

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III

## TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN CRUZADA Y A DOBLE CIEGO, MEDIANTE EL MODELO DE GINGIVITIS EXPERIMENTAL, DE LA EFICACIA DE TRES COLUTORIOS DE CLORHEXIDINA SIN ALCOHOL FRENTE A LA PREVENCIÓN DE GINGIVITIS Y A LA NEOFORMACIÓN DE PLACA SUPRAGINGIVAL**

Investigador: *D. Sergio Morante Mudarra*

Director: *Dr. Antonio Bascones Martínez*

# *Agradecimientos*

En primer lugar agradecer a mi director el profesor Dr. Antonio Bascones Martínez la confianza depositada en mi persona, por su continuo estímulo en la consecución de este proyecto , por su ejemplo de constancia y capacidad de trabajo.

Al Dr. Jordi Poblet , su ayuda, rigor investigador y profesionalidad demostrada en este estudio. A los laboratorios Lacer su apoyo para realizar este proyecto, así como los aspectos administrativos en el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Clínico de San Carlos.

A mi amigo y compañero Leopoldo Mateos por la colaboración y ayuda, sin cuyo inestimable apoyo habría resultado demasiado difícil abarcar este proyecto.

A los compañeros y profesores del Master de Periodoncia por la ayuda y comprensión brindada en la fase clínica del ensayo.

A mis padres, hermanas y amigos por su apoyo incondicional.



*A mis padres*

# ÍNDICE

## 1.1. ÍNDICE

### 1.1.1. RESUMEN

### 1.1.2. 1 INTRODUCCIÓN

#### 1.1.3.

1.2. Características de los agentes químicos.....	3
1.1 Historia de los colutorios.....	5
1.2 Agentes químicos utilizados en el control de placa.....	9
1. Compuestos de amonio cuaternario.....	9
2. Fenoles y aceites esenciales.....	10
3. Triclosán.....	11
4. Fluoruros.....	11
5. Hexetidina.....	12
6. Clorhexidina.....	13
6.1 Historia de la Clorhexidina.....	13
6.2 Estructura y Características químicas.....	13
6.3 Mecanismo de Acción.....	14
6.4 Espectro de Acción.....	15
6.5 Farmacocinética.....	16
6.6 Toxicidad.....	16
6.7 Efectos secundarios.....	18
6.8 Interacciones.....	21
6.9 Medios de presentación.....	21
6.9.1 Colutorios.....	21
6.9.2 Dentífricos.....	21
6.9.3 Geles.....	22
6.9.4 Barnices.....	22
6.9.5 Aerosoles.....	23
6.9.6 Depósitos de liberación lenta.....	23
6.9.7 Chicles.....	23
6.9.8 Irrigaciones.....	23
6.10 Concentraciones.....	24
6.11 Variabilidad interclorhexidinas.....	25
6.12 Función de alcohol en los colutorios.....	26
6.13 Clorhexidina con alcohol vs sin alcohol.....	28
6.14 Indicaciones.....	29
- Gingivitis.....	29
- Periodontitis.....	29
- Cirugía periodontal.....	30
- Alveolitis.....	30
- Estomatitis por Dentadura.....	30
- Ulceraciones Aftosas.....	30
6.15 Prescripción.....	31
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>

<b>3. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>35</b>
3.1 Descripción del Estudio.....	36
3.2 Selección de sujetos.....	37
3.2.1 Número de sujetos.....	37
3.2.2 Criterios de selección.....	37
3.2.3 Suspensión del tratamiento y participación del estudio.....	38
3.2.4 Seguimiento de interrupciones del tratamiento.....	39
3.3 Tratamiento a seguir.....	39
3.3.1 Tratamiento del Estudio.....	39
3.3.2 Grupo colutorio de clorhexidina.....	39
3.3.3 Grupo colutorio de clorhexidina y flúor.....	39
3.4 Plan de Tratamiento.....	40
3.4.1 Pautas de dosificación.....	40
3.4.2 Duración del tratamiento.....	41
3.4.3 Distribución aleatoria de tratamientos.....	41
3.4.4 Responsabilidad y justificación de la medicación.....	41
3.5 Cumplimiento del tratamiento.....	42
3.6 Otros tratamientos . Medicación concomitante.....	43
3.7 Procedimientos en caso de emergencia.....	43
3.8 Desarrollo del ensayo y evaluación de la repuesta.....	43
3.8.1 Variables principales de evaluación.....	45
3.8.2 Desarrollo del ensayo.....	45
- visita 1 : Basal.....	45
- visita 2 : Inicio primera fase experimental.....	46
- visita 3 : Aclaramiento.....	46
- visita 4 : Inicio segunda fase experimental.....	47
- visita 5 : Aclaramiento II.....	48
- visita 6 : Inicio tercera fase experimental.....	48
- visita 7 : Final.....	49
3.8.3 Descripción de los métodos .....	50
3.9 Acontecimientos adversos.....	53
3.9.1 Definiciones.....	53
3.9.2 Documentación y clasificación de acontecimientos adversos.....	55
3.10 Aspectos éticos.....	58
3.11 Consideraciones prácticas.....	59
<b>4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>62</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>109</b>
<b>6. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>113</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>115</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>121</b>

# **RESUMEN**

La placa bacteriana juega un papel principal en la etiología de enfermedades orales como caries, gingivitis y enfermedad periodontal .

Así el acúmulo de placa supragingival conduce inevitablemente a gingivitis (Löe 1965) y la periodontitis se desarrolla a partir de gingivitis localizada (Lindhe y Löe 1975).

Los mecanismos fisiológicos específicos del huésped y bacterianos que inducen el paso de gingivitis a periodontitis, no son del todo conocidos por lo que la prevención en el desarrollo de afectaciones periodontales se basa en un adecuado control de placa bacteriana.

La formación de placa es un proceso dinámico y ordenado. Sobre una superficie dentaria limpia se establecen primero los formadores de placa primaria, los estreptococos, cuya presencia es esencial para la adhesión de otras especies bacterianas. Las especies siguientes aportan los medios y la creación de un ambiente adecuado para la adhesión y proliferación de otros microorganismos, aumentando la placa en cantidad y calidad bacteriana. En la formación ordenada de placa están involucrados procesos de adherencia microbiana, proliferación y división bacteriana. La limpieza mecánica actúa sobre la superficie dentaria no esterilizando la superficie sino limitando la masa bacteriana dejando una pequeña placa no patógena que es compatible con salud gingival.

El control de placa bacteriana, se basa en una técnica de cepillado eficaz, así como unos hábitos higiénicos bucodentales adecuados. Es evidente que una gran parte de la población no consigue un adecuado control de placa, lo que se refleja en la alta incidencia de gingivitis y periodontitis sin hablar del índice de caries.

Parece razonable por tanto, buscar agentes antisépticos que coadyuven en el control de placa bacteriana junto con el control mecánico. Cada vez está más extendido el denominado control químico de la placa aunque hay consenso en que no es suficiente en sí mismo sino como complemento del control mecánico. De todos los antisépticos bucodentales, la clorhexidina es sin duda el más eficaz en control de placa y de inflamación gingival. La forma más extendida es la de colutorio o enjuagatorio bucodental. La mayoría de las formulaciones comerciales de clorhexidina presentan alcohol en su formulación y ya que éste no aporta acción terapéutica y es un potencial irritante, parece justificada la búsqueda de colutorios de clorhexidina en solución no alcohólica pero que mantengan su efectividad.



# **I . INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 HISTORIA Y DESARROLLO DE LOS COLUTORIOS

La primera referencia referente al uso de colutorios en el tratamiento de enfermedades de las encías, se ha atribuido a la medicina china hacia el 2700 A.C aproximadamente. Recomendaban enjuagarse con orina de un niño. Este procedimiento se repite a lo largo de los siglos en diferentes culturas.

En España las continuas colonizaciones de culturas mas avanzadas como la fenicia , griega y romana, potenciaron el desarrollo del conocimiento médico y bucodentario.

Los íberos usaban su propia orina para hacer abluciones y lavarse la boca. Son numerosas las referencias históricas al término. Los romanos enterados de éstas prácticas copiaron el remedio importando la orina de los íberos por ser considerada de mayores propiedades. La orina era transportada en vasijas de ónix, reservadas para las mercancías más valoradas. El por que de la importación de la orina íbera no es del todo conocido aunque existen distintas hipótesis como las del historiador González Iglesias (1994) quien afirma podía deberse a una simple imitación asumiendo propiedades para la orina en uso que la suya no tendría. Su segunda hipótesis correspondería a una dieta rica en proteínas animales procedentes de la caza, lo que produciría una orina con alto contenido en amoníaco en los íberos. Su tercera hipótesis sería la de una orina rica en ácido hipúrico debida a la ingesta de vegetales y cerveza, ya que dicho ácido se convierte fácilmente en ácido benzoico que posee propiedades astringentes y antisépticas.

El conocimiento odontológico en Roma, proviene fundamentalmente de dos culturas, la etrusca y la griega. En la obra de Celso De re médica hace alusiones a la higiene bucodental recomendando lavarse la boca con abundante agua fría. Discórides médico de Nerón en los años 54-58 de nuestra era, recomienda para la odontalgia multitud de enjuagatorios a base de leche de burra, vinagre, beleño, , solano, ephemero, alcaparras.

Plinio el Viejo, recogió abundantes cuidados bucodentales en su Historia Natural, muchos con carácter supersticioso. Aconsejaba la ceniza de cuerno de ciervo en fricción o en colutorio para afirmar los dientes flojos y doloridos.

Abenzoar médico sevillano nacido en 1017, en su obra *Theisir a la halitosis*, que supone que se debe a los humores corrompidos que se producen en la boca o cerca de los dientes. Para combatirla recomienda frotarse la dentadura con hierapi y corteza de nogal y lavarse la boca con cocimiento de coriandro ( hierba aromática y de virtud estomacal).

La cultura islámica se preocupa por el cuidado de la boca, apareciendo en el corán como obligado realizar cinco abluciones rituales diarias entre las que se encuentra el lavado de la boca.

Francisco Martínez publica en 1557 su *Coloquio breve y compendioso sobre la maravillosa obra de la boca y materia de la dentadura* donde aparecen “ las reglas para confortar y conservar la dentadura limpia y recia”. Recomienda frotarse la dentadura al levantarse con un paño de lienzo delgado y enjuagarse con agua, en verano de la vasija y en invierno atemperada con la mano. Para refrescar y limpiar las encías de los humores y vapores desprendidos por la noche del cerebro y del estómago. Después de comer, se puede lavar la boca con vino estílico compuesto de mirra, almástiga y sangre de drago, de cada uno un real de peso y una docena o dos de granos de cebada cocido todo en un cuartillo o dos de vino blanco y con polvo de rosas y sándalos cetrinos. Martínez sigue siendo partidario de la orina. El vino es otro de los remedios ampliamente empleados en higiene bucodental. Tal vez por su contenido alcohólico o por el tanino ( sustancia astringente en la piel de las uvas).

Durante el siglo de Oro en España no se encuentran demasiadas publicaciones en referencia a la odontología. Sorapán de Rieros publica *Medicina española contenida en proverbios vulgares de nuestra lengua* donde se encuentra como regla general enjuagarse con por las mañanas con agua fría o con vino aguado.

Parece ser que Cervantes conocía la obra de Martínez como parece patente en descripciones que hace Don Quijote de la anatomía dentaria, alusiones al mondadientes y en la frase “y en mucho más se ha de estimar un diente que un diamante”.

Durante el siglo XVIII se denuncia el peligro de los cáusticos y abrasivos presentes en los dentífricos en uso y se recomendarán la esponja y los cepillos de dientes que sustituirán a los lienzos y paños de épocas anteriores. Es también el siglo de los elixires, polvos, opiatas, licores y aguas de boca. Así Pierre Fauchard recomienda contra el mal olor de boca la

siguiente loción; vino de España, canela, clavo, goma laca, alumbre calcinado y miel de Carbona.

Incluye Fauchard un licor para dientes igual a otro publicado en el coloquio de Francisco Martínez que incluía ; jugo de limón, 2 onzas, alumbre de roca calcinada 6 gramos, sal común 6 gramos. Hiérvase.

En el siglo XIX en medicina es el siglo de la cirugía, con el descubrimiento de sus tres pilares; anestesia, hemostasia, y antisepsia. También es el momento en que se descubre que los microbios provocan enfermedades ( Pasteur y Koch).

La odontología avanza espectacularmente en EE UU. Magitot enuncia la teoría química de la caries y Miller establece su teoría parasitaria.

La higiene bucodentaria ya no es una cuestión estética ni de buena educación, sino una necesidad si se quiere conservar la salud de la boca y de los dientes amenazados por la infección. Los ingredientes más importantes de los dentífricos ya no serán los limpiadores, blanqueantes, o aromáticos sino los desinfectantes y antisépticos. Es la guerra contra las bocas “bactéricas”.

Los dentífricos, polvos, elixires y aguas más reputados siguen siendo los franceses durante este siglo.

En España a mediados del siglo XIX José León lanza al público El dentista de sí mismo con la pretensión de ofrecer conocimientos útiles a cuantos lo leyeran. Coincide en numerosas ideas con Francisco Martínez como que el alcohol no era aconsejable por irritar las encías. Disponía de su propio elixir stomatofilo en cuya composición se encontraba; alcohol rectificado, esencia de hierba buena, esencia de canela y benjuí en lágrimas. Éste elixir podría venderse hoy en cualquier farmacia como colutorio antiséptico, ya que lleva incorporado el benjuí en lágrimas que es ácido benzoico; alcohol rectificado ampliamente extendido en los colutorios actuales, y la canela y hierbabuena aromatizan y mejoran su sabor.

La preocupación por la halitosis lleva a la elaboración de elixires, colutorios y masticatorios a tal fin. Los colutorios son preparados que llevan agua mientras que los elixires contienen alcohol como solvente.

El elixir del doctor Treviño aparece en El cirujano dentista recomendando su uso como dentífrico con propiedades hemostáticas, y cicatrizantes. También recomendaba su aplicación en las heridas para impedir la inflamación y la supuración de las mismas.

Con la aparición de la microscopía en 1830 se inicia el camino de la bacteriología moderna. A pesar de los avances en las descripciones morfológicas de los microorganismos durante los primeros años del siglo XIX, la teoría infecciosa de la enfermedad fue aceptada tras los trabajos de Pasteur, Koch y Lister.

Louise Pasteur realizando estudios sobre la fermentación del vino descubre los microorganismos productores de ácido acético, butírico y láctico lo que evolucionaría al método de desinfección que lleva su nombre, *la pasteurización*.

Joseph Lister (1867) desarrolla los principios de antisepsia en cirugía en su publicación *On the antiseptic principle in the practice of surgery* marcando el nacimiento de la antisepsia en cirugía. Preconiza el uso de germicidas para eliminar bacterias del campo quirúrgico.

El protagonismo de la última década recae sobre Robert Koch con sus descubrimientos en microbiología y consecuentes postulados.

En 1879 aparece Listerine como desinfectante de uso en procedimientos quirúrgicos formulado por el Dr. Joseph Lawrence y Jordan Wheat. Le adjudicaron el nombre tras el descubrimiento del primer antiséptico por Sir Joseph Lister. No tardó en descubrirse que era un excelente antiséptico para los gérmenes habituales en la boca. Así en 1895 se amplía la venta de listerine a la profesión dental como un antiséptico oral muy efectivo, lo que volvió la solución enormemente popular. Listerine fue el primer colutorio comercializado y se dispensaba sin receta. Durante los siguientes 60 años se sigue utilizando para combatir el mal aliento hasta que en 1983 se le adjudica sus propiedades antiplaca diferenciándolo de los demás. De este modo en 1987 la Asociación Dental Americana lo aprueba como el primer colutorio comercializado sin receta con acción anti placa y anti gingivitis.

La teoría ácida de la caries establecida por Magitot de manera empírica y no por eso menos acertada a mediados del siglo XIX había llevado a la producción de compuestos alcalinos, añadiendo antiácidos a dentífricos y colutorios.

A principios del siglo XX Miller introduce su antiséptico en forma de ácido benzoico. Propone una receta de elixir compuesta de ácido benzoico, tintura de rotania, alcohol, aceite y esencia de menta.

El alcohol contenido en las distintas formulaciones no era considerado como parte activa del preparado, siendo su única finalidad vehicular la solución. Así en los años veinte, se aceptaba mundialmente que el alcohol era el mejor excipiente en los elixires.

A mediados de siglo se enfoca la prevención de caries y enfermedad periodontal desde la eliminación de la placa del mayor número de superficies de la boca siendo los colutorios un complemento a un inadecuado control de placa.

El estudio de quimioterápicos odontológicos ha ido en paralelo al estudio de antibióticos en medicina. Se encuentran estudios en la literatura en relación al uso de antibióticos sistémicos y en colutorios para el tratamiento de la enfermedad periodontal (Loesche 1976).

Los antisépticos bucodentales han sido extensamente estudiado con el propósito de encontrar un efectivo agente antiplaca y antigingivitis. De todos los antisépticos el de mayor efectividad es la clorhexidina del grupo de las bisguanidas.

## **1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES QUÍMICOS**

Las sustancias químicas actúan sobre la placa cuantitativa y cualitativamente por los siguientes medios:

- Evitando la adherencia bacteriana, con agentes antiadhesivos. Las sustancias antiputrefacción o los hipocloritos son antiadhesivos, pero son tóxicos en el medio oral, no hay compuestos hoy en día con estas características.
- Deteniendo o retrasando la proliferación bacteriana con antimicrobianos.
- Eliminando la placa establecida con lo que a veces es llamado el “cepillo dental químico”.
- Alterando la formación de la placa. Esto no se ha intentado dada la incompleta comprensión de la etiología bacteriana de la gingivitis.

Los agentes inhibitorios más eficaces son aquellos cuya acción persiste en la boca durante el mayor tiempo posible, la persistencia de la acción o sustentividad depende de varios factores:

- 1° Retención prolongada por adsorción en las superficies bucales, incluidos los dientes cubiertos por película.
- 2° Conservación de la actividad antimicrobiana una vez adsorbidos.
- 3° Neutralización mínima o lenta de la actividad antimicrobiana en el medio bucal o lenta desaparición de las superficies.

La utilización de agentes químicos en el control de placa exige recapitular las condiciones mínimas que deben cumplir:

**1. Especificidad:** el control de placa no debe basarse en antibióticos, siendo reservados para uso sistémico en infecciones dentales o enfermedades sistémicas específicas.

**2. Eficacia:** la pauta terapéutica viene determinada por la concentración mínima inhibitoria para las bacterias asociadas a patologías dentales. Aceptando la naturaleza no específica de la placa dental (Loesche 1976), las características antimicrobianas de los antisépticos bucales hacen que sean el fármaco de elección.

En el modelo de gingivitis experimental de Löe (1965), en ausencia de control mecánico de la placa durante 21 días, el agente antimicrobiano debería eliminar placa, prevenir su formación o reducir su cantidad por debajo del nivel patógeno. Esto corrobora la teoría inespecífica de placa, ya que no se atribuye a una bacteria o grupo de bacterias el inicio en la progresión de las enfermedades periodontales, por lo tanto de elección debe ser de amplio espectro.

**3. Sustantividad:** cualidad que mide el tiempo de contacto con una sustancia y un sustrato en un medio dado. Al tratar infecciones dentales ésta es una cualidad muy importante ya que el agente antimicrobiano necesita cierto tiempo de contacto con el microorganismo para inhibirlo o eliminarlo, a diferencia de las enfermedades sistémicas en las que el tiempo deseado puede obtenerse mediante aplicaciones periódicas parenterales o enterales del fármaco.

Esta propiedad de los antisépticos ha dado lugar a una clasificación en generaciones (Kornman 1966, Bascones 1991) de los agentes como de primera generación (baja sustentividad) donde clasificamos algunos antibióticos, compuestos de amonio cuaternario, compuestos fenólicos y agentes oxidantes y fluoruros. Los agentes antimicrobianos de

segunda generación (alta sustantividad) son las bisguanidas (clorhexidina). Las sustancias de tercera generación son las que inhiben o interfieren la adhesión bacteriana. Estas sustancias están todavía en vías de estudio.

Para la utilización habitual en clínica los antimicrobianos de segunda generación son los de elección.

Por su potencia de acción se clasifican de alta potencia, los de acción similar a los antibióticos, en este grupo se encuentran la sanguinaria y la clorhexidina.

De baja potencia el fluoruro sódico, y de muy baja potencia timol y cetilpiridinio.

**4. Seguridad:** los agentes antimicrobianos se han ensayado extensamente con lo que su uso está avalado científicamente. La seguridad de un fármaco viene condicionada por uso:

- Permeabilidad. Se deben absorber en el tracto intestinal, y pasar después a la bolsa periodontal. La permeabilidad de la membrana es una característica importante de los agentes de peso molecular relativamente alto como la clorhexidina y la sanguinaria, que se absorben mal y su toxicidad es baja.
- Potencial de toxicidad, debe ser bajo. Los compuestos más tóxicos son las soluciones de fluoruros en concentraciones de 0,2 a 2% (Bascones 1991), siendo los menos tóxicos, los antibióticos como las tetraciclinas.

**5. Eficacia intrínseca:** es el porcentaje de efecto máximo que puede conseguirse con las limitaciones de solubilidad del agente. No todos los agentes utilizados, son capaces de conseguir por enjuagues una supresión completa del crecimiento bacteriano (Bascones 1991).

La actividad antimicrobiana *in vitro* de los antisépticos, no es en sí un factor predictivo fiable de la actividad inhibitoria de la placa *in vivo*, así al comparar la clorhexidina, el compuesto cuaternario de amonio catiónico y cloruro de cetilpiridonio, tienen un perfil similar *in vitro*, pero la sustantividad *in vivo* es mucho menor para el cetilpiridonio que para la clorhexidina, lo que se puede suplir aumentando el número de aplicaciones, pero esto puede influir negativamente en el cumplimiento.



### **1.3 AGENTES QUÍMICOS UTILIZADOS PARA EL CONTROL DE LA PLACA.**

#### ***1. Compuestos de amonio cuaternario***

Reducen la placa en un 35%. Su mecanismo de acción parece deberse al aumento de la permeabilidad de la pared bacteriana favoreciendo la lisis y disminuyendo la capacidad de la bacteria para adherirse a la superficie dentaria. Estos compuestos son de eficacia moderada y se eliminan rápidamente de las superficies bucales.

Los efectos colaterales indeseables que presenta son la tinción y sensación de quemazón en la mucosa bucal y lesiones ulcerosas.

Principalmente el cloruro de cetilpiridino (CPC) que generalmente se usa en pastas dentífricas y colutorios al 0'005%. De acuerdo a los estudios de Harper y cols en 1995 al comparar una serie de productos comerciales franceses entre los que se encontraba uno cuyo compuesto era CPC al 0'005% (Adolont) con otros, encontró que el CPC era el tercero que producía un menor descenso de carga bacteriana en saliva siendo significativamente inferior a otros compuestos de clorehexidina y hexetidina.

Posteriormente veremos si su adición a la clorhexidina potencia los efectos de ésta.

#### ***2. Fenoles y aceites esenciales***

Han demostrado una reducción de la placa y gingivitis en un 35%. Se han usado en en colutorios y caramelos durante años. El más conocido es el Listerine, que es un aceite esencial mezcla de timol, mentol y eucaliptol combinado con metilsalicilato con un 26'9% de alcohol y con una presentación en diferentes sabores. Las indicaciones del fabricante son las de utilizarlo como enjuague diario para ayudar al control de la placa bacteriana.

Este producto se debe usar en un enjuague de 20 ml durante 60 segundos dos veces al día ya que se obtiene una reducción del índice de placa de un 12% mayor utilizándolo 60 seg que 30 seg (Ross y cols 1993). Su efecto bactericida ha quedado probado recientemente por Pan y col en 2000, al realizar un recuento de las bacterias vivas en saliva tras realizar un enjuague con una solución acuosa y a la media hora un enjuague de 30 seg con Listerine o con un control

tras 24 horas de ausencia de higiene encontrando que el 78'7% de las bacterias estaban muertas tras realizar un enjuague con Listerine y un 27'9% con el control, al realizar este mismo experimento *in vitro*, los resultados se correlacionan con los obtenidos *in vivo*.

También se ha estudiado el efecto a largo plazo como producto de uso diario en casa, así en un estudio patrocinado por la casa comercial en el que se comparan tres grupos de pacientes con gingivitis a los que se les realizó una profilaxis y se les indicó que usaran durante seis meses 1) pasta Colgate control + Listerine®, 2) pasta Colgate total fluorada + Listerine® o 3) pasta Colgate control+ enjuague control. Observando que a los 6 meses el IP y el IG de los pacientes de los dos primeros grupos eran estadísticamente significativo menor que el de los pacientes sin Listerine® (Charles y cols. 2001).

Entre sus efectos adversos podemos destacar su fuerte sabor, que la casa comercial justifica diciendo que al ser un producto norte americano es más fuerte porque a los americanos les gustan los sabores fuertes y de acuerdo a Pontefract y cols en 2001 tiene un ligero poder erosivo sobre el esmalte. De acuerdo a Addy y cols. 1995 el Listerine® tiñe los dientes en combinación con una ingesta abundante de te, en su estudio, en el que los pacientes bebían cinco tazas de te al día. Estos autores estudiaron la capacidad de tinción de diferentes colutorios como Listerine®, Corsodyl® (Clorhexidina 0'2%) y dos copolímeros con y sin clorhexidina, observando que tras cuatro días en este régimen, la mayor tinción se producía con el Corsodyl ® seguido del Listerine®, lo que es un factor a tener en cuenta a la hora de usar este producto a largo plazo, este efecto no es mencionado en el estudio de Charles a seis meses.

Otros efectos secundarios observados han sido la tinción, sabor amargo, y sensación de quemazón en la cavidad oral.

### ***3. Triclosan***

Es un antiséptico bisfenol clorado (Martindale, 1993). El triclosan ha sido utilizado en jabones, y pastas de dientes. Solo como colutorio al 0'2% tiene un efecto inhibitorio moderado de la placa y una sustentividad antimicrobiana de alrededor cinco horas. Su acción se ve reforzada por el agregado de citrato de zinc o por el copolímero éter polivinilmetacrílico del ácido maleico.

Addy y cols. en 1990 demostraron que los efectos sobre el control de placa en un grupo de pacientes que dejaban de cepillarse durante cuatro días era ligeramente mejor con un enjuague con una dilución de pasta de dientes con NaF + 2% de eter de polivinilo + 0'3% de triclosan

en 10ml de agua que con un control de solución salina ( $2'26 \pm 0.49$  Vs  $2'55 \pm 0'54$ ) una solución de clorhexidina al 0'12% obtuvo unos valores de  $1'63 \pm 0'49$ .

