos). Ello lo hace compatible con la mayor parte de agentes químicos antiplaca y antigingivitis. Se pueden aplicar con cepillo dental por el paciente, o bien con cubetas por parte del profesional. (161,245)

1.3.2.3.5 DENTIFRICOS

El uso de cepillo dental y de dentífrico es el método usado con más frecuencia en los países desarrollados para llevar a cabo la higiene oral. (39,55, 66,206, 242).

El amplio uso de las pastas dentales ofrece un gran potencial en cuanto a la posibilidad de usarlas como vehículos de ingredientes destinados a aumentar la salud oral, ya que se consigue un alto grado de colaboración del paciente (157, 158) .

Con el tiempo se han formulado muchas pastas conteniendo diferentes agentes que han logrado éxitos en la inhibición del cálculo, el tratamiento de la sensibilidad dentinaria y especialmente en la prevención de las caries (157, 158). Se han obtenido menos avances en el desarrollo de pastas con capacidad antiplaca o que aumenten la salud gingival.(157)

Existen muchas fórmulas de dentífricos, si bien, en general, contienen muchos componentes, entre los que hay abrasivos y detergentes, los cuales conjuntamente eliminan el material poco unido a los dientes, incluyendo placa, película y tinción. A estos se añaden el sabor (para dar sensación de frescor) y los agentes terapéuticos .

La dificultad en la efectividad del agente químico vehiculizado a través del dentífrico radica en que, para que se libere el agente antiplaca de forma efectiva, el dentífrico debe tener una mezcla de componentes que ha de ser física y químicamente compatibles con el agente químico, de forma que se consiga un producto estable durante su almacenaje, pero que a la vez,

permita su liberación en los lugares de acción en la forma biológicamente activa, durante el tiempo de aplicación.

En algunas ocasiones ello no es posible, ya que el agente abrasivo y aún más el agente aniónico, que produce espuma, reacciona con los agentes antibacterianos catiónicos (31,39,53,100). Por el contrario, los iones metálicos del cinc, estaño o cobre, en las mismas condiciones, no reaccionan con las moléculas aniónicas. Por tanto, los iones metálicos pueden aplicarse de forma correcta en forma de dentífricos cuando se les añade un agente antiprecipitante (39). Los metales son menos eficaces que la clorhexidina, por tal motivo se investiga el efecto que se consigue con pastas en las que hay tanto iones metálicos como otros agentes químicos, como clorhexidina, como en el estudio que nos ocupa.

1. 4 RAZON DE SER DE LA INVESTIGACION. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Las enfermedades periodontales son altamente prevalentes. Su causa es la placa bacteriana, por lo que el adecuado control de ésta será muy importante en la prevención y en el tratamiento de estas enfermedades periodontales.

Tradicionalmente este control de placa se ha realizado mecánicamente, mediante cepillado dental y dentífrico. Sin embargo, para que se consiga eliminar dicha placa, el comportamiento, la colaboración del paciente es clave, y no siempre su cepillado dental es suficientemente frecuente o correcto para obtener salud gingival a largo plazo.

Teniendo en cuenta que el uso del cepillo dental y el dentífrico es una práctica de higiene extendida en nuestro medio, parece razonable que la aplicación de un coadyuvante químico para el control de la placa supragingival se realice a través del dentífrico, con lo que conseguiremos automáticamente la aplicación del agente sin necesidad de motivar o enseñar al paciente su uso.

El agente químico que ha mostrado ser más efectivo para el control de la placa supragingival es el digluconato de clorhexidina, y el vehículo más efectivo es el de colutorio (digluconato de clorhexidina al 0,12%). Sin embargo, además de la dificultad en la introducción de un elemento nuevo

dentro de los hábitos higiénicos, la solución citada produce efectos indeseables, tinción dental y cálculo supragingival, que reducen también la colaboración del paciente para su uso . La utilización de un dentífrico con clorhexidina podría disminuir estos efectos indeseables, a la vez que aumentaría la colaboración del paciente para su uso a largo plazo.

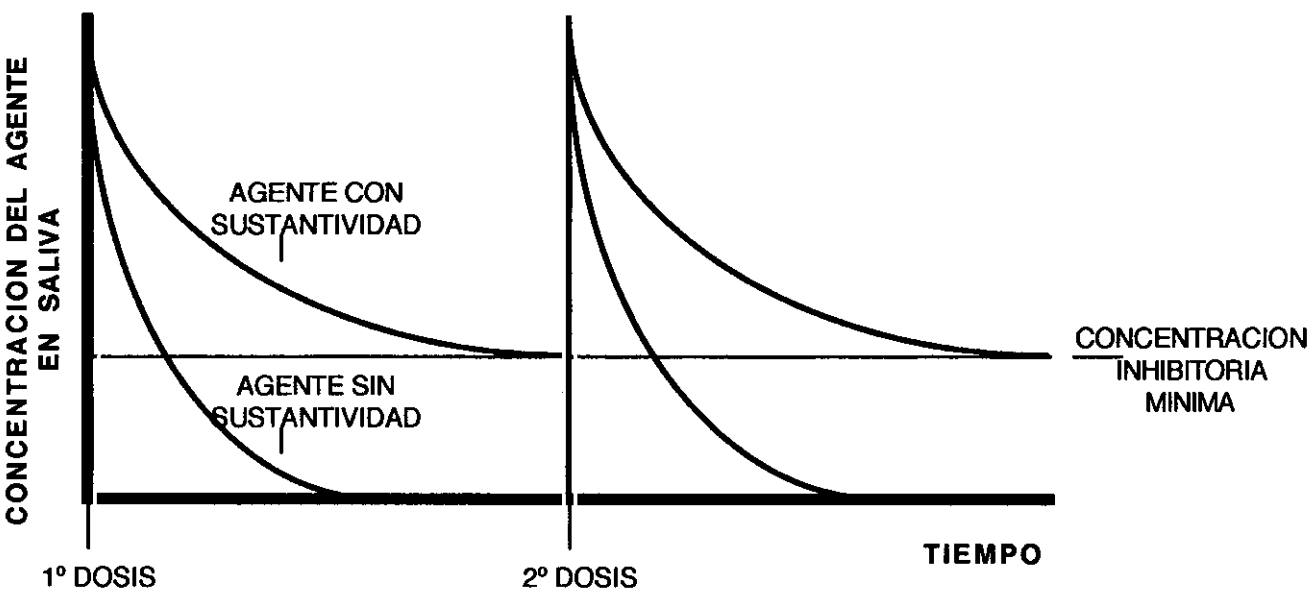
Por otro lado, las dificultades en la formulación de dentífricos con clorhexidina hacen introducir en su formulación otro agente químico antiplaca -lactato de cinc-, que además podría potenciar la actividad antibacteriana de la clorhexidina, o disminuir la formación de cálculo supragingival por su acción anticálculo.

El objetivo de este estudio es la evaluación de los cambios clínicos producidos por un dentífrico con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc en pacientes con gingivitis, a largo plazo (6 meses).

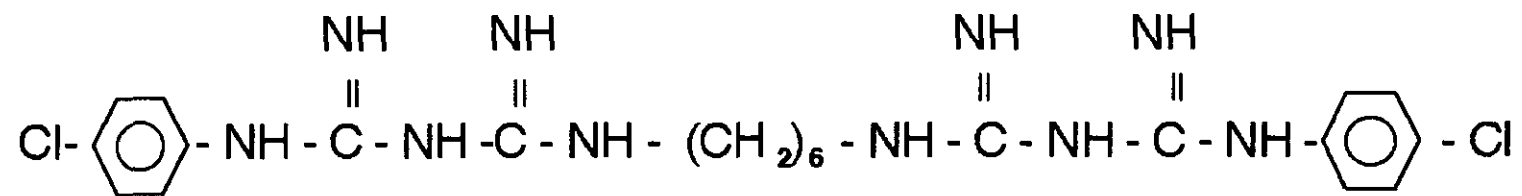
¿El dentífrico con clorhexidina y lactato de cinc es capaz de producir reducciones significativas de los índices de placa?

¿El dentífrico con clorhexidina y lactato de cinc es capaz de modificar significativamente las condiciones gingivales?

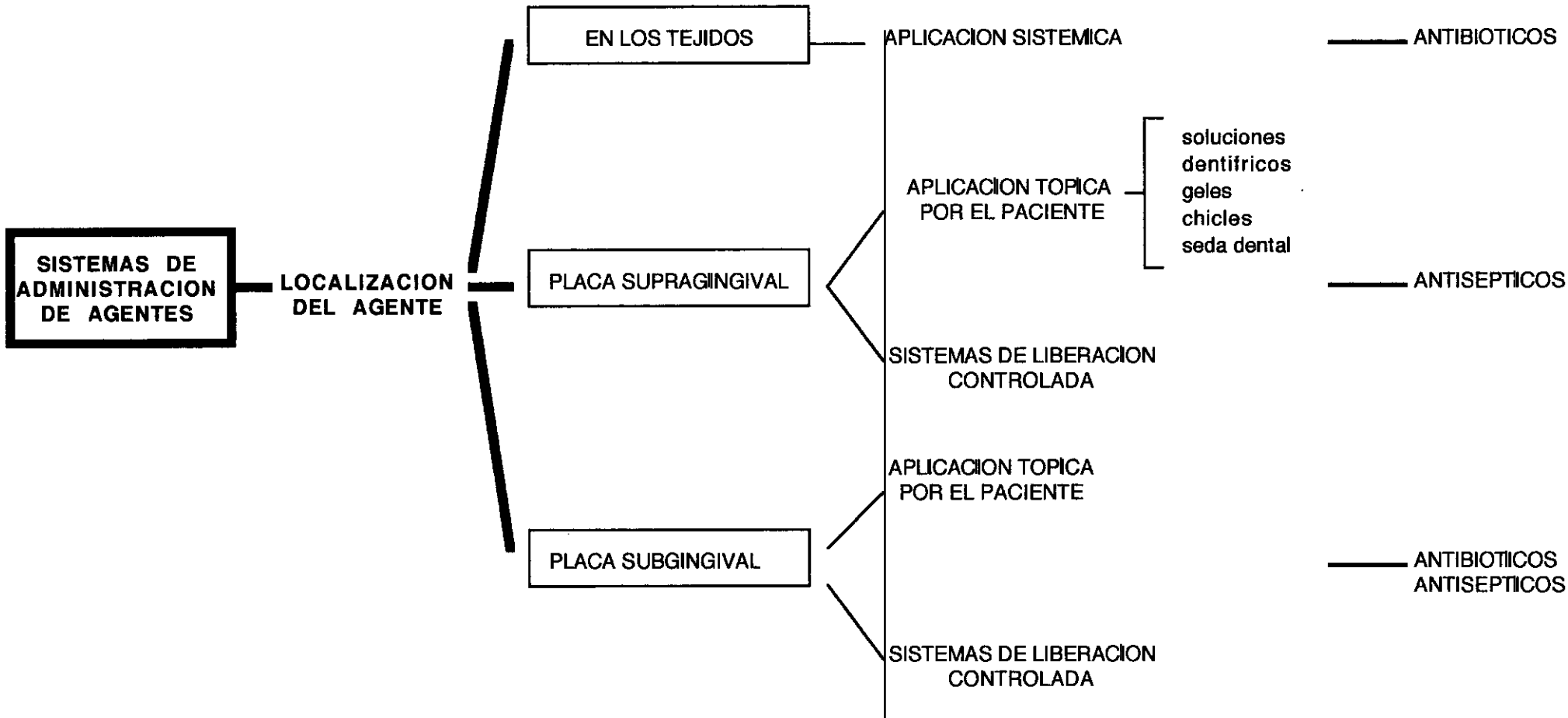
El uso del dentífrico con clorhexidina y lactato de cinc, ¿produce efectos indeseables que dificulten su utilización?



ANEXO A. SUSTANTIVIDAD. (38)



ANEXO B. DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA



ANEXO C. SISTEMAS DE ADMINISTRACION DE AGENTES QUIMICOS.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 Población

El estudio fue efectuado sobre 208 pacientes de entre 18 y 65 años de edad, que voluntariamente accedieron a participar.

Los pacientes que intervinieron en el estudio fueron seleccionados entre los que acudieron al Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid tras haber recibido una carta informándoles sobre la existencia de este estudio (anexo D). Las direcciones de estos pacientes figuraban en la base de datos de la Facultad de Odontología de dicha Universidad, donde están registrados los que fueron a ella en los últimos tres años para recibir tratamiento dental. Fueron elegidos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, que se detallan más adelante, siguiendo el orden por el que acudieron a la fase de selección del estudio.

Los pacientes seleccionados participaban por primera vez en un ensayo clínico dental.

Eran de ambos sexos. Se consideró adecuado que no más del 65% de la población fueran mujeres o no más del 65% fueran hombres.

2.2 Criterios de inclusión y de exclusión

Los pacientes debieron cumplir las siguientes características:

- Índice gingival (índice gingival de Løe modificado 1967) igual o mayor a 0,7.
(133)

- Profundidades al sondaje inferiores a 4 mm., medido con sonda de presión estandarizada a 25 g (sonda de presión estandarizada Vine Valley Research. Inc.®)

- Presentar como mínimo 16 dientes naturales. Los cuatro incisivos superiores y los cuatro incisivos inferiores debían estar presentes.

- Reunir, a criterio del examinador, y a la vista de las condiciones orales del paciente, que éste ejercía un cuidado oral razonable, y que como mínimo se cepillaba los dientes una vez al día.

- Ser capaz de volver a las citas futuras en las fechas establecidas.

- Estar de acuerdo en participar en el estudio, por lo que firmaba su hoja de consentimiento.

Ninguno de los pacientes debía presentar ninguna de las características que a continuación se enumeran:

- Presentar lesiones gingivales agudas o periodontitis agudas que requirieran tratamiento urgente.

- Haber recibido en los últimos catorce días antibióticos por vía sistémica. Durante el estudio el paciente no debía haber recibido antibióticos sistémicamente en los catorce días anteriores a cada uno de los exámenes clínicos .

- Presentar diabetes insulino-dependiente o presentar otras enfermedades metabólicas que pudieran alterar clínicamente las condiciones gingivales.

- Recibir medicación anti-inflamatoria, cardíaca, antiepiléptica o cualquier otra que pudiera alterar las condiciones gingivales .

- Utilizar tratamiento medicamentoso, incluyendo suplementos nutricionales, en la semana anterior al inicio del estudio. Necesitar dietas especiales durante el estudio.

- Ser gestantes o que la paciente pudiera considerar que podía serlo en el transcurso del estudio. Pacientes que amamantaban durante el estudio.

- Los pacientes eran excluidos durante el estudio si recibían tratamiento de tartrectomía supragingival en los seis meses correspondientes al período de estudio.

2.3. Diseño experimental

Se trata de un estudio a doble ciego , estratificado y aleatorio, en el que se comparan grupos paralelos.

Se puede observar el esquema del diseño experimental en el anexo E.

a.) Visita pre- experimental o de selección.

En una primera fase de 8 semanas, se realizó la selección de los pacientes. Estos debían cumplir los expresados criterios de inclusión y no presentar ninguno de los criterios de exclusión anteriormente citados. Para determinarlo, se les realizó una historia clínica (anexo F) , exploración oral , índice gingival modificado de Löe (1967) y determinación de la profundidad al sondaje con sonda de presión controlada calibrada a 25 g. de presión (Vine Valley Res. Inc.®).

Estos pacientes fueron informados de las características del estudio, y firmaron una hoja de consentimiento para participar en él (anexo C). En este momento todos los pacientes recibieron un cepillo dental de idénticas características, pero ninguno de ellos recibió instrucciones de higiene oral.

Los pacientes fueron citados para la visita 0 ó inicial.

b). Visita 0 o inicial.

Los pacientes acudieron como mínimo tras cuatro semanas de la visita pre-experimental o de selección.

A cada uno de los pacientes les fueron realizadas, por este orden:

- a. Historia clínica (anexo F).
- b. Fotografías orales del sector anterior, para la evaluación de cambios de valoración dental.
- c. Examen de tejidos blandos (anexo H).
- d. Índice de placa de Löe y Silness (1964).(209)
- e. Índice gingival modificado de Löe (1967).(133)

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en tres grupos diferentes, mediante una lista de números aleatorios generados y balanceados por ordenador mediante un programa informático específico para este estudio de acuerdo con el índice de placa de Løe y Silness, índice gingival modificado de Løe, sexo, participación de algún otro miembro de la misma familia en el estudio (para evitar el intercambio de productos de tratamiento de forma accidental una vez en casa). A cada uno de estos grupos le correspondía un tipo de tratamiento diferente, que se detalla a continuación.

Se pretende con ello que los grupos sean comparables a la hora de evaluar si el agente estudiado es eficaz (209). Se intenta eliminar el efecto de variables extrínsecas, de tal forma que pueda existir seguridad de que los efectos hallados son debidos únicamente a la variable independiente probada (dentífrico con gluconato de clorhexidina y lactato de cinc).

Seguidamente, fue realizado detartraje supragingival con aparato de ultrasonidos y pulido con tazas de goma y pasta abrasiva fluorada (Detartrine®). No se realizó enseñanza de higiene oral, el paciente debió cepillarse de la forma en que lo hacía habitualmente y utilizar el colutorio dos veces al día.

A cada uno de los pacientes se le suministró el tratamiento determinado anteriormente mediante ordenador, que debía utilizar en los tres meses siguientes a la visita inicial, junto con una hoja de instrucciones (anexo I).

Los grupos de tratamiento a los que podían ser asignados fueron los siguientes:

Grupo control positivo: Pasta sin gluconato de clorhexidina + colutorio de digluconato de clorhexidina 0,12% (Peridex®, Procter and Gamble health and beauty care Europe, Egham, Reino Unido).

Grupo experimental: Pasta con gluconato de clorhexidina y lactato de Zn + vehículo del colutorio sin digluconato de clorhexidina.

Grupo control negativo: Pasta sin gluconato de clorhexidina (Blend-a-med Parodontoseschutz ®, Procter and Gamble health and beauty care Europe, Egham, Reino Unido) + colutorio placebo sin digluconato de clorhexidina .

(La formulación de cada uno de estos agentes puede verse en 2.4.3.)

Todos los productos han sido fabricados por Procter and Gamble health and beauty care Europe, Egham, Reino Unido).

El diseño experimental ha pretendido eliminar variables ajenas a las que constituyen el objeto de la investigación mediante medidas de neutralización o control, es decir, mediante el uso de un grupo control positivo y un grupo control negativo (209). Se presupone que las variables ajenas actuarán de forma similar en los tres grupos, de modo que los resultados observados serán atribuibles a las variables estudiadas y no a otras.

Se citó a los pacientes para la siguiente visita, que debía realizarse 3 meses después, con un margen de tiempo anterior y posterior a dicha fecha de 10 días. Se les recordó telefónicamente la cita dos días antes de la fecha establecida.

c.) Visita a los tres meses del inicio del tratamiento

A cada uno de los pacientes se les realizó, por este orden:

- a. Historia clínica (anexo J).
- b. Fotografías del sector anterior oral.
- c. Examen de tejidos blandos (anexo H).
- d. Índice de placa de Løe y Silness.(209)
- e. Índice de cálculo de Volpe-Manhold (236)
- f. Índice gingival (índice gingival modificado de Løe 1967). (133)
- g. Cuestionario oral sobre posibles efectos indeseables que haya podido presentar el paciente en los tres meses de tratamiento.
- h. Informe sobre reacciones adversas (L).

Todos los pacientes trajeron la pasta dental y el colutorio que les había sobrado en estos tres meses de tratamiento. Les fue suministrado el mismo

tratamiento que en la visita 0 o inicial , junto con una nueva hoja de instrucciones idéntica a la suministrada en la visita anterior (Anexo I), para que lo utilizaran en los tres meses siguientes.

Se citó a los pacientes para la siguiente visita, que debía realizarse 3 meses después de esta visita, con un margen anterior y posterior a dicha fecha de 10 días, es decir, aproximadamente 6 meses después de la visita 0 ó inicial . La cita se les recordó telefónicamente dos días antes de la fecha establecida.

d.) Visita a los 6 meses del inicio del tratamiento.

A cada uno de los pacientes les fueron realizadas, por este orden:

- a. Historia clínica (anexo J).
- b. Cuestionario escrito en el que se intentó determinar la colaboración obtenida por el paciente durante todo el período de tratamiento, es decir, 6 meses, y recoger las impresiones sobre los productos utilizados (Anexo K)
- c. Fotografías del sector anterior oral.
- d. Examen de tejidos blandos.(anexo H)
- e. Índice de placa de Løe.(209)
- f. Índice de cálculo de Volpe-Manhold (236)
- g. Índice gingival (Índice gingival modificado de Løe 1967).(133)
- h. Cuestionario oral sobre posibles efectos indeseables que haya podido presentar el paciente en los tres meses de tratamiento .
- i.

Todos los pacientes trajeron la pasta dental y el colutorio que les había sobrado en estos últimos tres meses de tratamiento.

A continuación fue realizado detartraje supragingival con aparato de ultrasonidos y pulido con tazas de goma y pasta abrasiva fluorada (detartrine®).

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- a. Índice de placa.
- b. Índice gingival.
- c. Sangrado al sondaje.
- d. Índice de cálculo.

- e. Tinción dental global.
- f. Tinción dental individual (extensión e intensidad).
- g. Cambios en los tejidos blandos.

2.4 Tratamiento

2.4.1 Grupos de tratamiento

Se realizaron tres grupos de tratamiento:

Grupo control positivo: Pasta sin digluconato de clorhexidina + colutorio de digluconato de clorhexidina 0,12%

Grupo experimental: Pasta con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc (pasta experimental) + colutorio sin digluconato de clorhexidina .

Grupo control negativo: Pasta sin digluconato de clorhexidina + colutorio placebo sin digluconato de clorhexidina .

		GRUPOS DE TRATAMIENTO		
		EXPERIMENTAL	CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO
PASTA DENTAL	Con digluconato de clorhexidina y lactato de Zn		Sin clorhexidina	Sin clorhexidina
	+		+	+
COLUTORIO	Sin digluconato de clorhexidina		Con digluconato de clorhexidina	Sin digluconato de clorhexidina

La composición de dichos productos se detalla en 2.4.3

2.4.2 Cantidad de productos suministrados. Características del envasado y etiquetado.

En la visita 0 y en la visita a los tres meses, cada paciente recibió una caja de tratamiento en la que constaba un número. Dicho número coincidía con el número de tratamiento determinado por el ordenador. Externamente todas las cajas eran idénticas, exceptuando el número de tratamiento al que

nos referíamos. Dichas cajas iban cerradas en el momento de dárselas al paciente.