Más que beneficios en el control de placa, el triclosan parece tener importancia en control de la gingivitis al tener un papel antiinflamatorio. Tiene un control antiplaca similar al fluoruro sódico pero muy inferior a clorhexidina 0'12% (Addy, 1990). No se han observado efectos adversos importantes con esta sustancia.

#### ***4. Fluoruros***

Tienen propiedades antiplaca. El más utilizado localmente es el fluoruro de estaño, fluoruro de sodio y el fluoruro fosfato acidulado. Parece ser que el mecanismo del fluoruro de estaño es la alteración de la agregación bacteriana y de su metabolismo.

Especialmente indicados en el control de la caries, generalmente administrados en pasta dentífrica. Su efecto a la hora de prevenir la formación de nueva placa dental usándolos como colutorios es similar a la del triclosan, pero estos resultados son muy inferiores a los obtenidos con clorhexidina (Addy y cols 1990). El fabricante recomienda usarlo cada 12 horas.

Un estudio de control de placa desarrollado por Reich y cols (2001) demuestra mejores resultados para el fluoruro aminoestañoso que para clorhexidina al 0'1% ambos en solución no alcohólica, lo que parece contradictorio con otros estudios (Addy 1990).

#### ***5. Hexetidina***

La hexetidina es un derivado de pirimidina al que se le atribuyen propiedades antisépticas así como la de acelerar la cicatrización post-cirugía periodontal (Donnazzan, 1963; Leydigier 1961; Simring, 1963).

La hexetidina tiene una acción inhibitoria limitada de la placa. Su acción antiplaca se reforzaría con las sales de Zinc. Su sustentividad es de 1-3 horas, al estudiar su efectividad en la curación de úlceras aftosas, no se encontró ningún beneficio sobre una higiene oral convencional. Además la hexetidina en concentraciones mayores del 0.1% puede producir úlceras orales.

Al comparar su efecto en forma de spray, con un placebo en la curación de una zona tras una cirugía periodontal, se observó que el IP y el IG eran significativamente menores al usar Hexetidina (Bokor y cols. 1996)

Al comparar el efecto antibacteriano en saliva tras un enjuague de Hextril (hexetidina al 0'2%) con 4 marcas de clorhexidina, una de CPC y un control, se observó que todos los enjuagues producían una disminución de los recuentos bacterianos a los 30 min similares, siendo los resultados mejores para Hextril que para el control, Eludril (clorhexidina 0'1%) y Alodont (CPC 0,005% ), pero a las cinco y siete horas, Hextril obtenía los mismos resultados que la solución de CPC y la clorhexidina al 0'1% siendo los resultados significativamente peores que con las otras clorhexidinas (Hibident, Paroex, Prexidine), en cuanto al acúmulo de placa hexetidina obtuvo unos resultados ligeramente peores que las clorhexidinas más efectivas y mejores que el compuesto de CPC y Eludril. (Harper y cols. 1995).

Addy y Wade en 1995 estudiaron la capacidad de tinción de estos mismos productos *in vitro*, observando que la hexetidina obtenía un nivel de tinción similar a la clorhexidina, en este estudio también se observaba la capacidad antibacteriana *in vitro* de estos colutorios, observando que la hexetidina obtenía unos resultados similares a las clorhexidinas.

Concluiremos diciendo que la hexetidina tiene algún efecto inhibidor de placa y aunque éste se ve mejorado en combinación con Zn , sigue siendo menor en comparación con el efecto antigingivitis y antiplaca de clorhexidina al 0.2%.

## **6. Clorhexidina**

### **6.1 Historia de la clorhexidina**

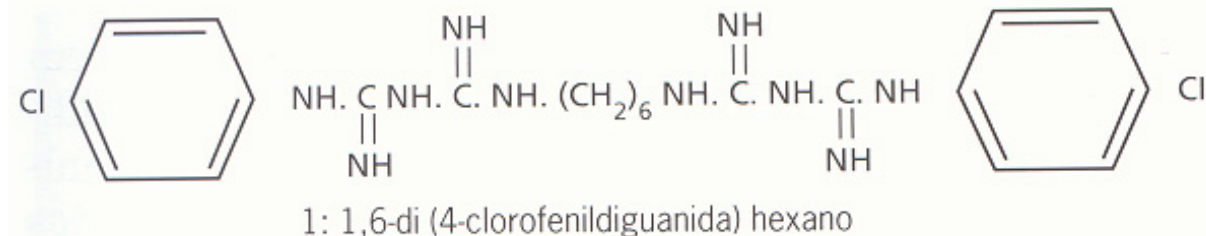
La clorhexidina se desarrolla en la década de los 40 por Imperial Chemical Industries en Inglaterra por científicos en un estudio contra la malaria, aunque nunca fue utilizada con este fin. En ese momento los investigadores fueron capaces de desarrollar un grupo de compuestos

denominados polibiguanidas que demostraron tener un amplio espectro antibacteriano y salió al mercado en 1954 como antiséptico para las heridas de la piel. Posteriormente comenzó a utilizarse en medicina y cirugía tanto para el paciente como para el cirujano. En odontología empezó a utilizarse para desinfección de la boca y en endodoncia. El estudio definitivo que introdujo la clorhexidina en el mundo de la periodoncia, fue el realizado por Løe y Schiott en 1970 donde se demostró que un enjuague de 60 segundos dos veces al día con una solución de gluconato de clorhexidina al 0.2% en ausencia de cepillado normal, inhibía la formación de placa y el desarrollo de gingivitis.

Según Altannir y colaboradores en 1994 la clorhexidina es de uso corriente en más de noventa países y que más diez mil millones de aplicaciones de digluconato de clorhexidina han sido llevadas a cabo en los dos últimos años.

## 6.2 Estructura y características químicas.

La clorhexidina es una molécula bicatiónica simétrica, es un dímero proguanil por lo que decimos que es una bisguanida, la cual está conectada por una cadena central hexametileno. En cada extremo se enlaza un radical paraclorofenil (2 anillos 4 clorofenil), resultando su nombre completo: paraclorofenilbiguanida.



Este compuesto es una base fuerte dicatiónica a PH superior a 3.5 con dos cargas positivas en cada extremo del puente hexametileno. Es esta naturaleza dicatiónica la que lo hace extremadamente interactiva con los aniones, lo que es relevante para su eficacia, seguridad, efectos secundarios colaterales y su dificultad para formularla en productos.

Aunque es una base, la clorhexidina se mantiene más estable en su forma de sal y la preparación más común es la sal de digluconato por su alta solubilidad en agua ( Fardal y Tumbull 1986).

### 6.3 Mecanismo de acción

Clorhexidina se une fuertemente a la membrana celular bacteriana, lo que a bajas concentraciones produce un aumento de la permeabilidad con filtración de los componentes intracelulares incluido el potasio (efecto bacteriostático). En concentraciones más altas produce la precipitación del citoplasma bacteriano y muerte celular (efecto bactericida) Greenstain y cols (1986).

En boca se adsorbe rápidamente a las superficies de contacto, incluidos los dientes con película adquirida, proteínas salivales y a la hidroxiapatita. Los depósitos de clorhexidina se forman por la interacción reversible de la molécula de clorhexidina con grupos fosfato, sulfato y carboxilo de los tejidos blandos y duros (Sanz y cols 1989)

La clorhexidina adsorbida se libera gradualmente en 8-12 horas en su forma activa (Rolla, Gjermo, Bonesvoll 1974).

Después de 24 horas aún pueden recuperarse concentraciones bajas de clorhexidina, lo que evita la colonización bacteriana durante ese tiempo (Yankell 1979, Case 1977).

Su PH óptimo es se encuentra entre 5.5 y 7.0. En función del PH ejerce su acción frente a diferentes bacterias. Con un PH entre 5.0 y 8.0, es activa frente a bacterias Gram+ y Gram- . Los estreptococos orales transportan azúcares a través del sistema fosfoenolpiruvato fosfotransferasa. La clorhexidina incluso en baja concentración, inhibe este sistema. Esto podría explicar el hecho de que a bajas concentraciones, clorhexidina puede reducir la producción de ácido a partir de glucosa por estreptococos orales sin afectar su viabilidad celular (Marsh y cols 1983).

El efecto antiplaca se produce a través de cuatro mecanismos:

1. La clorhexidina bloquea los grupos ácidos de libres de las glicoproteínas salivales (mucinas) , las cuales forman la película adquirida que permitirá la formación de la placa bacteriana, siendo ésta su primera capa, no permitiendo la formación de la misma.
2. La carga iónica positiva de la clorhexidina atrae a la superficie microbiana de carga negativa, a lo que contribuye el PH del medio, el cual es neutro o básico, permitiendo

que los microorganismos se unan a las moléculas de clorhexidina y no se adhieran a la película adquirida. La clorhexidina actúa sobre la membrana de los microorganismos produciendo cambios electroforéticos que actúan sobre las bacterias produciendo precipitación de iones potasio y fosfato. A mayor concentración de clorhexidina se produce una precipitación plasmática de los microorganismos, produciéndoles la muerte, lo que le confiere efecto bactericida.

3. La clorhexidina también destruye la placa formada al competir con el ión calcio, factor coadyuvante de la formación y crecimiento de la placa bacteriana que actúa como una molécula de enlace que permite a las bacterias fijarse a la película adquirida sin impedimentos. Cuando clorhexidina se une al ión calcio, impide la unión del mismo a las bacterias.
4. A altas concentraciones la clorhexidina produce tras unirse a la pared bacteriana, cambios electroforéticos que producen una precipitación citoplasmática que conlleva la muerte celular (Mette Waller 1990).

## **6.4 Espectro de acción.**

Clorhexidina tiene un extenso espectro de actividad antimicrobiana. Es activa frente a un amplio rango de organismos Gram + y Gram- así como sobre hongos.

Estos microorganismos no tienen el mismo grado de sensibilidad a clorhexidina (Greenstein y cols 1986, Fardal y cols 1986). Por ejemplo los microorganismos Gram + son más sensibles que los Gram -, mientras que los estreptococos son más sensibles que los estafilococos Hennessey (1973).

Parece que tras el uso regular de enjuagues de clorhexidina durante un periodo aproximado de seis meses, la placa comienza a acumularse de nuevo ( Schiott y cols 1976). Quizás los microorganismos de la placa se vuelvan menos sensibles a clorhexidina tras un uso prolongado de la misma. Al cesar el uso de clorhexidina, las bacterias recuperan la sensibilidad inicial (Westergren y cols 1980). Estos hallazgos parecen indicar que las bacterias no desarrollan resistencias a clorhexidina por un uso habitual pero se desarrollan

colonias bacterianas menos sensibles a la misma. Sin embargo si se han desarrollado resistencias por estreptococo sanguis in vitro en el estudio de Westergren. *S.sanguis* puede producir endocarditis en pacientes médicamente comprometidos.

## **6.5 Farmacocinética.**

Los estudios farmacocinéticos de clorhexidina, indican que aproximadamente el 30 % del principio activo, se retiene en la cavidad oral después del enjuague. La clorhexidina retenida se libera lentamente en los fluidos orales. Estudios realizados en animales y en humanos, demuestran la escasa absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos de clorhexidina alcanzan un pico máximo de 0.206 microgramos por gramo en humanos, 30 minutos después de la ingestión de 300 mg de clorhexidina. No se encontraron niveles detectables en plasma de clorhexidina después de 12 horas de la ingesta( Martindale 1993).

## **6.6 Toxicidad**

La seguridad de la clorhexidina ha sido ampliamente documentada en la literatura (Clark 1991, Hennessey 1973, Greenstein 1982, Schiott 1970, Fardal 1986 y Løe 1976).

Kenney en 1972 informa que una exposición de dos minutos a clorhexidina al 0.2%, puede producir alteración de la membrana celular en algunos polimorfonucleares.

Se han descrito también lesiones descamativas en la mucosa alveolar después de enjuagues con clorhexidina al 0.2%(Flotra 1971). La descamación de células epiteliales puede suceder con alta concentración más frecuentemente que con baja (Gjermo 1974).

La poca absorción de clorhexidina es un factor en su baja toxicidad. Los experimentos con buches de clorhexidina radiomarcada, indican que la penetración mucosa y gingival fue mínima y que la absorción gastrointestinal fue pequeña. El 90% del fármaco retenido fue excretado en las heces y el resto se eliminó en orina.



No obstante, se han descrito casos de reacciones adversas, tales como ototoxicidad tras efectuar irrigaciones en oído medio en cerdos de Guinea(Aursnes 1981).

Okano y cols en 1989 describen seis casos de pacientes en tratamiento con clorhexidina que desarrollan serias reacciones de hipersensibilidad de tipo I, entre cuyos signos aparecieron urticaria, disnea, eritema local, fatiga, flushing, prurito y cianosis.

El digluconato de clorhexidina fue confirmado como agente causal vía intra dérmica en scratch y test epicutáneos. Sin embargo, los autores no menciona la incidencia de aparición de estas reacciones. La recomendación referida es la de usar clorhexidina a la menor concentración bactericida posible.

Cincuenta casos de reacciones adversas a digluconato de clorhexidina fueron referidas al monitor de reacciones adversas a medicamentos en Tokio desde marzo de 1967 a marzo de 1984. Los síntomas y signos en estos casos incluían bajadas de tensión(22 casos), eritema(19 casos), disnea(13casos), urticaria(11 casos), prurito(9 casos), shock(9 casos), erupciones faciales(7casos), pitiriasis(5 casos), temblores(4 casos), cianosis(4 casos) y convulsiones un caso. Ningún caso de muerte fue registrado. Tampoco se confirman alergias en test cutáneos. La frecuencia de estas reacciones no viene reflejada respecto al número de pacientes.

La seguridad de la clorhexidina en odontología, ha sido estudiada desde varias perspectivas.

Greenstein y cols concluyen en 1986 que aplicaciones diarias de clorhexidina durante más de dos años no projo alteraciones en los niveles de hemoglobina, recuento de células rojas, análisis de orina, función renal, hallazgos clínicos ni actividad enzimática en los sujetos de estudio.

Johanson y cols en 1975 desarrollan un estudio durante dos años utilizandoun dentífrico de clorhexidina con dos aplicaciones diarias, sin presentarse efectos sistémicos obsrvables ni cambios clínicos de la mucosa oral.

Mackenzie cols en 1976 van más allá y realizan biopsias de mucosa gingival y del paladar de jóvenes adultos que habían realizado enjuagues con una solución de clorhexidina al 0.2% una o dos veces al día durante más de un año. No se observaron cambios significativos en al queratinización, espesor del estracto córneo, ni en el número de células basales del estrato córneo.

Flotra en una revisión de los efectos de la clorhexidina en el uso odontológico, concluye que la incidencia de los mismos era baja, encontrando pocos casos de decamación de la mucosa oral y dos casos de edema labial después de aplicar gel de clorhexidina .

Rushton (1977) en una revisión similar, menciona una rara y reversible inflamación de las glándulas parótidas después de utilizar colutorios de clorhexidina.

Moghadam (1991) informa de una reacción de hipersensibilidad en forma de erupción por fijación del medicamento después de un primer contacto con a través de un enjuague de clorhexidina en una mujer de 46 años en EE UU en 1991. Esta información podría incrementar el temor a la aparición de posibles hipersensibilidades sistémicas a clorhexidina en una persona previamente sensibilizada.

Veinte años de experimentación animal, reflejan una pobre absorción en circulación sistémica tras ingestión de clorhexidina, y es bien tolerada tras inyección parenteral.

No se absorbe de forma percutánea no causando cambios clínicos ni histológicos significativos (Case1977).

Algunos casos de descamación del epitelio, cursaron con lesiones úlceroescamativas en mucosa alveolar tras enjuagues al 0.2%, lo que ocurre más frecuentemente que a concentraciones menores( Bascones 1994).

La toxicidad sistémica irreversible se produce con una D.L.50 de 1800mg por kg de peso en ratones. Por extrapolación la DL 50 en humanos para un adulto de 70 kg sería de 126000 mg.

No produce además formación de sustancias carcinogénicas ni efectos teratogénicos.

Se han realizado estudios sobre la fertilidad y reproducción con digluconato de clorhexidina en ratas y no se evidencian efectos sobre la fertilidad, incluso a dosis de 10 mg por día.

Tampoco se ha demostrado la existencia de daño fetal tanto en ratas como en conejos a dosis de 300 y 400 mg por kg y día. Dado que no se han realizado ensayos clínicos controlados en mujeres embarazadas, se debe sopesar la relación riesgo beneficio antes de su prescripción en mujeres embarazadas (Martindale 1993).

En cuanto a la lactancia los estudios en ratas no han mostrado signos de toxicidad en los animales lactantes pero no hay dato alguno de la concentración presente en leche materna en el humano.

## **6.7 Efectos secundarios**

El efecto colateral más frecuente en la utilización de clorhexidina es la tinción de dientes y restauraciones, así como de resina y porcelanas. No parece claro si la tinción es dosis dependiente así Rebstein en 1978 concluyó que no lo era, ya que reduciendo la concentración de clorhexidina a al 0.0025%, seguían presentándose las manchas.

Las tinciones suelen localizarse en el tercio cervical de la corona y en las zonas interproximales. Las manchas son más evidentes en la unión amelocementaria expuesta o superficies radiculares, fosas y fisuras.

Las tinciones se presentan en 1.5 de cada 3 pacientes, y se hacen evidentes tras varios días de enjuagues diarios con clorhexidina.

La severidad o grado de la tinción, varía de un individuo a otro e incluso, dentro del mismo individuo se presentan en distintos grados según la zona. Ésta graduación en la intensidad de la tinción parece no ser dosis dependiente.

En cuanto a la etiología de las tinciones, no parece haber mecanismos del todo conocidos, estableciéndose diferentes teorías; así Addy en 1981 preconiza una posible etiología dietética, y añade que el fluoruro estañoso parece reducir la incidencia de las tinciones.

Ellingsen en 1982, argumenta que la tinción está causada por una combinación de clorhexidina con los iones férricos relacionados con la concentración del agente antibacteriano. Los experimentos para reducir la discoloración, se basan en en la aplicación de soluciones como fluoruro estañoso y agentes oxidantes para disolver el sulfuro de hierro.

No se conoce completamente la naturaleza química de la tinción pero según Ellingsen se podría explicar por la desnaturalización de la película y de las proteínas de la placa, seguida de la precipitación de sulfuro ferroso, y la formación de colorantes de la reacción con aldehidos y cetonas (Nordbo 1977).

Lo anteriormente expuesto entra en directa contradicción con Addy y Moran (1985) ya que concluyen que *in vitro*, la tinción de clorhexidina no se debe a la formación de sulfuros metálicos derivados de la desnaturalización por la clorhexidina de las proteínas de la película sino a una reacción de precipitación entre la clorhexidina adsorbida y los cromógenos de la dieta como te o café. Esto estaría en concordancia con la conclusión de Løe en 1976 acerca de la tinción de lengua, lo que atribuye a una etiología dietética, siendo el tabaco y el consumo de ácido tánico presente en te, café y vino, en combinación con tratamientos antibacterianos con agentes desnaturalizantes, lo que podría producir las tinciones oscuras.

En relación a esta posible etiología dietética, está la hipótesis de Addy (1982) afirmando que el buche de clorhexidina realizado por la noche, reduciría el tiempo en que el alimento interactúa con la clorhexidina, disminuyendo las pigmentaciones.

En cuanto a la dosis dependencia del grado de tinción , también encontramos argumentos enfrentados. Así, Addy , Wade, Jenkins y Goodfield (1989), comparan la clorhexidina al 0.1% con la formulación al 0.2% en relación con la tinción y el efecto antimicrobiano *in vitro*, concluyendo que la concentración del 0.1% provoca menos tinción pero también una actividad antiplaca menor.

Por el contrario un estudio realizado en la Facultad de odontología de Chile al comparar concentraciones de clorhexidina de 0.1% frente a 0.12% concluyen que la clorhexidina al 0.1% es capaz de mantener su actividad antiplaca y antimicrobiana cuando es usada en colutorios, no siendo necesarias concentraciones más elevadas, lo que disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos (Yébenes y cols 2002).

Addy y cols en 1995, establecen una teoría para la etiología de las tinciones, concluyendo que se produce una interacción entre la molécula clorhexidina que por un grupo catiónico está unida a la superficie del diente y por el otro grupo en vez de unirse a bacterias, se une a sustancias dietéticas ricas en taninos produciéndose una pigmentación. Así productos como el te, vino tinto o café potencian la pigmentación.

Se están investigando sustancias como la polivinilpirrolidona que posee la capacidad de prevenir las tinciones originadas por clx ( Barnett 1994) sin embargo Addy y cols en 2001 no están de acuerdo con esta cualidad, ya que en el estudio realizado, no encuentran diferencias

significativas en la tinción producida por colutorios de clorhexidina al 0.09% y 0.02% con o sin la polivinilpirrolidona.

Parece sin embargo que si una clorhexidina no tiñe, no es efectiva ya que significa que la segunda molécula catiónica ha reaccionado con algo en la formulación, haciéndola inviable tanto para un efecto beneficioso o antiséptico como para uno indeseado como la tinción, por ejemplo eludril( Addy y cols 1995).

Se debe recomendar que el paciente se cepille la boca 30 min antes del enjuague con clorhexidina para eliminar sustancias provenientes de la dieta que puedan teñir los dientes y mucosas e impedir la interacción entre clorhexidina y lauril sulfato sódico, presente en gran número de dentífricos.

Otro efecto secundario de los enjuagues con clorhexidina es la alteración del sentido del gusto. Estas alteraciones son relativamente infrecuentes, autolimitadas y tienden a persistir durante algunas horas. Tanto hipogeusia como disgeusia han sido constatadas sobretodo en la percepción del dulce. El salado y el ácido son menos afectados, y el sabor amargo es el de menor afectación.

Una solución al 20% de clorhexidina en contacto con la lengua puede producir ageusia durante más de 48 horas .Otros efectos secundarios reflejados en la bibliografía son sensación de quemazón, sequedad de tejidos blandos, y lesiones descamativas y ulcerosas de la mucosa gingival. (Fardal 1986, Flotra1973).

Además un efecto colateral frecuente reflejado por los usuarios de colutorios de clorhexidina es su desagradable sabor amargo.

## **6.8 Interacciones**

Además de la potencial inactivación parcial o total de la clorhexidina debido a una inadecuada formulación galénica (Addy 1989), debemos considerar la inactivación parcial que se produce utilizando en la misma formulación asociaciones con fluoruro sódico (Cariax). Esta ha sido contrastada por distintos estudios( Mendieta 1994, Steenberghe 2001).

Otra interacción importante es la que presenta clorhexidina con lauril sulfato sódico, empleado como excipiente en numerosos dentífricos, por lo que se recomienda el cepillado 30 minutos antes de la aplicación de clorhexidina ( Barkvoll 1989).

## **6.9 Medios de presentación y formas comerciales.**

La eficacia de clorhexidina depende de su forma de presentación. Así encontramos colutorios, geles , barnices, dentífricos, irrigadores, etc.

### **6.9.1 Colutorios**

El método más utilizado es sin duda en colutorio para la mayoría de situaciones en las que estaría indicado el uso de la clorhexidina como coadyuvante de la higiene oral.

Su forma de presentación más común es en solución al 0.12% para enjuagues de 15 ml durante 30 segundos y al 0.2% para enjuagues de 10 ml.

El colutorio presenta la ventaja de una cómoda aplicación frente al gel, sobretudo en el paciente pediátrico, reservando el gel para niños discapacitados como recomienda López y cols en 1997 tras un estudio clínico abierto en el control de la inflamación gingival comparando el gel frente al colutorio.

### **6.9.2 Dentífricos**

Desde hace unos años se ha incluido la clorhexidina en dentífricos, lo que ha supuesto vencer el reto de la difícil formulación de clorhexidina por su interacción con los surfactantes aniónicos y o sistemas abrasivos contenidos en muchos dentífricos fluorados( Yiuv 1993, Zampatti 1994, Yates y Jenkins 1993).

Dado el gran número de presentaciones comerciales de clorhexidina, la posible relación de la efectividad con la concentración, productos asociados, formulación galénica concreta, y coincidiendo con Bascones y cols (1994), las casas comerciales deben aportar al profesional

ensayos clínicos controlados sobre las diferentes presentaciones y no sólo sobre el principio activo.

### **6.9.3. Geles**

En el estudio de López y colaboradores 1997 comparan un gel y un colutorio de clorhexidina tanto en el control de inflamación gingival como en la presentación de efectos secundarios por la utilización de los mismos. Se concluye que ambas presentaciones son efectivas en el control de inflamación gingival, aunque el gel es más efectivo en la reducción del índice gingival, siendo esto más significativo en los siete primeros días. Acerca del grado de confort y tolerabilidad, el grupo gel se mostró significativamente mayor que el grupo colutorio, por lo que a falta de otros estudios, se concluye que la obtención de mejores resultados por gel, se deben a una mejor adherencia al diente y a la mucosa.

Lo anteriormente expuesto, justificaría su uso no sólo en el control de enfermedad periodontal sino también como antiséptico de acción localizada.

### **6.9.4. Barnices**

El barniz de clorhexidina presenta una eficacia probada en la reducción de microorganismos como es el caso de los *S. mutans* (Baca 1996), además aplicando la clorhexidina en barnices, reducimos efectos secundarios tales como alteraciones del gusto y el inherente sabor amargo de clorhexidina, así como la ausencia de lesiones mucosas al ceñirse la aplicación a la superficie dentaria disminuyendo el contacto con superficies mucosas.

Según Pienihäkkinen y cols (1995) el barniz de clorhexidina es igual a tres aplicaciones de clorhexidina en forma de gel. El inconveniente es que la aplicación del barniz debe ser llevada a cabo por el profesional lo que incrementa el número de visitas.

### **6.9.5. Aerosoles**

Es el vehículo de elección en pacientes discapacitados, físicos y psíquicos por la comodidad de aplicación por parte de familiares o cuidadores, ya que la utilización de colutorios en esta población, presenta el riesgo de ingesta el principio activo que pese a no ejercer efectos secundarios irreversibles, no deja de ser un riesgo potencial. Si la aplicación a esta población

la realiza el profesional, el medio de elección es el barniz de clorhexidina (Al Tannir y cols 1994).