Cada caja tenía en su interior 5 tubos de pasta dental con envase laminado blanco de contenido neto 100 ml. y seis botellas de plástico de colutorio conteniendo 475 ml. No existían diferencias externas entre los envasados de pasta y enjuagatorio de los diferentes grupos de tratamiento. El etiquetado de los productos era idéntico, a excepción del número de tratamiento. Con todo ello, se pretendió mantener el doble ciego, evitando que paciente y explorador conocieran el grupo de tratamiento asignado.

A continuación se especifican las características del etiquetado de pasta y enjuagatorio .

Muestra para uso exclusivo en el ensayo clínico

Colutorio: Contenido neto 473 ml

Paciente nº*

Nombre del estudio BX114

Modo de empleo:

Llene el tapón hasta la línea (15 ml.). Enjuague durante 30 segundos con el líquido sin diluir, escupiendo a continuación

Uselo dos veces al día

Dr. Mariano Sanz

Escuela de Estomatología

Universidad Complutense de Madrid

Ciudad Universitaria. 28040 Madrid

Teléfono 244 17 15

Mantener fuera del alcance de los niños

* Número de tratamiento obtenido por el código de randomización

Acesulame - K	0,375
Sabor AZ15	1,000
Agua	10,000
Digluconato de clorhexidina (solución al 20% peso/vol)***	2,120
FD y C Azul nº 1 (1%)	0,075
Silice hidratado	27
	<hr/>
	100,000 %

* Equivale a 1450 ppm F-

** Equivale a 0,34% Zn ++

***Equivale a 0,4% peso

B. Colutorio de digluconato de clorhexidina al 0,12%

Ingredientes	% peso
Digluconato de clorhexidina*	0,635
Agua destilada	81,094
Alcohol desnaturalizado	10,00
Glicerina	8,00
PEG - 40SDIS	0,170
Sabor	0,080

Sacarina	0,010
FD + C Azul 1	0,011
	<hr/>
	100,000%

* El contenido activo es 0,12%

C. Pasta fluorada.

Ingredientes	% peso
	<hr/>
Carbonato de calcio	38,50
Silicato de calcio	0,50
Urea	8,00
Solución de sorbitol al 70%	7,00
Monofluorofosfato sódico	0,76
Metilhidroxietil celulosa	1,04
detergente	0,72
Benzoato sódico	0,30
Alantoína	0,20
Metil p - hidroxibenzoato	0,10
Sacarina sódica	0,03
Azuleno 25%	0,02

Sabor	1,00
Fosfato de magnesio	0,30
Agua	41,53
<hr/>	
	100,000

2.5 Estudio clínico.

Los exámenes clínicos se realizaron en la clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, con buenas condiciones de iluminación, utilizando aire comprimido, espejos orales, sonda de Michigan, y sonda de presión controlada (Vine Valley Res. Inc.®).

INDICE DE PLACA: Se midieron de acuerdo con el método descrito por Silness y Løe (1964). (209)

CRITERIOS PARA EL SISTEMA DE INDICE DE PLACA

Valor = 0 . No existe placa visible ni al pasar la sonda sobre la superficie dental cercana al margen gingival.

Valor = 1. Al observar los dientes, una vez secado, no se ve placa, sin embargo, al pasar la sonda en su punta queda placa dental. No se utiliza revelador de placa dental.

Valor = 2. Este índice se obtiene cuando la superficie dental adyacente al margen gingival está cubierta por placa de ligera a moderada cantidad. La placa es observable visualmente.

Índice de placa =3. Existe un gran acúmulo de placa, cuyo grosor llena el margen gingival y la superficie adyacente. La zona interdental está cubierta de placa. (Loe 1967)(209)

Cada localización recibe una puntuación entre 0 y 3.

Los valores por diente se obtienen al sumar los valores obtenidos por cada localización y dividiendo posteriormente el valor obtenido por el número de localizaciones por diente. En el índice descrito por Loe se valoran 4 localizaciones por diente. Nosotros determinamos 6 localizaciones por diente, ya que incluimos la zona mesial y distal palatinas de cada diente (lo que indica que existían 168 localizaciones por individuo en la dentición adulta completa - con la exclusión de los cordales-).

La secuencia para la realización del índice fue iniciando por vestibular desde el último diente superior derecho al último superior izquierdo, considerando tres localizaciones por diente; desde el último superior izquierdo al último diente superior por palatino, determinando también tres localizaciones por diente. En el maxilar inferior, iniciamos la exploración en el último diente inferior derecho hacia el último inferior izquierdo por vestibular, y desde el último diente inferior izquierdo hasta el último inferior derecho por lingual, valorando tres localizaciones por diente. Los terceros molares fueron siempre excluidos de la exploración.

Cuando se suman las valoraciones de los diferentes dientes y dicha suma se divide por el número de dientes presentes en boca se obtiene el índice de placa por individuo. (209)

Los valores de placa determinados con el índice citado están en relación con el grosor de la placa dental en el margen gingival y en la superficie dental adyacente y no están en relación con la extensión de dicha placa (209).

La determinación de la cantidad de placa se realizó sobre la superficie del cálculo, de las obturaciones o de las restauraciones protéticas, si éstas existían, y siempre después del secado cuidadoso con aire comprimido de las estructuras a examinar. (209)

Para la realización de este índice fue necesaria la utilización de aire del equipo dental, luz del equipo dental, espejo intraoral, sonda periodontal de Michigan.

INDICE GINGIVAL:

En nuestro estudio, la inflamación gingival y el sangrado se midieron aplicando una modificación del índice descrito por Löe (1967) (133). En vez de pasar la punta de la sonda alrededor del margen gingival, se sondó hasta la profundidad del surco con una sonda de presión controlada con una fuerza de 25 g.

CRITERIOS PARA EL SISTEMA DE INDICE GINGIVAL (LOE 1967)

Valor =0. Se da cuando la encía es de rosa pálido a rosa. La superficie después de secarse es mate. El grado de punteado gingival es variable. El margen gingival está localizado en la línea amelocementaria o a diferentes niveles apicales a la línea amelocementaria. Aunque el margen puede ser fino, la encía vestibular o lingual puede presentar una terminación redondeada contra el diente, creando la entrada o el orificio hacia el surco gingival. La apariencia de la encía interdental dependerá de la forma y tamaño de las áreas interdentes. La palpación con un instrumento redondeado (sonda periodontal) mostrará una encía firme. Encía normal.

Valor = 1. Se obtiene cuando la encía tiene una inflamación ligera. El margen gingival es ligeramente más rojizo de lo normal y existe un ligero edema en el margen. Se puede observar un exudado sin color en la entrada al crévice. No se obtiene sangrado con un instrumento redondeado (sonda periodontal) al pasar por el margen gingival. Inflamación ligera.

Valor = 2. Es un índice que indica inflamación moderada gingival. La encía es roja o rojo-azulada. Hay un ensanchamiento del margen debido a edema. Se produce sangrado al pasar un instrumento redondeado (sonda periodontal) por el margen gingival. Inflamación moderada.

Valor =3. Es un índice que indica inflamación severa. La encía está marcadamente de color rojo o rojo-azulada. Hay una tendencia espontánea al sangrado y hay ulceración. Inflamación severa.

En el caso del índice descrito por Løe, a cada localización se le asigna una puntuación de 0 a 3 según los criterios citados. Este valor corresponde al valor gingival por localización.

Los valores por diente se determinan sumando los valores obtenidos por localización y dividiendo el valor obtenido por el número de localizaciones.

El valor de toda la boca, es decir, el índice gingival por individuo, se obtiene sumando los valores de cada diente y dividiendo dicho valor por el número total de dientes.

Tal como hemos indicado, en la exploración gingival realizada en este estudio, se siguieron los mismos parámetros establecidos por Løe, pero sondando hasta la profundidad del surco con sonda de precisión controlada (25 g).

El número de localizaciones estudiadas por diente, al igual que en el índice de placa, fue de seis (tres localizaciones vestibulares y tres palatinas).

Los individuos con inflamación ligera suelen tener índices que oscilan entre 0,1 y 1,0; los que tiene una inflamación moderada oscilan entre 1,1 y 2,0; los que presentan una inflamación intensa oscilan entre 2,1 y 3,0.

La secuencia realizada para obtener dicho índice consistió en efectuar el secado de la encía seguido de sondaje de tres localizaciones vestibulares, empezando por el último diente superior derecho hacia el último superior izquierdo. Una vez obtenidos los valores vestibulares, el paciente debía enjuagarse con agua (de esta manera se evitaba que el sangrado obtenido en la exploración vestibular, pudiera pasar a las localizaciones palatinas, porque hubiera impedido valorar si el sangrado se debía a la localizaciones palatinas que se debían examinar a continuación o provenía de a sangre que llegaba desde el vestibular). A continuación, se obtuvieron las tres localizaciones palatinas por diente, empezando en distal del último diente superior izquierdo hacia distal del último molar derecho. El paciente volvía a enjuagarse inmediatamente antes de empezar a valorar las tres localizaciones vestibulares inferiores, empezando por el último molar inferior derecho hacia el último molar inferior izquierdo. El paciente se enjuagaba nuevamente con agua y se obtenían las valoraciones linguales desde lingual distal del último molar inferior izquierdo hacia distal del último molar inferior

derecho. Siempre se excluyeron los terceros molares superiores e inferiores.

NUMERO DE LOCALIZACIONES SANGRANTES

Al valorar el índice gingival, se determina también el número de localizaciones sangrantes por paciente .

La diferencia entre la incidencia de localizaciones sangrantes y el índice gingival está en que éste , no únicamente nos dice si existe o no enfermedad, sino también la severidad de la gingivitis presente.

INDICE DE CALCULO:

El cálculo se midió de acuerdo con el método descrito por Volpe, Manhold y Hazen (1965). (236)

Se realizó siempre una vez secada la superficie dental con aire comprimido.

Una vez secado, se determinó si existía cálculo sobre los dientes; si existía, se determinaba si este cálculo estaba en la superficie mesial, distal o gingival o en combinación de estas tres zonas. (236). Esto es importante ya que el examinador sólo asignó valor si existía cálculo. En ese caso, el examinador usó tres planos de medición:

1. Primer plano para la medición gingival: la sonda es la línea media de la superficie vestibular o lingual del diente.

2. Segundo plano para la medición distal: la sonda es la bisectriz del ángulo mesioincisal del diente ; se coloca la sonda en diagonal en la zona donde existe mayor anchura de cálculo en la zona distal del diente.

3. Tercer plano para la medición mesial: la sonda es la bisectriz del ángulo distoincisal del diente ; la sonda se coloca diagonalmente a través del área con mayor anchura de cálculo en la zona mesial del diente.

(anexo M)

En cada medición, la sonda debe tocar el borde incisal y el cálculo que está intentando medir. La sonda debe colocarse en el borde más inferior del cálculo. De esta manera siempre se mide cálculo supragingival.

La medición del cálculo se calcula de 0,5 mm en 0,5 mm.

FOTOGRAFIAS INTRAORALES-TINCION DENTAL:

Se realizaron fotografías estandarizadas (magnificación 1/2) con cámara Pentax Dental System ® de vestibular de los 12 dientes del sector anterior (de 13 a 23 y de 33 a 43) en oclusión habitual y en oclusión borde a borde. Su objetivo es la valoración de la tinción dental producida por los productos utilizados.

Se realizaron comparaciones de la coloración obtenida respecto a unos estándares fotográficos. Dichas variaciones en la tinción se valoraron de forma global y posteriormente de forma individual. Se valoró tanto la extensión como la intensidad de dicha tinción.

Tinción global: se valoró mediante una gradación de 0 (sin tinción) a 6 (tinción muy intensa)

0= NINGUNA TINCION

2= LIGERA

4= MODERADA

6= INTENSA

LOS VALORES INTERMEDIOS 1, 3, 5 SE USARON SI FUE NECESARIO

Tinción individual, intensidad: se valoró mediante una gradación de 0 (sin tinción) a 4 (tinción muy oscura)

0= NINGUNA

1= LIGERA

2= DE LIGERA A MODERADA

3= DE MODERADA A OSCURA

4= MUY OSCURA

Tinción individual, extensión: se valoró mediante una escala de 0 (no hay tinción) a 6 (tinción en más del 30% de la superficie dental)

- 0= NINGUNA
- 1= LIGERA
- 2= DE LIGERA A MEDIA
- 3= MEDIA
- 4= DE MEDIA A INTENSA
- 5= INTENSA
- 6= MAS DEL 30% DE EXTENSION O COBERTURA.

SALUD DE LOS TEJIDOS BLANDOS ORALES

Para valorar la salud de los tejidos blandos orales, se examinó toda la mucosa oral mediante un examen visual-táctil para hallar variaciones respecto a la normalidad que pudieran atribuirse a los productos utilizados.

Las variaciones se anotaron gráficamente, y también con explicación escrita. (Anexo H)

2.7 Aprobación ética.

El estudio fue examinado y aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

2.8 Análisis estadístico de los resultados

Se realizaron comparaciones entre los grupos de tratamiento en cuanto a índice gingival, número de localizaciones sangrantes e índice de placa mediante técnicas de análisis de covarianza con el índice inicial como covariable.

Las variaciones en cuanto a índice de cálculo se realizaron mediante análisis de la varianza. La significación se basó en $\alpha=0,05$. Todas las reducciones porcentuales se realizaron respecto al grupo control negativo.

Los datos obtenidos fueron analizados de dos maneras diferentes:

1. Globalmente, considerando todos los pacientes examinados.

2. Dividiendo los pacientes en dos grupos (50% de los pacientes en cada grupo) en función de los valores gingivales iniciales que presentaron:

GRUPO DE INDICES GINGIVALES BAJOS:

- Índice gingival con valores iguales o inferiores a 1,54.
- Sangrado al sondaje inferior o igual a 77.
- Índice de placa con valores iguales o inferiores a 0,86.

GRUPO DE INDICES GINGIVALES ALTOS

- Índice gingival con valores superiores a 1,54.
- Sangrado al sondaje superior a 77.
- Índice de placa con valores superiores a 0,86.

2.9 Determinación de la colaboración del paciente

En todo estudio en el que se pretende determinar la eficacia de un tratamiento es necesario conocer cual ha sido la colaboración del paciente en el seguimiento de dicho tratamiento. Esta colaboración es indispensable para determinar la eficacia de un régimen de cuidados orales en el hogar, porque sin ella es imposible determinar su efectividad.

Desgraciadamente no hay métodos establecidos y aceptados para valorar la colaboración del paciente en la utilización de los productos utilizados.(13)

Para determinar la colaboración del paciente nos podemos basar en:

- El cumplimiento de las citas establecidas. (5)
- La cantidad de material utilizado. Su utilidad es relativa, ya que hay estudios que refieren que en una gran parte de los casos (23%) los productos se comparten con otros familiares. (13)
- Los cambios clínicos observados por el profesional: cambios en los índices de placa, gingivales, pérdida de inserción. La valoración de estos cambios es problemática por cuanto el tratamiento de los diferentes pacientes no es igual, ya que no se puede asumir que la mejoría en los índices se produzca en aquellos pacientes que cumplen

mejor el tratamiento, sino que los cambios pueden deberse al tratamiento en sí (13).

- Cuestionarios.(13). Son los mejores indicadores de la colaboración.

En el estudio presentado por nosotros, para determinar la colaboración del paciente es posible basarse en los puntos siguientes:

Determinar el cumplimiento de las citas.

Número de pacientes que dejan el estudio ; cuáles son las causas referidas por haber efectuado dicho abandono:

a.1. Incompatibilidad de horarios con los de las citas o cambio de domicilio que impide acudir a éstas.

a. 2. Problemas médicos que por ellos mismos o bien porque les obligan a recibir tratamientos pueden interferir los cambios clínicos gingivales.

a.3. Por cambios orales que el paciente relaciona con el tratamiento (efectos indeseables).

a.4. Causas no determinadas.

Cambios clínicos observados por el profesional.

Índice de placa

Índice gingival

Sangrado al sondaje

Índice de cálculo

Cuestionario escrito al finalizar el tratamiento.

ANEXO D

CARTA INICIAL

Estimado paciente:

Su nombre ha sido obtenido de los Archivos de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. Nuestro Departamento va a realizar un estudio de investigación para comprobar los efectos beneficiosos de una nueva pasta dental y de un enjuagatorio. Los componentes de estos productos no conllevan ningún riesgo para la salud de los participantes.

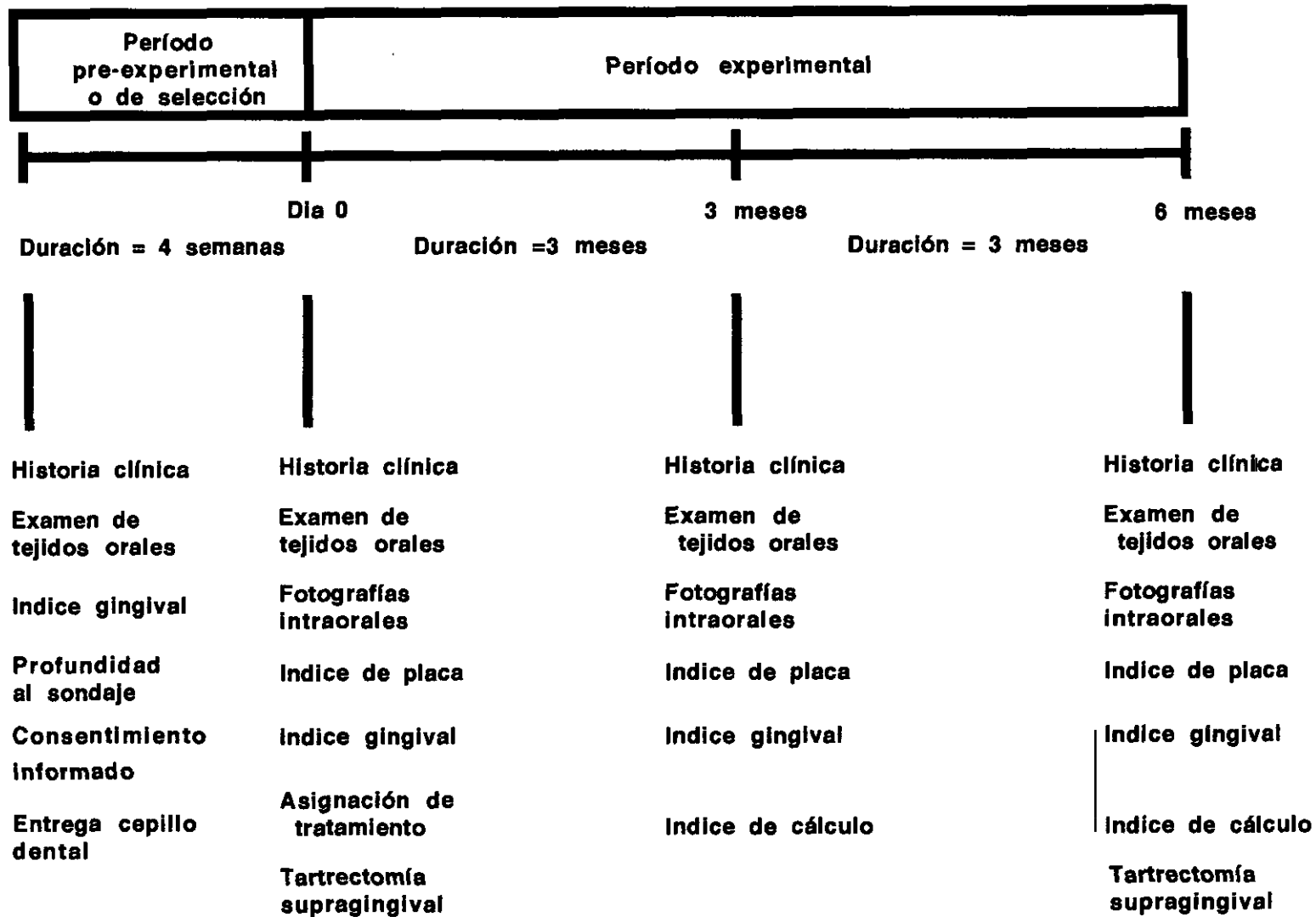
Por sus datos comprobamos que usted podría ser un posible candidato para participar voluntariamente en este estudio.

Los requisitos de participación son los siguientes: a cada participante se le realizará una limpieza dental y se le examinarán sus dientes; se les dará pasta dental y enjuagatorio para utilizar en casa; el examen dental se repetirá a los tres y a los seis meses. Al final de este período se repetirá la limpieza dental.

Cada participante recibirá gratis las dos limpiezas dentales al principio y al final del estudio, toda la pasta dental y el enjuagatorio para utilizar durante 6 meses y recibirá al completar el estudio 5.000 ptas en concepto de gastos de desplazamiento.

Si usted está interesado en participar en este estudio debe dirigirse por teléfono al número 2 44 17 15.

Un saludo cordial



ANEXO E. DISEÑO EXPERIMENTAL

ANEXO F

INFORMACION DEL PACIENTE

DATOS DE FILIACION

NOMBRE DEL PACIENTE

ESTADO CIVIL

RESIDENCIA

TELEFONO DE SU CASA

CIUDAD, DISTRITO POSTAL

OCUPACION

TELEFONO DEL TRABAJO

INFORMACION DENTAL DEL PACIENTE

EDAD

SEXO

CADA CUANTO CEPILLA SUS DIENTES ?

ALGUNA DE LAS PERSONAS QUE VIVE CON USTED PARTICIPA EN ESTE ESTUDIO?

INFORMACION MEDICA DEL PACIENTE

FUMA USTED?

SEÑORAS, ESTA USTED EMBARAZADA?

ES USTED DIABETICO?

HA TENIDO PROBLEMAS DE CORAZON?

ESTA TOMANDO ACTUALMENTE ALGUNO DE ESTOS MEDICAMENTOS?

ANTIBIOTICOS
INSULINA
CORTISONA
ANTICONCEPTIVOS
TRANQUILIZANTES

ANTICOAGULANTES
HORMONAS
ANTIHIPERTENSIVOS
TRATAMIENTOS PARA EL CORAZON
OTROS

HA PADECIDO ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES?

HEPATITIS
TUBERCULOSIS
EPILEPSIA
TUMORES
ALERGIAS
OTROS

HA PADECIDO ALGUNA ENFERMEDAD IMPORTANTE QUE CREA QUE
DEBEMOS SABER?

ANEXO G

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION EN LA INVESTIGACION

Le agradecemos su participación en nuestro proyecto de investigación. El propósito del mismo es evaluar los efectos de una pasta dental que contiene gluconato de clorhexidina en la salud gingival y en la formación de placa a lo largo de 6 meses.