#### ***6.9.6 Depósito de liberación lenta.***

El primer trabajo para tratar la enfermedad periodontal con agentes antibacterianos desde el interior de bolsas periodontales, fue realizado por Goodson 1979 colocando fibras huecas de acetato de celulosa permeable (200mm de diámetro interno y 25mm de grosor) rellenas de una solución de hidrocloreto de tetraciclina al 20%, durante 24 horas. Las fibras se toleraron bien y las espiroquetas prácticamente desaparecieron. Lindhe (1979) comparando esta técnica con el raspaje y alisado, durante dos días de permanencia de las fibras, demostró un importante cambio en la microbiota subgingival y eliminación de los síntomas clínicos periodontales, aunque el efecto no era tan marcado como el raspaje convencional.

Coventry y Newman (1982) en un tubo de diálisis relleno de clorhexidina al 20 % y colocado en la bolsa durante 7 días, demostraron disminución de hemorragia al sondaje.

Addy en 1982 utilizó clorhexidina, metronidazol y tetraciclina en los tubos. En todos los casos se ha demostrado su utilidad, aunque por el momento es necesario más estudios experimentales para su utilización profesional.

Las fibras dentro de la bolsa establecen y mantienen una concentración con el fluido gingival de 600 mg/m<sup>2</sup> durante 10 días. Las características ideales de un fármaco que se utiliza con estos fines son: toxicidad, potencia, permeabilidad, eficacia intrínseca y sustentividad.

#### ***6.9.7 Chicles con clorhexidina.***

Estudios recientes han demostrado su eficacia consiguiendo una reducción significativamente mayor de los índices de placa y gingivitis que los chicles placebo y similares resultados a dos enjuagues diarios con clorhexidina. Además los chicles presentan la ventaja de producir menor tinción en dientes y superficies orales (Smith 1996, Sanz 1994).

#### ***6.9.8 Irrigaciones.***

Con irrigaciones pulsátiles al 0.06% sólo se obtienen resultados transitorios con la ventaja de ser agradable para el paciente. Ya se comprobó que la irrigación del surco con agua reducía el



número de microorganismos. La adición de agentes antimicrobianos consigue mayor disminución del número de los mismos.

## **6.10 Concentraciones.**

La clorhexidina suele presentarse en dos concentraciones, al 0´12% y al 0´2%, se recomienda realizar un buche con 10ml de producto a una concentración del 0´2% y de 15ml al 0´12%, esto es debido a la dosis total de clorhexidina ya que 10ml al 0´2 % libera 20mg y 15ml al 0´12% libera 18mg, observándose que los resultados con ambas formulaciones son igual de efectivos.

Las últimas investigaciones van encaminadas a conseguir una formulación de clorhexidina en medio no alcohólico igual de efectiva que la formulación de la misma en solución alcohólica. Según el estudio de Steenberghe y cols (2001) se consigue con una combinación de clorhexidina al 0´12% sin alcohol a la que se añade cetilpiridinio al 0´005% (nueva formulación de Perio Aid), resultando igual de efectiva en el control de la formación de nueva placa que clorhexidina con alcohol al 0´12% (Perio Aid) y que clorhexidina con alcohol al 0´2% (Corsodyl)

Conclusiones similares reflejan el estudio de Borrajo y cols (2002) en el que comparan dos formulaciones de clorhexidina, una en medio alcohólico con digluconato de clorhexidina al 0.12%, con fluoruro sódico al 0.05% y etanol al 11%, frente a una formulación idéntica sin alcohol. Los resultados indican la misma efectividad para ambas formulaciones en control de placa y reducción de la inflamación gingival.

Por otra parte, Segreto y cols. (1986) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina gluconato de 0,2% y 0,12 frente a placebo en un estudio a tres meses. Ambas formulaciones se utilizaron dos veces al día, durante 30 segundos y en volumen de 15 ml. La dosis diaria de clohexidina fue, pues, de 60mg. (0,2 % de clohexidina gluconato, dos veces al día) y 36 mg, (0,12 de clohexidina gluconato, dos veces al día)

Jenkins y cols. (1989) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina 0,2% (Corsody®) frente a clorhexidina 0,1 % (Eludril®) como agentes antigingivitis y antiplaca. Los índices de placa y gingivitis aumentaron significativamente con clorhexidina 0,1%; asimismo en este

grupo de pacientes se produjeron escasas discoloraciones dentales. Basados en tales hallazgos, el grupo investigador concluyó que la reducida actividad antiplaca de clorhexidina 0,1% se debía a una inadecuada formulación galénica de dicho principio activo, lo cual producía su inactivación, más que la concentración de clorhexidina utilizada.

Es, por lo tanto, muy importante –dada la cantidad de clorhexidinas existentes en el mercado– que los fabricantes proporcionen a los profesionales la documentación adecuada ( ensayos clínicos controlados, con un diseño experimental correcto) sobre el producto (principio activo y formulación galénica), más que sobre el principio activo al cual consideramos suficientemente documentado. Además, la gran mayoría de los ensayos clínicos publicados con clorhexidina al 0,12% en 15ml. fueron realizados con Peridex®.

Según un estudio realizado en la facultad de odontología de Chile, al comparar concentraciones de clorhexidina de 0´1% frente a 0´12% concluyen que la clorhexidina al 0´1% es capaz de tener actividad antiplaca y antimicrobiana cuando es usada en colutorios, no siendo necesarias concentraciones más elevadas, lo que disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos (Yévenes y cols 2002.)

## **6.11 Variabilidad interclorhexidina.**

### *¿Son todos los colutorios de clorhexidina igual de efectivos?*

De acuerdo a diferentes estudios, el resto de compuestos incluidos en la clorhexidina tienen importancia en los resultados clínicos.

Los estudios de Addy y cols.1995 y Harper y cols 1995 evalúan la eficacia de un grupo de productos franceses como:

Hibident (CHD 0´2%), Hextril (Hexetidina 0´2%), Paroex (CHD 0´12%), Alodont (CPC 0´005%), Prexedine (CHD 0´12%), Eludril (CHD 0´1%) y un control (solución salina), en estos estudios encontraron que los resultados en el recuento bacteriano en saliva a las siete horas eran significativamente mejores para Hibident (0´2%) y prexidine (0´12%) en un tercer lugar Paroex (0´12%), en cuanto al índice de placa a los cuatro días todas las CHD obtuvieron unos resultados similares excepto Eludril, la hexetidina también obtuvo unos resultados inferiores. En cuanto a la capacidad de tinción *in vitro* observaron que todas las clorhexidinas tenían unos resultados similares a excepción de Eludril que al igual que alodont (CPC)

produjeron escasa tinción en comparación al control, la hexetidina obtuvo unos resultados similares a las clorhexidinas.

En España uno de los últimos estudios realizado es el de Herrera y cols. en 2001, donde se valoró la eficacia microbiológica de distintos colutorios de clorhexidina al 0´12% a las siete horas de un enjuague con diferentes formulaciones por cambios en el contenido de alcohol, o por la adición de otros componentes. Se evaluaron los siguientes productos:

PerioAid: Clorhexidina al 0´12 con alcohol al 5%.

Clorhexidina Lacer: Clorhexidina sin alcohol al 0´12%.

Cariax: Clorhexidina al 0´12% sin alcohol + fluoruro sódico.

PerioAid sin alcohol: Clorhexidina al 0´12% sin alcohol + cloruro de cetilpiridino.

Se observó:

PerioAid sin alcohol, PerioAid y Lacer obtienen unos resultados similares a las siete horas siendo ligeramente mejores para bacterias aerobias con PerioAid y para anaerobias con PerioAid sin alcohol, los resultados a los 5 minutos son significativamente mejores con PerioAid sin alcohol para ambos grupos bacterianos.

Estos resultados se correlacionan con los obtenidos en USA por Quiryne y cols. en 2001.

## **6.12 Función del alcohol en los colutorios**

La mayoría de las formulaciones contienen alcohol como excipiente .El excipiente es aquella materia que incluida en la formulación galénica se añade a las asociaciones químicas para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, y estabilizarla, así como modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento, condicionando su biodisponibilidad.

Los principales objetivos de los excipientes son: facilitar la administración del fármaco y protegerlo de su degradación, promoviendo una adecuada liberación y biodisponibilidad.

Los excipientes deberían ser sustancias inertes, sin embargo, algunos pueden ser reactivos frente a determinados fármacos, produciendo interacción entre ellos.Si el principio activo tiene en su molécula funciones de amina primaria, deben excluirse de su formulación todos los mono o disacáridos (lactosa, sacarosa) para evitar las reacciones amino-aldehído y amino-acetal. También se evitarán principios activos que presenten funciones aldehído con

excipientes que contengan en su estructura grupos amina. Otra interacción se produce con fármacos tipo éster o lactona cuando se le añaden excipientes que crean un medio básico.

En general los excipientes que presentan mayores problemas de incompatibilidad son los conservante, antioxidantes, agentes suspensores y colorantes.

En la selección de excipientes debe prestarse atención a la presencia de impurezas que pueden ser responsables de la incompatibilidad.

Las propiedades de fármacos y excipientes pueden verse alteradas como consecuencia de las manipulaciones mecánicas implicadas con alguna de las fases de la formulación.

La clorhexidina es un compuesto reactivo, lo que dificulta su formulación en enjuagues. Se sabe que el digluconato de clorhexidina es una molécula dicatiónica y forma sales de baja solubilidad con aniones como fosfatos, sulfatos y cloruros.

Algunos preparados contienen alcohol como conservante. Los conservantes son sustancias desprovistas de acción terapéutica y no deben producir modificaciones que alteren el medicamento. Existen dos tipos de conservantes: los antisépticos y los antioxidantes. Los primeros actúan sobre los microorganismos destruyéndolos o inhibiendo su desarrollo, y los segundos, interponiéndose en un ciclo oxidativo, desvirtuándolo o destruyéndolo.

Los antisépticos son fármacos capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos en las superficies biológicas mediante un mecanismo de toxicidad no selectiva. En consecuencia, su utilización lesiona también las células eucariotas. Generalmente, la acción destructiva o inhibidora del antiséptico depende de la concentración. Es habitual que el etanol sea un solvente y conservante en colutorios. El consumo de alcohol supone una exposición de la placa bacteriana a concentraciones aparentemente bactericidas y bacteriostáticas, pero no se han demostrado lo suficiente las consecuencias en el crecimiento y metabolismo de la placa.

Nolte en 1982, observó que era necesario etanol al 70%, concentración empleada como desinfectante, para destruir una muestra de microbiota de la placa extendida en un porta. La aparente ineffectividad del etanol como agente antiplaca resulta de contradictoria dada la alta sensibilidad de las bacterias al etanol. Una posible explicación es que la placa bacteriana en un biofilm, es mucho más resistente al etanol que las mismas bacterias cuando se encuentran dispersas.

El alcohol se utiliza en ocasiones como disolvente cuando la sustancia activa es insoluble en agua, o cuando la sustancia activa sufre descomposición hidrolítica, siempre y cuando el disolvente elegido posea propiedades fisicoquímicas que prolongue la absorción de la sustancia activa. En Listerine, el alcohol no tiene función terapéutica, pero disuelve los cuatro principios activos: timol, eucaliptol, mentol y metil salicilato, que no son hidrosolubles.

### **6.13 Colutorios de clorhexidina. Con alcohol vs sin alcohol.**

En un estudio en el que se valoraba la eficacia microbiológica de distintos colutorios de clorhexidina al 0.12% con diferentes formulaciones por cambios en el contenido de alcohol o por la adición de otros componentes, el producto que contenía alcohol era especialmente activo frente a bacterias anaerobias. Las formulaciones sin alcohol demostraron una menor actividad antibacteriana en comparación con la formulación con alcohol al 5 %. La presencia de alcohol en las formulaciones de clorhexidina parecía aumentar la efectividad del producto, posiblemente por la estabilización de la mezcla. Además reducía el riesgo de contaminación del producto.

Con anterioridad se había concluido que el colutorio de clorhexidina sin alcohol era tan eficaz como aquel que contenía alcohol para reducir los niveles de *S. mutans*. Además advirtió que el uso de clorhexidina con alcohol debía evitarse en pacientes con mucositis, inmunocomprometidos, irradiados en cabeza y cuello, pacientes sensibilizados al alcohol y niños.

Tras la revisión de los últimos trabajos publicados, se puede admitir que la formulación de clorhexidina sin alcohol es igualmente efectiva en el control de la placa bacteriana y la reducción de la inflamación gingival. Por tanto, debería recomendarse en pacientes en los que el uso de alcohol está contraindicado y en aquellos casos en los que existen lesiones orales y el alcohol puede provocar dolor.

Las últimas investigaciones van encaminadas a conseguir una formulación de clorhexidina en medio no alcohólico igual de efectiva que la formulación de la misma en solución alcohólica. Según el estudio de Steenberghe y cols (2001) se consigue con una combinación de clorhexidina al 0.12% sin alcohol a la que se añade cetilpiridinio al 0.005% (nueva formulación de Perio Aid), resultando igual de efectiva en el control de la formación de nueva

placa que clorhexidina con alcohol al 0´12% (Perio Aid) y que clorhexidina con alcohol al 0´2% (Corsodyl)

Conclusiones similares reflejan el estudio de Borrajo y cols (2002) en el que comparan dos formulaciones de clorhexidina, una en medio alcohólico con digluconato de clorhexidina al 0.12%, con fluoruro sódico al 0.05% y etanol al 11%, frente a una formulación idéntica sin alcohol. Los resultados indican la misma efectividad para ambas formulaciones en control de placa y reducción de la inflamación gingival.

Por otra parte, Segreto y cols. (1986) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina gluconato de 0,2% y 0,12 frente a placebo en un estudio a tres meses. Ambas formulaciones se utilizaron dos veces al día, durante 30 segundos y en volumen de 15 ml. La dosis diaria de clohexidina fue, pues, de 60mg. (0,2 % de clohexidina gluconato, dos veces al día) y 36 mg, (0,12 de clohexidina gluconato, dos veces al día)

Jenkins y cols. (1989) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina 0,2% (Corsody®) frente a clorhxidina 0,1 % (Eludril®) como agentes antigingivitis y antiplaca. Los índices de placa y gingivitis aumentaron significativamente con clorhexidina 0,1%; asimismo en este grupo de pacientes se produjeron escasas discoloraciones dentales. Basados en tales hallazgos, el grupo investigador concluyó que la reducida actividad antiplaca de clorhexidina 0,1% se debía a una inadecuada fgormulación galénica de dicho principio activo, lo cual producía su inactivación, más que la concentración de clorhexidina utilizada.

Es, por lo tanto, muy importante dada la cantidad de clorhexidinas existentes en el mercado que los fabricantes proporcionen a los profesionales la documentación adecuada ( ensayos clínicos controlados, con un diseño experimental correcto) sobre el producto (principio activo y formulación galénica), más que sobre el principio activo al cuál consideramos suficientemente documentado. Además, la gran mayoría de los ensayos clínicos publicados con clorhexidina al 0,12% en 15ml. fueron realizados con Peridex®.

Según un estudio realizado en la facultad de odontología de Chile, al comparar concentraciones de clorhexidina de 0´1% frente a 0´12% concluyen que la clorhexidina al 0´1% es capaz de tener actividad antiplaca y antimicrobiana cuando es usada en colutorios, no

siendo necesarias concentraciones más elevadas, lo que disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos (Yévenes y cols 2002).

#### **6.14. Indicaciones.**

- **Gingivitis.** No sólo asociada a placa, también es efectiva en el tratamiento de gingivitis necrosante aguda y crónica
- **Periodontitis.** Aunque la clorhexidina es ineficaz para controlar placa subgingival en bolsas de 3 o más mm(Gjerme1977) si parece un elemento útil combinado con el tratamiento periodontal, ya que tras el raspado y alisado radicular, la resolución del tejido inflamado depende del control efectivo y diario de la placa. Así la utilización de colutorios de clorhexidina está justificada como han demostrado lo estudios de Løe y Schiøtt (1970) y Bosman y Powell (1977).
- **Cirugía periodontal.** Todos los estudios están de acuerdo que la clorhexidina es un buen complemento terapéutico en el control de la inflamación gingival y en especial en situaciones agudas. Después de la cirugía periodontal y otro tipo de cirugía oral, la capacidad del paciente para controlar la placa está disminuida, por lo que la utilización de la clorhexidina es un buen complemento.

El estudio de Westfelt (1983) concluyó que los buches con clorhexidina pueden ser utilizados como alternativa a la profilaxis profesional regular cada dos semanas tras la cirugía periodontal.

La incorporación de clorhexidina al cemento quirúrgico ha dado resultados contradictorios en diferentes estudios, aunque parece lógico pensar que la ayuda química al control de placa puede ayudar a la cicatrización como resultó en el estudio de Pluss (1975).

- **Alveolitis.** El control de placa es útil para reducir la alveolitis después de la extracción de terceros molares. Diversos estudios han concluido una disminución en la incidencia de alveolitis post-extracción con el uso de colutorios de clorhexidina (Tjenberg 1999, Veksler 1991, Ragnó 1991). Sin embargo Berwick y Lessin (1990) no encontraron diferencias significativas entre clorhexidina 0'12%, cetilpiridinio 0'05% y solución salina, utilizados como enjuague preoperatorio e irrigación inmediata post-extracción del tercer molar inferior en la prevención de la alveolitis.

- **Estomatitis por dentaduras (candidiasis subplaca).** En casos de estomatitis por dentaduras, la infección inicial está causada por contaminación de las prótesis por los hongos. La clorhexidina al 2' % es recomendada como desinfectante por Jørgensen (1977). Un estudio sobre la capacidad antifúngica de colutorios antisépticos concluye que sólo clorhexidina y cetilpiridinio tienen poder antifúngico in vitro pero los resultados clínicos son contradictorios por lo que son necesarios estudios in vivo para poder llegar a conclusiones Giuliana (1997).
- **Ulceraciones aftosas.** Adyy (1977) concluye que los buches de clorhexidina al 0'2% reducen significativamente la incidencia, severidad y duración de las ulceraciones aftosas mientras que en forma de gel se reduce sólo la gravedad y duración pero no la incidencia. Esto es corroborado por Hunter (1987) que afirma que clorhexidina al 0'2% en buches tres veces al día reduce el número de días con la úlcera y aumenta el período entre las recurrencias.

## 6.15 Prescripción

Debido a todo lo anteriormente reseñado, deberemos recomendar enjuagues de clorhexidina durante periodos de 2 semanas en aquellas situaciones en las que la higiene oral se encuentre dificultada o imposibilitada como:

- Auxiliar de la higiene bucal y de la profilaxis profesional: en la preparación prequirúrgica de los pacientes periodontales, Fine y cols (1996) demostraron que un enjuague con clorhexidina previo a una profilaxis disminuye considerablemente la cantidad de bacterias circulantes en aerosol, disminuyendo la posible contaminación de paciente a dentista.
- Después de la cirugía bucal, incluida la periodontal o el raspaje y alisado radicular previniendo la formación de placa en los momentos en que la higiene puede ser más dificultosa.
- En pacientes con fijación de mandíbula.



- En discapacitados físicos y psíquicos.
- En pacientes médicamente predispuestos a las infecciones bucales: transplantados de médula, radiados, leucémicos, VIH., etc.
- En pacientes con alto riesgo de caries ya que la clorhexidina reduce considerablemente el número de *S.mutans* en las personas propensas a la caries.
- Úlceras bucales recurrentes: reduce la incidencia, duración y gravedad de las úlceras aftosas recurrentes.
- En pacientes portadores de aparatos ortodóncicos donde el control de placa en las primeras semanas es complicado.

La clorhexidina no tiene capacidad de penetrar en los surcos o bolsas gingivales, por lo que no tienen sentido como tratamiento de la periodontitis si no es en combinación con el tratamiento periodontal mecánico.

## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

## 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

### 2.1 JUSTIFICACIÓN

La placa bacteriana es un factor determinante en la etiología de la inflamación gingival, En consecuencia, es de gran importancia motivar a los pacientes para realizar los correctos procedimientos de higiene bucodental encaminados a eliminar la placa dental y, por lo tanto, a prevenir la inflamación gingival.

El uso de agentes antisépticos puede complementar los programas de higiene oral y compensar déficits de motivación en los pacientes. De los diferentes agentes antimicrobianos valorados en cuanto a su potencial antiplaca destaca, por su eficacia, la clorhexidina. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que el uso de colutorios de clorhexidina interfiere en la formación de placa supragingival controlando la gingivitis de forma eficaz.

La mayor parte de estos estudios han sido realizados con formulaciones que, en su excipiente, contienen alcohol (etanol). Desde hace años, la existencia de alcohol en colutorios ha sido motivo de controversia, máxime cuando su empleo como disolvente en colutorios que

contienen clorhexidina no es necesario ni por motivos de disolución, ni de estabilidad ni de conservación.

Por otra parte, y desde el punto de vista clínico, prescindir del alcohol, sin perder su efectividad, es muy útil en distintas situaciones en las que, por lesiones de la mucosa oral (post-cirugía de la cavidad bucal, ulceraciones aftosas recidivantes, etc), el empleo de un producto conteniendo alcohol puede provocar un malestar que no va a favorecer el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

En la actualidad, aunque ya se dispone de colutorios de clorhexidina con excipiente acuoso, éstos no comparten hechos comunes en su formulación ya que o bien tienen clorhexidina, o bien la asocian con flúor (para potenciar el efecto anticaries) o con cloruro de cetilpiridinio (para potenciar el efecto antiséptico de la clorhexidina).

Dado que, hasta el momento, no se dispone de datos comparativos entre colutorios con excipiente no alcohólico que contengan clorhexidina, se plantea la realización de un ensayo clínico que aporte datos relevantes sobre la eficacia y seguridad de estos preparados en la prevención de la gingivitis experimental.

## **2.2 HIPÓTESIS**

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, presentamos los siguientes objetivos:

1. Comparar la eficacia antigingivitis de los tratamientos.
2. Comparar la eficacia antiplaca de los tratamientos.
3. Comparar la eficacia de los tratamientos frente a la aparición de cálculo supragingival
4. Comparar la tinción dental originada por los tratamientos.

5. Comparar la frecuencia de aparición de otros acontecimientos adversos, distintos a la tinción dental.

## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

## 3. Material y Método

### 3.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Estudio piloto, doble ciego, cruzado y con distribución aleatoria de tratamientos.

Tras una valoración clínica basal, los sujetos que cumplan los criterios de selección recibirán una completa profilaxis de la cavidad bucal (tartrectomía y pulido de una duración de 45-60 minutos) para eliminar la placa dental y los depósitos de cálculo.

Durante un periodo pre-experimental de 2 semanas, los sujetos realizarán una excelente higiene oral personal (tres cepillados dentales minuciosos diarios) con el objetivo de asegurar

la ausencia de placa dental, así como un nivel prácticamente inexistente de gingivitis, antes de iniciar la primera fase experimental.

A continuación, y durante un periodo de 21 días (**primera fase experimental**), los sujetos cesarán todo tipo de medidas de higiene oral y serán tratados con uno de los tres colutorios, previamente asignado de acuerdo con una tabla de aleatorización.

Finalizada la primera fase experimental, los sujetos entrarán en una **fase de "blanqueo"** de 2 semanas que incluirá otra completa profilaxis inicial de la cavidad bucal y una excelente higiene oral personal.

A continuación, y durante un nuevo periodo de 21 días (**segunda fase experimental**), los sujetos volverán a interrumpir todo tipo de medidas de higiene oral y serán tratados con uno de los tres colutorios, que no corresponderá al empleado en la primera fase experimental.

Finalizada la segunda fase experimental, los sujetos entrarán en una última **fase de "blanqueo"** de dos semanas que incluirá otra completa profilaxis inicial de la cavidad bucal y una excelente higiene oral personal.

A continuación, y durante un último periodo de 21 días (**tercera fase experimental**), los sujetos volverán a interrumpir todo tipo de medidas de higiene oral y serán tratados con el colutorio no empleado en ninguna de las dos primeras fases experimentales.

En cada una de las fases pre-experimentales, a todos los sujetos se les facilitará un cepillo dental (Cepillo Dental Lácer Medium) y una pasta dentífrica (Pasta Dentífrica Lácer) para que los utilicen durante dos semanas y se les instruirá en la técnica adecuada para realizar su higiene oral, indicándoseles también la frecuencia mínima diaria.

La medicación del estudio (colutorios) les será aportada al inicio de cada fase experimental.

### **3.2 SELECCIÓN DE LOS SUJETOS**

### **3.2.1. Número de sujetos**

Se reclutará un total de 30 sujetos, que serán distribuidos aleatoriamente para ser tratados, de forma cruzada, con los tres fármacos experimentales.

### **3.2.2. Criterios de selección**

Dentro de éstos se incluyen los criterios de inclusión y los criterios de exclusión.

#### **Criterios de inclusión**

1. Voluntarios sanos, de ambos sexos, mayores de 18 años.
2. Consentimiento informado escrito antes de iniciar su participación en el estudio.

#### **Criterios de exclusión**

1. Signos evidentes de enfermedad periodontal activa (bolsas periodontales > 4 mm).
2. Menos de 20 dientes naturales en el control basal.
3. Cirugía periodontal en la zona de los dientes estudiados, en los últimos 3 meses.
4. Tratamiento con antibióticos para una patología dental durante los últimos 6 meses, o por cualquier otra razón durante los 30 días previos al control basal.
5. Tratamiento con cualquier medicación de la que se conozca que pueda afectar el estado periodontal (p.e. fenitoína, AINEs, antagonistas del calcio, etc.) durante los 30 días previos al control basal.
6. Historia previa de hipersensibilidad o alergia específica, ya sea por aplicación tópica en cavidad bucal o por ingesta, a cualquiera de los componentes de las medicaciones utilizadas en el estudio.



7. Tratamiento con las medicaciones a valorar durante los 30 días previos al control basal.

8. Embarazo o lactancia.

9. Enfermedades sistémicas, especialmente de tipo crónico (diabetes, cardiopatía, hipertensión arterial, inmunodepresión, etc.), que puedan interferir con la obtención de datos representativos y exclusivos sobre la patología estudiada (gingivitis).

### **3.2.3. *Suspensión del tratamiento y de la participación en el estudio***

Los sujetos pueden suspender su participación, por voluntad propia, en cualquier momento del estudio y sin perjuicio de futuros tratamientos. La participación de los sujetos en el estudio puede ser interrumpida a juicio del investigador, cuando éste lo considere oportuno. Los sujetos interrumpirán el estudio en caso de cualquier complicación clínica que requiera intervención activa, de incumplimiento del protocolo, de cualquier acontecimiento adverso no aceptable o de no deseo de continuar en el estudio.

### **3.2.4. *Seguimiento de interrupciones del tratamiento***

Tras la interrupción del tratamiento, se realizarán las siguientes valoraciones, en una sola visita de control final, cuando sea posible:

- Exploración de la cavidad oral.
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.
- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival. índice de cálculo supragingival.

Recogida de la medicación del estudio sobrante o no empleada y confirmación del cumplimiento del tratamiento.

Cuando un sujeto decida interrumpir su participación en el estudio, el investigador siempre deberá contactar con el mismo para, en lo posible, obtener información sobre los motivos de la interrupción y posibles acontecimientos adversos. Siempre que sea posible, el sujeto acudirá a una visita de control final en el momento de la interrupción o al cabo de poco tiempo de la misma.

### **3.3 TRATAMIENTO A SEGUIR**

#### ***3.3.1. Tratamiento del estudio***

Todos los sujetos que cumplan los criterios de selección serán distribuidos aleatoriamente para seguir, de forma cruzada, tratamiento con los tres fármacos experimentales.

#### ***3.3.2. Enmascaramiento de los colutorios***

Para poder realizar el estudio doble ciego, fue necesario unificar el color de los tres colutorios de clorhexidina ( color morado). El objetivo de los estudios de tinción in-vitro fue comprobar si la manipulación del color, podía afectar a los resultados de tinción de los colutorios entregados como medicación del ensayo clínico.

El estudio se realizó tres veces, en tres días distintos en los que se sumergían bloques de metacrilato de la misma porosidad con cada uno de los colutorios con y sin colorear.

Cada par de colutorios, coloreado y sin colorear, presentaron los mismos niveles de unidades de absorbancia. Es decir, el hecho de colorear los colutorios no afecta al nivel de tinción.

#### ***3.3.3. Grupo colutorio clorhexidina***

Colutorio<sup>1</sup> con la siguiente formulación: Digluconato de clorhexidina (0,12 g), Xilitol (1 g), Excipiente acuoso c.s.p. 100 ml.

#### ***3.3.4. Grupo colutorio clorhexidina y flúor***

Colutorio<sup>2</sup> con la siguiente formulación: Digluconato de clorhexidina (0,12 g), Fluoruro sódico (0,05 g, equivalente a 227 ppm de ion fluoruro), Excipiente acuoso c.s.p. 100 ml.

---

<sup>1</sup> Colutorio Clorhexidina Lácer. Registro D.G.F.P.S. n° 758-Dent.

### **3.3.5. Grupo colutorio clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio**

Colutorio<sup>3</sup> con la siguiente formulación: Digluconato de clorhexidina (0,12 g), Cloruro de cetilpiridinio (0,05 g), Excipiente acuoso c.s.p. 100 ml.

Con el objeto de homogeneizar y evitar cualquier interferencia sobre la respuesta a los productos valorados, para cada uno de los tres periodos pre-experimentales (2 semanas de duración), todos los sujetos recibirán un cepillo dental<sup>4</sup> y un tubo de pasta dentífrica<sup>5</sup>.

## **3.4 PLAN DE TRATAMIENTO**

### **3.4.1. Pautas de dosificación**

En las visitas 1, 3 y 5 (semanas 0, 5 y 10), se instruirá a los sujetos para realizar unas excelentes medidas de higiene oral, cepillándose los dientes, durante un mínimo de dos minutos, tres veces al día (después del desayuno, la comida y la cena). En concreto, se les instruirá sobre el método de uso de la pasta dentífrica y del cepillo dental, así como de la técnica de cepillado de Bass.

Además, en la visita 1 (basal), se les dará una “hoja de información general” en la cual se les recuerdan las pautas básicas a seguir en el estudio (ver anexo IV).

Durante las fases experimentales, los sujetos realizarán 2 enjuagues bucales diarios, por la mañana (tras el desayuno) y por la noche (tras la cena), con 15 ml (vaso dosificador) del colutorio asignado (sin diluir), dejando que el líquido se distribuya por toda la cavidad bucal durante aproximadamente un minuto y evitando tragarlo. Asimismo, no deberán realizar un enjuague posterior con agua ni comer o beber en los 30 minutos siguientes al uso del producto.

---

<sup>2</sup> **Cariax Gingival Enjuague Bucal.**

<sup>3</sup> **Perio-Aid Sin Alcohol.**

<sup>4</sup> **Cepillo Dental Lácer Medium:** filamentos de Tynex de 0,008 pulgadas de grosor.

<sup>5</sup> **Pasta Dentífrica Lácer:** Monofluorofosfato sódico 1,9 g (2.500 ppm de ion fluoruro); Aldioxa, 0,2 g; Excipiente c.s.p. 100 g

Los sujetos serán cuidadosamente instruidos en el sentido de que, a lo largo de todo el estudio, está prohibido el uso de cualquier otro producto de higiene y tratamiento oral (pasta dentífrica, colutorio, etc.) diferente de los mencionados anteriormente. Asimismo, se les recordará la existencia de medicación concomitante prohibida y el compromiso, por parte del sujeto, de acudir únicamente a su odontólogo correspondiente del estudio (ver “hoja de información general”, Anexo IV).

#### **3.4.2. Duración del tratamiento**

Los sujetos serán tratados, en cada una de las fases experimentales, y durante 3 semanas, con una de las tres medicaciones del estudio.

#### **3.4.3. Distribución aleatoria de los tratamientos**

A los sujetos que cumplan los criterios de selección se les adjudicará un número consecutivo y se les entregará el tratamiento que corresponda a dicho número de sujeto para cada una de las tres fases experimentales.

Los sujetos serán distribuidos aleatoriamente, y en idéntica proporción, a las 6 distintas secuencias de tratamiento (1-2-3, 1-3-2, 2-1-3, 2-3-1, 3-1-2 ó 3-2-1).

Se prepararán dos juegos completos de sobres de códigos de tratamientos, cerrados, conteniendo las claves de aleatorización de los sujetos. Uno de estos juegos quedará en poder del investigador, mientras que el otro quedará en poder del monitor del estudio.

Al completar el estudio, el sobre del investigador será devuelto al monitor sin abrir. En caso de que se precisara la apertura de alguno de ellos (ver apartado de “acontecimientos adversos”), el investigador indicará la fecha, la causa que motiva la apertura y hará constar su firma en dicho sobre antes de la devolución al monitor del estudio.

#### **3.4.4. Responsabilidad y justificación de la medicación**

La medicación del estudio se mantendrá en un lugar seguro y, bajo la responsabilidad del investigador, sólo será entregada a los sujetos del estudio. El investigador se responsabilizará del mantenimiento de un adecuado registro de la dispensación de la medicación del estudio. Deberá justificarse la destrucción accidental o deliberada de cualquier medicación, así como cualquier discrepancia entre las cantidades entregadas y las devueltas.

La medicación no utilizada será devuelta por los sujetos. Al final de cada fase experimental se revisará el cumplimiento de la medicación calculando la cantidad remanente de colutorio en función del peso de los frascos devueltos.

La medicación remanente deberá ser devuelta al monitor para su destrucción.

### **3.5 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO**

Para verificar el grado de cumplimiento del tratamiento, cada sujeto devolverá al investigador, en la correspondiente visita de control (final de cada fase experimental), los frascos utilizados durante los 21 días anteriores. De este modo, se podrá calcular la cantidad de producto remanente y hacer una valoración bastante aproximada del cumplimiento.

El empleo de menos de un 60% de la cantidad prevista de colutorio durante cada fase experimental será considerado como un cumplimiento insuficiente. Sin embargo, esta circunstancia no determinará la interrupción del estudio.

Dado que los frascos de colutorio que se entregarán a los sujetos al inicio de cada fase experimental tendrán un peso inicial (incluidos los vasos dosificadores) de 773 g, y teniendo en cuenta que, durante dicha fase, el consumo teórico esperado será de 630 g (15 ml x 2 veces / día x 21 días), el cumplimiento del colutorio se valorará de acuerdo con el siguiente baremo:

Correcto (aceptable; consumo real aproximado  $> 80\%$  del previsto): Peso de los frascos (incluidos los vasos dosificadores)  $< 269$  g.

Regular (aceptable; consumo real aproximado entre 60-80 % del previsto): Peso de los frascos (incluidos los vasos dosificadores) entre 269-395 g.

Insuficiente (no aceptable; consumo real aproximado  $< 60\%$  del previsto): Peso de los frascos (incluidos los vasos dosificadores)  $> 395$  g.

### **3.6 OTROS TRATAMIENTOS. MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

La medicación que se considere necesaria para el bienestar del sujeto puede ser recetada por el investigador. La administración de todas las medicaciones deberá ser registrada en la sección correspondiente del Cuaderno de Recogida de Datos.

Queda prohibida cualquier medicación que interaccione con el tratamiento o que enmascare e interfiera en el resultado e interpretación del mismo, así como cualquier producto para higiene y tratamiento oral que no sea recetado por el investigador del estudio.

### **3.7 PROCEDIMIENTOS EN CASO DE EMERGENCIA MÉDICA**

El investigador se responsabiliza de asegurar que existen procedimientos y especialistas capaces para combatir las posibles emergencias médicas que puedan surgir durante el estudio.

Los sobres de códigos de tratamiento no deberán ser abiertos excepto en un caso de emergencia médica en el que el manejo adecuado del sujeto precise del conocimiento del tratamiento asignado. Si el código se abriera, se registrará la fecha y el motivo de la apertura, y el investigador firmará el sobre.

Cualquier caso de emergencia o de apertura de un sobre de código de tratamiento, deberá ser notificado al monitor del estudio lo antes posible.

## **3.8 DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

### **3.8.1. Variables principales de evaluación**

Índice de gingivitis (índice de Lóe-Silness). índice de placa dental (índice de Quigley-Hein, modificado por Turesky). índice de cálculo supragingival (índice de Volpe-Manhold). índice de tinción dental (índice de Lobene).

### **3.8.2. Desarrollo del ensayo**

#### **Visita 1 (basal, semana 0):**

*Verificación de los criterios de selección:*

- Historial médico.
- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Medicación concomitante.

Si el sujeto cumple los criterios de selección:

- Se le explicarán los procedimientos del estudio, leerá la hoja de "información al sujeto" (anexo II) y se obtendrá el consentimiento informado por escrito para participar en el mismo (anexo HI).
- Profilaxis completa de la cavidad bucal.
- Instrucciones al sujeto de una excelente higiene de la cavidad bucal para un periodo de 2 semanas.
- Entrega de una pasta dentífrica y de un cepillo dental para un periodo de 2 semanas.



- Entrega de la “hoja de información general” (anexo IV), en la cual se le recuerdan al sujeto las pautas básicas a seguir en el estudio.

**Visita 2: Semana 2 tras la inclusión del sujeto (inicio de la primera fase experimental).**

- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Medicación concomitante.
- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Limpieza con copa de goma y pasta abrasiva.
- Entrega de la medicación del estudio para la primera fase experimental de 21 días. La primera aplicación de la medicación se realizará tras la cena del día de entrega.

**Visita 3: Semana 5 tras la inclusión del sujeto (fin de la primera fase experimental).**

Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).

Acontecimientos adversos.

Medicación concomitante.

Índice de tinción dental.

Índice gingival.

- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Recogida de la medicación del estudio sobrante o no empleada. Cumplimiento del tratamiento.
- Profilaxis completa de la cavidad bucal.
- Instrucciones al sujeto de una excelente higiene de la cavidad bucal para un periodo de 2 semanas.
- Entrega de una pasta dentífrica y de un cepillo dental para un periodo de 2 semanas.

**Visita 4: Semana 7 tras la inclusión del sujeto (inicio de la segunda fase experimental).**

- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.
- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Limpieza con copa de goma y pasta abrasiva.
- Entrega de la medicación del estudio para la segunda fase experimental de 21 días. La primera aplicación de la medicación se realizará tras la cena del día de entrega.

**Visita 5: Semana 10 tras la inclusión del sujeto (fin de la segunda fase experimental).**

- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.
- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Recogida de la medicación del estudio sobrante o no empleada. Cumplimiento del tratamiento.
- Profilaxis completa de la cavidad bucal.
- Instrucciones al sujeto de una excelente higiene de la cavidad bucal para un periodo de 2 semanas.
- Entrega de una pasta dentífrica y de un cepillo dental para un periodo de 2 semanas.

**Visita 6: Semana 12 tras la inclusión del sujeto (inicio de la tercera fase experimental).**

- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.

- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Limpieza con copa de goma y pasta abrasiva.
- Entrega de la medicación del estudio para la tercera fase experimental de 21 días. La primera aplicación de la medicación se realizará tras la cena del día de entrega.

**Visita 7 (final): Semana 15 tras la inclusión del sujeto (fin de la tercera fase experimental).**

- Exploración de la cavidad oral (tejidos blandos y duros).
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.
- Índice de tinción dental.
- Índice gingival.
- Índice de placa supragingival.
- Índice de cálculo supragingival.
- Recogida de la medicación del estudio sobrante o no empleada. Cumplimiento del tratamiento.

- Verificación de la cumplimentación total del Cuaderno de Recogida de Datos.
- Profilaxis completa de la cavidad bucal.
- Finalización del estudio.

### **3.8.3. Descripción de los métodos**

#### ***3.8.3.1. Historia médica y exploración de la cavidad oral***

Antes de la inclusión en el estudio, se interrogará al sujeto sobre su historia médica general y, en particular, su historia dental y periodontal, para verificar que cumple los criterios de selección.

En cada uno de los controles se realizará una exploración de la cavidad oral (tejidos duros y blandos).

#### ***3.8.3.2. Valoración de las variables principales***

A partir del segundo control, los sujetos serán sometidos consecutivamente a los siguientes procedimientos:

##### ***1. Valoración de la tinción dental***

Se utilizará el índice de Lobene, valorándose las caras vestibulares de los incisivos superiores y las caras vestibulares y linguales de los incisivos inferiores.

Cada superficie dental se dividirá en dos regiones a valorar: la región coronal y la región gingival.

Para hallar el valor de tinción de cada región (coronal o gingival), se multiplicará la puntuación del área por la intensidad de la tinción (ver tabla siguiente). El índice de tinción dental de cada sujeto será la media del valor de tinción de todas las regiones.

	Área	Intensidad
0	No tinción	No tinción
1	Tinción < 1/3	Tinción ligera (amarillo, canela)
2	Tinción < 2/3	Tinción moderada (marrón)
3	Tinción > 2/3	Tinción severa (marrón oscuro)

## **2. Valoración de la gingivitis**

Tras la valoración de la tinción dental, se secarán las encías con una leve corriente de aire y se valorará la gingivitis de acuerdo con el índice de Lóe-Silness, que examina la inflamación gingival mediante una escala numérica según los siguientes criterios:

0 = ausencia de inflamación.

1 = inflamación leve; sin sangrado al sondaje.

2 = inflamación moderada- sangrado con un sondaje suave.

3 = inflamación severa; sangrado con un sondaje suave y tendencia a sangrado espontáneo y ulceración.

Para el sondaje, se empleará una sonda periodontal VMO-621 (Hu-Friedy). El extremo de la sonda se insertará en el surco gingival paralelamente al eje longitudinal del diente hasta un máximo de 2 mm o hasta que se aprecie una leve presión. En ese momento, y con una mínima fuerza axial, la sonda se moverá a lo largo del surco en contacto con el epitelio sulcular.

Tras unos 30 segundos de sondaje, se registrará el índice en cada uno de los dientes valorados.

El índice gingival se medirá en los 6 dientes sugeridos por Rainfjord (números 16, 21, 24, 36, 41 y 44) y en las 4 localizaciones que rodean cada diente, es decir: mesial, distal, lingual y vestibular. En caso de ausencia de uno de los 6 dientes, el índice gingival se valorará en una de las piezas adyacentes.

El índice gingival de cada sujeto será la media del valor de todas las zonas valoradas.

### **3. Valoración de la placa supragingival**

Tras la valoración gingival, se medirá la formación de placa supragingival. Una vez teñida con eritrosina al 3% de Henry-Schein, se valorará la placa de acuerdo a la modificación de Turesky del índice de Quigley-Hein. La formación de la placa será adecuadamente puntuada como:

0 = sin placa.

1 = zonas separadas de placa en el margen gingival.

2 = una fina franja continua de placa en el margen gingival.

3 = una franja de placa con una anchura superior a 1 mm pero que cubre menos de 1/3 de la superficie.

4 = la placa cubre al menos 1/3 pero menos de 2/3 de la superficie.

5 = la placa cubre más de 2/3 de la superficie.

La placa se valorará en las mismas piezas y localizaciones descritas en la valoración de la gingivitis, obteniendo del mismo modo un índice de placa supragingival del sujeto al calcular la media de los valores de todas las zonas valoradas.

### **4. Valoración del cálculo supragingival**

Tras la valoración de la placa supragingival, se empleará el método de Volpe-Manhold para valorar la presencia de cálculo supragingival. La altura del cálculo se estimará en las superficies linguales de los cuatro incisivos inferiores. Las superficies serán secadas mediante aire y se determinará la altura del cálculo en tres posiciones de la superficie (mesial, media y distal) mediante una sonda periodontal graduada en milímetros.

La sonda se colocará sobre cada superficie, posicionando primero el extremo de la sonda adyacente a la papila y después moviendo la sonda diagonalmente, de tal forma que divida en dos partes iguales el borde del incisivo. La medida central se obtendrá con la sonda posicionada verticalmente a lo largo de la línea media de la superficie lingual.

El cálculo que se estime menor de 0,5 mm será puntuado como cero, mientras que entre 0,5 y 1 mm será puntuado como 0,5 mm. Cualquier cálculo estimado entre intervalos de 0,5 mm será puntuado con el valor inferior del intervalo. Si dos posiciones del diente (mesial, media o

distal) presentan < 0,5 mm, una zona será puntuada con 0,5 mm y la otra con 0 mm. El índice de cálculo supragingival de cada sujeto será la media del valor (mm) de todas las zonas valoradas.

### **3.9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

#### **3.9.1 Definiciones**

##### **3.9.1.1. *Acontecimiento adverso***

“Cualquier suceso médico adverso que pueda presentar un paciente o sujeto de investigación clínica al que se ha administrado un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente que tener una relación causal con dicho tratamiento”.

Por lo tanto, un AA puede ser cualquier signo (incluyendo, por ejemplo, un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad no intencionados y desfavorables, asociados cronológicamente con la utilización de un producto farmacéutico, se considere o no relacionado con él.

##### **3.9.1.2. *Acontecimiento adverso grave***

Es aquel suceso médico etiquetado como tal que, independientemente de la dosis:

- produce la muerte
- pone en peligro la vida
- precisa de ingreso hospitalario o lo prolonga
- produce una discapacidad / incapacidad persistente o importante, o es una anomalía congénita

En otras situaciones, como en acontecimientos médicos importantes que no pongan en peligro inmediato la vida ni produzcan la muerte, pero que comprometan al sujeto o requieran



intervención para prevenir alguno de los resultados enumerados en la definición anterior, debe utilizarse el juicio médico y científico para decidir si la comunicación expeditiva es adecuada, Estas situaciones, habitualmente, también se considerarán graves.

### **3.9.1.3. *Reacción adversa***

Durante la fase previa a la autorización de una especialidad farmacéutica o de una nueva forma de uso, especialmente cuando las dosis terapéuticas aún no se han establecido: “deben considerarse reacciones adversas a medicamentos todas las respuestas nocivas y no intencionadas a un medicamento con independencia de la dosis utilizada”.

La frase “respuestas nocivas y a un medicamento” significa que la relación causal entre el medicamento y el acontecimiento adverso es al menos una probabilidad razonable (vgr. La relación no puede ser descartada).

### **3.9.1.4. *Reacción adversa inesperada***

Es aquella cuya naturaleza e intensidad no coincide con la información disponible del producto (“Manual del Investigador” si se trata de un producto en investigación no autorizado).

### **3.9.1.5. *Otros parámetros de laboratorio***

Toda variación importante de los parámetros de laboratorio también puede representar un acontecimiento adverso si tiene importancia clínica o si, durante el tratamiento con el fármaco o especialidad farmacéutica en investigación, se observa una desviación de un parámetro de un valor normal a otro patológico o un empeoramiento de un valor ya patológico. Al evaluar tales cambios, hay que tener en cuenta el grado de desviación respecto de los límites de la normalidad, la duración hasta el regreso a los límites de la normalidad una vez finalizado el tratamiento con el producto en investigación y el grado de variación del parámetro respectivo dentro de sus límites normales.

Si al final de la fase de tratamiento existen valores patológicos que no estaban presentes anteriormente, deben efectuarse nuevas investigaciones clínicas o de laboratorio hasta que los valores regresen a los límites de la normalidad o hasta que se encuentre una explicación plausible (p.ej., una enfermedad concomitante) para el parámetro de laboratorio patológico.

Basándose en los criterios anteriores y en el estado clínico del sujeto, el investigador decide en cada caso si un cambio de un parámetro de laboratorio tiene importancia y, por consiguiente, constituye un AA. Los cambios de los parámetros de laboratorio con un valor basal dentro de los límites normales a un valor definido previamente como patológico siempre deben considerarse AA.

### **3.9.2. Documentación y clasificación de acontecimientos adversos.**

#### **3.9.2.1. Documentación**

En todas las visitas se preguntará al sujeto por los AA experimentados desde la visita anterior.

Para recoger una información normalizada de los posibles AA, hay que formular al sujeto en cada visita la pregunta siguiente:

“¿Le ha producido el fármaco alguna molestia?”

“¿Ha observado algún nuevo síntoma, molestia o lesión desde su última visita?”

Y, si procede en razón de los objetivos de seguridad del estudio, se interrogará al sujeto para rellenar un impreso de AA o RA específico.

Todos los AA o las RA que se produzcan durante el estudio deben documentarse en las páginas respectivas del CRI). Para cada AA o RA deben documentarse los siguientes datos:

- Descripción del síntoma / acontecimiento.
- Intensidad (véase la sección 9.3.5.).

- Fecha (hora) de la primera y la última aparición.
- Clasificación como "grave" o "no grave" (véanse las secciones 9.2.2. y 91.3.1).
- Frecuencia (una vez, ocasionalmente, frecuentemente, permanentemente).
- Tratamiento requerido: no requiere tratamiento, tratamiento con fármacos de prescripción exclusivamente, tratamiento en régimen ambulatorio (con registro de las fechas), prolongación de la hospitalización (con registro de las fechas).
- Relación causal con el o los productos en investigación (véase la sección 93A.).
- Medidas adoptadas con respecto al o a los productos en investigación (continuación de la medicación, suspensión temporal de la medicación, suspensión definitiva de la medicación).

### ***3.9.2.2. Clasificación y codificación de la relación causal***

El investigador debe:

1. Evaluar la intensidad y la gravedad del AA o RA
2. Estimar la relación causal del AA o la RA con los fármacos utilizados en el estudio cuando sea grave, y
3. Registrar las medidas adoptadas para tratar el AA o la RA.

### ***3.9.2.3. Definición de causalidad***

La relación causal de un acontecimiento adverso con el o los productos en investigación se clasificará como sigue:

A = Probable.

B = Posible.

N = Sin relación causal.

0 = No clasificado.

Deben utilizarse las siguientes definiciones:

A = Cuando existen buenas razones y documentación suficiente para suponer que existe una relación causal en el sentido de que es plausible, concebible o probable, pero no necesariamente muy probable.

B = Cuando existe suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal en el sentido de que no es imposible ni improbable, aunque la conexión sea incierta o dudosa, p. ej., debido a que faltan datos o a que las pruebas son insuficientes.

N = Cuando existe información suficiente para aceptar la ausencia de una relación causal, en el sentido de que es imposible e improbable.

0 = Cuando la relación causal no puede valorarse por cualquier motivo, debido a que las pruebas son insuficientes, los datos contradictorios o la documentación escasa.

#### **3.9.2.4. Definición y valoración de la intensidad**

La intensidad de los acontecimientos adversos se valorará de acuerdo con las siguientes categorías y definiciones:

**Leve:** Existe un síntoma, pero se tolera (es un síntoma fácilmente tolerado).

**Moderada:** Afecta a la actividad normal (cuando existen molestias suficientes para afectar a las actividades de la vida diaria del sujeto).

**Intensa:** Efecto intenso / incapacidad para trabajar o realizar las actividades habituales. Es necesario suspender la medicación del ensayo.

### **3.10. ASPECTOS ÉTICOS**

### **3.10.1. Declaración de Helsinki**

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, y sus posteriores modificaciones, en estricta observancia de la legislación vigente (ver Anexo I). Tanto el investigador como LÁCER, S.A. (a través del monitor), se habrán asegurado que el centro dispone de todos los recursos médicos y paramédicos para hacer frente y tratar cualquier incidente no deseado que pudiera presentarse.

### **3.10.2. Información y consentimiento del sujeto**

El investigador se asegurará que cada sujeto reciba una información, tanto verbal como escrita, adecuada y completa respecto a la naturaleza, propósito y posibles riesgos y beneficios del estudio (ver anexo II y anexo IV). Del mismo modo, se notificará a los sujetos que tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y sin perjuicio de su posterior asistencia. El investigador se responsabilizará de obtener, de todos los sujetos, el consentimiento escrito a participar en el estudio previamente a la inclusión en el mismo (ver anexo III).

### **3.10.3. Protección de los datos de los sujetos**

Los datos sobre los sujetos recogidos en el curso del estudio serán documentados de manera anónima. Tanto en los Cuadernos de Recogida de Datos como en la base de datos, los sujetos serán identificados por un número, sus iniciales, fecha de nacimiento y sexo.

Si el conocimiento de la identidad del sujeto fuera necesaria por razones reguladoras o de seguridad, se mantendrá la confidencialidad tanto por parte del monitor del estudio como por parte del investigador.

El investigador es responsable de realizar una lista de todos los sujetos a los que se les ha asignado un número, incluyendo el número de sujeto, nombre completo, teléfono y última dirección conocida.

### **3.10.4. Seguro**

Respecto a cualquier responsabilidad causada directa o indirectamente por los productos a valorar en el presente estudio, el patrocinador asume la responsabilidad por ley en nombre del investigador y de sus colaboradores por posibles daños a los sujetos siempre y cuando el investigador y sus colaboradores hayan seguido las instrucciones del patrocinador en conformidad con este protocolo y cualquier corrección al mismo, que los productos a valorar administrados a los sujetos en este ensayo clínico hayan sido proporcionados por el patrocinador y que el investigador y sus colaboradores hayan realizado este estudio de acuerdo con la práctica científica y técnicas y modos de actuación actuales y aceptados.

La responsabilidad del patrocinador está cubierta por una póliza de responsabilidad civil suscrita con Winterthur (nº 51-877241). Ver Anexo VII.

### **3.11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

#### **3.11.1. Control de los procedimientos de la investigación**

Antes del inicio del estudio, se celebrará una reunión conjunta del investigador y del monitor con el objetivo de discutir el protocolo, el Cuaderno de Recogida de Datos, los procedimientos del estudio y las Buenas Prácticas Clínicas.