Los productos que estudiamos son los siguientes;

1. Una pasta dental que contiene digluconato de clorhexidina, lactato de cinc y fluoruro de sodio.
2. Un enjuagatorio de gluconato de clorhexidina, disponible en el mercado.
3. Un enjuagatorio con digluconato de clorhexidina.
4. Una pasta dental que contiene monofluoruro de sodio, disponible en el mercado.

Los componentes de estos productos se han usado en Europa y Estados Unidos de forma segura. No se espera que tengan efectos adversos. Puede existir el riesgo de una tinción superficial de los dientes, que desaparece con una limpieza profesional. Es muy poco probable que experimente malestar o efectos colaterales, sin embargo no podemos garantizar que no ocurra.

Si se produjera una tinción de sus dientes por el uso del dentífrico o del enjuagatorio que usted considere inaceptable, podrá en cualquier momento retirarse del estudio y se le realizará una limpieza dental profesional.

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, el programa de visitas será el siguiente:

Visita 1. Sus dientes y sus encías serán examinados por un dentista cualificado que le explicará todos los procedimientos que se le van a realizar. Se tomarán fotografías de sus dientes (no de su cara). Se realizará una limpieza profesional de sus dientes.

En esta visita se le proporcionará un colutorio y un dentífrico que deberá usar en los tres meses siguientes. Usted no sabrá qué dentífrico o qué colutorio de los antes mencionados se le administrará.

Se le citará para la próxima visita que tendrá lugar aproximadamente a los tres meses.

Visita 2. A los tres meses deberá volver a la Facultad de Odontología trayendo consigo la pasta dental y el enjuagatorio que le haya sobrado.

Se examinarán de nuevo su boca y sus dientes por un dentista cualificado.

Se le dará un nuevo dentífrico y colutorio para los últimos tres meses de estudio.

Se le citará para la última visita que será aproximadamente al cabo de tres meses.

Visita 3. En la última visita a los 6 meses deberá traer a la Facultad de Odontología la pasta dental y el enjuagatorio que no haya usado.

Se le realizará el último examen y se tomarán fotografías de sus dientes.

Se le citará para la última limpieza dental.

Con esto concluye el estudio clínico.

ES MUY IMPORTANTE QUE DURANTE EL ESTUDIO USE EXCLUSIVAMENTE LA PASTA DENTAL Y EL ENJUAGATORIO QUE LE SUMINISTRARA EL DENTISTA. NO USE OTROS DIFERENTES PORQUE LOS RESULTADOS OBTENIDOS NO SERIAN FIABLES.

Recuerde que los productos que se le den durante el estudio deben ser usados únicamente por usted y no los debe compartir con nadie. Es importante que estos productos no estén al alcance de los niños. No debe realizarse ninguna limpieza dental profesional durante los seis meses de estudio, excepto las que le realicen en la Facultad de Odontología.

Usted recibirá la pasta dental, los enjuagatorios, así como las limpiezas completamente gratis. Además puede mejorar su higiene oral.

No existe más riesgo que el que pueda derivar de cualquier limpieza dental. Se sabe que la clorhexidina puede causar tinciones dentales superficiales, que son eliminadas con una limpieza dental.

Los datos obtenidos en este estudio pueden ser utilizados por organizaciones de investigación o instituciones de salud con fines de investigación. Los resultados de este estudio pueden ser publicados en revistas científicas, pero nunca se revelará su identidad.

Su decisión de participar o no en el estudio no influirá en sus relaciones con la Facultad de Odontología. Usted podrá interrumpir su participación en el estudio siempre que nos informe de sus motivos. Los hallazgos de este estudio se entregarán al promotor de esta investigación. No se revelará su nombre bajo ninguna circunstancia.

Todos los servicios que le serán prestados durante este proyecto son gratis; si tiene preguntas en relación con este estudio contacte con el Dr. Mariano Sanz Alonso, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

USTED ES QUIEN DECIDE SI PARTICIPA O NO EN ESTE ESTUDIO. SU FIRMA INDICA QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DESPUES DE HABER LEIDO Y ENTENDIDO TODA LA INFORMACION ANTERIOR.

Nombre_____

Firma_____

Fecha_____

Firma del investigador_____

ANEXO H

EXAMEN DE TEJIDOS BLANDOS ORALES

Estudio	Nº asignado	Examinador	Fecha
---------	-------------	------------	-------

Tejido examinado	Normal	Anormal (descripción. Indicar la localización en el diagrama)
------------------	--------	---------------------------------------------------------------

Area perioral-
labios

Mucosa Labial-
mucosa bucal

Vestíbulo

Encía-libre y
adherida

Paladar-
blando y duro

Orofaringe-
úvula

Lengua

Mucosa sub-
lingual

otros

El paciente siente su boca - dientes confortables? Sí No . Si
responde no, por favor explique qué siente:

ANEXO I.

HOJA DE INSTRUCCIONES

Durante el desarrollo de este estudio, por favor cumpla las siguientes instrucciones:

1. Cepíllese los dientes como lo hace normalmente, dos veces al día, usando la pasta dental que se le ha suministrado. Después de cepillarse y enjuagarse con agua, enjuáguese con el enjuagatorio suministrado. Para enjuagarse, rellene el tapón hasta la línea marcada (15 ml) con el enjuagatorio sin diluir, manténgalo en la boca durante 30 segundos y luego escúpalo. Utilícelo dos veces al día.
2. La pasta dental y el enjuagatorio suministrados deben durar por lo menos tres meses. Es muy importante que en las próximas visitas a los tres y seis meses traiga las botellas de enjuagatorio y los tubos de pasta dental.
3. Durante el estudio usted puede visitar a su dentista (si fuera necesario) para cualquier tratamiento dental, pero recuerde que no puede hacerse una limpieza dental por nadie que no sea el personal de la Facultad de Odontología responsable de este estudio.
4. Mantenga el material de enjuagatorio y pastas dentales fuera del alcance de los niños.
5. Por favor, no comparta la pasta dental y el enjuagatorio suministrados para su uso en este estudio con algún otro miembro de su casa, familia o amigos.

Si tiene alguna pregunta, no dude en preguntar al Dr. Mariano Sanz Alonso o cualquier otro miembro de su equipo. Por favor, telefóneee a Madrid, 2 44 17 15.

Le agradecemos su cooperación.

ANEXO J

CUESTIONARIO EN LA VISITA A LOS 3 Y 6 MESES

POR FAVOR, RESPONDA PONIENDO UN CIRCULO ALREDEDOR DE LA RESPUESTA CORRECTA.

Nombre:

Número de tratamiento:

Fuma usted? Sí No

Le ha sido diagnosticada alguna enfermedad que no conociera en su visita anterior? Sí No

Está tomando algun medicamneto que no utilizara en la visita anterior?
 Sí No

Ha tomado antibióticos en las últimas dos semanas? Sí No

Si es usted mujer, está embarazada? Sí No

Firma _____

ANEXO K

CUESTIONARIO FINAL SOBRE LA OPINION DE LOS PACIENTES DE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS

CUESTIONARIO DE SALUD ORAL

Nombre

Fecha

Nº de tratamiento

En nombre de la Facultad de Oodntología le agradecemos su participación en este ensayo clínico esperando que le haya sido beneficioso para su salud bucal.

Es muy importante que las siguientes preguntas sobre sus hábitos de salud bucal sean contestadas lo más exactamente posible. Sus respuestas no se asociarán nunca con su nombre, únicamente se asociarán al grupo de tratamiento que usted está recibiendo mediante un código.

Por favor marque con una cruz en las casillas que crea apropiadas:

1. En los últimos 6 meses ¿Cuántas veces cepilló su dientes al día? (Rellene sólo una casilla)

Una vez al día

Dos veces al día

Tres o más veces al día

A veces, pero no de un modo regular

2. Utilizó enjuagatorios habitualmente antes de empezar el estudio?

Sí

No

3. Cual es su opinión sobre la pasta dental que ha estado utilizado en los últimos 6 meses? (Rellene únicamente una casilla)

Me gustó
Indiferente
No me gustó

4. Cual es su opinión sobre el enjuagatorio que utilizó en los últimos 6 meses? (Rellene únicamente una casilla)

Me gustó
Indiferente
No me gustó

5. Si no utilizó la pasta dental o la utilizó una sola vez al día, por favor indique las razones (puede rellenar más de una casilla)

Sabor inaceptable
Incomodidad
Otros (especificar)

6. Si no utilizó el enjuagatorio o lo utilizó menos de una vez al día, por favor, indique las razones (Puede rellenar más de una casilla)

Sabor inaceptable
Incomodidad
Otros (especificar)

7. Si la pasta dental que ha utilizado en los últimos seis meses se muestra eficaz, estaría interesado en utilizarlo una vez finalizado el estudio?

Sí
No

Si desea hacer algún otro comentario, por favor hágalo en el siguiente espacio:

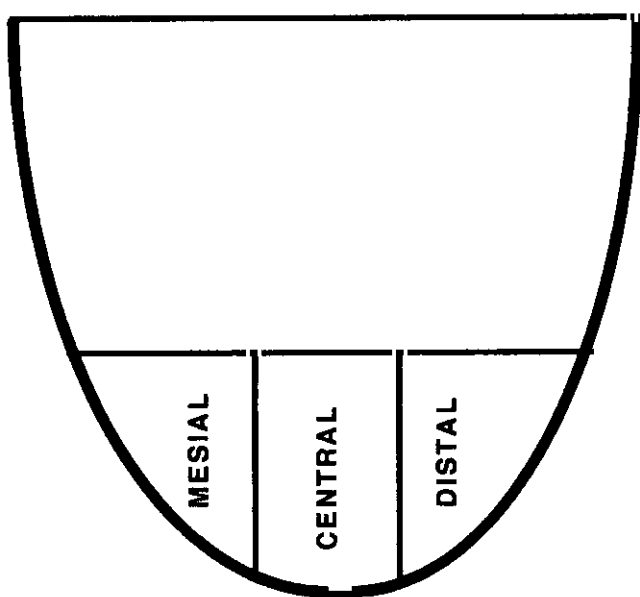
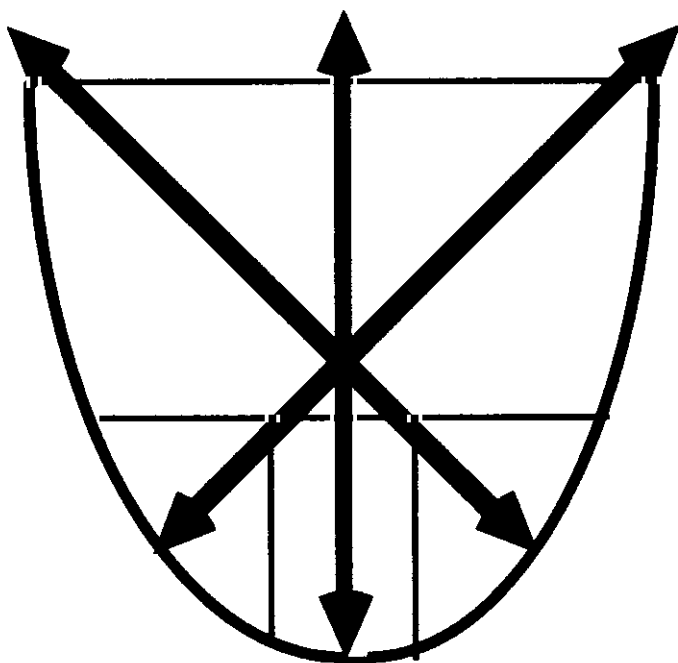
Muchas gracias por su colaboración.

Temporalmente, desde.....hasta.....

Definitivamente, desde.....

Fecha.....

ANEXO M : INDICE DE CALCULO.



3 RESULTADOS

3.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

3. 1.1 NUMERO DE PACIENTES EXAMINADOS

Número total de pacientes seleccionados al inicio del estudio que firmaron el consentimiento informado : 208

Número total de pacientes examinados a los tres meses: 193

Número total de pacientes examinados a los seis meses: 191

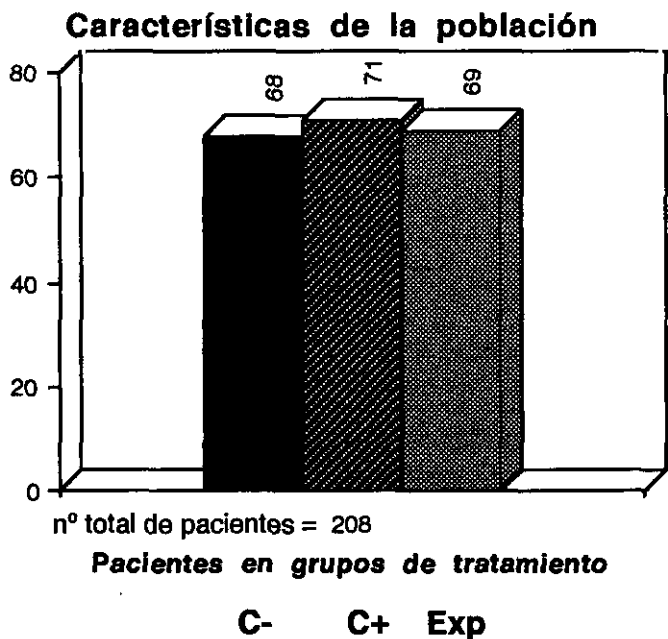
3.1.2. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION AL INICIO DEL ESTUDIO

Tal como se observa en la siguiente tabla 3.1 , y en las gráficas 3.1 , 3.2 ,el número de individuos que participaron en el estudio quedó balanceado adecuadamente , siguiendo las condiciones marcadas por el diseño del estudio, es decir, la proporción entre sexos y el rango de edad.

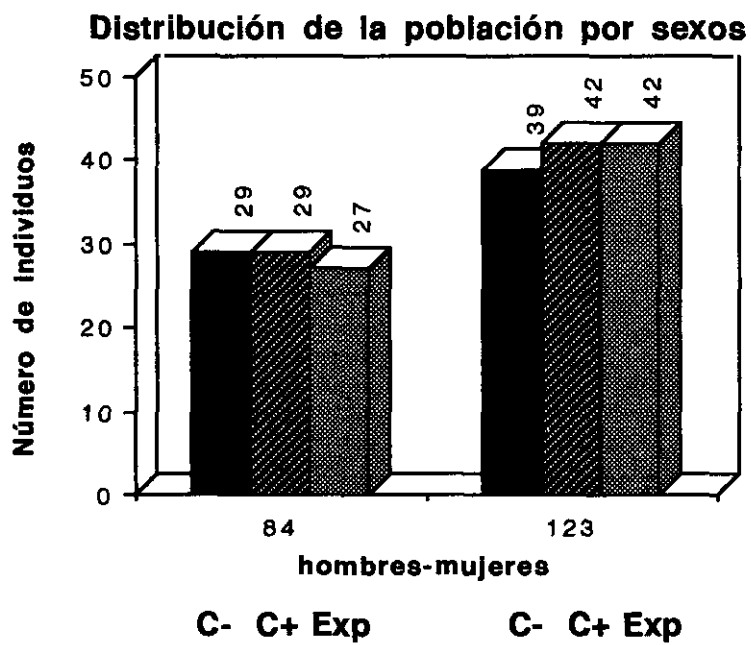
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION AL INICIO DEL ESTUDIO

	GRUPO CONTROL	GRUPO CONTROL+	GRUPO EXPERIMENTAL
Nº INDIVIDUOS	68	71	69
EDAD (MEDIA)	33,6	33,5	31,0
EDAD(RANGO)	18 - 65	18 - 60	18 - 61
SEXO- HOMBRES	29	29	27
SEXO- MUJERES	39	42	42

TABLA 3.1



GRAFICA 3.1



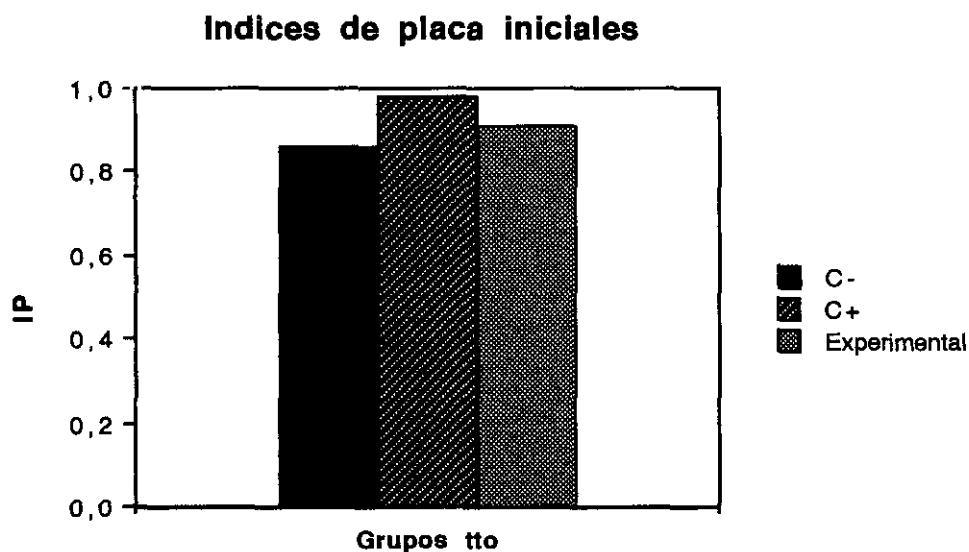
GRAFICA 3.2

Las características gingivales de los pacientes, en los diferentes grupos de tratamiento, al inicio del estudio, se pueden observar en la tabla 3.2 y en las gráficas 3.3, 3.4,3.5:

**CARACTERISTICAS GINGIVALES DE LA POBLACION
AL INICIO DEL ESTUDIO**

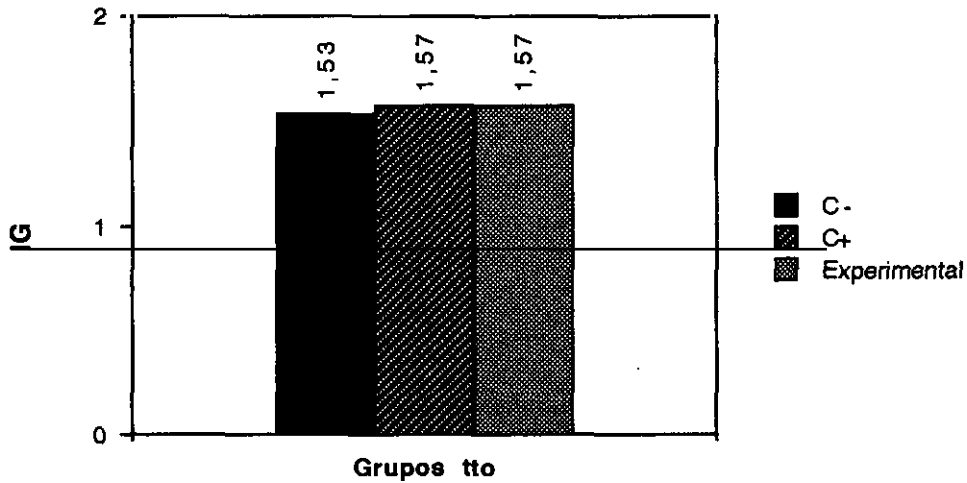
	GRUPO CONTROL	GRUPO CONTROL +	GRUPO EXPERIMENTAL
INDICE DE PLACA	0,86	0,89	0,91
INDICE GINGIVAL	1,53	1,57	1,57
SANGRADO AL SONDAJE	74,7	79,6	82,1

TABLA 3.2



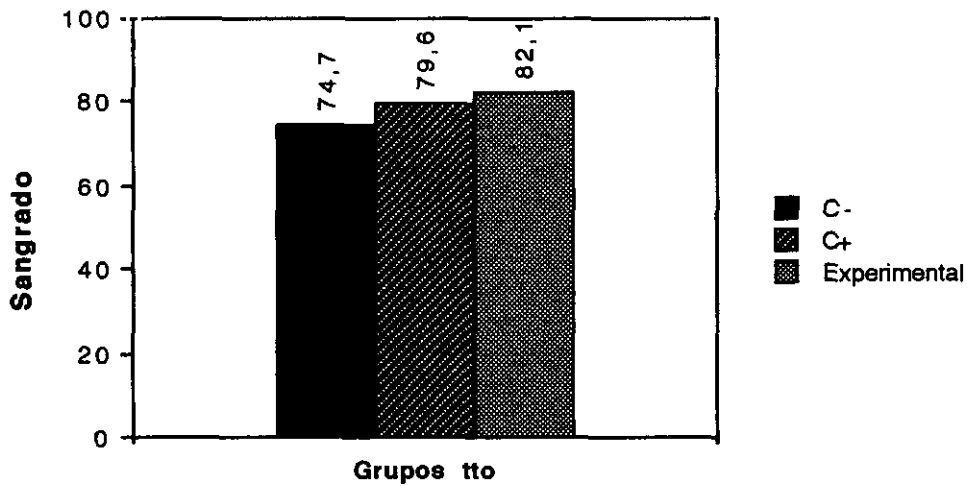
GRAFICA 3.3

Indices gingivales iniciales



GRAFICA 3.4

Sangrado al sondaje



GRAFICA 3.5

Dado que los tratamientos se asignaron mediante ordenador en relación al índice de placa y al índice gingival, la población quedó repartida adecuadamente en los diferentes grupos de tratamiento (no habiendo diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento en cuanto a sexo, índice de placa e índice gingival). Esto permite la comparación de los diferentes grupos de tratamiento a los tres y a los seis meses.

2. RESULTADOS GLOBALES (TODOS LOS PACIENTES EVALUADOS)

En la tabla 3.3 pueden observarse los cambios producidos en el índice de placa, índice gingival y sangrado al sondaje después del uso de los tratamientos asignados. La representación gráfica de estos cambios en los índices de placa se pueden observar en las gráfica 3.6 del índice gingival en la gráfica 3.7, y del sangrado en la gráfica 3.8.

El índice de placa a los tres meses es superior de forma estadísticamente significativa en el grupo control negativo, respecto al grupo experimental y al grupo control positivo. También, el grupo experimental presenta índice de placa estadísticamente superior al grupo control positivo.

Por el contrario, los cambios en los índices de placa a los seis meses no muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control positivo, presentándose únicamente diferencias entre el grupo control positivo y el grupo control negativo y entre el grupo experimental y el grupo control negativo: el grupo control negativo presentó significativamente más placa que el grupo experimental y el control positivo.

El uso del dentífrico experimental compuesto por digluconato de clorhexidina y lactato de cinc se manifestó de igual efectividad en cuanto a la reducción de placa que el colutorio de clorhexidina al 0,12% a los seis meses .

En cuanto al índice gingival, a los tres meses, se produce una reducción de dicho índice de forma estadísticamente significativa del grupo control positivo respecto tanto al grupo experimental como el grupo control negativo. No se manifestaron diferencias entre el grupo experimental y el grupo control negativo.

Sin embargo, a los seis meses se producen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el control negativo (también entre grupo control positivo y negativo), aunque el grupo experimental presenta también significativamente índices gingivales superiores al grupo control positivo.

En cuanto al índice gingival, el grupo que utilizó el dentífrico experimental obtuvo más beneficios que el grupo control negativo, sin embargo menos beneficios que los que usaron colutorio de digluconato de clorhexidina al 0,12%, a los 6 meses.

En el sangrado gingival al sondaje, a los tres meses, se observan únicamente diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control positivo respecto al grupo control negativo. A los seis meses, la reducción del sangrado no presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control positivo, que en ambos casos es significativamente superior que el grupo control.

A diferencia del índice gingival, no existen diferencias en los beneficios en cuanto al sangrado entre el grupo que usó dentífrico experimental y los que usaron colutorio de clorhexidina al 0,12%, a los seis meses.

**VALORES DE PLACA Y GINGIVALES PARA
INDICES GINGIVALES TODOS LOS PACIENTES**

	GRUPO CONTROL A	GRUPO CONTROL+ B		GRUPO EXPERIMENTAL C		
	Media	Media	% Red	Media	% Red	
<u>I. GINGIVAL</u>						
3 MESES	1,27	1,14	10	1,21	5	A>B,C>B
6 MESES	1,24	1,03	17	1,10	12	A>B,A>C C>B
<u>SANGRADO GINGIVAL</u>						
3 MESES	60,6	53,3	12	57,0	6	A>B
6 MESES	49,0	37,7	23	40,2	18	A>B,A>C
<u>INDICE DE PLACA</u>						
3 MESES	0,74	0,43	41	0,60	19	A>B,A>C C>B
6 MESES	0,56	0,36	35	0,45	27	A>B,A>C

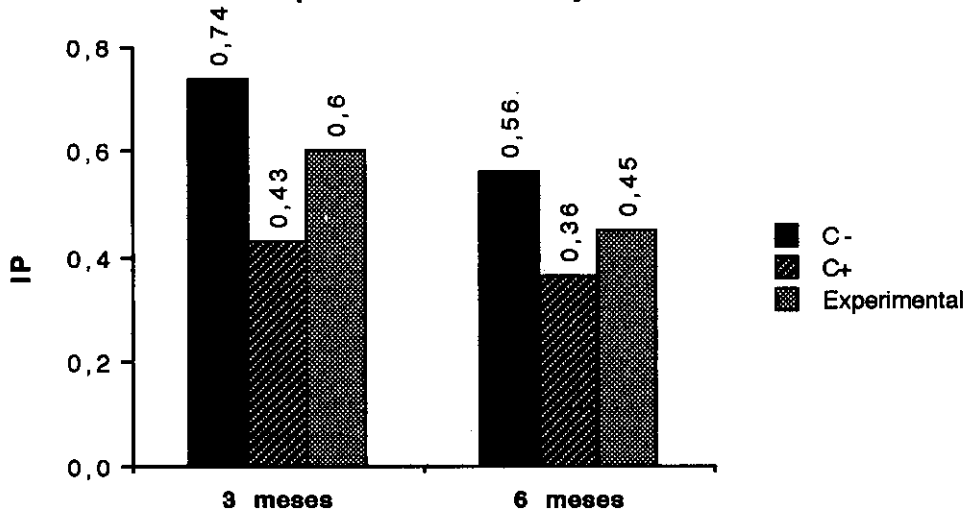
* El grupo control presenta un índice significativamente superior al grupo control positivo con un nivel de significación superior al 5%.

El mean square error del análisis de la covarianza a los tres meses para el índice gingival, localizaciones de sangrado e índices de placa es de 0,04 , 244,2 y 0,06 respectivamente

El mean square error del análisis de la covarianza a los seis meses para el índice gingival, localizaciones de sangrado e índices de placa son de 0,04 , 233,0 y 0,04 respectivamente.

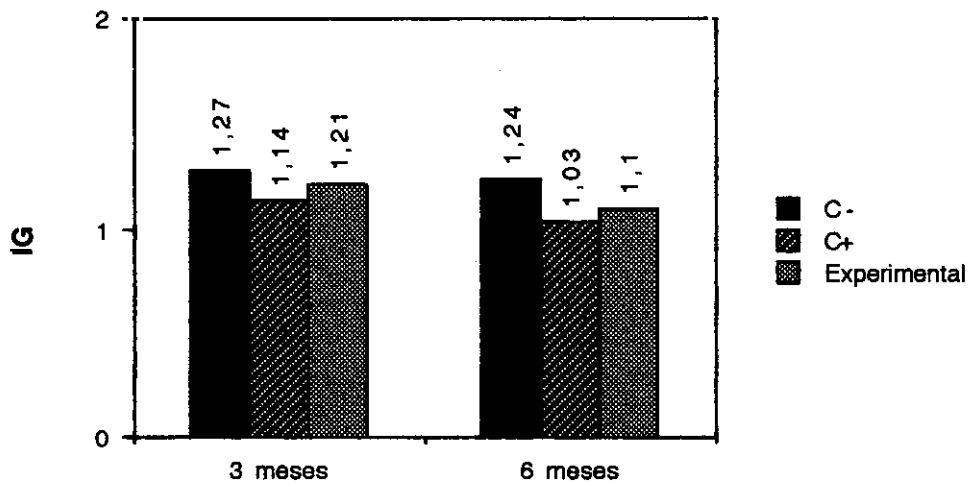
TABLA 3.3

Indice de placa a los tres y seis meses



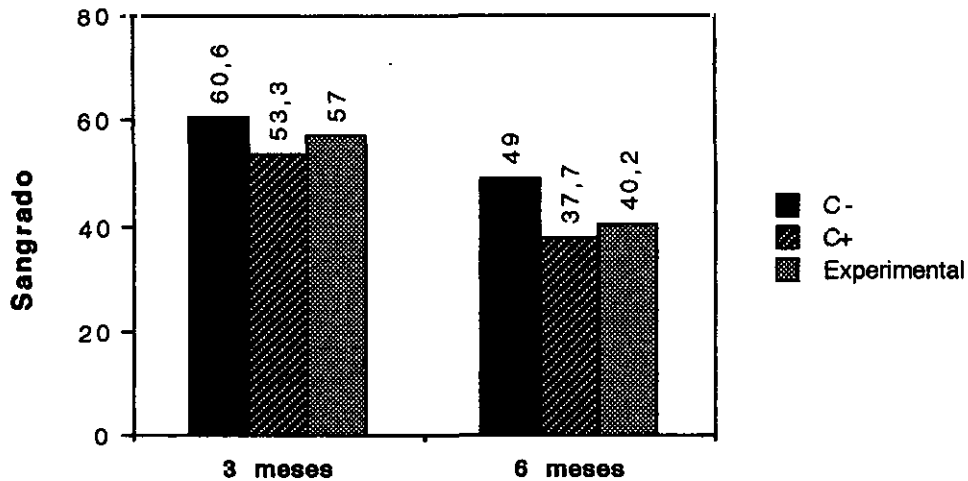
GRAFICA 3.6

Indice gingival a los 3 y 6 meses



GRAFICA 3.7

Sangrado gingival a los tres y seis meses



GRAFICA 3.8

En la siguiente tabla 3.4 se muestran las diferencias numéricas en cuanto a índice de cálculo producidos en los diferentes grupos de tratamiento. La representación gráfica de estas diferencias se observan en la gráfica 3.9.

A los tres meses, no existen diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. A los seis meses, por el contrario, el grupo control positivo presenta significativamente más cálculo que el grupo control negativo. No existen diferencias entre el grupo experimental y el grupo control negativo, ni diferencias significativas entre grupo experimental y control positivo.

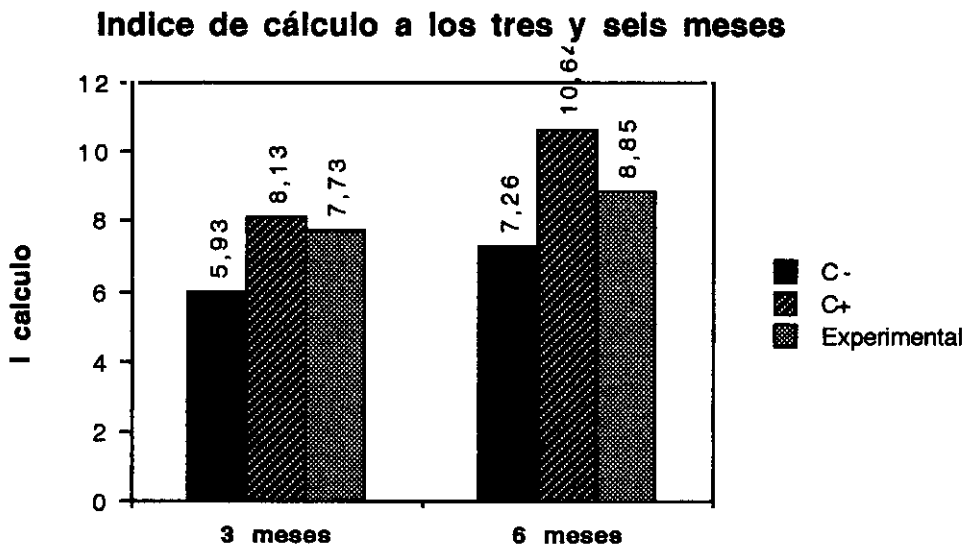
INDICE DE CALCULO. COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO. TODOS LOS PACIENTES.

	GRUPO CONTROL	GRUPO CONTROL +		GRUPO EXPERIMENTAL		COMPARACION
	MEDIA	MEDIA	% RED	MEDIA	%RED	
INDICE DE CALCULO						
3 MESES	5,93	8,13	37	7,73	30	NS
6 MESES	7,26	10,64	47	8,85	22	A>B*

* El grupo control presenta significativamente menos cálculo que el grupo control positivo, con un nivel de significación del 5%.

El mean square error en los valores de cálculo a los tres y seis meses son 41,3 y 54,2 respectivamente

TABLA 3.4



GRAFICA 3.9

Las siguientes dos tablas 3.5 y 3.6 se refieren a la tinción dental a los seis meses observada al utilizar los diferentes tratamientos . La gráfica 3.10 muestra las diferencias en la tinción entre los diferentes grupos de tratamiento.

El grupo experimental presenta mayor tinción global , mayor tinción individual y mayor cobertura individual que el grupo control negativo, pero menos que el grupo control positivo. Es decir, la tinción del grupo experimental presenta valores intermedios entre el grupo control positivo y el control negativo.

VALORES FOTOGRAFICOS DE TINCION

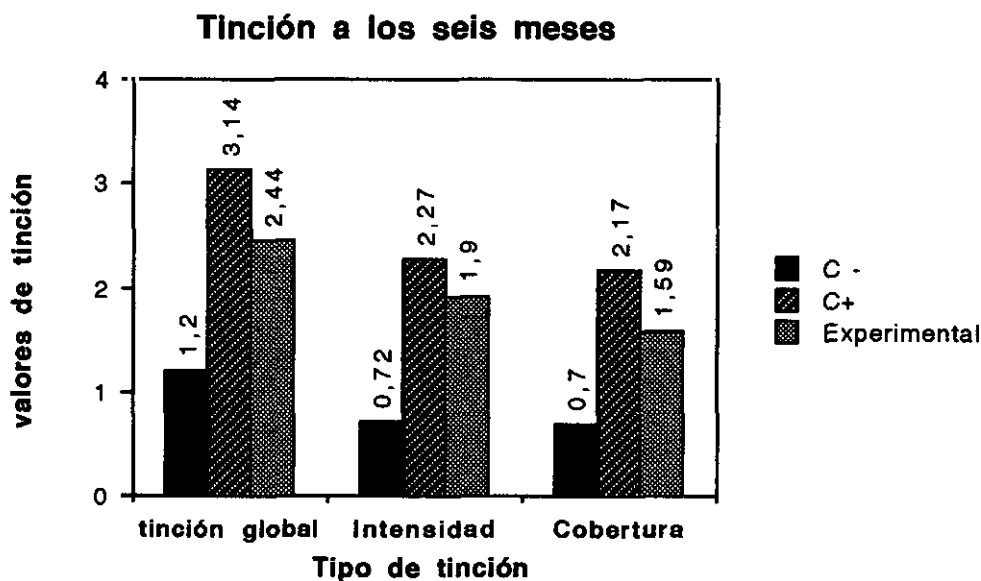
	Grupo control	Grupo control +	Grupo experimental
Nº de individuos estudiados	68	71	69
Nº de fotografías examinadas 0 m.	55	56	55
Nº de fotografías examinadas 6 m.	55	57	55
Cobertura. Tinción global			
0 meses Media	0,54	1,29	1,34
SE	0,09	0,15	0,13
6 meses Media	1,09	3,19	2,51
SE	0,17	0,20	0,18
Intensidad. Tinción individual.			
0 meses Media	0,54	0,66	0,66
SE	0,09	0,08	0,09
6 meses Media	0,66	2,30	1,92
SE	0,10	0,12	0,13
Cobertura. Tinción individual			
0 meses Media	0,47	0,54	0,53
SE	0,09	0,08	0,07
6 meses Media	0,66	2,19	1,61
SE	0,11	0,14	0,14

TABLA 3.5

TINCIÓN DENTAL A LOS 6 MESES. COMPARACION ENTRE GRUPOS.

	GRUPO CONTROL	GRUPO CONTROL+	GRUPO EXPERIMENTAL	COMPARACION
COBERTURA. TINCIÓN GLOBAL.				A<B <0,001 A<C <0,001 C<B 0,003
MEDIA SE	1,20 0,16	3,14 0,16	2,44 0,16	
INTENSIDAD TINCIÓN INDIVI- DUAL.				A<B <0,001 A<C <0,001 C<B 0,010
MEDIA SE	0,72 0,10	2,27 0,10	1,90 0,10	
COBERTURA. TINCIÓN INDIVI- DUAL.				A<B <0,001 A<C <0,001 C<B <0,001
MEDIA SE	0,70 0,11	2,17 0,11	1,59 0,11	

TABLA 3.6



GRAFICA 3.10

Las lesiones orales halladas en las diferentes visitas realizadas durante el estudio pueden observarse en la siguiente tabla 3.7. Ninguna de las lesiones orales son de importancia. En la visita de los seis meses se observa mayor tinción lingual y en un caso del grupo experimental, ulceración.

LESIONES ORALES.

	Grupo control	Grupo control+	Grupo experimental
Visita inicial			
Aftas	4	3	1
Eritema	0	1	0
Herpes	2	1	3
Leucoplasia	1	1	1
Normal	63	69	61
Trauma	3	3	4
Ulceración	2	2	2
Otras	0	0	0
Visita 3 meses			
Aftas	0	1	0
Eritema	1	2	0
Herpes	1	1	0
Leucoplasia	1	1	1
Normal	66	63	60
Trauma	5	6	3
Otras	0	0	0
Visita 6 meses			
Aftas	2	1	2
Eritema	1	1	0
Herpes	0	0	2
Leucoplasia	0	0	1
Normal	68	55	50
Trauma	7	9	1
Ulceración	0	0	1
Tinción lingual	2	9	3
Otras	0	0	0

TABLA 3.7



3.3 RESULTADOS POR GRUPOS EN RELACION A LOS INDICES GINGIVALES INICIALES

Los pacientes se dividieron al 50% para su estudio también en relación a sus índices de placa y a sus índices gingivales iniciales, obteniendo dos grupos:

a) Pacientes con índices iniciales altos

Valores mayores que 1,54 de índice gingival
Valores mayores que 77 de sangrado al sondaje
Valores mayores de 0,86 de índice de placa

b) Pacientes con índices iniciales bajos

Valores menores que 1,54 de índice gingival
Valores menores que 77 de sangrado al sondaje
Valores menores de 0,86 de índice de placa

Cada uno de estos grupos se puede subdividir en tres grupos en relación al tratamiento recibido.

1. Pacientes con índices iniciales altos.

En relación al índice de placa, a los tres meses, el grupo control positivo presenta reducción significativamente superior de dicho índice respecto al grupo experimental y al control negativo. A los seis meses, se observa que la reducción no manifiesta diferencias estadísticamente significativas entre el uso de colutorio de clorhexidina o de dentífrico con clorhexidina y lactato de Zn, que en ambos casos manifiesta ser más efectivo que los productos utilizados por el grupo control negativo. (Tabla 3.8, gráfica 3.11)

El índice gingival a los tres meses no muestra diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento. A los seis meses únicamente se manifiesta estadísticamente significativamente superior el grupo que utilizó colutorio de clorhexidina. (Tabla 3.8, gráfica 3.12)

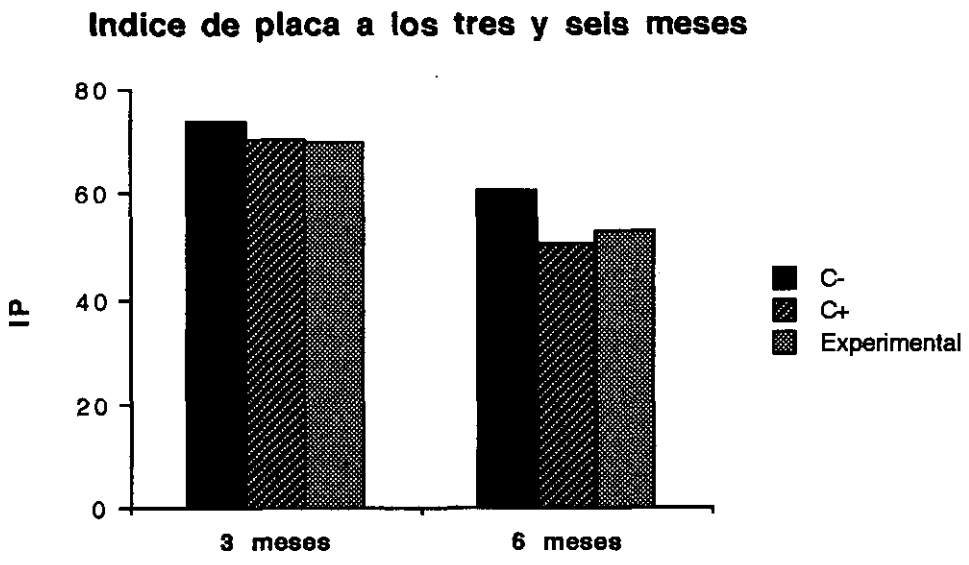
El sangrado gingival no manifiesta diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de tratamiento tanto a los tres como a los seis meses. (Tabla 3.8 ,gráfica 3.13)

VALORES DE PLACA Y GINGIVALES PARA INDICES GINGIVALES INICIALES ALTOS

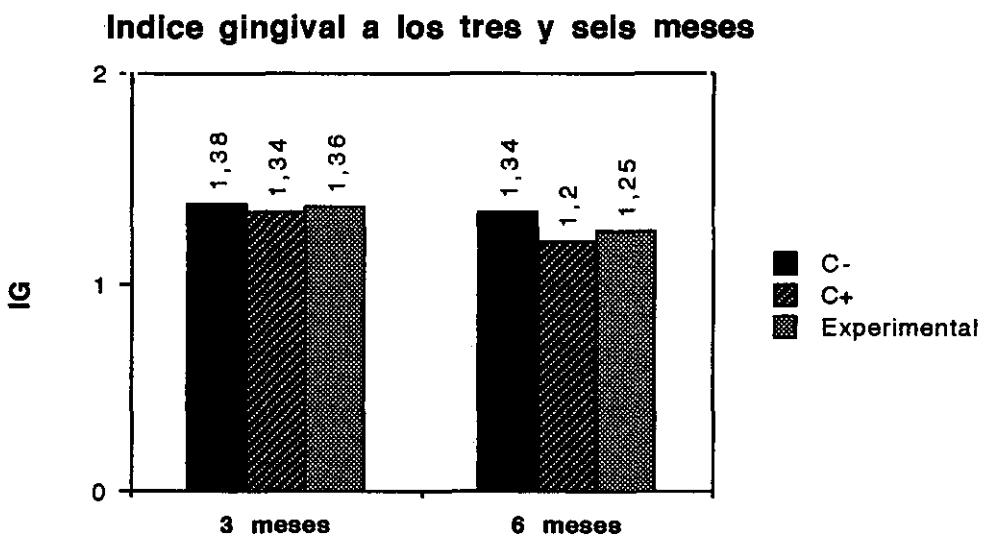
	GRUPO CONTROL	GRUPO CONTROL+		GRUPO EXPERIMENTAL		
	A	B	% Red	C	% Red	
	Media	Media		Media	% Red	
<u>I. GINGIVAL</u>						
3 MESES	1,38	1,34	3	1,36	2	NS
6 MESES	1,34	1,20	11	1,25	7	A>B *
<u>SANGRADO GINGIVAL</u>						
3 MESES	73,7	70,4	5	69,8	5	NS
6 MESES	60,5	50,5	16	52,9	13	NS
<u>INDICE DE PLACA</u>						
3 MESES	0,83	0,51	39	0,74	11	A>B,C>B
6 MESES	0,66	0,42	36	0,53	19	A>B,A>C

* El grupo control presenta un índice significativamente superior al grupo control positivo con un nivel de significación superior al 5%.

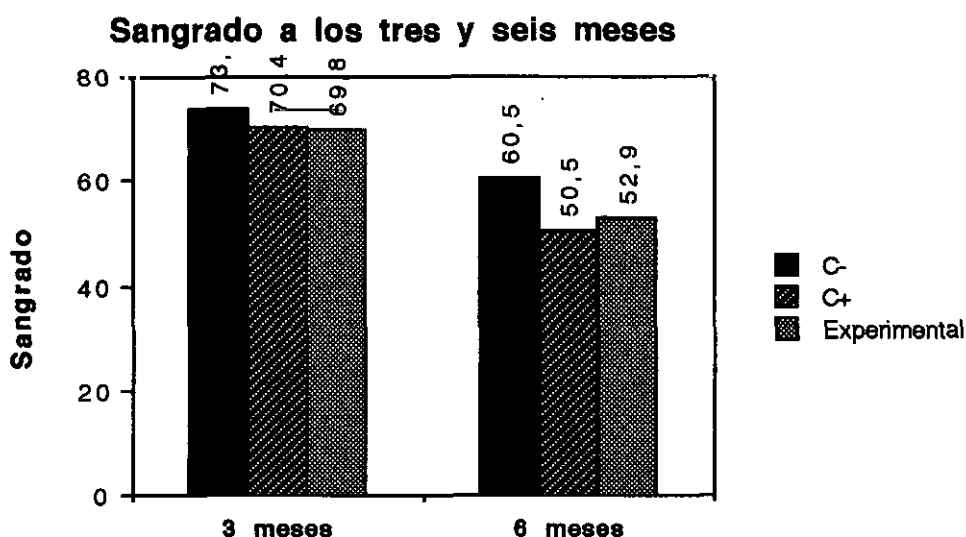
TABLA 3.8



GRAFICA 3.11



GRAFICA 3.12



GRAFICA 3.13

2. Pacientes con índices iniciales bajos

A continuación podemos observar las variaciones en cuanto a índice de placa e índices gingivales en el grupo de pacientes con índices iniciales bajos.