#### **3.11.2. Monitorización**

Durante la etapa de recogida de datos, el investigador será visitado periódicamente y cuando se estime necesario por parte del monitor del estudio y / o del investigador. El monitor revisará que el equipamiento clínico sigue siendo el adecuado, que el equipo de investigación se ajusta al protocolo y que los resultados del estudio se están registrando adecuadamente en los Cuadernos de Recogida de Datos. También se verificarán las fuentes de los datos (historias clínicas, etc.). Es importante que el investigador esté disponible y presente en estas visitas.

#### **3.11.3. Auditorías**

De acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas, el estudio puede estar sujeto a auditorías internas realizadas por personal del patrocinador, independiente del que participa en el estudio.

### **3.11.3. Formación**

El investigador se asegurará de que todos los miembros implicados en el estudio (odontoestomatólogos, higienistas, etc.) reciban la adecuada formación respecto al mismo.

### **3.11.4. Fuentes de datos y Cuadernos de Recogida de Datos**

El investigador se responsabiliza de mantener cualquier fuente original de datos para el estudio (historia clínica, etc.), la lista de identificación de los sujetos y los originales firmados de los Consentimientos Informados, durante un periodo de 5 años.

Para cada sujeto incluido en el estudio se cumplimentará un Cuaderno de Recogida de Datos. La exactitud de los datos recogidos en cada cuaderno será certificada por la firma del investigador. Los Cuadernos de Recogida de Datos serán rellenados con un bolígrafo de tinta negra y las correcciones de los datos sólo podrán realizarse tachando los datos incorrectos y escribiendo los correctos al lado de los tachados. No están permitidas las borraduras de cualquier tipo. Cualquier cambio realizado en el Cuaderno de Recogida de Datos deberá disponer de las iniciales del investigador que lo realice, así como de la fecha.

### **3.11.5. Empaquetado y etiquetado**

Toda la medicación del estudio será proporcionada por el patrocinador y conservada en un lugar seguro.

Al inicio de cada fase experimental, se proporcionará a los sujetos dos frascos de colutorio (de 200 y 500 ml) para 21 días de tratamiento.

Los frascos estarán etiquetados con el código del estudio, el periodo de tratamiento, el número de sujeto y las leyendas “Para investigación clínica”.

Para cada uno de los tres periodos pre-experimentales, todos los sujetos recibirán un cepillo dental y un tubo de pasta dentífrica.



# **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

## **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **4.1. Manejo de los datos**

El manejo de los datos se ha realizado mediante el uso del programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) y ordenadores tipo PC. La base de datos se ha creado mediante el módulo "DataEntry" del paquete SPSS.

Se ha creado una base de datos que imite el correspondiente Cuaderno de Recogida de Datos para facilitar el procedimiento de entrada de los mismos. Para cada variable se ha definido un rango mínimo y máximo así como el nombre de la variable y de sus valores. Entonces, la base de datos fue revisada por personal médico cualificado para establecer reglas internas que controlen la coherencia de los datos.

Los Cuadernos de Recogida de Datos fueron revisados y codificados. A cada Cuaderno de Recogida de Datos se le asignó un número interno consecutivo antes de la entrada de los datos siendo cada uno identificado por la asignación del grupo terapéutico.

Los datos fueron introducidos por personal especializado. La base de datos fue adecuadamente protegida frente a intrusismo por terceras personas, destrucción accidental o pérdida de datos.

Se llevó a cabo un procedimiento de control de calidad para asegurar la confianza de la base de datos. Personal médico cualificado realizó una revisión final, examinando los casos con valores extremos, los datos que no obedecían a las reglas internas de coherencia y las divergencias detectadas de la doble introducción.

## **4.2. Método estadístico**

### **4.2.1. Definición de las poblaciones analizables**

La población valorable por intención de tratar (ITT) incluye a todos los sujetos aleatorizados que han iniciado el tratamiento experimental. La población por ITT consta de 30 sujetos.

La población valorable por protocolo incluye a todos los sujetos que al menos han completado una de las tres fases experimentales. La población valorable por protocolo consta de 30 sujetos.

La población valorable por seguridad incluye a todos los sujetos que han iniciado el tratamiento, es decir, que se les ha administrado como mínimo una dosis de la medicación en estudio. La población valorable por seguridad consta de 30 sujetos.

Debido a que todos los sujetos del estudio han completado el ensayo, la población valorable por intención de tratar, la población valorable por protocolo y la población valorable por seguridad es la misma. Consecuentemente, no se desglosa el análisis estadístico en población valorable por protocolo y población valorable por intención de tratar.

#### **4.2.2 Análisis de la eficacia**

##### ***Evaluación de la homogeneidad***

La evaluación de la homogeneidad se ha realizado con la media de todos los valores del sujeto (Índice gingival, Índice de placa supragingival, Índice de cálculo supragingival, Índice de tinción dental) en cada una de las visitas.

Cada uno de los índices se ha comparado entre los grupos de tratamiento y visita mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Si existe significación entre grupos de tratamientos o entre las visitas éstas se han estudiado dos a dos mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

##### ***Evaluación principal***

La evaluación principal se ha realizado con la diferencia, entre el valor final y el valor basal de cada fase experimental (v3-v2, v5-v4, v7-v6), de la media de todos los valores del sujeto (Índice gingival, Índice de placa supragingival, Índice de cálculo supragingival, Índice de tinción dental).

El análisis se ha realizado mediante la construcción de un modelo de efectos fijos y aleatorios.

##### ***Evaluación secundaria***

Descripción en el post-tratamiento (visita 3, visita 5, visita 7) de los cuatro índices según las diferentes localizaciones y dientes valorados.

La comparación se ha realizado según el mismo criterio de la evaluación principal.

Descripción de los cuatro índices en función del cumplimiento del tratamiento (correcto versus regular) en función del tratamiento asignado.

#### **4.2.3 Análisis de la seguridad**

El análisis de los acontecimientos adversos (AA) registrados se ha efectuado descriptivamente, incluyendo la frecuencia de sujetos que presentaron algún AA y el número de AA por tratamiento. Además se ha realizado la prueba exacta de Fisher para ver si el número de acontecimientos adversos por tratamiento es estadísticamente significativo.

La evaluación estadística ha sido realizada por la División de Bioestadística, mediante el paquete estadístico SAS v8.2 en versión Windows.

### 4.3 Resultados

Los 30 sujetos incluidos en el estudio cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Consecuentemente, la población valorable por protocolo, la población valorable por intención de tratar y la población valorable por seguridad es la misma y consta de 30 sujetos.

*Tabla1: orden de tratamientos asignados*

	N
LACER CARIAX PERIO-AID	6
LACER PERIO-AID CARIAX	4
CARIAX LACER PERIO-AID	5
CARIAX PERIO-AID LACER	5
PERIO-AID CARIAX LACER	6
PERIO-AID LACER CARIAX	4
Total	30

## 4.4 Datos Demográficos

Tabla 2: examen físico basal: sexo

	N	%
MASCULINO	17	56.67
FEMENINO	13	43.33
Total	30	100.00

### Chi-Square Test for Equal Proportions

---

Chi-Square	0.5333
DF	1
Pr > ChiSq	0.4652

No existen diferencias estadísticamente significativas (  $p = 0.4652$ ) entre el porcentaje de sujetos de sexo femenino y sexo masculino.

Tabla 3: Examen Físico basal: Edad Vs Sexo

	EDAD (años)		
	MASCULINO	FEMENINO	Total
N	17.00	13.00	30.00
Media	22.47	21.69	22.13
Desv. Tip	2.67	2.36	2.53
Mínimo	21.00	19.00	19.00
1er cuartil	21.00	21.00	21.00
Mediana	21.00	21.00	21.00
3er cuartil	23.00	21.00	23.00
Máximo	30.00	29.00	30.00
N miss	0.00	0.00	0.00

### T-Tests

Variable	DF	t Value	Pr >  t
EDAD	28	0.83	0.4131

No existen diferencias estadísticamente significativas (  $p = 0.4131$ ) de edad entre sexos.

## **4.5 Exploración de la cavidad oral**

En la exploración de la cavidad oral, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$  en todos los casos) en el número de hallazgos por visita post-blanqueo en lengua, dientes, paladar, mejilla, amígdalas, base de la boca y otros.

Tabla 4 : Exploración de la cavidad oral según el tratamiento

	TRATAMIENTO					
	LACER		CARIAX		PERIO-AID	
	N	%	N	%	N	%
<b>LENGUA</b>						
NORMAL	25	83.33	27	90.00	18	60.00
ALTERADO	5	16.67	3	10.00	12	40.00
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>DIENTES</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>PALADAR</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>MEJILLA</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>AMIGDALAS</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>BASE DE LA BOCA</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>OTROS</b>						
NORMAL	30	100.0	30	100.0	30	100.0
Total	30	100.0	30	100.0	30	100.0

Tabla 5: Resultado de la prueba de Kruskal Wallis

Variable	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
<b>LENGUA</b>	8,5186	2	0.0141
<b>DIENTES</b>	0.0000	2	1000
<b>PALADAR</b>	0.0000	2	1000
<b>MEJILLA</b>	0.0000	2	1000
<b>AMIGDALAS</b>	0.0000	2	1000
<b>BASE DE LA BOCA</b>	0.0000	2	1000
<b>OTROS</b>	0.0000	2	1000

En la exploración de la cavidad oral, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) en el número de hallazgos por tratamiento en dientes, paladar, mejilla, amígdalas, base de la boca y otros, mientras que sí que existen en lengua ( $p = 0.0141$ )

Tabla 6: Resultado de la prueba de Kruskal Wallis para la variable lengua



Variable	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
<b>LACER CARIAX</b>	0,5673	1	0,4513
<b>LACER PERIO-AID</b>	3,9549	1	0,0467
<b>CARIAX PERIO-AID</b>	7,08	1	0,0078

En la exploración de la lengua, existen diferencias estadísticamente significativas en el número de hallazgos entre los tratamientos Lácer y Perio-Aid ( $p=0.0467$ ) y entre Cariax y Perio-Aid ( $p=0.0078$ )

*Tabla 7 : Alteraciones de la cavidad oral según tratamiento*

Tratamiento=LACER

PAC ZONA DESCRIPCIÓN

5 LENGUA SABURRAL  
17 LENGUA TINCION  
27 LENGUA TINCION  
28 LENGUA TINCION  
29 LENGUA TINCION

Tratamiento=CARIAX

PAC ZONA DESCRIPCIÓN

17 LENGUA TINCION UN TERCIO

27 LENGUA TINCION  
 28 LENGUA TINCION

Tratamiento=PERIO-AID

PAC	ZONA	DESCRIPCION
1	LENGUA	TINCION
5	LENGUA	TINCION
8	LENGUA	TINCION
9	LENGUA	TINCION
16	LENGUA	TINCION
17	LENGUA	NEGRA
18	LENGUA	TINCION
20	LENGUA	TINCION
24	LENGUA	TINCION
26	LENGUA	TINCION
27	LENGUA	TINCION
28	LENGUA	TINCION

PERIODO DE BLANQUEO

PAC	ZONA	DESCRIPCION
1	OTROS	AFTA NIVEL ENCIA VESTIBULAR DEL 47
2	OTROS	AFTA LABIO SUPERIOR ZONA 21
3	MEJILLA	EROSION EN ZONA DE 34
4	LENGUA	AFTAS EN BORDE DE LENGUA DERECHO
6	DIENTES	ASPEREZA DIENTE
17	OTROS	AFTAS ORALES A NIVEL DE MUCOSA PALADAR DE 15, 16, 17
24	OTROS	PETEQUIA EN ENCIA VESTIBULAR DEL 12

## 4.6 Medicación concomitante

*Tabla 8: Porcentaje de sujetos con medicación concomitante*

	N	%
CON MEDICACIÓN CONCOMITANTE	7	23.33
SIN MEDICACIÓN CONCOMITANTE	23	76.67
Total	30	100.0



Tabla 9 : Medicación concomitante

# PAC	# MED	# VIS	FARMACO	MOTIVO	PR. ACTIVO	GRUPO TERAPEUTICO
2	1	1	DOLO VOLTAREN	CONTRACTURA MUSCULAR	DI CLOFENACO	ANTI INFLAMATORIOS Y ANTI RREUMATICOS NO ESTEROIDES
2	2	1	MYOLASTAN	CONTRACTURA MUSCULAR	TETRAZEPAM	MIORRELAJANTES DE ACCION CENTRAL
5	1	1	FERPLEX	PRESCRIPCION MEDICA	HI ERRO II, SUCCI NI LCASEI NA	HI ERRO
5	2	1	ACIDO FOLICO ACFOL	PRESCRIPCION MEDICA	ACI DO FOLI CO	VI TAMI NA B12 Y ACI DO FOLI CO
5	3	1	DI ANE 35	PRESCRIPCION MEDICA		ANTI ANDROGENOS
5	4	3	FRENADOL		PARACETAMOL	OTROS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS
6	1	1	I BUPROFENO	I RRI TACI ON GARGANTA	I BUPROFENO	ANTI INFLAMATORIOS Y ANTI RREUMATICOS NO ESTEROIDES
7	1	1	VI TAMI NAS SUPRADYN	PRESCRIPCION MEDICA	COMPLEJO VI TAMI NI CO	
8	1	2	FRENADOL (PARACETAMOL)	RESFRI ADO	PARACETAMOL	OTROS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS
9	1	.	PARACETAMOL 500MG	FI EBRE	PARACETAMOL	OTROS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS
16	1	4	I BUPROFENO 600MG	I NFLAMACI ON MUSCULAR	I BUPROFENO	ANTI INFLAMATORIOS Y ANTI RREUMATICOS NO ESTEROIDES



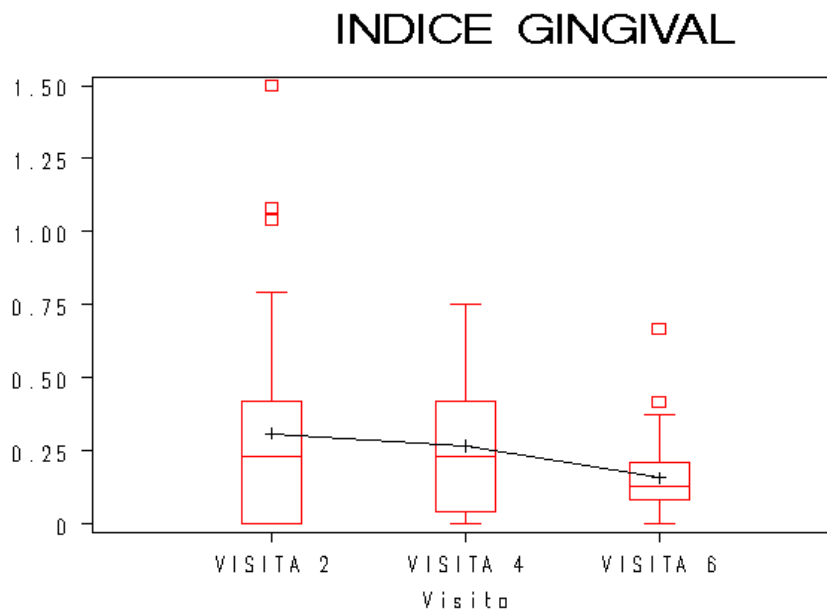
## 4.7 Homogeneidad de los índices (Índice gingival, Índice de placa supragingival, Índice de cálculo supragingival, Índice de tinción dental)

### 4.7.1 Homogeneidad post-blanqueo ( basal) en función de la visita

#### ÍNDICE GINGIVAL POST-BLANQUEO (BASAL) EN FUNCIÓN DE LA VISITA

Kruskal -Wallis Test	
Chi -Square	2.5304
DF	2
Pr > Chi -Square	0.2822

El índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-blanqueo (p=0.2822).



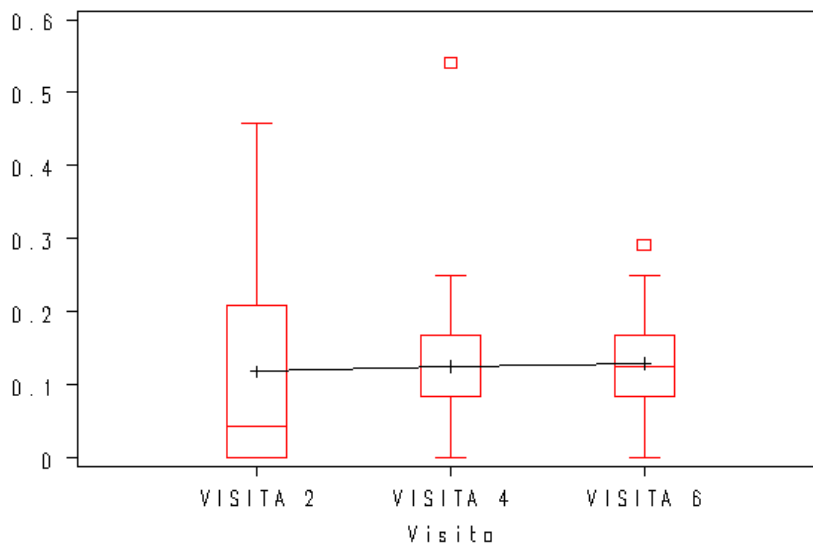
#### ÍNDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL POST-BLANQUEO (BASAL) EN FUNCIÓN DE LA VISITA.

Kruskal -Walli s Test

Chi -Square 3.2041  
DF 2  
Pr > Chi -Square 0.2015

El índice de placa supragingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-blanqueo (p=0.2015).

## INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL

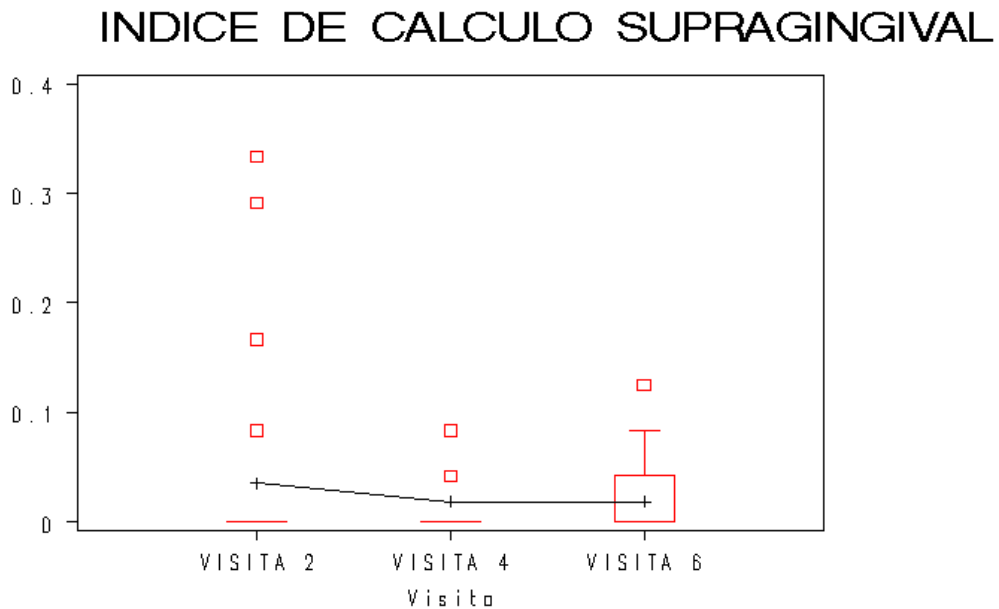


### **ÍNDICE DE CÁLCULO SUPRAGINGIVAL POST-BLANQUEO (BASAL) EN FUNCIÓN DE LA VISITA.**

Kruskal -Walli s Test

Chi -Square 0.0678  
DF 2  
Pr > Chi -Square 0.9667

El índice de cálculo supragingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-blanqueo ( $p=0.9667$ ).



### ÍNDICE DE TINCIÓN DENTAL POST-BLANQUEO (BASAL) EN FUNCIÓN DE LA VISITA.

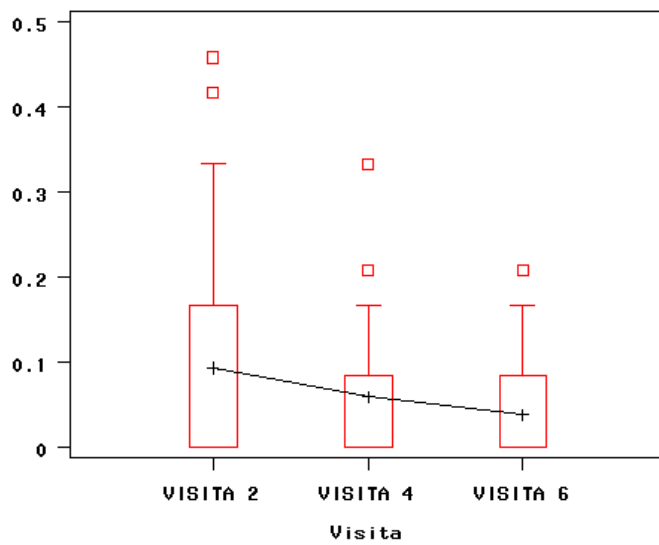
Kruskal -Wallis Test

Chi -Square	1.2181
DF	2
Pr > Chi -Square	0.5439

El índice de tinción dental no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-blanqueo ( $p=0.5439$ ).



## INDICE DE TINCION DENTAL



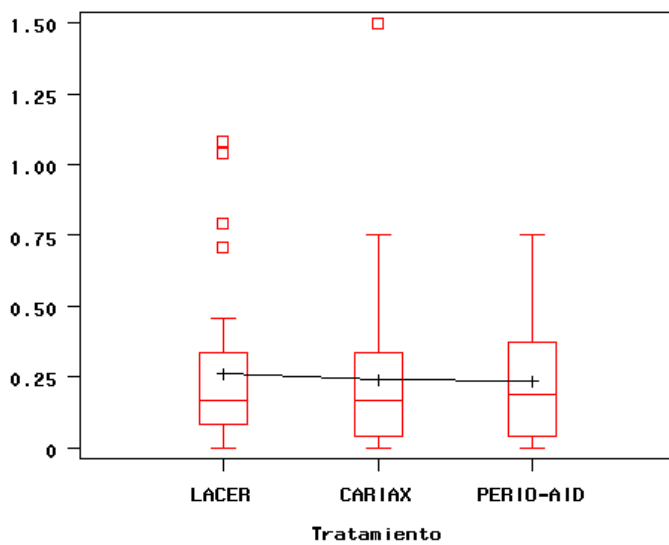
### 4.7.3 Homogeneidad post-blanqueo ( basal) en función del tratamiento a realizar

#### ÍNDICE GINGIVAL POST-BLANQUEO ( BASAL) EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO A REALIZAR

Kruskal -Walli s Test  
Chi -Square 0. 1023  
DF 2  
Pr > Chi -Square 0. 9501

Al finalizar la fase de blanqueo, el índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales a emplear ( $p=0.9501$ )

## INDICE GINGIVAL



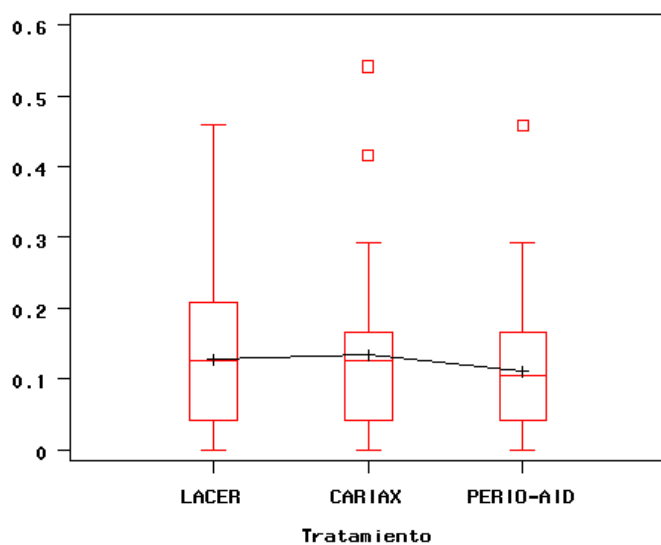
### ÍNDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL POST-BLANQUEO ( BASAL) EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO A REALIZAR

Kruskal -Wallis Test

Chi -Square	0.5621
DF	2
Pr > Chi -Square	0.7550

Al finalizar la fase de blanqueo, el índice de placa supragingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales a emplear ( $p=0.7550$ ).

## INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL

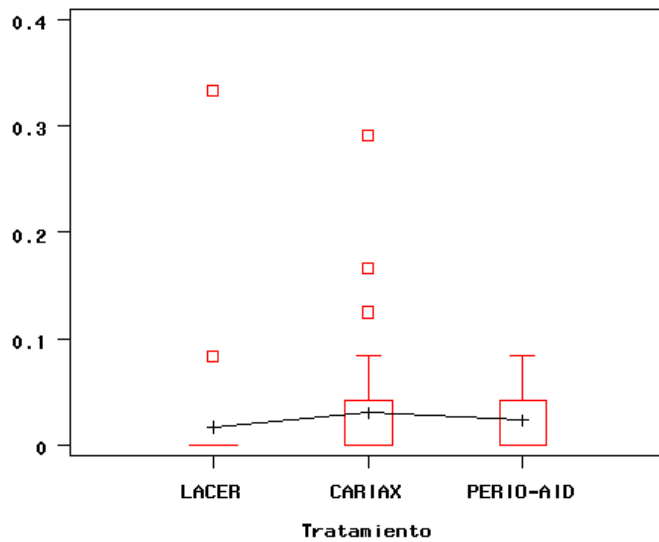


### ÍNDICE DE CÁLCULO SUPRAGINGIVAL POST-BLANQUEO ( BASAL) EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO A REALIZAR

Kruskal -Wallis Test  
Chi -Square 3.9867  
DF 2  
Pr > Chi -Square 0.1362

Al finalizar la fase de blanqueo, el índice de cálculo supragingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales a emplear ( $p=0.1362$ ).