En cuanto al índice de placa, se observa que, a los tres meses, existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de tratamiento, obteniéndose mayores reducciones en el grupo control positivo que en el grupo experimental y éste mayores reducciones que en el grupo control negativo. A los seis meses, sin embargo, se producen reducciones de placa superiores tanto en el grupo control positivo como en el experimental respecto al grupo control negativo, no habiendo diferencias entre la utilización de colutorio de clorhexidina al 0,12% y el dentífrico del que pretendemos determinar su eficacia. (tabla 3.9, gráfica 3.14)

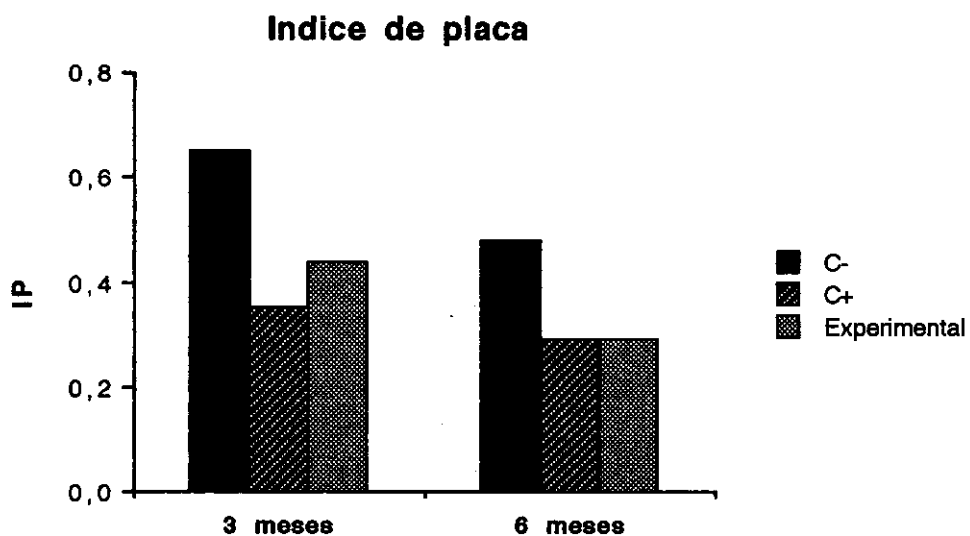
En cuanto al índice gingival y sangrado gingival, a los tres meses, el grupo control positivo manifiesta reducciones estadísticamente superiores que los grupos experimental y control negativo. Sin embargo, a los seis meses, no hay diferencias significativas en cuanto a disminución de índice gingival entre el grupo experimental y el control positivo, que manifiestan ser más efectivos que el grupo control negativo. (Tabla 3.9, gráficas 3.15, 3.16)

**VALORES DE PLACA Y GINGIVALES PARA
INDICES GINGIVALES INICIALES BAJOS**

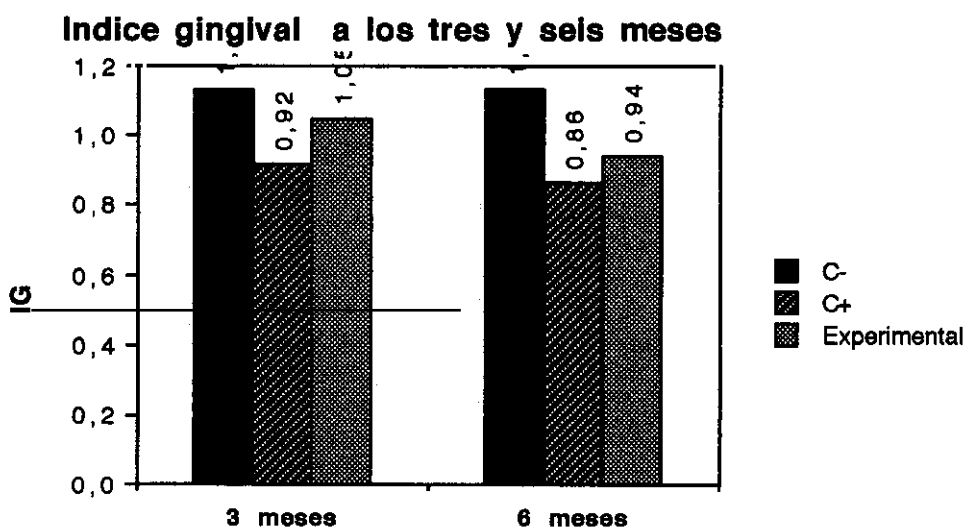
	GRUPO CONTROL A	GRUPO CONTROL+ B		GRUPO EXPERIMENTAL C		
	Media	Media	% Red	Media	% Red	
<u>I. GINGIVAL</u>						
3 MESES	1,13	0,92	18	1,05	7	A>B,C>B
6 MESES	1,13	0,86	24	0,94	17	A>B,A>C
<u>SANGRADO GINGIVAL</u>						
3 MESES	47,1	35,7	24	44,7	5	A>B,C>B
6 MESES	37,4	24,9	33	27,4	27	A>B,A>C
<u>INDICE DE PLACA</u>						
3 MESES	0,65	0,35	47	0,44	31	A>B,A>C C>B
6 MESES	0,48	0,29	39	0,29	40	A>B,A>C

* El grupo control presenta un índice significativamente superior al grupo control positivo con un nivel de significación superior al 5%.

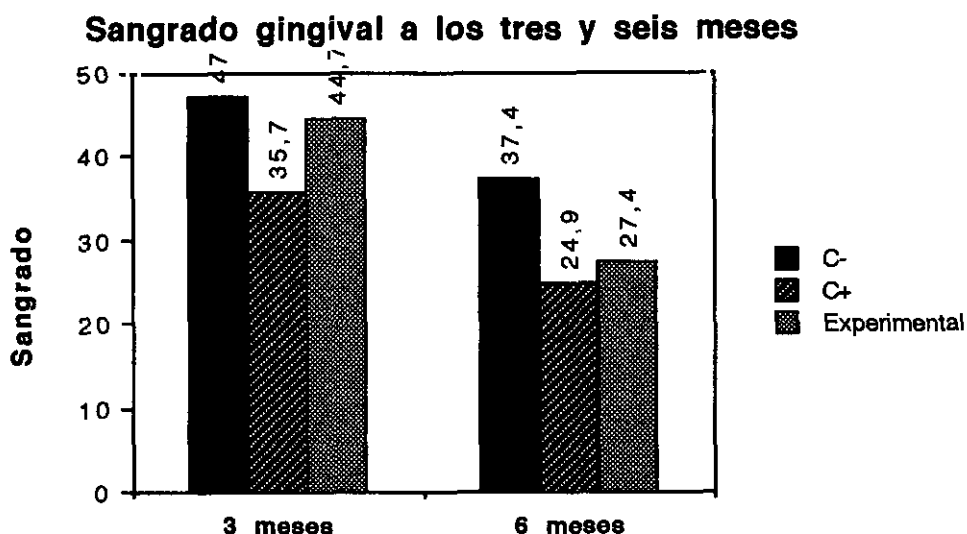
TABLA 3.9



GRAFICA 3.14



GRAFICA 3.15



GRAFICA 3.16

RESULTADO DE LAS PREGUNTAS DEL CUESTIONARIO FINAL:

PREGUNTA N° 1

Categoría	n	%
A	21	10,9
B	141	73,4
C	26	13,5
D	2	1,0
No contesta	2	1,0
Total	192	

La suma de la columna % no suma 100% por la aproximación.

La mayor parte de los pacientes refiere haber cepillado sus dientes al menos dos veces al día (86,9%). Sólo un 1% refiere haberlo utilizado de manera irregular.

PREGUNTA N°2

Categoría	n	%
-----------	---	---

A	29	15,1
B	162	84,4
No contesta	1	0,5
Total	192	

El 84,4% de los pacientes refiere no haber usado previamente colutorios de forma habitual.

PREGUNTA N°3

Categoría	n	%
A	109	56,8
B	56	29,2
C	26	13,5
D	0	0
No contesta	1	0,5
Total	192	

A algo más de la mitad de los pacientes les gustó el dentífrico usado, y a un 29,2% le resultó indiferente.

PREGUNTA N° 4

Categoría	n	%
A	129	67,2
B	33	17,2
C	26	13,5
D	0	0
No contesta	4	2,1
Total	192	

También el colutorio resultó agradable a un alto porcentaje de pacientes (67,2%). El porcentaje que lo encontró desagradable es el mismo que el que encontró el dentífrico desagradable.

PREGUNTA N°5

Categoría	n	%
A	4	2,1
B	1	0,5
Dolor gástrico	1	0,5
Motivos laborales	1	0,5
Olvido	2	1
Pasta desagradable	1	0,5
No contesta	182	94,8
Total	192	

La suma de la columna % no suma 100% por la aproximación

El bajo número de pacientes que no se cepillaron con la frecuencia indicada (10 pacientes), refieren que no encontraban agradable el dentífrico.

PREGUNTA N°6

Categoría	n	%
A	7	3,6
B	3	1,6
Dolor gástrico	1	0,5
Motivos laborales	3	1,6
Olvido	3	1,6
Tinción	1	0,5
No contesta	174	90,6
Total	192	

También el bajo porcentaje de pacientes que no usó el colutorio, lo dejó por ser desagradable. En este grupo, un paciente no utilizó por la tinción que le produjo.

PREGUNTA N° 7

Categoría	n	%
A	159	82,8
B	27	14,1
C	0	0
D	1	0,5
No contesta	5	2,6
Total	192	

De manera clara, la mayor parte de los pacientes refieren que usarían el dentífrico que se les administró si fuera eficaz.

4. DISCUSION

La prevención de la gingivitis y de las periodontitis se basa en el mantenimiento de un nivel de placa adecuado. De igual manera, el resultado final del tratamiento de la gingivitis y de la periodontitis depende del mantenimiento a largo plazo de un buen control de placa. Muchos de los pacientes tratados consiguen , con técnicas de higiene mecánicas (cepillado y técnicas de higiene interproximal -seda dental o cepillos interproximales-) tener, unos niveles de placa adecuados durante la fase inicial de tratamiento, después de cumplir con las instrucciones de higiene oral y de motivación, ahora bien, el mantenimiento de estos niveles de placa a largo plazo es mucho más difícil, ya que no se consigue fácilmente mantener la motivación de los pacientes una vez se han conseguido los objetivos del tratamiento. Con el tiempo, si no se realiza remotivación, reinstrucciones de higiene o incluso a pesar de estas incitaciones al paciente, este tiende a volver a la realización de las técnicas de higiene no adecuadas iniciales .

Por esta razón, la utilización de agentes químicos, que consigan bajos niveles de placa y gingivitis, como coadyuvantes del cepillado, puede ser de utilidad, tanto en la prevención de la gingivitis y de la periodontitis, como en la prevención de la recidiva de la enfermedad.

En el futuro, es posible que haya agentes que actúen específicamente sobre bacterias relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, hasta que ello se logre, es útil utilizar los agentes químicos no selectivos que tenemos a nuestra disposición, y entre ellos preferiblemente la clorhexidina que es el agente que ha mostrado ser más efectivo.

La técnica de higiene más utilizada en nuestro medio es el cepillado dental. Por esta razón, para conseguir la aplicación del agente químico de manera continuada a largo plazo, la forma más apropiada de vehiculización del agente es la del dentífrico. Por otro lado, el uso del dentífrico, hace que, independientemente de sus propiedades antibacterianas, el cepillado sea más agradable, con lo que anima al paciente a la higiene, es decir, podría estimarse que el uso de dentífrico es motivador (155). De otra parte los dentífricos contienen componentes abrasivos y detergentes que ayudan a la disminución de la placa .

Por todo ello, en el ensayo clínico que estamos presentando, hemos querido evaluar los cambios clínicos producidos por un dentífrico con clorhexidina y Zn en pacientes con gingivitis.

Con tal fin, hemos diseñado un ensayo clínico que pretende evaluar tanto los cambios en la cantidad de placa, como los cambios en las condiciones gingivales y posibles efectos adversos del producto estudiado.

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

Las características del estudio son las siguientes:

A. Ensayo clínico a doble ciego.

Para evaluar el efecto producido por agentes químicos deben realizarse inicialmente estudios de laboratorio, estudios en animales de experimentación, con los que se demuestra su capacidad antibacteriana y su seguridad, y, al final, se realizan estudios en humanos. Estos últimos pueden ser de diferentes características:

- Estudio de tipo "gingivitis experimental", en el que basándose en la experiencia de Löe, se pretende valorar la capacidad que tiene el

agente sobre la gingivitis causada por el acúmulo de placa durante tres semanas (237).

- Ensayos clínicos que demuestren que el agente estudiado es capaz de prevenir la formación de placa y de eliminar o reducir la cantidad de placa ya presente sobre los dientes con lo que la salud gingival pueda restablecerse (240).

- Ensayos clínicos a largo plazo, en los que se valora la actividad del agente durante por lo menos 6 meses como coadyuvante de la higiene mecánica tradicional (240). Nuestro ensayo clínico pertenece a este grupo de estudios, ya que pretendemos valorar los cambios clínicos en la situación más cercana a las de higiene habitual del paciente. Valoramos si el uso del dentífrico de clorhexidina y lactato de Zn, utilizado de forma regular, es capaz de reducir la placa y la gingivitis en mayor grado que las habituales técnicas de higiene de los pacientes.

El estudio realizado es a doble ciego, al objeto de, que ni el examinador ni el paciente puedan saber cuál es el tratamiento que le ha sido atribuido. Esto se ha conseguido mediante la adjudicación de un número de tratamiento, con lo que ni paciente ni examinador conocen a qué grupo corresponde, y a utilizar unos productos cuyo etiquetado no presenta diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento. Estas prevenciones permiten que el examinador, al distribuirlos, no se influencie por el tipo de tratamiento cuando realice los diferentes índices al paciente, lo que da lugar a un examen más objetivo. Por otro lado, los pacientes no tienen conciencia de los efectos que les podían producir los productos adjudicados, por lo que éstos no influyeron sobre sus respuestas o comportamientos.

B. Ensayo clínico con distribución de grupos de control aleatorios.

Para evitar que los grupos de tratamiento estén influenciados por variables externas a la investigación de forma diferente en cada grupo de tratamiento, los pacientes fueron distribuidos en los grupos de tratamiento de forma aleatoria. La aleatorización se basa en el criterio de que las leyes del azar

aseguran, con un nivel aceptable de probabilidad, que los grupos sean similares. La aleatoriedad es una forma de igualación. (209)

Dado que sabíamos que el efecto clínico del dentífrico experimental podía depender de la edad, sexo, índice de placa e índice gingival iniciales de los pacientes, estos antecedentes fueron tomados en consideración para balancear de forma adecuada los grupos de tratamiento, y dejamos para la igualación mediante aleatoriedad aquellas variables desconocidas que podían actuar sobre los individuos a los que se realizó el estudio.

El índice de placa inicial guarda relación con los hábitos higiénicos del paciente, lo cual sin duda produce cambios en las condiciones gingivales. Además, dado que estamos estudiando la acción de un dentífrico con un agente químico, dichos cambios gingivales pueden ser debidos a la frecuencia y forma de aplicación de dicho agente incorporado al dentífrico.

Dado que el nivel de placa umbral para producir enfermedad es diferente entre los distintos individuos, se hace necesario tener en cuenta la situación gingival de manera independiente al índice de placa.

Las condiciones gingivales podrían también modificarse a causa de la edad del paciente (respuesta ante el acúmulo de placa o variaciones en los hábitos de higiene, por ejemplo) y del sexo al que pertenecen (diferencias hormonales, por ejemplo), por lo que también estos particulares se han considerado al realizar los grupos de tratamiento.

No habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio (Tablas 3.1 y 3.2, gráficas 3.1, 3.2, 3.3,3.4,3.5), se valida la comparación de los grupos, haciendo que los efectos que se produzcan sean atribuibles al agente químico estudiado, es decir, a los componentes del dentífrico estudiado.

C. Ensayo clínico de grupos paralelos, con un grupo control positivo y un grupo control negativo.

Tal como es reconocidamente necesario , hemos evaluado el efecto del agente comparándolo con un control positivo consistente en un colutorio de clorhexidina al 0,12% y también con un control negativo (dentífrico blend-a-med parodontoseschutz®). (240,1)

Los controles pretenden eliminar el efecto de variables extrínsecas, de tal modo que pueda existir la seguridad de que los efectos hallados son debidos únicamente a la variable independiente creada (209), en este caso, la certeza de que provengan del efecto del dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc.

El digluconato de clorhexidina al 0,12% en forma de colutorio , utilizado dos veces al día, ha demostrado de forma definitiva tener capacidad antiplaca y antigingivitis. Por este motivo, se considera un adecuado control positivo. (85,240)

La introducción de un control negativo es también importante para evaluar el efecto añadido del agente a la acción mecánica de la higiene (240). La presencia de un control negativo nos permitirá evaluar el efecto del agente químico sin que se vea perturbado por el efecto Hawthorne (209), que se produce habitualmente en los ensayos clínicos en que se evalúa el agente químico conjuntamente con la higiene habitual del paciente; es el efecto por el que los pacientes tienden a mejorar su higiene oral por el solo hecho de participar en un ensayo clínico, independientemente de los productos que utilice. Es de suponer que los individuos participantes en el estudio mejoraron sus técnicas de higiene de manera similar, tanto los del grupo que utilizan el dentífrico experimental como aquellos que utilizan el dentífrico placebo, tanto más cuanto los pacientes no saben cual es el producto que utilizan.

La complejidad de las formulaciones de los dentífricos hace difícil determinar si la acción antiplaca del dentífrico se debe sólo a la clorhexidina o también a otros componentes que se encuentran en la pasta. Es difícil encontrar un control negativo, ya que muchas pastas tienen propiedades antiplaca y antimicrobianas en sus componentes, como se ha visto, por ejemplo, con detergentes como el lauril sulfato sódico. (4) Por este motivo, en nuestro estudio hemos elegido un dentífrico control negativo con acción sobre las encías, pero acción cuantificada mediante estudios.

4. Duración de seis meses, con una visita inicial, una visita intermedia y una visita al final del estudio.

El estudio tiene una duración de 6 meses por diferentes razones. En tres meses, la placa supragingival, que no ha sido de fácil eliminación

mecánicamente, ha madurado, y será posible evaluar el efecto del agente sobre la placa madura y sobre los tejidos gingivales. Por tanto, no sólo evaluaremos su acción para prevenir la gingivitis, sino también su acción sobre la placa ya madura.

Además, los individuos que participan en el estudio al cabo de unos meses han tenido un tiempo de adaptación a las condiciones del estudio y realizan las técnicas de higiene y utilizan el producto de manera habitual y por lo tanto más parecida a como la usarían en la práctica los individuos que no forman parte del estudio, que es lo que se pretende en nuestro ensayo clínico.

Por otro lado, después de un mínimo plazo, los cambios en la flora oral producidos por el producto ya habrán podido ocurrir y, de otra parte, los gérmenes oportunistas y sus efectos podrán ser detectados. (1)

Hemos valorado los cambios que se producen respecto a la situación inicial a los tres y seis meses. La visita de los tres meses permite observar si existen alteraciones que obligan a interrumpir el estudio. En nuestro caso, no hubo motivo de interrupción. Las pérdidas de pacientes a lo largo de los seis meses no se debieron a efectos de los productos, sino a problemas ajenos a éstos, como son dificultades horarias o de residencia que dificultaron acudir al examen correspondiente. Como puede observarse, el número de pacientes que dejaron el estudio es bajo (17 personas a los seis meses, de las 208 que realizaron la visita inicial, lo cual corresponde a un 8,17 %), totalmente justificable por las razones referidas indicadas por los pacientes.

5. Las variables estudiadas se han determinado mediante índices. Hemos utilizado índices tanto para la valoración de los cambios sobre la placa bacteriana como sobre las condiciones gingivales.

Desde hace mucho tiempo se han utilizado con mayor o menor éxito diferentes agentes para conseguir una salud gingival. La diferencia con los tiempos antiguos, en cuanto a la valoración de los agentes, es que ahora sabemos que nuestro objetivo para la creación y mantenimiento de dicha salud gingival consiste en la eliminación de la placa bacteriana. La efectividad de los agentes químicos es bastante diferente *in vitro* e *in vivo*. Por esta razón, y porque los factores causantes de la salud y de la

Después de la visita inicial, se realizó una profilaxis profesional para eliminar de una parte los factores locales retenedores de placa bacteriana, y así lograr que todos los pacientes de los diferentes grupos de tratamiento partan de la misma situación, y de otra para eliminar las tinciones iniciales que presentaran los pacientes. Se sabe que la profilaxis profesional que hayan recibido puede reducir temporalmente la severidad de la gingivitis (17). Sin embargo, el efecto clínico obtenido por la profilaxis disminuye con el tiempo (222). Por esta razón, es posible en nuestro estudio a largo plazo valorar las diferencias en los índices gingivales aún habiendo realizado una profilaxis profesional al inicio del estudio. Los valores relacionados con la tinción sabemos, además, que están en relación con el tiempo de experimentación.

E.) Las características de la población de estudio debe representar a los consumidores típicos del producto. (1)

a. Las edades de la población de estudio son las de la población a quien va dirigido el producto.

Se trata de pacientes adultos, entre 18 y 65 años, en los que es importante controlar los niveles de placa para controlar la gingivitis y prevenir la periodontitis, que son patologías altamente prevalentes en adultos.

b. La proporción entre diferentes sexos no es superior a 2/3

Las diferencias hormonales entre hombres y mujeres podrían modificar la respuesta al producto. Además, las mujeres mantienen estándares de higiene superiores a los hombres (225). Por estas razones, la proporción entre sexos no debió ser superior a 2/3.

De igual manera, en cada uno de los grupos de tratamiento, la proporción entre hombres y mujeres fue la misma, para evitar diferencias en los resultados provenientes del sexo de los pacientes.

c. No se ha realizado la supervisión del uso del producto

Se pretendió valorar el efecto del dentífrico durante el ensayo clínico en las mismas condiciones en las que se pretende que se utilice después (1).

Por esta razón, el consumidor estuvo informado de como utilizar los productos (dos veces al día, conjuntamente con el cepillado), pero no fue supervisada su utilización. No fueron modificadas las técnicas de higiene oral propias del paciente, para que los efectos clínicos obtenidos fueran producidos únicamente por el dentífrico experimental. De esta manera, pues, la utilización del producto representó el uso real del producto (1).

F. Se han valorado los efectos adversos del producto.

La clorhexidina es un producto seguro cuando se utiliza en forma de colutorio . Sin embargo, es siempre necesario, ante nuevas formulaciones de productos, evaluar sus efectos adversos (1).

Entre los efectos indeseables más conocidos de la clorhexidina se encuentran la tinción de las estructuras orales y el aumento en la formación de cálculo subgingival. Estos efectos indeseables se han valorado mediante índices, de forma que son estadísticamente tratables.

El **índice de cálculo** usado es el de **Volpe-Manhold** , el cual permite la medición en milímetros del cálculo supragingival de manera objetiva. Permite la medición de la cantidad de cálculo en el sextante 5, lo que permite que la exploración sea rápida y de fácil acceso.

El dentífrico estudiado no presenta aumento en la formación de cálculo respecto al colutorio de clorhexidina.

La **valoración de la tinción** pretende, mediante índices, la determinación de la intensidad y de la extensión de la tinción. La valoración de la intensidad de la tinción se basa en la comparación de la coloración con una escala. Aunque ha sido realizada por un solo examinador, está sujeto a la subjetividad. Sin embargo, no existen índices clínicos de tinción objetivos.

Otro efecto indeseable de la clorhexidina es el **cambio en la sensación gustativa**. No existe modo de valorar estos cambios mediante índices o mediante el examen objetivo por un examinador. El único sistema para valorarlo son las respuestas dadas por el paciente a un cuestionario que preparamos y que le fué entregado. No es posible determinar la intensidad de dicho cambio gustativo, sino únicamente la presencia o ausencia de dicho parámetro. Es un valor absolutamente subordinado a la subjetividad del

paciente. Sin embargo, el alto número de pacientes estudiados, equilibra las variaciones en las apreciaciones no relacionadas con el tratamiento recibido.

La valoración mediante índices fotográficos de la tinción y la entrega del cuestionario sobre efectos indeseables al paciente, no se realizaron hasta la última visita para no romper el ciego sobre el paciente y sobre el examinador, es decir, para evitar que el conocimiento del tratamiento recibido modificara las apreciaciones o las conductas de examinador o pacientes.

No se observan alteraciones en los tejidos blandos atribuibles al producto usado.

G.) Análisis de los resultados

Se considera que reducciones de placa y gingivitis de un 95% son de suficiente confianza para que se considere que el agente tiene efecto antiplaca y antigingivitis (1) .

Los índices cuantitativos , que por otro lado, son los usados en este estudio, no determinan la cantidad de placa de manera lineal. Por esto, en el análisis de los datos, se estudian los valores de placa y gingivales a lo largo del estudio, es decir, se registran los datos desde un valor inicial a otro a través del tiempo de estudio (3 y 6 meses).(1)

Las reducciones de la placa se han valorado respecto al control positivo y negativo . Esto evita que los factores externos que puedan influir durante el estudio se valoren como efecto terapéutico. El hecho de comparar uno con otro grupo es adecuado ya que las variables externas actúan de igual manera sobre todos los grupos de tratamiento.1

4.2 EVALUACION DE ESTUDIOS QUE EXAMINAN LA ACTIVIDAD DE LA CLORHEXIDINA APLICADA MEDIANTE DENTIFRICOS O GELES.

La utilización de colutorios de clorhexidina al 0,12% dos veces al día han manifestado evidente acción antiplaca y antigingivitis. Sin embargo, su uso produce efectos indeseables, tales como tinción dental, aumento de la

formación de cálculo supragingival y cambios en la sensación gustativa. Su uso continuado, por otro lado, se ve limitado por la falta de colaboración del paciente, ya que enjuagar con un colutorio no es una práctica habitual dentro de las de higiene del paciente. (Tal como se muestra en nuestro estudio, la mayor parte de la población no utiliza colutorios habitualmente).

Por estas razones, se ha intentado vehicular el agente químico que ha demostrado ser más activo hasta hoy, la clorhexidina, a través de geles o dentífricos. De este modo, por un lado, se podrían aplicar juntamente con el cepillado, que es la técnica de higiene oral más usada por la población occidental, y por otro lado, podrían disminuir los efectos indeseables debido a la aplicación del agente junto con la acción mecánica del cepillado dental o/ y debido a la disminución de la dosis total introducida en la cavidad oral del agente, ya que éste se aplica directamente sobre la superficie dental que es donde pretendemos que disminuya la placa dental (74). Además, se ha observado que disminuye más la tendencia al sangrado cuando la clorhexidina se asocia al control mecánico de placa (10), quizás porque sin ése se puede producir la obliteración del surco gingival (13). Este sería otro motivo para utilizar la clorhexidina junto con el cepillado dental.

En ocasiones se ha intentado aplicar soluciones conjuntamente con el cepillado, con el objetivo de disminuir la tinción (21). Su utilización en concentraciones de 0,10% ó 0,15% reducen los índices de placa y los gingivales significativamente a diferencia de la concentración al 0,05%. La tinción obtenida está en relación con las concentraciones de clorhexidina utilizadas.

Para el paciente, es poco práctica la utilización de soluciones junto con el cepillado. Para que forme parte de las técnicas de higiene habitual debe presentarse en forma de dentífrico o de gel.

El cepillado con dentífricos o geles de clorhexidina ha sido estudiado mucho menos que el uso de colutorios de clorhexidina, y los resultados obtenidos son muy variables.

Las variaciones en las entre los diferentes estudios se deben a :

a. Variaciones en la formulación. Variaciones entre dentífricos y geles.

La formulación de los vehículos de la clorhexidina es especialmente difícil, ya que ésta es un agente químico catiónico que tiende a reaccionar con las moléculas que se encuentran en el vehículo.

En el caso de la formulación de la clorhexidina en dentífricos, en algunos casos no se han hallado efectos clínicos por su uso, debido a que la clorhexidina tiende a combinarse con los agentes abrasivos o, aún más, con los detergentes aniónicos que se encuentran frecuentemente en los dentífricos. La utilización de detergentes no aniónicos en las formulaciones evita la precipitación de la clorhexidina, evitando afectar sus propiedades antibacterianas. Se ha observado que la acción de un gel de clorhexidina al 0,5% produce cambios en los índices de placa y sin embargo la misma concentración en dentífrico puede no tener ningún efecto clínico. (209, 2)

En general, podemos afirmar que los dentífricos con clorhexidina pueden formularse, aunque, respecto a los colutorios, a costa de una disminución de la disponibilidad de la clorhexidina. La disminución de la disponibilidad dependerá de la formulación concreta del dentífrico. (31, 4)

Por todo lo dicho, es importante evaluar los cambios clínicos que se producen ante cada formulación de gel o de dentífrico.

b. Diferencias en las concentraciones de clorhexidina utilizadas.

La concentración del agente es importante en relación con la efectividad del mismo. Esto ha sido comprobado con la clorhexina en solución aplicada en forma de colutorio; es necesaria que la solución tenga una concentración adecuada (0,12% o superior) para que tenga efectos clínicos sobre la salud gingival.

c. Frecuencia de utilización del producto.

Los intervalos entre las aplicaciones del producto parecen ser de gran importancia en la consecución de cambios clínicos, tal como manifiestan las diferencias clínicas halladas cuando se utiliza el colutorio de clorhexidina bien una bien dos veces al día. (2,131)

d. Diferencias en la población de estudio.

Las condiciones higiénicas de la población son fundamentales para evaluar el efecto del agente. Influye en los resultados de los estudios el nivel inicial de higiene oral y también si se realiza la supervisión de las técnicas de higiene del paciente y aún en qué grado. (2). Por esta razón en nuestro estudio se evaluaron los niveles iniciales de placa y gingivales para la elaboración de los grupos de tratamiento.

Es necesario que el cepillado se realice con una frecuencia que permita un intervalo mínimo entre las aplicaciones (119); por otro lado, las condiciones higiénicas no deben ser excelentes, ya que la acción del agente químico no puede mejorar unas condiciones gingivales que ya son ya buenas por la acción mecánica del cepillado; en este caso, el agente químico no tendría ningún papel como coadyuvante, ya que la sola acción mecánica sería suficiente para obtener óptimas condiciones gingivales.

Estas afirmaciones son confirmadas en nuestro estudio al hacer el análisis de los resultados de la situación de los pacientes (todos ellos con gingivitis) respecto a los valores iniciales de placa y gingivales. Cuando los niveles de higiene son muy malos o bien las condiciones gingivales iniciales son malas, el dentífrico de clorhexidina y lactato de Zn que estamos evaluando no manifiesta diferencias en el sangrado a los tres y seis meses entre los diferentes grupos de tratamiento, y en cuanto al índice gingival únicamente se manifiestan diferencias entre el grupo control negativo y el control positivo a los seis meses (no hay diferencias entre los grupos a los tres meses). Esto puede deberse a que los pacientes no tuvieron un cuidado mínimo de sus condiciones orales, que aseguraran la aplicación del tratamiento asignado con la frecuencia necesaria.

Sin embargo, los efectos del dentífrico son más evidentes en el grupo de índices de placa y gingivales iniciales bajos (que no se corresponden con condiciones gingivales excelentes, ya que, en la selección de nuestro estudio hemos elegido pacientes con gingivitis).

Cuando las condiciones gingivales son buenas, la técnica de cepillado puede no dejar funcionar en todo su potencial al agente químico utilizado (es suficiente el control mecánico para la eliminación de la placa, y por tanto, es innecesario usar coadyuvantes). En nuestro estudio, los pacientes tienen índices de placa y gingivales que muestran dificultades en la eliminación de la placa, por lo que su eliminación puede verse favorecida por el uso de un coadyuvante, como el dentífrico estudiado.

Sabemos que el dentífrico sólo puede actuar en las superficies sobre las que se aplica. En consecuencia, es necesaria una mínima aplicación del producto sobre las superficies dentales para que el dentífrico con clorhexidina y lactatoZn pueda actuar. Estas valoraciones no son sólo ratificadas por nuestro estudio, sino que también son menores los efectos producidos por triclosan cuando se usan en grupos de población con mala técnica de higiene (103)

La acción de la clorhexidina vehiculizada a través de geles o dentífricos se puede evaluar:

1. *In vitro*
2. *In vivo*

Los estudios *in vivo* que evalúan la acción de dentífricos con clorhexidina pueden estudiar los cambios producidos cuando se **aplica** el agente químico:

- a. Mediante cubetas (por lo que evalúan únicamente la acción antibacteriana del dentífrico sin la acción mecánica del cepillado).
- b. Mediante cepillado, que pretenden evaluar la acción del dentífrico en la forma habitual de uso.

A la vez, los estudios pueden **evaluar la actividad antibacteriana** mediante:

- c. Contaje bacteriano salivar.
- d. Realización de índices clínicos .

1. Estudios *in vitro*

Gjeramo P y Rølla G estudiaron el efecto *in vitro* de dentífricos con 0,6 y 0,8% de clorhexidina y observaron que tenían una importante actividad sobre las bacterias salivares.(74)

2. Estudios *in vivo*

En general, los dentífricos con clorhexidina se han mostrado menos efectivos que los colutorios . Sin embargo, en algunos casos han mostrado que producen modificaciones clínicas, tanto a nivel de placa como de condiciones gingivales.(2, 4, 90, 95, 100)

a. Estudios de la actividad de los dentífricos o geles aplicados con cubetas

Cuando se evalúan los cambios clínicos producidos, se observa que, cuando la concentración en el dentífrico es de 0,6% y 0,8% de clorhexidina, se reducen de manera significativa los índices de placa respecto a dentífricos placebo, lo que indica que el agente químico que se vehiculiza con el dentífrico, tiene por si mismo, acción antiplaca , independientemente de la acción mecánica del cepillado (74).

Cuando el producto se aplica con cubetas, éste llega a todas las superficies dentales y por esta razón puede ser tan efectivo como las técnicas mecánicas de higiene. (211)

b. Estudios que evalúan el efecto del dentífrico o gel aplicado con cepillo dental.

Si los dentífricos poseen acción antibacteriana, ésta deberá actuar también sobre los niveles bacterianos salivares. Considerando esta premisa, se estudió el efecto de diferentes dentífricos sobre los contajes salivares. El uso de gel de clorhexidina, alteró los contajes de forma estadísticamente significativa respecto al placebo, al menos durante 5 horas después del cepillado con dicho agente, lo que apoya la sustentividad de la clorhexidina; sin embargo, la duración del efecto del gel es inferior al del colutorio de clorhexidina (25), lo que hace pensar que la disponibilidad de la clorhexidina y la dispersión de la clorhexidina es inferior cuando se aplica con el cepillo que cuando se aplica en forma de colutorio. (155)

Los estudios clínicos que evalúan los cambios en los índices de placa y gingivales realizados con dentífricos o geles con clorhexidina no han mostrado resultados convincentes (91,211) . Mientras existen estudios que refieren que con su uso disminuyen los índices de placa y los gingivales. (20,41,53, 90,91,100, 18), otros no indican mejorías clínicas evidentes.

Los estudios realizados por Bassiouny MA et al (1975), Lennon MA et al (1975) y Bain MJ (1978) (18,20,118) muestran la acción antiplaca del cepillado con **gel** de clorhexidina y los estudios de Bassiouny (20) y Lie T et al (119) muestran también cambios en las condiciones gingivales, , por otro lado, en otros estudios el uso de gel de clorhexidina no ha mostrado producir cambios clínicos significativos.(41,90).

El estudio de Hansen (90) evalúa los efectos de un gel con clorhexidina al 1% utilizado una sola vez al día en un grupo de estudiantes con buenos niveles de higiene. Tanto los buenos niveles de placa como la frecuencia de utilización explicarían el poco efecto que muestra el gel (131).

Otros estudios manifiestan diferencias únicamente en los índices de placa, ya que estudia el efecto en personas con buena higiene oral (índices de placa inferiores a 0,7) y que lo usaban una sola vez al día.(18, 41)

Cuando se estudió el efecto clínico producido por un **dentífrico** con clorhexidina durante 2 años no se demostró efecto beneficioso alguno ni en cuanto a placa ni a gingivitis (49). Sin embargo, hay que tener presente que los individuos que participaron en el estudio presentaban buena higiene oral, encía sana y poca actividad cariogénica, por lo que el efecto beneficioso de la clorhexidina pueda haber quedado inadvertida por la buena higiene de los estudiantes participantes.

Otros estudios muestran que los dentífricos con clorhexidina tienen capacidad antiplaca (20, 41 ,73, 74, 90, 91, 100, 110, 248, 116, 18, 53). La acción antiplaca se relaciona con la concentración de la clorhexidina que poseen (73), incluso puede ser superior a la producida por los colutorios de clorhexidina cuando la concentración es muy alta. (4,73) .

Se ha observado que la acción del agente está relacionada con su acceso directo a las superficies dentales. (119,186) Cuando no se realizan técnicas de higiene interproximal y únicamente se usa el cepillo con la pasta, la placa se encuentra presente en las zonas interproximales; probablemente la clorhexidina aplicada en forma de dentífrico no entra en el espacio interproximal. Por otro lado, se han realizado estudios (186) en los que el gel de clorhexidina se ha aplicado únicamente en la superficie vestibular de los dientes con lo que se ha comprobado que el efecto del agente no se ha producido en las superficies linguales de dichos dientes, lo que indica que es

necesaria la aplicación directa del agente sobre la superficie en la que quiera actuar para que sea efectiva. La eficacia del agente químico, como puede observarse, está en relación con el vehículo utilizado para ser administrado, ya que el tipo de vehículo tiene efecto sobre la distribución oral e influye en la actividad del antimicrobiano incorporado. (186)

4.3. EVALUACION DE ESTUDIOS QUE EXAMINAN LA ACTIVIDAD DEL CINCO APLICADO MEDIANTE DENTIFRICOS

Los estudios que han utilizado sales de Zn para determinar su efecto antiplaca y antigingivitis muestran resultados diversos debido a que se han utilizado diferentes tipos de sales y diferentes concentraciones. Sin embargo, está claro que se ha comprobado que la eficacia está en relación con la concentración y con la frecuencia de uso.

Las sales de Zn a altas concentraciones consiguen una reducción de placa. Cuando se incorporan a dentífricos, el cinc tiene acción antiplaca (7) (especialmente cuando los índices de placa iniciales de la población estudiada son altos (22, 570)) y nunca se han demostrado acción antigingivitis (4). Sin embargo, la importancia de las sales de Zn radica en que puede producir efectos sinérgicos con algunos otros agentes químicos. Cuando el Zn se ha unido a hexitidina no ha manifestado tener muchos efectos (153). El zinc unido a un agente no catiónico, el triclosan, tiene resultados más prometedores.

El uso de citrato de cinc junto con lauril sulfato sódico produce una mayor reducción de placa que estos dos agentes separadamente, ya que aumenta la solubilidad del citrato de cinc (76).

La combinación de clorhexidina y de iones cinc han mostrado efecto sinérgico *in vitro* sobre *S Sanguis* y *S sobrinus*. En estudios clínicos se ha pretendido evaluar el efecto sinérgico de estos agentes, observándose que las combinaciones de clorhexidina y cinc en colutorio reducen los índices de placa en mayor grado que estos agentes individualmente después de 4 días de su uso, así como reducen más la producción de ácidos por la placa dental que los agentes individualmente . La tinción que produce la clorhexidina es inferior en el caso de usarse en combinación con cinc, probablemente porque éste produce sulfuro de cinc en vez de sulfuro de hierro, este último relacionado con la causa de la tinción dental por clorhexidina.(77)

Todo lo anteriormente expuesto está de acuerdo con los resultados obtenidos en el ensayo clínico que estamos exponiendo:

- Los componentes del dentífrico (digluconato de clorhexidina y lactato de Zn) se encuentran formulados en forma químicamente activa, como manifiestan los resultados clínicos obtenidos.

Cuando se analizan los resultados de manera global, el dentífrico es capaz, a los tres meses, de obtener disminuciones en el índice de placa estadísticamente superiores a las del grupo control negativo. Tal como indicamos, el vehículo dentífrico disminuye la disponibilidad de la clorhexidina y el lactato de Zn, por lo que su acción a los tres meses, en cuanto a placa, también es inferior al uso de colutorio de clorhexidina. Aunque la disponibilidad sea inferior, a los seis meses de utilización, se ha logrado que el dentífrico produzca mejores resultados antiplaca, de forma que ya no hay diferencias entre grupo control positivo y grupo experimental. Ello tiene especial importancia, ya que hemos indicado que a los seis meses los pacientes ya se han acostumbrado a los productos y a su uso, con lo cual su utilización es parecida a la de la población general, y hemos dado tiempo a que la placa que no se ha eliminado mecánicamente haya madurado, por lo que estamos evaluando la acción del agente no como prevención de la formación de placa, sino también sobre placa ya madura. El hecho de que su acción sea mayor a los seis meses, descarta que se hayan producido resistencias antes de los seis meses.

El índice gingival hallado muestra que el dentífrico con clorhexidina y lactato de Zn es capaz de reducir dicho índice más que el grupo control negativo a los seis meses, aunque menos que el grupo control positivo, probablemente por la menor disponibilidad del agente. Para reducir los índices gingivales es necesario que el agente se utilice a largo plazo, ya que a los tres meses el dentífrico con clorhexidina y Zn no muestra diferencias respecto al grupo control negativo. La reducción de placa intermedia del dentífrico experimental

entre el grupo control positivo y el control negativo sigue también la misma situación al examinar el índice gingival.

El sangrado al sondaje no muestra diferencias a los tres meses; sin embargo se observa que a los seis meses no hay diferencias entre el grupo experimental y el grupo control positivo. Los dos son capaces de eliminar lde la misma manera que el sangrado.

Las diferencias entre las evaluaciones gingivales usadas se debe a que en el índice gingival de Løe y Silness no se evalúa únicamente el sangrado sino también los cambios de coloración gingival respecto a la inflamación con sangrado. Por otro lado, el sangrado en el índice gingival tiene dos valores en relación con su intensidad. Por tanto, el índice de Løe evalúa más la intensidad de las alteraciones gingivales, mientras que el sangrado nos indica la presencia de enfermedad.

-Cuando los resultados los estudiamos en los dos grupos de pacientes que hemos realizado, al hacer el examen estadístico de lo resultados (grupos con índices gingivales altos y bajos), se observa que el efecto del dentífrico es diferente según sean estas condiciones iniciales.

Como hemos comentado anteriormente, el dentífrico es activo en la zona donde se aplica. En pacientes con control de placa pésimo, no se consigue la aplicación del agente ya que el paciente no llega a aplicarlo adecuadamente sobre las superficies dentarias porque no lo utiliza adecuadamente ni con la frecuencia necesaria, y por lo tanto, aunque consigue disminuir de manera estadísticamente significativa superior el índice de placa en relación con la del control negativo, no es suficiente dicha reducción para mejorar las condiciones gingivales.

En el grupo de pacientes congingivitis con índices de placa y gingivales bajos es donde mejor actúa el dentífrico con clorhexidina y lactato de cinc. En nuestro caso, los pacientes no tienen controles de placa óptimos y por tanto nuestro dentífrico es capaz de añadir beneficios al insuficiente cepillado dental. Aunque a los tres meses los índices de placa y gingivales, aun siendo menores que el control negativo, son aún superiores al control positivo, a los seis meses no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el control positivo.

-La utilización del agente dos veces al día consigue tener acción sobre los índices de placa y las condiciones gingivales.

-La eficacia del agente químico utilizado respecto a otros en los que no se encuentran efectos sobre los niveles de placa y, sobre todo, sobre las características gingivales, puede deberse a la acción sinérgica de clorhexidina y del lactato de Zn, de la misma manera que se ha observado en el uso en forma de colutorio. Las sales de Zn parecen facilitar la formulación de dentífricos con agentes catiónicos, como lo es la clorhexidina. Puede también disminuir la cantidad de cálculo.

4.3 EFECTOS INDESEABLES DE LOS GELES Y DENTIFRICOS CON CLORHEXIDINA

4.3.1 Tinción dental

La tinción dental tiene un efecto estético indeseable e importante en odontología.