## INDICE DE CALCULO SUPRAGINGIVAL



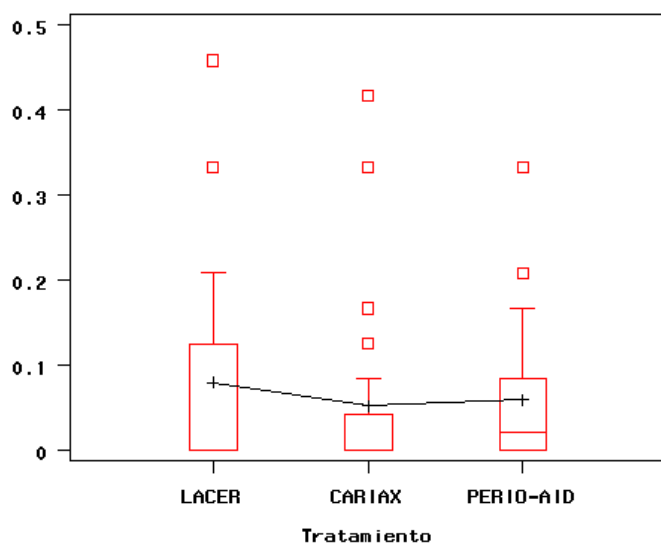
### ÍNDICE DE TINCIÓN DENTAL POST-BLANQUEO ( BASAL) EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO A REALIZAR

Kruskal -Wallis Test

Chi -Square	0.9136
DF	2
Pr > Chi -Square	0.6333

Al finalizar la fase de blanqueo, el índice de tinción dental no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales a emplear ( $p=0.6333$ ).

## INDICE DE TINCION DENTAL



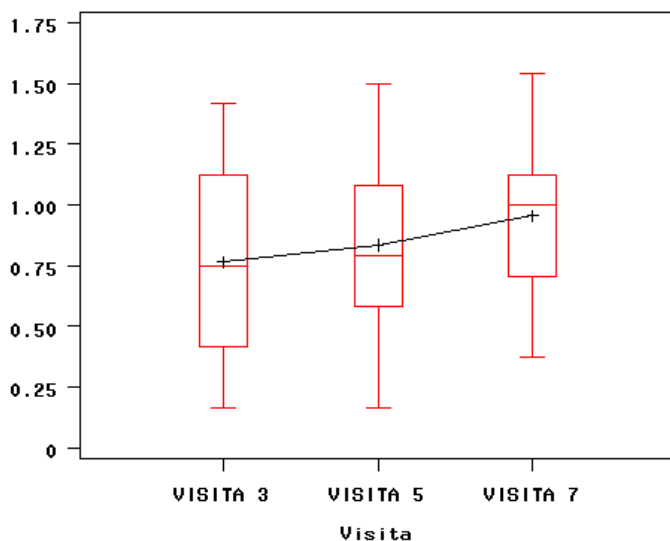
### 4.7.4 Homogeneidad post- tratamiento en función de la visita

#### ÍNDICE GINGIVAL POST-TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA VISITA

Kruskal -Walli s Test  
Chi -Square 4.6056  
DF 2  
Pr > Chi -Square 0.1000

El índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-tratamiento ( $p=0.1000$ ).

## INDICE GINGIVAL



### INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL POST-TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA VISITA

Kruskal -Walli s Test

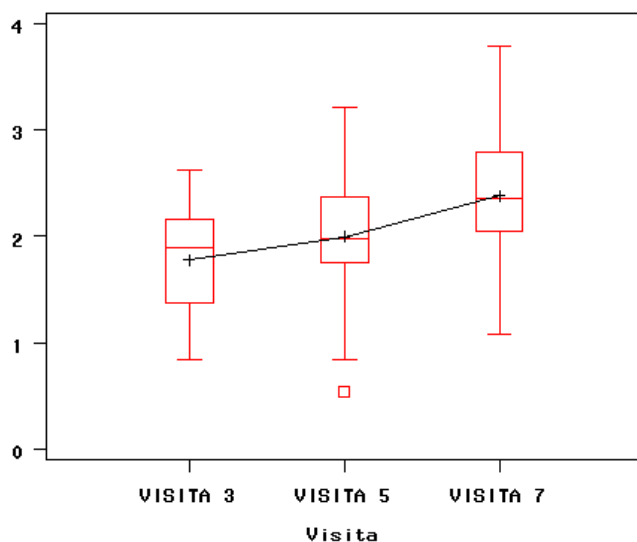
Chi -Square            14. 6269  
 DF                            2  
 Pr > Chi -Square       0. 0007

Resultado de la prueba de Kruskal Wallis

Vi si tas	Chi -Square	DF	Pr > Chi -Square
Vi si ta 3- Vi si ta 5	2. 0822	1	0. 1490
Vi si ta 3- Vi si ta 7	14. 7949	1	0. 0001
Vi si ta 5- Vi si ta 7	4. 9569	1	0. 0260

El índice de placa supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-tratamiento ( $p=0.0007$ ), siendo la visita 7 la que muestra un índice de placa supragingival superior a la visita 3 ( $p=0.0001$ ) y a la visita 5 ( $p=0.0260$ )

## INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL

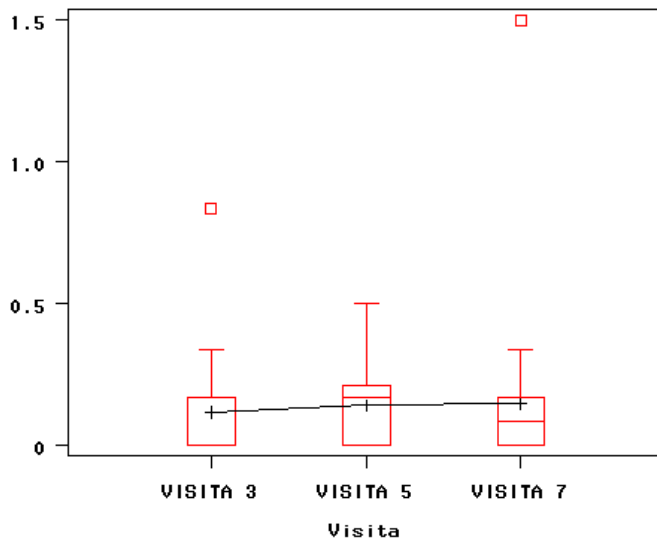


### INDICE DE CÁLCULO SUPRAGINGIVAL POST-TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA VISITA

Kruskal-Wallis Test  
Chi-Square 2.6425  
DF 2  
Pr > Chi-Square 0.2668

El índice de cálculo supragingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-tratamiento ( $p=0.2668$ ).

## INDICE DE CALCULO SUPRAGINGIVAL



### INDICE DE TINCIÓN DENTAL POST-TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA VISITA

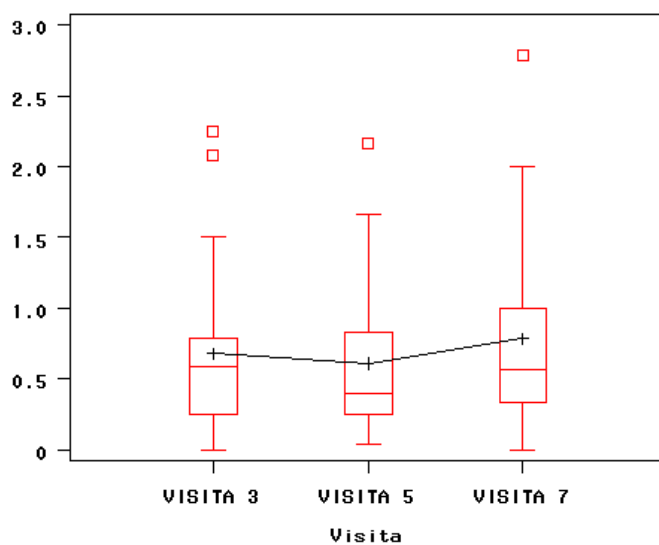
Kruskal -Wallis Test

Chi -Square	0.8604
DF	2
Pr > Chi -Square	0.6504

El índice de tinción dental no presenta diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-tratamiento (p=0.6504).



## INDICE DE TINCION DENTAL



### 4.7.5 Comparación post-tratamiento en función del colutorio empleado

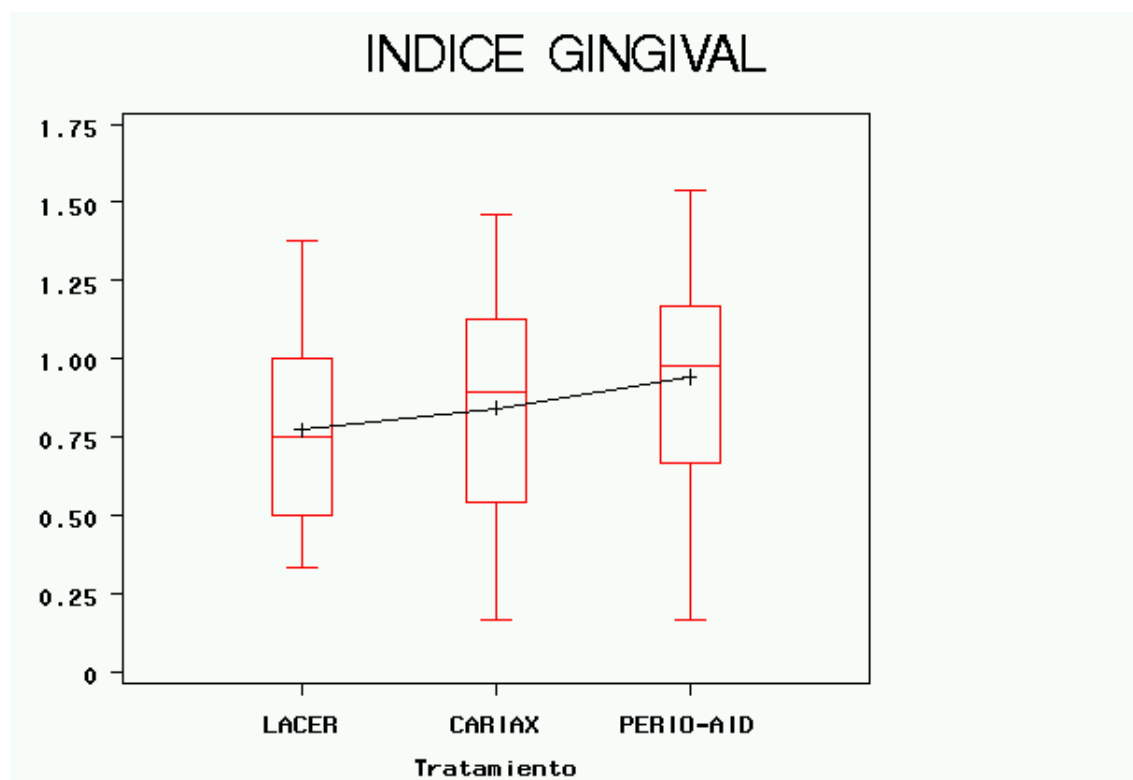
#### ÍNDICE GINGIVAL EN FUNCIÓN DEL COLUTORIO

	INDICE GINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.77	0.84	0.94
Desv. Tip	0.30	0.36	0.34
Mínimo	0.33	0.17	0.17
1er cuartil	0.50	0.54	0.67
Mediana	0.75	0.90	0.98
3er cuartil	1.00	1.13	1.17
Máximo	1.38	1.46	1.54
N miss	0.00	0.00	0.00

Kruskal -Walli s Test

Chi -Square	3.9247
DF	2
Pr > Chi -Square	0.1405

Al finalizar la fase de tratamiento, el índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales empleados ( $p=0.1405$ ).



### ÍNDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL EN FUNCIÓN DEL COLUTORIO

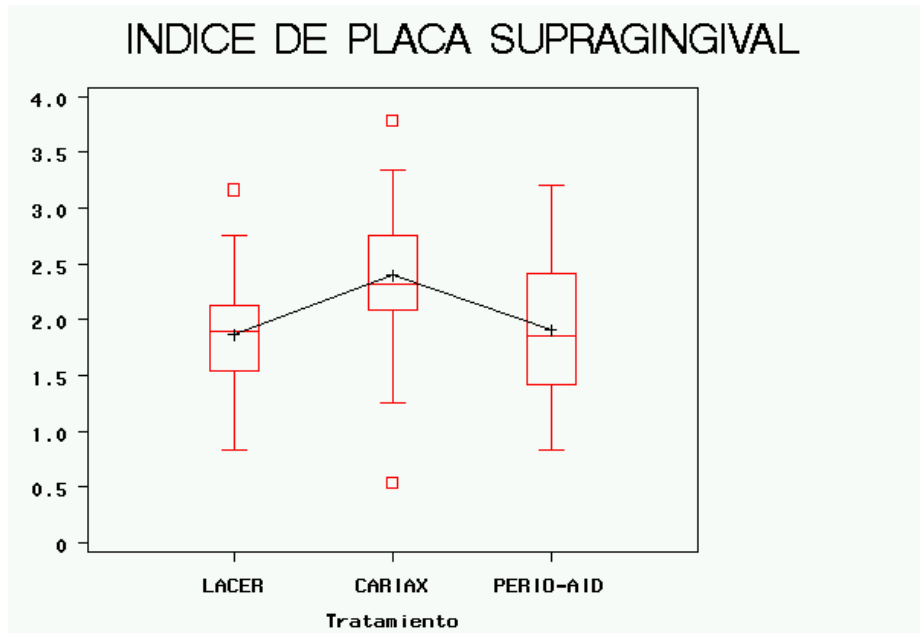
	PLACA SUPRAGINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	1.86	2.40	1.90
Desv. Tip	0.51	0.64	0.60
Mínimo	0.83	0.54	0.83
1er cuartil	1.54	2.08	1.42
Mediana	1.90	2.31	1.85
3er cuartil	2.13	2.75	2.42
Máximo	3.17	3.79	3.21
N miss	0.00	0.00	0.00

Kruskal -Walli s Test  
 Chi -Square 15.4542  
 DF 2  
 Pr > Chi -Square 0.0004

Resultado de la prueba de Kruskal Wallis

Tratamientos	Chi -Square	DF	Pr > Chi -Square
LACER CARIAX	13.9657	1	0.0002
LACER PERIO-AID	0.0965	1	0.7560
CARIAX PERIO-AID	9.0622	1	0.0026

Al finalizar la fase de tratamiento, el índice de placa supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales empleados ( $p=0.0004$ ), siendo el tratamiento Cariax el que muestra un índice de placa supragingival superior a los tratamientos Lácer ( $p=0.0002$ ) y Perio-Aid ( $p=0.0026$ ).



**ÍNDICE DE CÁLCULO SUPRAGINGIVAL EN FUNCIÓN DEL COLUTORIO**

	CALCULO SUPRAGINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.15	0.19	0.06
Desv. Tip	0.28	0.17	0.08
Mínimo	0.00	0.00	0.00
1er cuartil	0.00	0.08	0.00
Mediana	0.10	0.17	0.00
3er cuartil	0.17	0.25	0.13
Máximo	1.50	0.83	0.25
N miss	0.00	0.00	0.00

Kruskal -Wallis Test

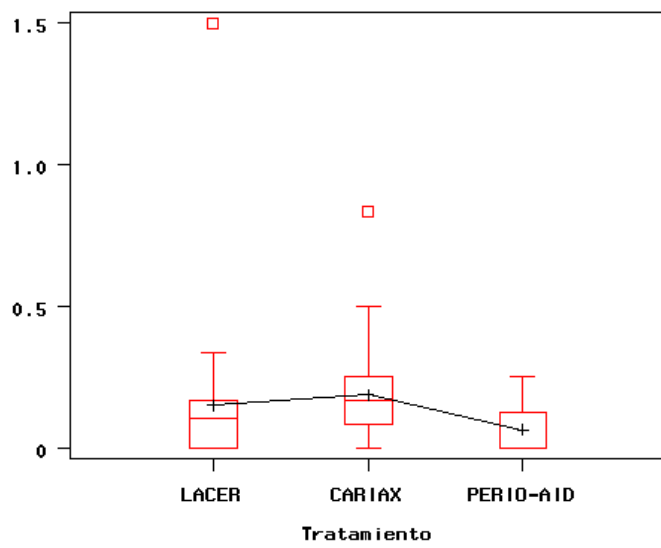
Chi -Square            12. 2420  
DF                            2  
Pr > Chi -Square    0. 0022

Resultado de la prueba de Kruskal Wallis

Tratamientos	Chi -Square	DF	Pr > Chi -Square
LACER CARIAX	3. 0860	1	0. 0790
LACER PERIO-AID	2. 8647	1	0. 0905
CARIAX PERIO-AID	12. 3416	1	0. 0004

Al finalizar la fase de tratamiento, el índice de cálculo supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales empleados ( $p=0.0022$ ) siendo el tratamiento Cariax el que muestra un índice de cálculo supragingival superior al tratamiento Perio-Aid ( $p=0.0004$ ).

## INDICE DE CALCULO SUPRAGINGIVAL



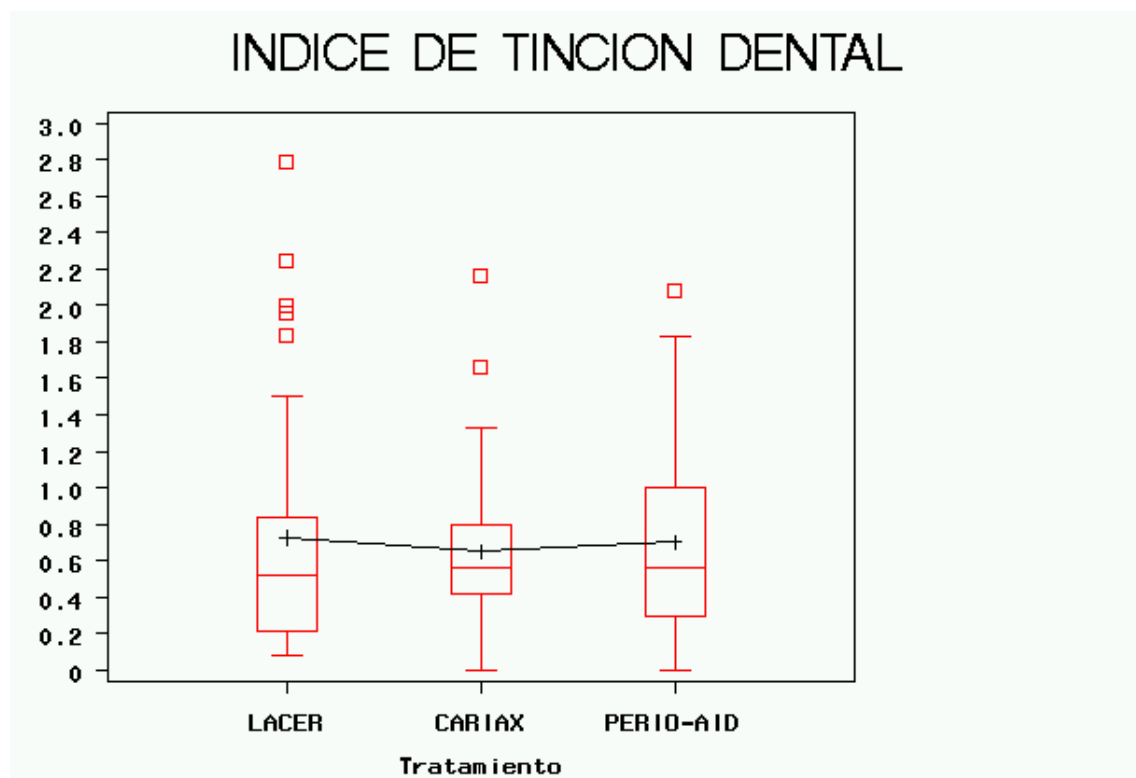
## **INDICE DE TINCIÓN DENTAL EN FUNCIÓN DEL COLUTORIO**

Kruskal -Wallis Test

	INDICE DE TINCION DENTAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.51	0.60	0.71
Desv. Tip	0.33	0.36	0.35
Mínimo	-0.04	-0.17	-0.13
1er cuartil	0.25	0.29	0.46
Mediana	0.50	0.69	0.69
3er cuartil	0.71	0.83	1.00
Máximo	1.25	1.17	1.33
N miss	0.00	0.00	0.00

Chi -Square            0.2792  
DF                        2  
Pr > Chi -Square    0.8697

Al finalizar la fase de tratamiento, el índice de tinción dental no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales empleados ( $p=0.8697$ )



### ***4.8 EVALUACIÓN PRINCIPAL***

Para el análisis de la variable principal se ha considerado oportuno realizar un modelo mixto para efectos fijos y aleatorios, para cada uno de los índices evaluados, en el que se incluye el

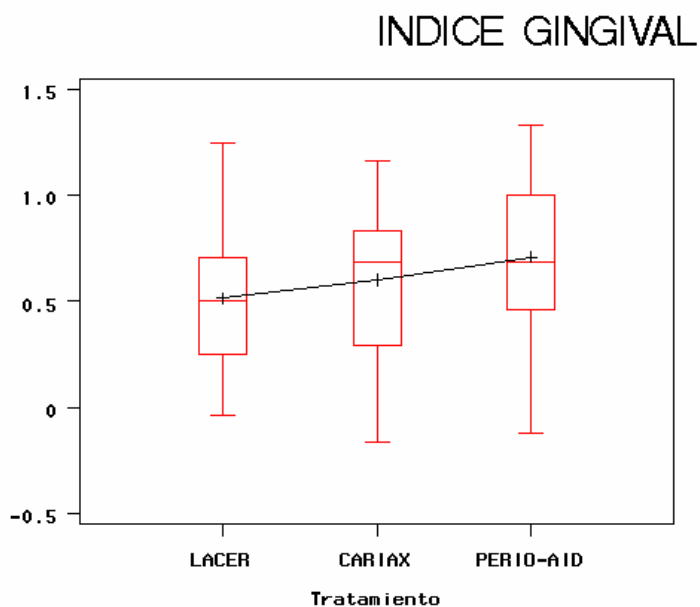
tratamiento, el orden o secuencia, la visita y los sujetos anidados en la secuencia. Esta anidación se debe a que los sujetos están distribuidos aleatoriamente en un orden determinado.

Para el análisis, las variables que se han usado han sido la diferencia entre el valor final y el valor basal registrados en la fase de tratamiento con los colutorios experimentales.

A continuación se detallan y comentan los resultados obtenidos de este proceso:

Indice gingival

	INDICE GINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.73	0.65	0.70
Desv. Tip	0.73	0.49	0.55
Mínimo	0.08	0.00	0.00
1er cuartil	0.21	0.42	0.29
Mediana	0.52	0.56	0.56
3er cuartil	0.83	0.79	1.00
Máximo	2.79	2.17	2.08
N miss	0.00	0.00	0.00



Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	DF	DF	Num F Value	Den Pr > F
TRATAMIENTO	2	80	2.83	0.0650
FASE	2	80	8.97	0.0003
RUTA	5	80	0.75	0.5911

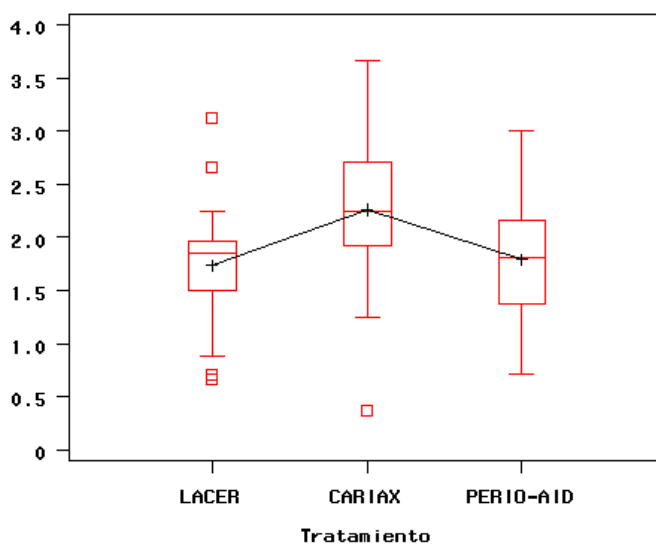
La evolución del índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio experimental empleado ( $p=0.0650$ ) ni tampoco en función de la ruta ( $p=0.5911$ ). Dicha evolución sí que varía en función del orden de la fase experimental (primera, segunda o tercera) ( $p=0.0003$ ).

### Índice de placa supragingival

	INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	1.74	2.26	1.79
Desv. Tip	0.55	0.67	0.59
Mínimo	0.67	0.38	0.71
1er cuartil	1.50	1.92	1.38
Mediana	1.85	2.25	1.81
3er cuartil	1.96	2.71	2.17
Máximo	3.13	3.67	3.00
N miss	0.00	0.00	0.00



## INDICE DE PLACA SUPRAGINGIVAL



Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
TRATAMIENTO	2	56	10.34	0.0002
FASE	2	56	10.90	0.0001
UTA	5	24	0.43	0.8241

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
LACER vs PERIO-AID	-0.05417	0.1379	56	-0.39	0.6960
LACER vs CARIAX	-0.5717	0.1386	56	-4.12	0.0001
CARIAX vs PERIO-AID	0.5175	0.1386	56	3.73	0.0004

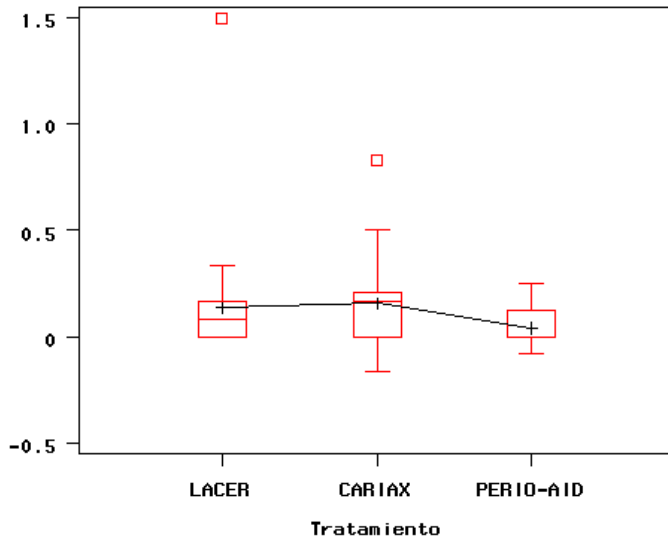
La evolución del índice de placa supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio empleado ( $p=0.0002$ ), siendo Cariax el que muestra un aumento del índice de placa supragingival superior a Lácer ( $p=0.0001$ ) y a Perio-Aid ( $p=0.0004$ ) al final del experimento.

La evolución del índice de placa supragingival varía también en función del orden de la fase experimental (primera, segunda o tercera) ( $p=0.0001$ ), pero no en función de la ruta ( $p=0.8241$ ).