El uso de colutorios de clorhexidina produce tinción en las estructuras orales, y esto ha limitado su uso a largo plazo. La utilización de dentífricos y geles de clorhexidina también produce tinción dental.(18,20,90, 118,24). Sin embargo, parece que la aplicación de la clorhexidina junto al cepillado disminuye la intensidad de la tinción al compararla con el uso de colutorios de clorhexidina.(24) Se ha observado que los cambios de coloración están en relación con el grado de abrasividad del cepillo y del dentífrico.(24, 48, 56)

Para disminuir más aún este efecto antiestético, se ha valorado el uso de otros agentes en combinación con la clorhexidina , entre ellos el fluoruro sódico o las sales de Zn. Aunque el fluoruro sódico no puede eliminar completamente la tinción, cuando se compara el uso de dentífrico que contiene clorhexidina al 0,2% al dentífrico con clorhexidina al 0,2%+ fluoruro sódico al 0,1% éste produce menor tinción cuando se usa durante 1 año. Probablemente ello se deba a una reducción de la película bacteriana sin una acción directa sobre la tinción en sí (48). Además, la adición de fluoruro

4.3.2 Formación de cálculo supragingival

La formación de cálculo supragingival es superior en el caso de la utilización del colutorio de clorhexidina. Esto puede estar en relación con la cantidad de bacterias muertas por la acción producida por ésta o bien por la capacidad anticálculo de las sales de Zn que se han añadido a la formulación del dentífrico.

4.3.3 Cambios en la sensación gustativa.

No se han referido por los pacientes de nuestro estudio. En el cuestionario presentado a los pacientes no se explicitaba esta posibilidad. Aunque el paciente tenía un espacio en el cuestionario para explicar sus experiencias con los productos usados, la dificultad en explicar los cambios en la sensación gustativa pueden haber dificultado que los manifestaran.

4. 4.4 Alteraciones en la mucosa oral

De acuerdo con los trabajos de MacKenzie de 1973 y 1974, (138) no se producen alteraciones de la mucosa atribuibles al uso del dentífrico que estamos evaluando.

Evaluación de otros agentes químicos vehiculizados a través de dentífricos

Debido a que los dentífricos con clorhexidina también producen efectos indeseables como la tinción, se buscan otras alternativas de dentífricos que sean capaces de eliminar la placa y la gingivitis.

Han ido evaluados muchísimos agentes, especialmente los de sanguinarina y los de triclosan. Los dentífricos con sanguinarina han demostrado tener un ligero efecto antiplaca , pero no capacidad antigingivitis. Parece que la actividad antiplaca es superior cuando se asocia el uso de dentífrico y colutorio de sanguinarina.

Los dentífricos que contienen triclosan han demostrado tener acción sobre la placa y la salud gingival .

El triclosan tiene como ventajas la facilidad de preparación en forma de dentífrico, es compatible con ingredientes de que está compuesto, es un agente seguro y no tiene problemas de aceptación ni por tinción, ni por mal sabor. Su actividad antibacteriana es de amplio espectro cuando se asocia a otros ingredientes en forma de dentífrico o colutorio. Sin embargo, cuando se compara la efectividad de dentífricos con triclosan respecto al colutorio de clorhexidina hay que decir que este último sigue siendo superior a la acción del dentífrico.(4, 99)

Además, cuando comparamos los efectos producidos por los productos activos se observa que la mejoría no es superior a los tres meses de tratamiento que a los seis meses, lo cual podría indicar posible resistencia al agente, o disminución de su actividad . (1)

El triclosan usandolo en cepillado sólo consigue añadir beneficios cuando la técnica de higiene no es lo suficiente buena, como por ejemplo cuando no se usan técnicas de higiene interproximal (seda)(224). Su utilización,disminuye el sangrado (225). Su efectividad también está en relación con la cantidad de producto utilizado.(188)

Cuando se aplica con cubetas también reduce la cantidad de placa y de gingivitis, retardando la aparición de ésta.(189) Sin embargo, enjuagarse con dentífricos con triclosan no muestra beneficios sobre las condiciones gingivales.(5)

5. CONCLUSIONES

5.1. El uso de dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc manifestó presentar reducciones en los niveles de placa estadísticamente superiores al grupo control negativo. A los seis meses, no manifestó diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo que usó colutorio de digluconato de clorhexidina al 0,12%.

5.2. El uso de dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc manifestó presentar reducciones en el índice gingival estadísticamente superior al grupo control negativo, únicamente a los 6 meses de tratamiento. A su vez, el índice gingival se redujo significativamente más en el grupo control positivo que en el grupo experimental, a los 6 meses. Sin embargo, a los 6 meses, la reducción del sangrado fue comparable en el grupo experimental y en el grupo control positivo.

5.3. El uso de dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc no manifestó, a los seis meses, diferencias significativas en cuanto a niveles de cálculo supragingival respecto al grupo control negativo.

5.4. El grupo que utilizó dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc manifestó más tinción global, y cobertura e intensidad individual que los del grupo control negativo, pero también menos que el grupo control positivo.

5.5. El uso de dentífrico experimental con digluconato de clorhexidina y lactato de cinc no manifestó producir efectos indeseables sobre los tejidos blandos orales.

5.6. El análisis de los resultados en función de las condiciones gingivales de los pacientes permite determinar que los mayores beneficios en las condiciones gingivales los obtienen aquellos pacientes con gingivitis con bajos índices gingivales iniciales. Cuando éstos son altos, aunque se produzcan reducciones de placa significativamente superiores que en el grupo control negativo, no se consiguen beneficios en las condiciones gingivales.

5.7. LA UTILIZACION DEL DENTIFRICO CON DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA Y CINC ES RECOMENDABLE PARA PACIENTES CON GINGIVITIS MODERADA.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 - ADA anti-plaque guidelines. 1986.
- 2 - Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. 1986. J. Clin. Periodontol. 13: 957.
- 3 - Addy M, Hunter L. The effects of a 0,2 % chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque, tooth staining and candida in aphthous ulcer patients. 1987. J. Clin. Periodontol. 14: 267.
- 4 - Addy M, Jenkins S, Newcombe R. Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth. (I) Influence of surfactants on chlorhexidine efficacy. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 380.
- 5 - Addy M, Jenkins S, Newcombe R. The effect of triclosan, stannous fluoride and chlorhexidine products on (I) plaque regrowth over a 4-day period. 1990. J. Clin. Periodontol. 17: 693.
- 6 - Addy M, Richards J, Williams G. The effect of zinc citrate mouthwash on dental plaque and salivary bacteria. 1980 J. Clin. Periodontol. 7: 309.
- 7 - Addy M, Willis L, Moran J. Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a four-days periode. 1983. J. Clin. Periodontol. 10: 89 - 99.
- 8 - Addy M, Wright R. Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of povidone iodine and chlorhexidine gluconate mouthrinses. 1978. J. Clin Periodontol.5:198.

- 9 - Aiguier JE, Mc Call JD, Merrit AH. Report of the committee on nomenclature of the American Academy of periodontology 1937. J. Periodontol. 8: 88.
- 10 - Ainamo J, Asikainen J, Palheimo L. Gingival bleeding after chlorhexidine mouthrinses. 1982. J. Clin. Periodontol. 9: 337.
- 11 - Ainamo J, Etemabadeh H. Prevention of plaque growth with chewing gum containing chlorhexidine acetate. 1987. J. Clin. Periodontol. 14: 524.
- 12 - Anónimo. Chemical agents for the reduction of plaque. 1986. Journal of the American Dental Association. 122: 18.
- 13 - Asikainen S, Sandholm L, Saudman S, Ainamo J. Gingival bleeding after chlorhexidine-rinses with and without mechanical oral hygiene. 1984. J. Clin. Periodontol. 11: 87.
- 14 - Attström R. Studies on neutrophil polymorphonuclear leucocytes at the dentogingival junction in gingival health and disease. J. Periodontol. Res. Suppl. 8.
- 15 - Attström R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. 1970. J. Periodontol. Res. 56: 48.
- 16 - Attström R, Schroeder HE. Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs. 1979. Scandinavian Journal of Dental Research. 87: 7.

- 17 - Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral procedures on caries and periodontal disease in adults. 1978. J. Clin. Periodontol. 5: 133.
- 18 - Bain MJ, Stahan JD. The effect of a 1% chlorhexidine gel in the initial therapy of chronic periodontal disease. 1978. J. Periodontol. 49: 469.
- 19 - Baker PG, Coburn RA, Genco RJ, Evans RT. Structural determinant of activity of chlorhexidine and alkyl bisbiguanides against the human oral flora. 1987. J. Dental Research. 66: 1099.
- 20 - Bassiouni MA, Grant AA. The toothbrush application of chlorhexidine. A clinical trial. 1975. Br. Dent. J.: 139.
- 21 - Bay LM. Effect of toothbrushing with different concentrations of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis. 1978. J. Dental Res. 57(2): 181.
- 22 - De Beule F, Beray P, Ferrant A. The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukemia and lymphoma. 1991. J. Clin. Periodontol. 18: 346.
- 23 - Best AM, Breen TJ, Ranney RR, Holdeman LV, Moore WEC. Bacteriology of experimental gingivitis in young adults. A reanalysis. Program and abstracts. 1985. Annual Meeting of the IADR / AADR. Abstract n° 1015.
- 24 - Bonesvoll P. Oral pharmacology of chlorhexidine. 1977. J. Clin. Periodontol. (Extra issue). 4: 49.

- 25 - Bonesvoll P, Lokken P, Rølla G. The influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouthrinses. 1974. Arch. Oral Biol. 19: 1025.
- 26 - Bral M, Brownstein CN. Antimicrobial agents in the prevention and treatment of periodontal diseases. 1988. Dental Clinics of Northamerica. Vol.32, nº 2.
- 27 - Briner WW, Wunder JA. Sensitivity of dog plaque microorganisms to chlorhexidine during longitudinal studies. 1977. J. Periodontol. Research.12: 135.
- 28 - Buoltz-Jørgensen E., Løe H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis.1972. Scandinavian J. Dental Research. 80: 457 .
- 29 - Carranza F.A. Periodontologia Clínica de Glickman. 1986. Nueva Editorial Interamericana.
- 30 - Carlson HC, Porter C, Alms T. The effect of an alexidine mouthwash on dental plaque and gingivitis. 1977. J. Periodontol. 48: 4: 216.
- 31 - Case D.E. Safety of hibitane . Laboratory experiments.1977. J. Clin. Periodontol. 4: 66.
- 32 - Chemical Agents for the control of plaque. An informational report from the Commitlee of pharmacotherapeutics. 1989. American Academy of Periodontology.

- 33 - Chikte UM, Pochee E, Rudolf MJ, Reinach SG. Evaluation of the stannous fluoride and chlorhexidine sprays on plaque and gingivitis in handicapped children. 1991. J. Clin. Periodontol. 18: 281.
- 34 - Ciancio SG. Agents for the management of plaque and gingivitis. 1992. J. Dental Research. 71: 1450.
- 35 - Ciancio SG. Use of mouthrinses for professional indications. 1988. J. Clin Periodontol. 15: 520.
- 36 - Cleghorn B, Bowden GH. Sensitivity of lactobacillus species to chlorhexidine. 1985. J. Periodont Res. 64: 194. Abst 179.
- 37 - Cooper PG, Caton JG, Polson AM. Cell population associated with gingival bleeding. 1983. J. Periodontol. 54: 497.
- 38 - Cummins BR, Løe H. Optimal dosage and method of delivering chlorhexidine solutions for the inhibition of dental plaque. 1991. J. Periodontol Research. 8: 57.
- 39 - Cummins D, Creeth JE. Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels and mouthwashes. 1992. J. Dental Res. 1439.
- 40 - Current procedural terminology for periodontics. 1986. American Academy of Periodontology. 5a Edición.
- 41 - Cutress TW, Brown RH, Barker DS. Effects on plaque and gingivitis of a chlorhexidine dental gel in the mentally retarded. 1977. Community Dent. Oral Epidemiol. 5: 78.

- 42 - Davies RM, Jensen SB, Schiot RC, Løe H, Theilade J. Anaerobic gliding bacteria isolated from the oral cavity. 1972. Acta Path. Microbiology Scandinavian Section B. 80: 397.
- 43 - De Beule F, Bercy P, Ferrant A. The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leucemia and lymphoma. 1991. J. Clin. Periodontol. 18: 346.
- 44 - De la Rosa M, Sturzenberger OP, Moores DJ. The use of chlorhexidine in the management of gingivitis in children. 1988. J. Periodontol. 387.
- 45 - Denver JG. Oral hygiene in mentally handicapped children. A clinical trial using a chlorhexidine spray. 1979. Australia Dental J. 24: 301.
- 46 - Disney JA, Graves RC, Cancro L, Payonk G, Stewart P. Evaluation of 6 dentifrice formulations for supragingival anticalculus and antiplaque activity. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 525.
- 47 - Dolles OK, Bonesvoll P, Ganst ON, Gjermo P. Determination of fluoride and chlorhexidine from chlorhexidine/fluoride containing dentifrices. 1979. J. Dent Res. 87: 115 .
- 48 - Dolles OK, Eriksen HM, Gjermo P. Tooth stain during two years use of chlorhexidine and fluoride containing dentifrices. 1979. Scandinavian Journal Dental Research. 87: 268.
- 49 - Dolles OK, Gjermo P. Caries increment and gingival status during two years use of chlorhexidine and fluoride containing dentifrices. 1980. Scandinavian Journal Dental Research. 88: 22.

- 50 - Ellingsen JE, Rølla G, Eriksen HM. Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other denaturing agents. 1982. J. Clin Periodontol. 9: 317.
- 51 - Emilson CG. Susceptibility of various microorganisms to chlorhexidine. 1977. Scandinavian J. Dental Research. 85: 255.
- 52 - Emilson CG, Ericson TH, Heyden G, Magnusson BC. Uptake of chlorhexidine to hydroxiapatite. 1973. J.Periodontol. Research. 8 (suppl.12): 17.
- 53 - Emilson C, Furnell J. Effect of toothbrushing with chlorhexidine gel on salivary microflora, oral hygiene and caries. 1976. Scandinavian Journal of Dental Research. 84: 308.
- 54 - Emilson CG, Krasse B, Westergreen G. Effect of a fluoride containing chlorhexidine-gel on bacterie in human plaque. 1976. Scandinavian J. Dental Research. 84 (6): 377.
- 55 - Emslie RD. A history of oral hygiene measures. 1980. Community Dentistry and Oral Epidemiology. 8: 225.
- 56 - Eriksen HM, Gjermo P. Incidence of stained tooth surface in students using chlorhexidine containing dentifrices. Scandinavian J. Dental Research. 533 .
- 57 - Erikson H., Gjermo P, Johansen JR. Results from 2 years use of chlorhexidine containing dentifrices. 1973. Helvetica Odontologica Acta. 17: 52.

- 58 - Etemadzadeh H, Meurman JH, Murtomaa H, Torkko H, Lappi L, Roos M. Effect of plaque growth and salivary microorganisms of aminofluoride-stannous fluoride and chlorhexidine containing mouthrinses. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 175 .
- 59 - Fardal O, Turnbull RS. Review of the litereture on use of chlorhexidine in dentistry. 1986. Jada: 101.
- 60 - Fine Dh, Letizia J, Mandel ID. The effect of rinsing with listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque. 1985. J. Clin. Periodontol.: 660 .
- 61 - Flötra L. Different modes of chlorhexidine application related to local side effects. 1973. J. Periodontol Research. 8 (Suppl) 12: 41.
- 62 - Flötra L, Gjermo P, Rölla G, Waerhang J. A 4 months study of the effect of chlorhexidine mouthwash on 50 soldiers. 1972. Scandinavian Journal of Dental Research. 80: 10.
- 63 - Flötra L, Gjermo P, Rölla G, Waerhang J. Side effects of chlorhexidine in mouthwashes. 1971. Scandinavian Journal of Dental Research. 79: 119.
- 64 - Fornell J, Sundin I, Lindhe J. Effect of listerine on dental plaque and gingivitis. 1975.Scandinavian Journal of Dental Research. 83: 18.
- 65 - Frandsen F. Mechanical oral hygiene practices in: Dental plaque control measures and oral hygiene practices. 1985. Natural Institute of Dental Research. Canada. PP:109.

- 66 - Frandsen F. Mechanical oral hygiene practices in: Dental plaque control measures and oral hygiene practices. 1986. Eds Löe H, Kleinman DV. Press Oxford, Washington DC.
- 67 - McGaw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia. Prophylactic impact of a chlorhexidine mouthrinse regime. 1975. Oral Surf. Oral Med Oral Pathol. 60: 275.
- 68 - Gelinas P, Gouler J. Neutralization of the activity of eight disinfectants by organic matter. 1983. J. Appl Bacteriol. 34 (2): 243.
- 69 - Gibbons RJ, Van Houte J. Bacterial adherence in oral microbial ecology. 1975. Annual Review of microbiology. 29: 19.
- 70 - Gjerme P, Baastad KL, Rølla G. The plaque inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. 1970. J. Periodontol. Research. 5: 102.
- 71 - Gjerme P, Eriksen H. Effects of chlorhexidine containing dentifrices. 1972. Caries Research. 6: 72.
- 72 - Gjerme P, Eriksen H. Unchanged plaque inhibiting effect of chlorhexidine in human subjects after 2 years of continuous use. 1974. Archive Oral Biology. 18: 317.
- 73 - Gjerme P, Rølla G. The plaque inhibiting effect of chlorhexidine containing dentifrices. 1971. Scandinavian Journal of Dental Research. 79: 126.

- 74 - Gjeramo P, Röllä G. Plaque inhibition by antibacterial dentifrices. 1970. J. Dental Research. 78: 460.
- 75 - Gjeramo P, Röllä G, Arskang L. Effect on dental plaque-formation and some in vitro properties of 12 bis-biguanides. 1973. J. Periodontol Research. 8: Suppl. 12: 81.
- 76 - Giertsen E, Scheie AA, Röllä G. Plaque inhibition by zinc citrate and sodium lauryl sulphate. 1988. J Dental Research. 67: 184.
- 77 - Giertsen E, Scheie AA, Röllä G. Inhibition of plaque formation and plaque acidogenicity by zinc and chlorhexidine combinations. 1988. Scandinavian Journal Dental Research. 96:541.
- 78 - Gilbert RJ, Ingram GS. The oral disposition of zinc citrate following the use of an anticalculus toothpaste containing 0,5% zinc citrate. 1988. J. Pharm Pharmacol. 40: 399.
- 79 - Glossary of Periodontic Terms. 1986. J. Periodontol. 57 (suppl.)
- 80 - Goodson JM. Response in: Loe H, Kleiman DV: Dental plaque control measures and oral hygiene practices. 1986. Oxford: IKC Press. 143.
- 81 - Goodson JM, Tanner ACR, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced periodontal disease. 1982. J. Clin. Periodontol. 9: 472.

- 82 - Gordon JM, Lamster IB, Seiger MC. Efficacy of listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. 1985. J. Clin. Periodontol. 12: 697.
- 83 - Greene JC. Oral hygiene and periodontal disease 1963. American Journal of Public Health. 53: 913.
- 84 - Greenstein, Berman CH, Jaffin R. Chlorhexidine. An adjunct to periodontal therapy. 1985. J. Periodontol. 57: 370.
- 85 - Grossman E, Reiter G, OP Struzenberger, M de la Rosa, TD Dickinson, GA Ferreti, GE Ludlam, AH Meckel. Six month study of the effects of a chlorhexidine monthrins on gingivitis in adults. 1986. J Periodontal Res. Suppl.: 33.
- 86 - Gusberti FA, Sampathkumar P, Siegrist BE, Lang NP. Microbiological and clinical effects of chlorhexidine digluconate and hydrogen peroxide mouthrinses on developing plaque and gingivitis. 1988. J. Clin Periodontol. 15: 60.
- 87 - Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. 1983. J. Clin. Periodontol. 10: 257.
- 88 - Hamp SE, Lindhe J, L oe H. Long term effect of chlorhexidine of developing gingivitis in the beagle dog. 1973. J. Periodontol. Research. 8: 63.
- 89 - Hamp SE, Emilson CG. Some effects of chlorhexidine on the plaque flora of the beagle dog. 1974. J. Periodontol Res. Suppl. 12: 28.

- 90 - Hansen F, Gjermo P, Eriksen HM. The effect of a chlorhexidine containing gel on oral cleanliness and gingival health in young adults. 1975. *J. Clin Periodontol.* 2: 153.
- 91 - Hangen F, Gjermo P, Rølla G. Antibacterial activity and plaque distribution by a chlorhexidine dentifrice. Lack of correlation. 1974. *Int. Assoc. Dent. Res. Scandinavian Division Annual meeting, Oslo, Norway.* (Abst. 47).
- 92 - Hangen E, Johansen JR. Penetration of the oral mucosa of the guinea pig by radiolabelled chlorhexidine. 1975. *Acta Odontol Scandinavian.* 33.
- 93 - Harrapp GJ, Saxton CA, Best JS. Inhibition on plaque growth by zinc salts. 1983. *J. Periodontol. Research.* 18: 634.
- 94 - Hennessy TD. Some antibacterial properties of chlorhexidine. 1973. *J. Periodontol. Research. Suppl.* 12: 61.
- 95 - Hoyos DF, Murray JJ, Shaw L The effect of chlorhexidine gel on plaque and gingivitis in children. 1977. *British Dental Journal.* 142: 336.
- 96 - Jenkins S, Addy M, Newcombe R. Triclosan and sodium lauryl sulphate mouthwashes. I. Effect on salivary bacterial counts. 1991. *J. Clin. Periodontol.* 18: 140.
- 97 - Jenkins S, Addy M, Newcombe R. Triclosan and sodium lauryl sulphate mouthwashes. II. Effect of 4-day plaque regrowth. 1991. *J. Clin. Periodontol.* 18: 145.

- 98 - Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effects of 0,5 chlorhexidine and 0,2% triclosan containing toothpaste on salivary bacterial counts. 1990. J. Clin. Periodontol. 17: 85.
- 99 - Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effect of triclosan, stannous fluoride and chlorhexidine products on (II) salivary bacterial counts. 1990. J. Clin. Periodontol. 17: 698.
- 100 - Johansen JR, Gjermo P, Erikson H. Effect of 2 years use of chlorhexidine-containing dentifrices in plaque, gingivitis and caries. 1975. Scandinavian J Dent Res. 83: 288.
- 101 - Joyston-Bechal S, Emslie RD. Tropical and systemic antimicrobial agents in the treatment of chronic gingivitis and periodontitis. 1987. International Dental Journal. 37: 52.
- 102 - Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. The use of chlorhexidine containing gel in a plaque control programme. 1979. British. Dent. J. 149: 105.
- 103 - Kanchanakamol U, Umpriwan R, Jotikashira N, Srisilapanan P, Tuongratanaphan S, Sholitkul W, Chat-Uthai T. Reduction of plaque formation and gingivitis by a dentifrice containing triclosan and Copolimer. 1995. J. Periodontol :66:109.
- 104 - Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. 1982. Jada. 104, 164.
- 105 - Khoo JGL, Newman HN. Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazol. 1983. J. Periodontol. Research. 18: 607.