Índice de cálculo supragingival

	INDICE DE CALCULO SUPRAGINGIVAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.13	0.16	0.04
Desv. Tip	0.27	0.19	0.09
Mínimo	0.00	-0.17	-0.08
1er cuartil	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.08	0.17	0.00
3er cuartil	0.17	0.21	0.13
Máximo	1.50	0.83	0.25
N miss	0.00	0.00	0.00

## INDICE DE CALCULO SUPRAGINGIVAL




---

### Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	DF	Num	Den	F Value	Pr > F
		DF	DF		
TRATAMIENTO	2	56	56	4.65	0.0136
FASE	2	56	56	0.84	0.4362
RUTA	5	24	24	1.46	0.2402

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >
		t			
LACER vs PERIO-AID	0.09444	0.04068	56	2.32	
LACER vs CARIAX	-0.02288	0.04089	56	-0.56	
CARIAX vs PERIO-AID	0.1173	0.04089	56	2.87	

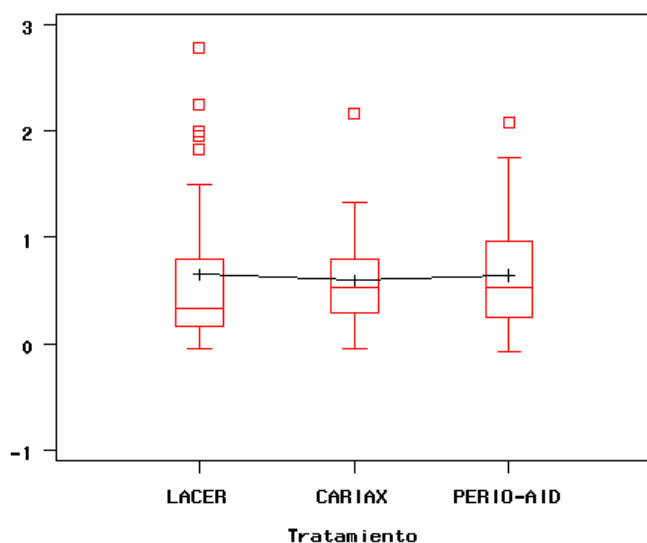
---

La evolución del índice de cálculo supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio experimental empleado ( $p=0.0136$ ), siendo Perio-Aid el que muestra un aumento del índice de cálculo supragingival inferior a Lácer ( $p=0.0239$ ) y a Cariax ( $p=0.0058$ ) al final del experimento.

*Índice de tinción dental*

	INDICE DE TINCION DENTAL		
	LACER	CARIAX	PERIO-AID
N	30.00	30.00	30.00
Media	0.65	0.60	0.64
Desv. Tip	0.77	0.49	0.56
Mínimo	-0.04	-0.04	-0.8
1er cuartil	0.17	0.29	0.25
Mediana	0.33	0.52	0.52
3er cuartil	0.79	0.79	0.96
Máximo	2.79	2.17	2.08
N miss	0.00	0.00	0.00

## INDICE DE TINCION DENTAL



Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr >
TRATAMIENTO	2	56	0.02	0.9777
FASE	2	56	0.99	0.3787
RUTA	5	24	2.07	0.1043

La evolución del índice de tinción dental no presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio experimental empleado ( $p=0.9777$ ).

## 4.9 Seguridad

Tabla 36: Porcentaje de sujetos con acontecimientos adversos

	N	%
CON ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	19	63.33
SIN ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	11	36.67
Total	30	100.0

Tabla 37: Número de acontecimientos adversos por sujeto

	N	%
1 ACONTECIMIENTO ADVERSO	10	52.63
2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	7	36.84
3 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	2	10.53
Total	19	100.0

**En total se han descrito 30 acontecimientos adversos.**

Porcentaje de acontecimientos adversos por tratamiento

	N	%
LACER	6	28.57
CARIAX	4	19.05
PERI O-AID	11	52.38
Total	21	100.0

Chi -Square      3.7143  
DF                    2  
Pr > Chi Sq      0.1561

De los 30 acontecimientos adversos acaecidos, 21 se producen durante la administración de alguno de los 3 tratamientos y 9 durante el periodo de blanqueo. No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.1561$ ) en el número de acontecimientos adversos por tratamiento.

Realizando la prueba exacta de Fisher se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.3226$ ) en el número de pacientes con acontecimientos adversos por tratamiento.

Tabla 41: Acontecimientos adversos según tratamiento

-----TRATAMIENTO LACER-----									
PAC	AAS	F. INICIO	F. FINAL	DESCRIPCION	CLASIFICACION	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	INTENSIDAD	VISITA
6	2	07 02 2002	.	HERPES LABIAL	HERPES SIMPLE	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	5
11	1	19 04 2002	.	ULCERA PUNTA DE LENGUA	ENFERMEDADES DE LA LENGUA	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	7
15	2	16 02 2002	.	LABIO AGRIETADO ZONA INTERINCISIVA	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	SIN RELACION CAUSAL	MODERADA	3
17	2	20 03 2002	.	DISGEUSIA	PERTURBACION DE LA SENSACION DEL GUSTO	NO GRAVE	PROBABLE	LEVE	5
20	2	09 04 2002	29 04 2002	HIPERSENSIBILIDAD DENTAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS Duros DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	7
24	3	01 05 2002	04 05 2002	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	7

-----TRATAMIENTO CARIAX-----									
# PAC	# AAS	F. INICIO	F. FINAL	DESCRIPCION	CLASIFICACION	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	INTENSIDAD	VISITA
2	1	05 02 2002	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	5
8	2	.	.	ESCOZOR		NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	5
21	1	.	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	PROBABLE	MODERADA	7
24	1	10 02 2002	13 02 2002	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	3

-----TRATAMIENTO PERIÓDICO-----

# PAC	# AAS	F. INICIO	F. FINAL	DESCRIPCION	CLASIFICACION	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	INTENSIDAD	VISITA
1	1	.	.	DISGEUSIA	PERTURBACIÓN DE LA SENSACIÓN DEL GUSTO	NO GRAVE	PROBABLE	INTENSA	7
3	1	28 01 2002	30 01 2002	EROSION DIENTES	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS DUROS DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	5
3	2	21 01 2002	.	DISGEUSIA	PERTURBACIÓN DE LA SENSACIÓN DEL GUSTO	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	5
3	3	21 01 2002	30 01 2002	ESCOZOR		NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	5
4	1	.	.	PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE		NO GRAVE	SIN RELACION CAUSAL	LEVE	5
8	1	.	.	ESCOZOR		NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	3
15	1	.	.	ESCOZOR		NO GRAVE	POSIBLE	INTENSA	5
24	2	12 03 2002	13 03 2002	ESCOZOR		NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	5
25	1	27 04 2002	06 05 2002	DISGEUSIA	PERTURBACIÓN DE LA SENSACIÓN DEL GUSTO	NO GRAVE	PROBABLE	MODERADA	7
26	1	.	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	7
27	1	28 04 2002	06 05 2002	DISGEUSIA	PERTURBACIÓN DE LA SENSACIÓN DEL GUSTO	NO GRAVE	PROBABLE	MODERADA	7



-----PERIODO DE BLANQUEO-----

# PAC	# AAS	F. INICIO	F. FINAL	DESCRIPCION	CLASIFICACION	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	INTENSIDAD	VISITA
2	2	.	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	6
4	2	.	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	SIN RELACION CAUSAL	LEVE	6
5	1	12 02 2002	.	HI PERSENSIBILIDAD DENTAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS DUROS DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	6
6	1	07 01 2002	.	EROSION DIENTES	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS DUROS DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	4
10	1	12 02 2002	16 02 2002	HI PERSENSIBILIDAD DENTAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS DUROS DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	6
12	1	.	.	GINGIVITIS	ENFERMEDADES GINGIVALES Y PERIODONTALES	NO GRAVE	PROBABLE	MODERADA	6
17	1	21 02 2002	.	ULCERA AFTOSA ORAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS BLANDOS DE LA BOCA	NO GRAVE	POSIBLE	LEVE	4
19	1	19 02 2002	26 02 2002	DOLOR		NO GRAVE	POSIBLE	INTENSA	4
20	1	20 02 2002	28 02 2002	HI PERSENSIBILIDAD DENTAL	ENFERMEDADES DE LOS TEJIDOS DUROS DE LOS DIENTES	NO GRAVE	POSIBLE	MODERADA	4

## 4.9 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO

### Características basales

El estudio consta de 30 sujetos, de los cuales 17 (56.67%) son de sexo masculino, con una edad media de 22.47 años, y 13 de sexo femenino, con una edad media de 21.69 años.

En la exploración de la cavidad oral durante las visitas post-blanqueo (visitas 2, 4 y 6) no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las zonas examinadas (lengua, dientes, paladar, mejilla, amígdalas, base de la boca y otros). En cambio, en la exploración de la cavidad oral tras el empleo de los colutorios experimentales, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la exploración de la lengua ( $p=0.0209$ ) siendo las alteraciones linguales más frecuentes con Perio-Aid, pero no en las otras zonas (dientes, paladar, mejilla, amígdalas, base de la boca y otros).

De los 30 sujetos, 7 (23.33%) han tomado medicación concomitante mientras que los 23 (76.67%) restantes no.

### Homogeneidad de los índices

En la siguiente tabla se muestra el p-valor, resultante de la prueba de Kruskal Wallis, de los cuatro índices estudiados para ver las distintas homogeneidades:

	Índice gingival	Índice de placa supragingival	Índice de cálculo supragingival	Índice de tinción dental
Homogeneidad post-banqueo (basal) en función de la visita	0.2822	0.2015	0.9667	0.5439
Homogeneidad post-banqueo (basal) en función del tratamiento a realizar	0.9501	0.7550	0.1362	0.6333
Homogeneidad post-tratamiento en función de la visita	0.1000	0.0007*	0.2668	0.6504
Comparación post-tratamiento en función del colutorio empleado	0.1405	0.0004*	0.0022*	0.8697

Con \* se marcan las diferencias estadísticamente significativas.

Los cuatro índices no demuestran diferencias estadísticamente significativas en las visitas basales, ya sea en función de la visita como del tratamiento a realizar.

El índice gingival y el índice de tinción dental no muestran diferencias estadísticamente significativas en las visitas finales, ya sea en función de la visita o del tratamiento. En cambio, el índice de placa supragingival muestra diferencias estadísticamente significativas para la

valoración final tanto en función de la visita ( $p=0.0007$ ) como del tratamiento ( $p=0.0004$ ), siendo Cariax el que presenta un mayor índice de placa supragingival. El índice de cálculo supragingival muestra diferencias estadísticamente significativas en la valoración final según el tratamiento ( $p=0.0022$ ), mostrando Cariax un índice de cálculo supragingival superior a Perio-Aid.

### ***Evaluación principal***

En la modelización de los cuatro índices se han obtenido las siguientes significaciones en lo que a tratamiento se refiere:

TRATAMIENTO	p-valor	Significación	Comparación evolución
Índice gingival	0.0650	No	Lácer = Cariax = Perio-Aid
Índice de placa supragingival	0.0002	Sí	Lácer = Perio-Aid Cariax > Lácer Cariax > Perio-Aid Lácer > Perio-Aid
Índice de cálculo supragingival	0.0136	Sí	Lácer = Cariax Cariax > Perio-Aid
Índice de tinción dental	0.9777	No	Lácer = Cariax = Perio-Aid

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en la evolución del índice gingival ( $p=0.0650$ ) y tampoco en la del índice de tinción dental ( $p=0.9777$ ). En cambio sí que se observan diferencias entre tratamientos en el índice de placa supragingival ( $p=0.0002$ ) y en el índice de cálculo supragingival ( $p=0.0136$ ). En el índice de placa supragingival, el tratamiento Cariax presenta un aumento estadísticamente superior a Lácer ( $p=0.0001$ ) y Perio-Aid ( $p=0.0004$ ). En el índice de cálculo supragingival, los tratamientos Lácer ( $p=0.0239$ ) y Cariax ( $p=0.0058$ ) muestran un aumento estadísticamente superior a Perio-Aid.

### *Evaluación secundaria*

En cuanto a la modelización de los cuatro índices en la siguiente página se tabulan los dientes y localizaciones para los que el tratamiento es estadísticamente significativo:

TRATAMIENTO	p-valor	Comparación evolución
Índice gingival diente 21	0.0022	Perio-Aid > Lácer Cariax = Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 16	0.0006	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 21	0.0096	Perio-Aid > Lácer Cariax = Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 24	0.0289	Perio-Aid = Lácer Cariax = Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 36	< 0.0001	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 41	0.0023	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival diente 44	0.0057	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival localización interdental	0.0006	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival localización lingual	0.0002	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de placa supragingival localización vestibular	0.0079	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax > Lácer
Índice de cálculo supragingival diente 31	0.0157	Perio-Aid = Lácer Cariax > Perio-Aid Cariax = Lácer
Índice de cálculo supragingival diente 32	0.0193	Lácer > Perio-Aid Cariax > Perio-Aid Cariax = Lácer
Índice de cálculo supragingival diente 42	0.0119	Lácer > Perio-Aid Cariax > Perio-Aid Cariax = Lácer
Índice de cálculo supragingival localización mesial	0.0078	Lácer > Perio-Aid Cariax > Perio-Aid Cariax = Lácer

Índice de cálculo supragingival localización distal	0.0209	Lácer > Perio-Aid Cariax > Perio-Aid Cariax = Lácer
--	--------	---

Para el índice gingival, la única significación entre tratamientos se da en el diente 21, resultando que los tratamientos Cariax y Perio-Aid tienen un aumento estadísticamente superior al tratamiento Lácer. Para los demás dientes (16,24,36,41,44) y localizaciones (interdental, lingual, vestibular) el tratamiento no es estadísticamente significativo.

Para todos los dientes y localizaciones estudiados en el índice de placa supragingival, el tratamiento es estadísticamente significativo. Para los dientes 16, 36, 41 y 44 y las localizaciones interdental, lingual y vestibular, los tratamientos Lácer y Perio-Aid muestran un aumento estadísticamente superior al tratamiento Cariax. En cambio para el diente 21, los tratamientos Cariax y Perio-Aid tienen un aumento estadísticamente superior al tratamiento Lácer y en el diente 24, Cariax un aumento estadísticamente superior a Lácer.

Respecto al índice de cálculo supragingival, no se observan diferencias estadísticamente significativas en el diente 41 ni en la localización media. Para los dientes 32 y 42 y las localizaciones mesial y distal, la media de los tratamientos Lácer y Cariax muestra un aumento estadísticamente superior a la del tratamiento Perio-Aid. Para el diente 31, la media del tratamiento Cariax presenta un aumento estadísticamente superior a la del tratamiento Perio-Aid.

Para el índice de tinción dental, en ninguno de los dientes estudiados (11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 42) la evolución presenta diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos. Lo mismo ocurre con las distintas regiones (gingival, coronal) y caras (vestibular, lingual).

De los 30 sujetos, 24 cumplen correctamente con el tratamiento en la visita 3 y 4 regular, de los 2 restantes no se tiene esta información. En la visita 5 son 26 los que cumplen correctamente, 2 regular y de 2 sujetos no se tienen datos. En la visita 7 los que cumplen correctamente son 25, regular 1 y no se tienen datos de 4 sujetos.

### ***Seguridad***

De los 30 sujetos, 19 (63.33%) presentan acontecimientos adversos (AAS), ninguno de ellos grave. De los sujetos que presentan AAS, 10 (52.63%) presentan un solo AAS, 7 (36.84%) presentan 2 AAS y 2 (10.53%) presentan 3 AAS, por lo que el número total de AAS ha sido de 30. De estos 30 AAS, 6 corresponden al tratamiento Lácer, 4 a Cariax, 11 a Perio-Aid y 9

han acaecido durante el periodo de blanqueo. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.1561$ ) en el número de AAS por tratamiento. Durante el estudio no se ha producido ningún abandono.

## **5. DISCUSIÓN**

### 3. DISCUSIÓN

La clorhexidina es el antiséptico bucodental más efectivo , siendo el *golden estandar* de referencia para el resto de los agentes usados en el control de placa y control de la gingivitis. La presentación de clorhexidina más extendida es la de colutorio. Sin embargo, las formulaciones galénicas utilizadas hasta ahora presentaban en su mayoría alcohol como solvente, situación justificada por la acción antiséptica per se del alcohol, en el razonamiento de conseguir una mayor potencia de acción y prevenir la contaminación del producto.

La inclusión de alcohol en las formulaciones contraindica su uso en pacientes con hipersensibilidad a los derivados fenólicos y pacientes con mucositis. Además según Weaver (1979) el alcohol podría ser un potencial carcinógeno debido al contacto mantenido entre el alcohol y la mucosa oral en pacientes usuarios crónicos de colutorios con alcohol.

Diversos estudios demuestran que la clorhexidina sin alcohol es igual de efectiva en el control de placa y reducción de la inflamación gingival que los de contenido alcohólico.

Haremos un repaso de los estudios y conclusiones previos encontrados al respecto.

Segreto y cols. (1986) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina gluconato de 0,2% y 0,12 % frente a placebo en un estudio a tres meses. Ambas formulaciones se utilizaron dos veces al día, durante 30 segundos y en volumen de 15 ml. La dosis diaria de clohexidina fue, pues, de 60mg. (0,2 % de clohexidina gluconato, dos veces al día) y 36 mg, (0,12 de clohexidina gluconato, dos veces al día)

Jenkins y cols. (1989) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina 0,2% (Corsody®) frente a clorhexidina 0,1 % (Eludril®) como agentes antigingivitis y antiplaca. Los índices de placa y gingivitis aumentaron significativamente con clorhexidina 0,1%; asimismo en este grupo de pacientes se produjeron escasas discoloraciones dentales. Basados en tales hallazgos, el grupo investigador concluyó que la reducida actividad antiplaca de clorhexidina 0,1% se debía a una inadecuada formulación galénica de dicho principio activo, lo cual producía su inactivación, más que la concentración de clorhexidina utilizada.

Es, por lo tanto, muy importante –dada la cantidad de clorhexidinas existentes en el mercado– que los fabricantes proporcionen a los profesionales la documentación adecuada ( ensayos clínicos controlados, con un diseño experimental correcto) sobre el producto (principio activo y formulación galénica), más que sobre el principio activo al cual consideramos suficientemente documentado. Además, la gran mayoría de los ensayos clínicos publicados con clorhexidina al 0,12% en 15ml. fueron realizados con Peridex®.

Según un estudio realizado en la facultad de odontología de Chile, al comparar concentraciones de clorhexidina de 0´1% frente a 0´12% concluyen que la clorhexidina al 0´1% es capaz de tener actividad antiplaca y antimicrobiana cuando es usada en colutorios, no siendo necesarias concentraciones más elevadas, lo que disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos (Yévenes y cols 2002.)

### **¿Son todos los colutorios de clorhexidina igual de efectivos?**

De acuerdo a diferentes estudios, el resto de compuestos incluidos en la clorhexidina tienen importancia en los resultados clínicos.

Los estudios de Addy y cols.1995 y Harper y cols 1995 evalúan la eficacia de un grupo de productos franceses como:

Hibident (CHD 0´2%), Hextril (Hexetidina 0´2%), Paroex (CHD 0´12%), Alodont (CPC 0´005%), Prexedine (CHD 0´12%), Eludril (CHD 0´1%) y un control (solución salina), en estos estudios encontraron que los resultados en el recuento bacteriano en saliva a las 7 horas eran significativamente mejores para Hibident (0´2%) y prexidine (0´12%) en un tercer lugar Paroex (0´12%), en cuanto al índice de placa a los 4 días todas las CHD obtuvieron unos resultados similares excepto Eludril, la hexetidina también obtuvo unos resultados inferiores. En cuanto a la capacidad de tinción in vitro observaron que todas las clorhexidinas tenían unos resultados similares a excepción de Eludril que al igual que alodont (CPC) produjeron escasa tinción en comparación al control, la hexetidina obtuvo unos resultados similares a las clorhexidinas.

En España uno de los últimos estudios realizado es el de Herrera y cols. en 2001, donde se valoró la eficacia microbiológica de distintos colutorios de clorhexidina al 0´12% a las 7 horas de un enjuague con diferentes formulaciones por cambios en el contenido de alcohol, o por la adición de otros componentes. Se evaluaron los siguientes productos:



PerioAid: Clorhexidina al 0´12 con alcohol al 5%.

Clorhexidina Lacer: Clorhexidina sin alcohol al 0´12%.

Cariax: Clorhexidina al 0´12% sin alcohol + fluoruro sódico.

PerioAid sin alcohol: Clorhexidina al 0´12% sin alcohol + cloruro de cetilpiridino.

Se observó:

PerioAid sin alcohol, PerioAid y clorhexidina Lacer sin alcohol obtienen unos resultados similares a las 7 horas siendo ligeramente mejores para bacterias aerobias con PerioAid y para anaerobias con PerioAid sin alcohol, los resultados a los 5 minutos son significativamente mejores con PerioAid sin alcohol para ambos grupos bacterianos.

Estos resultados se correlacionan con los obtenidos en USA por Quiryne y cols. en 2001.

De todo lo anteriormente expuesto podemos asumir que:

- la clorhexidina es el agente antiséptico con mayor poder antiplaca y antigingivitis.
- El alcohol es un potencial irritante así, algunos estudios y autores afirman pudiera ser un potencial carcinógeno (Weaver 1979 ).
- Diversos estudios coinciden en dar la misma efectividad a los colutorios de clorhexidina con y sin alcohol sin haber consenso al respecto. Ésto lleva a la adición de diferentes compuestos químicos a los colutorios de clorhexidina sin alcohol con la finalidad de potenciar su capacidad antiplaca y antigingivitis.

Ante lo compilación realizada del conocimiento adquirido hasta la fecha acerca de los colutorios sin alcohol nos planteamos una cuestión que da pie a este estudio:

**“ ¿aporta efectividad a la clorhexidina sin alcohol la adición de otros compuestos químicos?”**

Las últimas investigaciones van encaminadas a conseguir una formulación de clorhexidina en medio no alcohólico igual de efectiva que la formulación de la misma en solución alcohólica, y consiga disminuir los efectos secundarios entre los que se encuentran; la tinción de las superficies dentales, alteraciones del gusto y de la sensibilidad y dolor o molestias en las mucosas orales.

A tal fin se presentan en el mercado preparaciones de clorhexidina sin alcohol a las que se añaden principios activos con el objetivo de potenciar su acción antiplaca y antigingivitis y disminuir los efectos secundarios.

No existe estudio alguno en la bibliografía que resuelva esta cuestión, llevándonos a realizar un estudio científico a tal fin.

Nos planteamos el consiguiente ensayo clínico para comparar la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol ; clorhexidina 0.12% y xilitol 0.05% , clorhexidina 0.12% y cetilpiridinio 0.05% y clorhexidina 0.12% con fluoruro sódico 0.05%.

En la interpretación de los resultados de nuestro estudio haremos una comparativa con los encontrados en la bibliografía en estudios previos similares aunque no existe ninguno con nuestro diseño y formulaciones de estudio.

El estudio consta de 30 sujetos, de los cuales 17 son del sexo masculino y 13 son del sexo femenino, con una media de edad de 22.13 años, para este ensayo a doble ciego. Nuestros periodos experimentales son de 21 días a diferencia de otros estudios el nuestro se basa en el modelo de gingivitis experimental de Loe descrito en 1964 comprobando que todos los individuos desarrollaban gingivitis tras 21 días en ausencia de control mecánico de placa lo que consideramos de crucial importancia a la hora de diseñar el protocolo del estudio para evidenciar de una manera más objetiva el poder antiplaca y antigingivitis de los colutorios de estudio evitando el sesgo de la variabilidad interindividuos.

El periodo de aclaramiento de dos semanas porque tras este periodo de recuperación de medidas de control mecánico de placa desaparecen los signos de inflamación gingival. Sin embargo analizando los resultados en función de la visita, parece haber un efecto acumulativo en cuanto al índice de placa supragingival donde aparecen diferencias estadísticamente significativas entre visitas post-tratamiento, siendo la visita 7 la que muestra un índice de placa superior a la visitas 3 y 5. A pesar de lo cual no hay diferencias estadísticamente significativas en el índice gingival en función de la visita.

Tampoco aparecen diferencias estadísticamente significativas en los índices de cálculo supragingival y tinción dental en función de la visita.

Al finalizar las fases de blanqueo los índices de estudio no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Al tratarse de un ensayo a doble ciego las medicaciones de estudio fueron enmascaradas. En primer lugar se tiñeron con un colorante para dar homogeneidad de color a las medicaciones para lo cual realizamos un estudio de tinción in vitro para asegurarnos que no alteraba los índices de tinción entre las medicaciones con y sin colorante. En segundo lugar la forma de

presentacion también fue estandarizada presentando todos el mismo formato sin identificación alguna.

Analizando los resultados en función del tratamiento encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas en el índice gingival ni el índice de tinción.

Si existen diferencias en los índices cálculo y placa suparingival.

Al finalizar la fase de tratamiento, el índice de placa suparingival presenta diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales empleados ( $p=0.0004$ ), siendo el tratamiento Cariax el que muestra un índice de placa suparingival superior a los tratamientos Lácer ( $p=0.0002$ ) y Perio-Aid ( $p=0.0026$ ). Estos resultados coinciden con los encontrados en estudios previos, uno de los más recientes es el Quirynen(2001) en el que también la asociación de clorhexidina con fluoruro sódico presenta menor capacidad para retardar la aparición de nueva placa. La asociación con cetilpiridinio y la asociación con xilitol no presentan diferencias significativas entre sí.

En cuanto al índice de cálculo suparingival al finalizar la fase de tratamiento también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los colutorios experimentales, siendo la asociación con fluoruro sódico la que muestra un índice de cálculo superior, no habiendo diferencia significativa entre clorhexidina con xilitol y con cetilpiridinio.

Parece por tanto que la asociación con fluoruro sódico disminuye la capacidad antiplaca y de control de cálculo suparingival coincidiendo con los estudios de Mendieta ( 1994), Quirynen (2001).

Según el estudio de Quirynen y cols (2001) una combinación de clorhexidina al 0´12% sin alcohol a la que se añade cetilpiridinio al 0´05% (nueva formulación de Perio Aid), resulta igual de efectiva en el control de la formación de nueva placa que clorhexidina con alcohol al 0´12% (Perio Aid) y que clorhexidina con alcohol al 0´2% (Corsodyl) siendo siempre superiores a clorhexidina 0.12% sin alcohol con fluoruro sódico al 0.05%

En nuestro estudio la asociación con fluoruro sódico no presenta aumento significativo en el índice gingival frente a las otras preparaciones experimentales. Conclusiones similares reflejan el estudio de Borrajo y cols en el que comparan dos formulaciones de clorhexidina, una en medio alcohólico con digluconato de clorhexidina al 0.12%, con fluoruro sódico al 0.05% y etanol al 11%, frente a una formulación idéntica sin alcohol. Los resultados indican la misma

efectividad para ambas formulaciones en control de placa y reducción de la inflamación gingival.