- 106 - Klaus H, Rateitschak EM, Wolf HF. Atlas de Periodoncia. 1991. Ediciones Científicas y Técnicas , S.A. Madrid.
- 107 - Kilian M, Schiott CR, Loe H. Haemophilus in the human oral cavity. Scandinavian Div. IADR Abst. of Meet Melmo.
- 108 - Kopczyk RA, Abranis H, Brown AT, Matheny JL, Kaplan AL. Clinical and microbiological effects of a sanguinaria-containing mouthrinse and dentifrice with and without fluoride during 6 months of use. 1991. J. Periodontol. 62: 617.
- 109 - Kornman KSJ. The role of supragingival plaque in the prevention and treatment of periodontal diseases. A review of current concepts. 1986. J. Periodontal Research (Suppl. 16) 21: 5.
- 110 - Lang NP, Brecx MC. Chlorhexidine digluconate. 1986. J. Periodontol. Research: 74.
- 111 - Lander PE, Newcombe GM, Seymour CJ, Powell RN. The antimicrobial and clinical effect of a single subgingival injection of chlorhexidine in advanced periodontol lesions. 1986. J. Clin. Periodontol. 13: 74.
- 112 - Lang NP, Cumming BR, Loe H. Toothbrush frequency as it is related to plaque development and gingival health. 1973. J. Periodontology. 44: 396.
- 113 - Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AN, Saxer UP, Sturzenberger OP, Meckel AH. Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial 1982. J. Periodontol. Research. 17: 101.

- 114 - Lang NP, Karring T. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. 1993. Quintessence Books
- 115 - Lang NP, Ramseir-Grossmenn K. Optional dosage of chlorhexidine digluconate in chemical plaque control when applied by oral irrigator. 1981. J. Clin. Periodontol. 8: 189.
- 116 - Lee T, Drake D, Grigsbi B, Mogle K, Allen A. The effect of chlorhexidine and cupric acetate on *A actinomycetemcomitans* and *C albicans*. 1991. IADR. 610.
- 117 - Lennon MA, Dang RM. A short term evaluation of a chlorhexidine gel on plaque deposits and gingival status. 1975. Pharmacol Ther Dent 213
- 118 - Lennon MA, Davies RM. A short term evaluation of a chlorhexidine gel on plaque deposits and gingival status. 1975. Pharmacol Ther Dent. 2:13.
- 119 - Lie T, Enersen M. Effects of chlorhexidine gel in a group of maintenance-care patients with poor oral hygiene. 1986. J. Periodontol. 57: 364.
- 120 - Lindhe J, Hamp SE, Løe H. Experimental periodontitis in beagle dog. 1973. J. Periodontol. Research. 8: 1.
- 121 - Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. 1980. Journal of Periodontology. 51: 264.

- 122 - Lindhe J, Parodi R, Liljenberg B, Fornell J. Clinical and structural alterations characterising healing gingiva. 1979. J. Periodontal Research. 13: 410.
- 123 - Lindhe J, Ryland H. Experimental gingivitis in young dogs. A morphometric study. 1973. Scandinavian Journal of Dental Research. 83: 314.
- 124 - Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Longterm effect of surgical / non surgical treatment of periodontal disease. 1984. J. Clin. Periodontology. 11: 448.
- 125 - Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. 1986. J. Clin. Periodontol. 13: 418.
- 126 - Listgarten MA, Hellden L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. 1978. J. Clin. Periodontology. 5: 115.
- 127 - Lobene RR, Brian M, Socransky SS. Effect of erythromycin on dental plaque and plaque forming microorganisms of man. 1969. J. Periodontol. Research. :287.
- 128 - Lobene RR, Soparkar PM, Newman MB, Kohut BE. Reduced formation of supragingival calculus with use of fluoride-zinc chloride dentifrice. 1987. J. American Dental Association. 114: 350.

- 138 - Mackenzie IC, Nuki K, Löe H, Schiott RC. Two years of oral use of chlorhexidine in man. V. Effects on stratum corneum of oral mucosa. 1976. J. Periodontal Research. 11: 165.
- 139 - Mackler BF, Fanner, RM, Schur P, Wright TI. III, Levy BM Ig G subclasses in human periodontal disease II. Cytophilic and membrane Ig G subclasses immunoglobulins. 1978. J. Periodontal Research. 13: 433.
- 140 - Mackler BF, Waldrop TC, Schur P, Robertson PB, Levy BM. Ig G subclasses in human periodontal disease. I. Distribution and incidence of Ig G subclass bearing lymphocytes and plasma cells. 1978. J. Periodontal Research. 13: 109.
- 141 - Magnusson B, Heyden G. Autoradiographic studies of C14 chlorhexidine given orally in mice. 1973. J. Periodontal Research. 8: 49.
- 142 - Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. 1988. J. Periodontol. 15: 488.
- 143 - Mankodi S, Ross NM, Mostler K. Clinical efficacy of listerine in inhibiting and reducing plaque and experimental gingivitis. J. Clin. Periodontol. 14: 285.
- 144 - Mallat ME, Beiswanger BB, Drook CA, Stookey GK, Jackson RD, Bricker SL. Clinical effect of a sanguinaria dentifrice on plaque and gingivitis in adults. 1989. J. Periodontol. 91.

- 145 - Marsh. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. 1992. J. Dental Research. 71 (7): 1431.
- 146 - Marshall-Day CD, Stephens RG, Quigley LF Jr. Periodontal disease, prevalence and incidence. 1955. J. Periodontol. 26: 185.
- 147 - Mauriello SM, Bader JD. Six-month effects of a sanguinarine dentifrice on plaque and gingivitis. 1988. J. Periodontol. 59: 238.
- 148 - Mc Dermid AS, Mc Kee AS, Marsh PD. A mixed culture chemostat system to predict the effect of antimicrobial agents of the oral flora: preliminary studies using chlorhexidine. 1987. J. Periodontal Research. 66: 8: 1315.
- 149 - Miller WD. The microorganisms of the human mouth. 1890. Philadelphia. SS archive Dental. M8 Co. pp. 321.
- 150 - Minah TE, De Paola IG, Overholser CD, Meiller TF, Niehans C, Lamm RA, Ross NM, Dills SS. Effects of 6-months use of an antiseptic mouthrinse on supragingival dental plaque microflora. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 347.
- 151 - Mirth DB. Controlled-release therapeutic systems: technology applicable to the treatment of oral diseases. 1987. Adv. Dental Research. 1 (1): 109.
- 152 - Moore WEC, Holdeman V, Smibert RM, Good JJ, Burmeister JA, Palkanis KG, Ranney RR. Bacteriology of experimental gingivitis in young adult humans. 1982. Infection and Immunity. 38: 651.

- 153 - Moran J, Addy M. Effect of four toothpastes on plaque accumulation and gingivitis. 1988. J. Dental Research. 67: 209, Abstr. 771.
- 154 - Moran J, Addy M. Antimicrobial toothpastes in oral hygiene control. 1988. Manufacturing Chemists. 59: 27.
- 155 - Moran J, Addy M, Newcombe R. The antimicrobial effect of toothpastes on salivary flora. 1988. J. Clin. Periodontol. 15: 193-199.
- 156 - Moran J, Addy M, Wade W. A comparison of toothpaste containing enzymes or antimicrobial compounds with a conventional fluoride toothpaste on the development of plaque and gingivitis. 1989. J. Clin. Periodontol. 16 : 295.
- 157 - Moran J, Addy M. Antimicrobial toothpastes in oral hygiene control. 1988. Manufacturing chemist. 59: 27.
- 158 - Murray JJ. Fluoride in caries prevention in: Dental practitioner handbook. 1976. John Wright & Sons. Bristol. 20: 60.
- 159 - Netuschil L, Reich E, Brex M. Direct measurement of the bactericidal effect of chlorhexidine on human dental plaque. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 484.
- 160 - Newman M. Oral microbiology with emphasis on etiology in: perspectives on oral antimicrobial therapeutics, Littleton MA. 1987. PSG Publishing. 1.

- 161 - Newman M, Kornman K. Antibiotic / Antimicrobial Use in dental practice 1990. Quintessence books
- 162 - Nordbo H, Sorensen R, Sonju T. Furfurals in chlorhexidine discoloured pellicles. 1977. Scandinavian J. Dental Research. 85: 606.
- 163 - Okada H, Kida T, Yamagarmi H. Identification and distribution of immunocompetent cells in inflamed gingiva of human chronic periodontitis. 1983. Infect and Immun. 41: 365.
- 164 - Oppermann RV. Effect of chlorhexidine on acidogenicity of dental plaque in vitro. 1979. Scandinavian J. Dental Research. 87 (4): 302.
- 165 - Orban B. Classification and nomenclature of periodontal diseases. 1942. J. Periodontol. 13: 16.
- 166 - Overholsen CD, Meiller TF, De Paola LG, Minah GE, Niehaus. Comparative effects of 2 chema therapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. 1990. J. Clin. Periodontol. 17: 575.
- 167 - Page RC. Gingivitis. 1986. J. Clin. Periodontol. 13: 345.
- 168 - Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. 1976. Lab. Invest. 4: 235.
- 169 - Page RC, Schroeder HE. Periodontitis in man and other animals. A comparative review. 1982. Basel; S. Karger.

- 170 - Parsons JC. Chemotherapy of dental plaque. A review. 1974. *J. Periodontol.* 45: 177.
- 171 - Patters MR, Anerud K, Trummel CL, Kornman KS, Nalbandian J, Robertson PB. Inhibition of plaque formation in humans by octenidine mouthrinse. 1983. *J. Periodontol. Research.* 18: 212.
- 172 - Patters MR, Nalbandian J, Nichols FC, Niekrash CR, Kennedy JE, Kiel RA, Trummel CL. Effects of octenidine mouthrinse on plaque formulations and gingivitis in man. 1986. *J. Periodontal Research.* 21: 154.
- 173 - Payne WA, Page RC, Ogilvic AL, Hall WB. Histopathological features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. 1975. *J. Periodontol. Research.* 10: 51.
- 174 - Pennel BM, Keagle JG. Predisposing factors in the etiology of chronic inflammatory periodontal disease. 1977. *J. Periodontol.* 48: 517.
- 175 - Pretara-Spanedda P, Beiermeister S, Hubbard S, Cancro LP. Relative ability of 3 dentifrices and a mouthrinse to control plaque. 1987. *J. Dent. Research. (Spec. Issue)* 66: 1211.
- 176 - Ramjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Burgett FG, Schick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. 1975. *J. Periodontol.* 46: 522.
- 177 - Ramjord SP, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Schick RA, Zann GJ, Knowles JW. Oral hygiene and maintenance of periodontal support. 1982. *J. Periodontol.* 53: 26 .

- 178 - Rølla G, Ellingsen SE, Eriksen HM, Nordbu H. Dental stain by chlorhexidine, a possible mechanism. 1981. J. Dental Research. 60: 528.
- 179 - Rølla G, Melsen B. On the mechanism of plaque inhibition by chlorhexidine. 1975. J. Dental Research. 54: 1357.
- 180 - Rosenberg A, Alatary SD, Peterson AF. Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. 1976. Surgical Gynecology and Obstetrics. 143: 787.
- 181 - Ross NM, Mankodi SM, Mostler LL, Charles CH, Bartels LL. Effect of rinsing time on antiplaque-antigingivitis efficacy of listerine. 1993. J. Clin. Periodontol. 20: 279.
- 182 - Rushton A. Safety of hibitane II. Human experience. 1977. J. Clin. Periodontol. 4: 73.
- 183 - Russel BG, Bay LM. Oral use of chlorhexidine gluconate toothpaste in epileptic children. 1978. Scandinavian J. Dental Research. 86(1): 52.
- 184 - Sanz M, Newman MG, Andersson L. A comparison of the effect of a 0,12% chlorhexidine gluconate mouthrinse and placebo on postperiodontal surgical therapy. 1987. J. Dental Research (abst). 66 : 1385 Special issue.
- 185 - Savitt ED, Socransky SS. Distribution of certain subgingival microbial species in selected periodontal conditions. J. Periodontol. Research. 19: 111.

- 186 - Saxen , Niemi ML, Ainamo J. The intraoral spread of the antimicrobial effect of a chlorhexidine gel. 1976. Scandinavian J. Dent. Research. 84: 304.
- 187 - Saxton CA, Harrap GJ, Lloyd AM. The effect of dentifrices containing zinc citrate on plaque growth and oral zinc levels. 1986. J Clin Periodontol. 13: 301.
- 188 - Saxton CA, Lane RM, Van Der Ouderaa FJG. The effects of a dentifrice containing a zinc salt and non-cationic antimicrobial agent on plaque and gingivitis. 1987. J. Clin. Periodontol. 14: 144.
- 189 - Saxton CA, Van Der Ouderaa FJG. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan in developing gingivitis. 1989. J. Periodontal Research. 24: 75.
- 190 - Scheinin A, Mäkinen KK. The effect of various sugars of formation and chemical composition on dental plaque. 1971. International Dental Journal. 21: 302
- 191 - Schiott CR. Effect of chlorhexidine on the microflora of the oral cavity. 1973. J. Periodontal Research. 8 (supp.12): 7.
- 192 - Schiott CR, Briner WW, Kirkland JJ, Loe H. Two years oral use of chlorhexidine in man. III. Changes in sensitivity of the salivary flora. 1976. J. Periodontol Research. 11: 153.
- 193 - Schiott CR, Briner WW, Loe H. Effect of two years use of chlorhexidine on salivary microflora. 1975. IADR Abstracts. 474.

- 194 - Schiott CR. Effect of chlorhexidine on the microflora of the oral cavity. 1973. J. Periodontal Research. (suppl): 7
- 195 - Schiott CR, L oe H, Jensen SB, Kilian M, Davies RM, Glavind K. The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. 1970. J. Periodontol. Research. 5: 84.
- 196 - Schiott CR, Thiner WW. Two year use of chlorhexidine in man. III Changes in sensitivity of the salivary flora. 1976. J. Periodontol Research. 11: 153.
- 197 - Schroeder HE. Formation and inhibition of dental calculus. 1969. Hans Huber, Stuttgart.. 129.
- 198 - Schroeder HE, Attstrom R. Effect of mechanical plaque control on development of subgingival plaque and initial gingivitis in neutropenic dogs. 1979. Scandinavian Journal of Dental Research. 87: 279.
- 199 - Schroeder HE, Gral de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. 1975. J. Periodontal Research. 10:128.
- 200 - Schroeder HE, M unzel-Pedrazzoli S, Page RC. Correlated morphometric and biochemical analysis of early chronic gingivitis in man. 1973. Archives of Oral Biology. 18: 899.
- 201 - Schroeder HE, Lindhe J. Conversion of established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. 1975. Archives of Oral Biology. 20: 775.
- 202 - Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB, de La Rosa M, Issacs RL, Lang NP, Mallat ME, Meckel AM. A comparison of

mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine.
1986. J. Periodontol Research. 16; 21: 23.

- 203 - Seymour, GJ, Greenspan JS. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. 1979. J. Periodontol. Res. 14: 39.
- 204 - Seymour GJ, Powell RN, Aitken JK. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. 1983. J. Periodontol. 54: 522.
- 205 - Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, Aitken JK, Brooks D, Beckman I, Zola H, Bradley J, Burns CF. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. 1983. J. Periodontol Research. 18: 375.
- 206 - Sheiham A. Dental cleanliness and chronic periodontal disease. Studies on british populations. 1970. British Dental Journal. 129: 413.
- 207 - Shern RJ, Little WA, Kennedy JB, Mirth DB. Effects of octenidine on dental plaque and gingivitis in monkeys. 1987. J. Periodontol. 58; 9: 628.
- 208 - Siegrist BE, Gusberti FA, Brecx MC, Weber HP, Lang NP. Efficacy of supervised rinsing with chlorhexidine digluconate in comparison to phenolic and plant alkaloid compounds. 1986. J. Periodontol Research. Suppl. 60 .
- 209 - Sierra Bravo, R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. 1994. Editorial Paraninfo. 3 Edición.

- 210 - Silness P , Löe H. Periodontal disease in pregnancy. 1964. Acta odontol Scand 22:121.
- 211 - Sjöblom M, Ainamo A, Ainamo J. Antimicrobial effect of four different toothpastes. 1977. Scandinavian J. Dent. Res. 84: 377.
- 212 - Skjorland K, Gjermo P, Rolla G. Effect of some polyvalent cations an plaque formation in vivo. 1978. Scandinavian Journal of Dental Research. 80: 103.
- 213 - Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. 1979. J. Clin. Periodontol. 6: 351.
- 214 - Slots J, Gibbson RJ. Attactment of Bacteroides melaninogenicus asaccharolytcus to oral surfaces and its possible role in colonization of the mouth and of periodontal pockets. 1978. Infection and Immunity. 19: 363.
- 215 - Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. 1984. J. Clin. Periodontology. 11: 21.
- 216 - Southard L, Boulware RT, Walborn DR, Groznik WJ, Thorne EE, Yankel SL. Sanguinarine, a new antiplaque effect: retention and plaque specificity. 1984. Jada. 108: 338.
- 217 - Spiegel CA, Hayduk SE, Minah GE, Kieywolap GN . Black-pigmented bacteroides from clinically characterized periodontal sites. 1979. J. Periodontol Research. 14: 379.

- 218 - Stanley A, Wilson M, Newman HN. The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 259.
- 219 - Stephen KW, Burchell CK, Huntington E, Baker AG, Russell JI, Creanor SL. In vivo anticalculus effect of a dentifrice containing 0,5% zinc citrate trihydrate. 1987. Caries Research. 21: 380.
- 220 - Stirrups DR, Laws CA, Honigman JL. The effect of chlorhexidine gluconate mouthrinse on oral health during fixed appliance orthodontic treatment. 1981. Brit. Ger. J. 84: 84.
- 221 - Strand P, Palmer RM, Wilson RF. Sampling of subgingival plaque: a comparison of two methods using dark-field microscopy. 1987. Oral Microbiology and Immunology. 2: 142.
- 222 - Suomi JD, Greene JC, Vermillion JR, Doyle J, Chang JJ, Leatherwood EC. The effect of controlled oral hygiene on the progression of periodontal disease in adults: results after the third and final year. 1971. J. Periodontol. 42: 152.
- 223 - Suomi JD, Smith LW, Mc Clendon BJ. Marginal gingivitis during a sixteen-week period. 1981. J. Periodontol. 42: 268.
- 224 - Svatun B, Saxton CA, Rølla G, van Der Ouderaa F. A one year study on the maintenance of gingival health by a dentifrice containing a zinc salt and a non-anionic antimicrobial agent. 1989. J. Clin. Periodontol. 16: 75.
- 225 - Svatun B, Saxton CA, Rølla G, van Der Ouderaa F. The influence of the dentifrice containing a zinc salt and a non-anionic

- antimicrobial agent on the maintenance of gingival health . 1987.
J. Clin. Periodontol. 14: 457.
- 226 - Syed SA, Loesche WJ. Bacteriology of human experimental gingivitis. Effect of plaque age. 1978. Infection and Immunity. 21: 821.
- 227 - Svanberg M, Olsson J. Oral implantation of *Streptococcus mutans* in man with and without prior chlorhexidine mouthrinses. 1985. Scandinavian J. Dent. Res. 94: 306.
- 228 - Taggart JA, Palmer RM, Wilson RF. A clinical and microbiological comparison of the effects of water and 0,02% chlorhexidine as coolants during ultrasonic scaling and root planing. 1990. J. Clin. Periodontol. 17: 32.
- 229 - Tan Walker RLB, Gilbert RJ. Oral delivery of zinc from slurries and separated supernatant fractions of dentifrices. 1989. J. Dent. Res. 68 (Spec.Iss.): 1708.
- 230 - Tanner ACR, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. 1979. J. Clin. Periodontology. 6: 278.
- 231 - Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental Gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. 1966. J. Periodont. Res. 1: 1.
- 232 - Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. 1967. J. Periodontal Res. 1: 1.

- 233 - Thern RJ, Little WA, Kennedy JB, Milth DB. Effects of octenidine on dental plaque and gingivitis in monkeys. 1987. J. Periodontol. 58; 9: 628.
- 234 - Usher PJ. Oral hygiene in mentally handicapped children. 1975. Bri. Dent. 138: 217.
- 235 - Vinrow MJ. Methabolic studies with radiolabelled chlorhexidine in animals and man. 1973. J. Periodontol Research. 8: 45.
- 236 - Volpe AR, Manhold JH, Hazen SP. In vivo calculus assessment: a method and its reproducibility. 1965. J Periodontol 36:292.
- 237 - Waaler SM, Rølla G. Importance of teeth and tongue as possible receptor sites for chlorhexidine in relation to its clinical effect. 1985. Scandinavian Journal of Dental Research. 93: 222.
- 238 - Walker CB. Microbiological effects of mouthrinses containing antimicrobials. 1988. J. Clin. Periodontal. 15: 499.
- 239 - Waerhaug M, Gjermo P, Rølla G, Johansen JR. Comparison of the effect of chlorhexidine and Cu SO₄ on plaque formation and development of gingivitis. 1984. J. Clin. Periodontol. 11: 176.
- 240 - Wennstrom JL. Mouthrinses in "experimental gingivitis" studies. 1988. J. Clin. Periodontol. 15: 511.
- 241 - Wennstrom J, Lindhe J. Some effects of a sanguinarine-containing mouthrinse on developing plaque and gingivitis. 1985. J. Clin. Periodontol. 12: 867.

- 242 - Weinstein, Getz, Milgram. Oral self-care: a promising alternative behavior model. 1983. Journal of the American Dental Association. 107: 67.
- 243 - White D, Mayrand D. Association of oral Bacteriodes with gingivitis and adult periodontitis . 1981. J. Periodontol Research. 16: 259.
- 244 - Wilde G. Cooper M, Page R. Host tissue response in chronic periodontal disease . VI. The role of cell mediated hypersensitivity. 1977. J. Periodontal Research. 12: 179.
- 245 - Wold Workshop in Clinical Periodontics. New Jersey. 1989. AAP.
- 246 - Zachrisson BV. *A histological study of experimental gingivitis in man.* 1968. J. Periodontol Research. 3: 293.
- 247 - Zambon JJ, Ciancio SG, Mather ML. The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wound.1986. J. Periodontology12:115.
- 248 - Zambon JJ, Ciancio SG, Rose EC, Christersson C. A clinical study of the effect of the blendax R antiplaque dentifrice on dental plaque accumulation and gingival health. 1986. Clinical Preventive Dentistry. 8: 12 .