También hemos realizado un modelo mixto para efectos fijos y aleatorios , para cada uno de los índices evaluados, en el que se incluye el tratamiento, el orden o visita y los sujetos anidados en la secuencia ( los sujetos estan distribuidos aleatoriamente en un orden determinado). Para el análisis , las variables que se han usado han sido la diferencia entre el valor final y el valor basal registrados en la fase de tratamiento con los colutorios experimentales. La evolución del índice gingival no presenta diferencias estadísticamente significativas en función el colutorio experimental empleado ni en función de la ruta , pero si varía en función del orden de la fase experimental ( primera segunda o tercera) lo que indica cierto efecto acumulativo a lo largo del estudio.

La evolución del índice de placa supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio empleado ( $p=0.0002$ ), siendo Cariax el que muestra un aumento del índice de placa supragingival superior a Lácer ( $p=0.0001$ ) y a Perio-Aid ( $p=0.0004$ ) al final del experimento.

La evolución del índice de placa supragingival varía también en función del orden de la fase experimental (primera, segunda o tercera) ( $p=0.0001$ ), pero no en función de la ruta ( $p=0.8241$ ).

La evolución del índice de cálculo supragingival presenta diferencias estadísticamente significativas en función del colutorio experimental empleado ( $p=0.0136$ ), siendo Perio-Aid el que muestra un aumento del índice de cálculo supragingival inferior a Lácer ( $p=0.0239$ ) y a Cariax ( $p=0.0058$ ) al final del experimento.

La evolución del índice de tinción dental no presenta diferencias significativas en función del colutorio experimental empleado.

En cuanto a la alteraciones linguales son más frecuentes con significación estadística con Perio-Aid , pero no en las otras zonas ( dientes , paladar, mejillas, amígdalas, suelo de boca, otros)

De los resultados del estudio de la variable principal asumimos cierto efecto acumulativo que podría achacarse a un periodo de aclaramiento demasiado corto y, o a un desgaste en la actitud de los voluntarios, no introduciendo sesgo alguno al ser de forma cruzada y con distribución aleatoria.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos afirmar que la adición de cetilpiridinio y fluoruro sódico no mejoran la capacidad antigingivitis de la clorhexidina sola en las preparaciones sin alcohol estudiadas.

Perio-Aid demostro mejor control de cálculo supragingival de manera estadísticamente significativa. Sin embargo a nuestro juicio el cálculo supragingival puede ser una variable más subjetiva ya que puede variar en función de la autoclisis del paciente o en función del tipo de dieta, factores ambos que podrían no repetirse de manera idéntica a lo largo de las fases experimentales en un mismo sujeto.

En cuanto al índice de tinción creemos que también puede verse afectado por hábitos dietéticos y tabáquicos los cuales tampoco se reproducen de manera exacta durante las distintas fases experimentales. Sin embargo hay una correlación entre los estudios de tinción in vitro y el grado de tinción lingual, siendo Perio-Aid el de mayor incidencia, no habiendo diferencias significativas en cuanto al grado de tinción dental.

# **6. CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

- 1. No se observan diferencias significativas entre tratamientos en la comparación del índice gingival y por tanto en su efectividad antigingivitis.**
- 2. En el control de placa supragingival el colutorio de clorhexidina al 0.12% y xilitol 1% (Lácer sin alcohol), no mostró diferencias estadísticamente significativas frente al colutorio de clorhexidina al 0.12% y cloruro de cetilpiridinio al 0.05 ( Perio-Aid sin alcohol) , resultando ambos superiores con significación estadística al colutorio de clorhexidina 0.12% con fluoruro sódico al 0.05% ( Cariax Gingival).**
- 3. En el control de cálculo supragingival, Perio Aid sin alcohol resultó significativamente superior a Cariax Gingival y Clorhexidina Lacer sin alcohol , no habiendo diferencia significativa entre las dos últimas.**
- 4. El índice de tinción dental no reflejó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.**

# BIBLIOGRAFÍA



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Addy M, Jenkins S, Newcombe R. The effect of triclosan, stannous fluoride and clorhexidine on : (I) plaque regrowth over a 4-day period. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 693-697.
2. Addy M, Moran J, Newcombe R, Warren P. The comparative tea staining potencial of phenolic, clorhexidine and antiadhesive mouthrinses. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 923-28.
3. Addy M, Wade WG, Jenkins S y Gooldfield S. Comparison of two commercially available clorhexidine mouthrinses: I staining and antimicrobial effects in vitro. *Clin Prevent Dent* 1989; 11: 10-14.
4. Addy M, Moran J, Griffiths AA y Wills-Wood NJ. Extrinsic tooth discoloration by metals and chlorhexidine. I. Surface protein desnaturation or dietary precipitation? . *Br Dent J*;159:281-5, 1985.
5. Addy M y cols. The effect of single morning and evening rinses of chlorhexidine on the development of tooth staining and plaque accumulatio. A blind cross-over trial. *J Clin Periodontol*; 9:134-40, 1982.
6. Addy M y Hunter L. The effects of a 0.2% clorhexidine gluconate mouthrinse on plaque, toothstaining and candida in aphthous ulcer patients. A double blind placebo controlled cross- over study. *J Clin Periodontol* 1987; 14. 267-73.
7. Al-Tannir M, Goodman H. A review of clorhexidine and its use in special populations. *Spec Care Dent* 14: 116-122, 1994.
8. American Medical Association. Topica drugs used in ear, skin and mucous membrane infections. En : *AMA Drugs Evaluations Annual*. Chicago, American Medical Association 1993: 1549-92.
9. Ashley K. Las propiedades antimicrobianas de dos colutorios antisépticos de uso corriente Corsodyl (clorhexidina) y Oraldine ( Hexetidina ). *Journal of Applied Bacteriology* 1984; 56: 221-25.
10. Aursnes J. Cochlear damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 92:259-71, 1981.
11. Baca. Efectividad del barniz de clorhexidina y timol ervitec en los recuentos salivales de St del grupo mutans y lactobacillus. *R.O.E. año1 n°7*, 1996.
12. Barnett P, Burgon-Lyon K, Smith J. Use of polyvinilpyrolidone to prevent clorhexidine stain formation in vitro. *J Dent Res* 1994; 73 ( spec. Issue) : 261 ( Abstract).
13. Barkvoll P. Interaction between clorhexidine igluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J Clin Periodontol* 1989, 16: 593-95.

14. Bascones A, Manso F. Clorhexidina en odontoestomatología: conceptos actuales y revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología* 1994; 10 : 685-708.
15. Bascones A. *Periodoncia Clínica e Implantología Oral*. Madrid: Ediciones; Avances Médico-Dentales 2001, pp 455-71.
16. Berwick JE y Lessin ME. Effect of a clorhexidine gluconate oral rinse on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral & Maxillofac Surg* 1990; 48 : 444-48.
17. Bokor M. The effect of hexetidine spray on dental plaque following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1996 ; 23: 1080-83.
18. Borrajo JL, Varela L, Castro G, Rodriguez-Nuñez I, Figueroa M, Torreira M. Efficacy of clorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a clinical study. *J Periodontol* 2002; 73: 317-21.
19. Bosman CW y Powell RN. The reversal of localized experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1977;4 : 161-72.
20. Budtz-Jorgensen E. Hibitane in the treatment of oral candidiasis. *J Clin Periodontol* 1997; 4 : 117-25.
21. Case DE. Safety of Hibitane ( I ). Laboratory experiments. *J Clin Periodontol* 4: 66-72 , 1977.
22. Charles C, Nresh C, Sharma B, Galustians J, Qaqish J, Macguire A, Vincent J. Comparative efficacy of an antiseptic mouthrinse and antiplaque / antigingivitis dentifrice. A six month clinical trial. *JADA*, vol 132 May 2001.
23. Claydon N, Manning CM, Darby, Dowman A, Ridge D, Smith S, Addy M. The effect of polivinylpyrrolidone on the clinical activity of 0.09 % and 0.2% chlorhexidine mouthrinses. *J Clin Periodontol* 2001 ;28 :1037-44.
24. Clark CD, Morgan J, MacEntee MI. Effects of a 1% chlorhexidine gel on the cariogenic bacteria in high-risk elders: a pilot study. *Spec Care Dent* 11 : 101-3, 1991.
25. Donazzan M y Trogon B. L'hexetidine en stomatologie. *Rev Stomatol- Odontol Nord Fr* 1963; 70: 127-35.
26. Eley B. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque- a review. *British Dental Journal* 1999; 186:286-89.
27. Ellingsen JE, Rölla G y Eriksen HM. Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other desnaturing agents. *J Clin Periodontol* 1982; 9:317-21.
28. Flötra L. Different modes of chlorhexidine application and related local side effects. *J Periodont Res* 8: 41-4, 1973.
29. Flötra L, Gjermo P, Röla G y Waerhaug J. Side effects of chlorhexidine mouthwashes. *Scand J Dent Res* 1971; 79:119-25.

30. Fordal O y Turnbull R. A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. *JADA* 1986; 112: 863-69.
31. Gjermo P, Baastad KL y Rølla G. The plaque inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. *J Periodontal Res* 1970; 5: 102-9.
32. Giuliana G, Pizzo G, Milici M, Musobho G, Giangreco R. In vitro antifungicol properlis or mouthrinses containniry antimicrobial agents. *J Periodontal Res* 1997; 68 : 729-33.
33. Gjermo P. Chlorhexidine in dental practice. *J Clin Periodontol* 1974; 143-52.
34. Gjermo P, Bonesvoll P, Rolla G. Relationship between plaque inhibiting effect and retention of clorhexidine in the human oral cavity. *Arch Oral Biol* 19: 1031-4, 1974.
35. González Iglesias J. Historia de la Odontoestomatología Española. Madrid: Ediciones Avances Médico-Dentales, S.L; 1994.
36. Greenstain G, Berman C, Joffin R. Chlorhexidine- an adjunct to periodontal therapy. *J Periodontol* 57:370-7, 1986.
37. Harper P, Milson S, Addy M, Morm J, Newcombe RG. An aproach to efficacy screeming of mouthrinses: Studies on a group of French products (II) inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 723-27.
38. Harper P, Milson S, Addy M, Morm J, Newcombe RG. An aproach to efficacy screeming of mouthrinses: Studies on a group of French products (I) staining and antimicrobial properties in vitro. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 718-22.
39. Hennesey Td. Some bacterial properties of chlorhexidine. *J Periodont Res* 8 ( Suppl 12): 61-7, 1973.
40. Herrera D, Roldan S, Santacruz I, O'connor A, Sanz M. Actividad antimicrobiana en saliva de cuatro colutorios con clorhexidina. *Periodoncia* 2001; 11 (3): 193-202.
41. Hunter L y Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987; 162: 106-9.
42. Jenkins S, Addy M, y Newcombe RG. Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 250-55.
43. Jenkins S, Yates M. A six months home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste. *J Clin Period*; 20:130-138, 1993.
44. Johansen JR, Gjermo P, Eriksen HM. Effect of two years use of chlorhexidine-containing dentifrices on plaque, gingivitis and caries. *Scand J Periodont Res* 83: 288-92, 1975.
45. Kornman KS. Topical Antimicrobial Agents: Individual Drugs. En: Newman MG and Kornman RS (Eds.) *Antibiotic/Antimicrobial Use in Dental practice*. Chicago: Quintessence Publishing Co. Ubc. 1990:98-109.

46. Leydiger J. Apropos de l'utilisation de l'hexétidine comme antiseptique et cicatrisant en odonto-stomatologie. *Inf Dent* 1961; 5: 158-59.
47. Lindhe J, Karring T, Lang N. Periodontología clínica e implantología odontológica. Capítulo 16: 465-88.
48. Löe H y Schiott CR. The effect of moutrinses and topical application of chlorhexidine on development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res* 1970; 5: 79-83.
49. Löe H., Theilade E., & Jensen S.B. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* 36, 177-87.
50. Löe H, Schiott CR, Glavind L y Karring Y. Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. *J Periodont Res* 1976; 11: 135-44.
51. Loesche W. Chemoterapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev* 1976; 9: 65-107.
52. López y cols. Estudio clínico abierto de un gel de clorhexidina en el control de la inflamación gingival (ensayo entre gel vs colutorio). *Avances en Periodoncia*;9:49-61, 1997.
53. Mackenzie IC, Nuki K, Löe H, Schiött CR. Two years' oral use of chlorhexidine in man V. Effects on stratum corneum of oral mucosa. *J Periodont Res* 11: 165-71, 1976.
54. Marsh PD. Inhibition by the antimicrobial agent of acid production and sugar transport in oral streptococcal bacteria. *Arch Oral Biol* 28: 233-40. 1983.
55. Martindale. The Extra pharmacopoeia. 30 Ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993: 781-805.
56. Mendieta C, Vallcorba N, Binney A y Addy M. Comparison of 2 chlorhexidine mouthwashes on plaque regrowth in vivo and dietary staining in vitro. *J Clin Periodontol* 1994; 21:296-300.
57. Moghadam BK, Drisko CL, Gier RE. Chlorhexidine mouthwash-induced fixed drug eruption. Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:431-4, 1991.
58. Nordbo H, Sorensen R y Sonju T. Furfurals in chlorhexidine discoloured pellicles. *Scand J Dent Res* ;85:606-9, 1977.
59. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol* 125: 50-2, 1989.
60. Pienihükkinen y cols. Comparison of the efficacy of 40% chlorhexidine varnish and 1% chlorhexidine fluoride gel in decreasing the level of salivary mutans St. *Carier Res*; 29:62-67, 1997.
61. Pluss EM, Engelberger PR y Rateitschak KH. Effects of clorhexidine on dental plaque formation under periodontal pack. *J Clin Periodontol* 1975; 2: 136-42.

62. Pontefract H, Hughis J, Kemp K, Yates R, Newcombe R, Addy M. Therosive effects of same mouthrinses on enamel. A study in situ. *J Clin Periodontol* 2001; 28:319-24.
63. Quiryne M , Auontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Couche W, Van Steenberghe. Effect of different clorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2001; 1127-36.
64. Ragno JR y Szkntwik AJ. Evaluation of 0´12% chlorhexidine rinse on the prevention of alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 524-26.
65. Rebstein F y cols. Plak-out and Broxojet 3007. Clinical study. *SSO* 88:1155-65, 1978.
66. Reich E, Arweiler N, Neuschul L. Alcohol free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and vitality. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2001; 28:168-74.
67. Röllä G y Melsen B. On the mechanism of the plaque inhibition by chñprjexodome. *J Dent Res* 1975; ( Spec. Issue B): 57-62.
68. Ross N, ManKodi S, Mostler K, Charles C, Bortels L. *J Clin Periodontol* 1993; 20:279-81.
69. Rushton A. Safety of hibitane. II. Human experience. *J Clin Periodont* 5:73-9, 1977.
70. Sanz M, Newman MG. Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% clorhexidine gluconate mouthrinse. *J Periodontol* 60: 570-6, 1989.
71. Sanz M y cols. The effect of a dentifrice containnin chlorhexidine and Zn on plaque, gingivitis, calculus and tooth staining. *J Clin Periodontol* 21;431-43, 1994.
72. Schiött CR. The effect of chlorhexidine mouthrinse on human oral flora. *J Periodont Res* 5:84-9, 1970.
73. Schiött CR, Løe H y Brinner WW. Two years oral use of clorhexidine in man IV. Effect on various medical parameters. *J Periodontal Res* 1976; 11:158-64.
74. Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB y cols. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of clorhexidine. *J Periodontal Res* 1986; 21 (suppl ) 23-32.
75. Simring M, Golberg M, Carron R y cols. Deodorization ans healing: hexetidine in periodontal surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963; 16:1432-42.
76. Steenberghe V, Quiryne M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Rouche W. Effect of different clorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2001; 1127-36.
77. Straub B, Chaumaz D, Robin O. Influence de la présence d´alcool sur les modifications du goût induites par deix bains de bouche á base de chlorhexidine á 0´12%. *J Párodontol* 2001; 23: 343-48.

78. Tjernberg A. Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 430-34.
79. Veksler. AE, Kayouz GS y Newman MG. Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *J Periodontol* 1991; 62: 649-51.
80. Weaver A, Fleming SM, Smith DB, Park A. Mouthwash and oral cancer: carcinogen or coincidence? *J Oral Surgery* 1979; 37: 250-3.
81. Westfelt E, Nyman S, Lindhe J y Socransky SS. Use of chlorhexidine as a plaque control measure following surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 22-36.
82. Yankell S, Moreno O, Soffin A, Lowary R y Gold W. Effects of chlorhexidine and four antimicrobial compounds on plaque, gingivitis and staining in beagle dogs. *J Dent Res* 1982; 61:1089-93.
83. Yévenes I, Reyes J, Campos N, Saragoni V. Efecto inhibitorio en placa microbiana y propiedades antibacterianas de enjuagatorios de clorhexidina. 2002. Facultad de Odontología, Universidad de Chile. (*Avances en Periodoncia e Implantología Oral*) (en prensa).
84. Yiu y cols. Clinical efficacy of dentifrice in the control of calculus, plaque and gingivitis. *Quintessence Int*;24:181-188, 1993.



- ANEXO I** Declaración de Helsinki.  
**ANEXO II** Información al sujeto.  
**ANEXO III** Consentimiento escrito.  
**ANEXO IV** Hoja de información general.  
**ANEXO V** Formulario de “Informe de Acontecimiento Adverso Grave – Ensayo Clínico”.  
**ANEXO VI** Formulario de “Notificación de Acontecimientos Adversos. Producto en Fase de Investigación Clínica”.  
**ANEXO VII** Póliza de Seguro.  
**ANEXO VIII** Cuaderno de Recogida de Datos.

# **ANEXO I**

## **DECLARACIÓN DE HELSINKI**



# **DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL**

*Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.*

Adoptada por la 18' Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29' Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35' Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre de 1983, la 4 la Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, Septiembre de 1989, la 48' Asamblea General de Somerset West, Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52' Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000.

## **A. INTRODUCCIÓN**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

## **B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA**

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Éste debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el

experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física / mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población

investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA**

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

# **ANEXO II**

## **INFORMACIÓN AL SUJETO**

Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo de gingivitis experimental, de la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol frente a la prevención de gingivitis y a la neoformación de placa supragingiva.

## **INFORMACIÓN AL SUJETO**

La gingivitis está generalmente ocasionada por lo que se conoce como placa bacteriana, un cúmulo de restos alimentarios y de bacterias que producen inflamación de las encías.

Aparte de la correcta higiene oral (cepillado dental), la placa y la gingivitis pueden ser eliminadas con productos que contengan sustancias activas contra las bacterias. Algunas de estas sustancias, como la clorhexidina, son habituales en productos para la higiene oral (sobre todo en colutorios). El empleo de clorhexidina tiene una escasa incidencia de efectos adversos, salvo una posible tinción dental, de carácter superficial, que se elimina rápidamente mediante una completa limpieza en la clínica dental.

El estudio al que se le invita a participar tiene como objetivo determinar comparativamente la eficacia de tres colutorios con clorhexidina, comercializados en la actualidad, en el tratamiento preventivo de la gingivitis experimental (3 semanas sin realizar ninguna medida de higiene oral).

Los 30 sujetos de este estudio, incluido usted, serán distribuidos al azar para utilizar cada uno de los colutorios en tres fases de tratamiento experimental. Ni usted ni los investigadores conocerán qué tratamiento le ha correspondido en cada ocasión. Esto garantiza la total objetividad en la evaluación por parte de los investigadores así como una máxima fiabilidad de los resultados del estudio.

Si usted acepta participar en el estudio, cuya duración total es de 15 semanas, deberá seguir las siguientes 6 fases:

1. Tras recibir una completa limpieza dental para eliminar la placa bacteriana y los depósitos de cálculo (sarro) y, durante un periodo de 2 semanas, deberá realizar una excelente higiene oral personal (tres cepillados dentales minuciosos diarios) con el cepillo dental y la pasta dentífrica que le serán entregados por los investigadores.
2. Finalizada esta fase, y durante 3 semanas, usted cesará todo tipo de medidas de higiene oral y utilizará exclusivamente uno de los tres colutorios experimentales, a razón de 2 enjuagues diarios, durante aproximadamente un minuto, después de desayunar y de cenar.
3. Finalizada esta segunda fase, usted recibirá otra completa limpieza dental y, durante 2 semanas, deberá volver a realizar una excelente higiene oral personal (tres cepillados dentales minuciosos diarios) con el cepillo dental y la pasta dentífrica que le serán entregados por los investigadores.
4. A continuación, y durante un nuevo periodo de 3 semanas, usted volverá a interrumpir todo tipo de medidas de higiene oral y utilizará exclusivamente un nuevo colutorio experimental, a razón de 2 enjuagues diarios, durante aproximadamente un minuto, después de desayunar y de cenar.
5. Finalizada esta cuarta fase, usted recibirá otra completa limpieza dental y, durante 2 semanas, deberá volver a realizar una excelente higiene oral personal (tres cepillados dentales minuciosos diarios) con el cepillo dental y la pasta dentífrica que le serán entregados por los investigadores.

6. Por último, y durante un nuevo periodo de 3 semanas, usted volverá a interrumpir todo tipo de medidas de higiene oral y utilizará exclusivamente un nuevo colutorio experimental, a razón de 2 enjuagues diarios, durante aproximadamente un minuto, después de desayunar y de cenar. Finalizado el estudio, usted recibirá una última y completa limpieza oral.

Durante el transcurso del estudio se le entregará la medicación necesaria. Cualquier otra pasta dentífrica, colutorio, o productos similares para el tratamiento e higiene dental deberán ser abandonados durante el estudio.

Serán necesarias las siguientes visitas y pruebas en la clínica dental:

- Una visita antes de iniciar el estudio en la que se recogerá su historial médico y se realizará una exploración de la cavidad oral para verificar que usted cumple los criterios de selección.
- Seis visitas, en las que se valorarán los índices de gingivitis, de placa y cálculo (sarro), así como de posible tinción dental: a las 2, 5, 7, 10, 12 y 15 semanas de haber iniciado el estudio.
- Una completa limpieza dental antes de empezar el estudio, así como a las 5, 10 y 15 semanas.

En la visita inicial se le entregará una hoja de información general en la que se le recuerdan las pautas básicas a seguir en el estudio (empleo correcto de la medicación, medicación concomitante,...).

Si usted acepta participar en el estudio, debe saber que el interés que ponga en colaborar y seguir las instrucciones de los investigadores es fundamental para asegurar unos resultados científicamente válidos y útiles, de los que se beneficiarán muchas otras personas que presenten gingivitis.

Su participación en el estudio es de carácter voluntario, pudiendo retirarse del mismo en cualquier momento que lo desee, sin tener que dar ninguna explicación de su abandono y sin perjuicio de trato y cuidados posteriores por parte de los investigadores. Si usted opta por retirarse, le rogamos que comunique a los investigadores las causas que le mueven a ello. Por otra parte, los investigadores pueden retirarle del estudio si lo creyese necesario.

La responsabilidad civil legal derivada del presente estudio está cubierta por la correspondiente póliza de seguro de responsabilidad civil.

Los datos recogidos de los 30 sujetos que participan en el estudio serán documentados de manera anónima. Tanto en los Cuadernos de Recogida de Datos como en la base de datos, los sujetos serán identificados por un número de sujeto, sus iniciales, fecha de nacimiento y sexo.

Ante cualquier duda o problema que se le presente, no dude en consultar con los investigadores responsables del estudio.

# **ANEXO III**

## **CONSENTIMIENTO ESCRITO**

Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo de gingivitis experimental, de la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol frente a la prevención de gingivitis y a la neoformación de placa supragingiva.



## **CONSENTIMIENTO ESCRITO**

Título del estudio: *“Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo de gingivitis experimental, de la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol frente a la prevención de gingivitis y a la neoformación de placa supragingival”.*

Yo.....  
(nombre y apellidos del sujeto)

Habiendo entendido lo que los investigadores de este estudio me han explicado y habiendo leído la hoja de información al sujeto que se me ha entregado, estoy suficientemente informado y comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando quiera del estudio, sin tener que dar ningún tipo de explicaciones y sin que esto repercuta en el trato y cuidados posteriores por parte de los investigadores.

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio.

.....  
(fecha)

.....  
(firma del sujeto)

.....  
(fecha)

.....  
(firma del investigador)

# **ANEXO IV**

## **HOJA DE INFORMACIÓN GENERAL**

Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo de gingivitis experimental, de la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol frente a la prevención de gingivitis y a la neoformación de placa supragingiva.

## **HOJA DE INFORMACION GENERAL**

Acaba usted de incorporarse a un estudio para valorar comparativamente la eficacia de tres colutorios con una sustancia antiplaca en el tratamiento de la gingivitis experimental (3 semanas sin realizar medidas de higiene oral).

Recuerde que, una vez iniciado el estudio, y durante 2 semanas, deberá realizar una excelente higiene oral personal, cepillándose adecuadamente los dientes, tal como le han indicado los investigadores, durante un mínimo de dos minutos, tres veces al día (después del desayuno, de la comida y de la cena) con el cepillo dental y la pasta dentífrica que le han sido entregados por los investigadores.

A partir de la visita 2, dos semanas después de haber iniciado el estudio, y durante 3 semanas, usted cesará todo tipo de medidas de higiene oral y utilizará exclusivamente uno de los tres colutorios experimentales. Para ello, realizará 2 enjuagues bucales diarios, por la mañana (tras el desayuno) y por la noche (tras la cena), con 15 ml (emplear el vaso dosificador) del colutorio asignado (sin diluir), dejando que el líquido se distribuya por toda la cavidad bucal durante aproximadamente un minuto y evitando tragarlo. Asimismo, no deberá realizar un enjuague posterior con agua ni comer o beber en los 30 minutos siguientes al uso del producto.

A partir de las visitas 3 y 5 (cinco y diez semanas después de haber iniciado el estudio, respectivamente), y durante 2 semanas, volverá a cepillarse los dientes, durante un mínimo de dos minutos, tres veces al día (después del desayuno, de la comida y de la cena) con el cepillo dental y la pasta dentífrica que le serán entregados por los investigadores en dichas visitas.

A partir de las visitas 4 y 6 (siete y doce semanas después de haber iniciado el estudio, respectivamente), y durante 3 semanas, volverá a emplear un colutorio (distinto en cada ocasión) para realizar enjuagues bucales tal y como se le ha indicado en la visita 2.

En la visita 7, quince semanas después de haber iniciado el estudio, éste se dará por finalizado.

Debe recordar que está prohibido el uso de cualquier otro colutorio, pasta dentífrica o productos similares para el tratamiento e higiene dental. Cualquier tratamiento que necesite o decida tomar mientras participa en el estudio deberá consultarlo antes con los investigadores.

Del mismo modo, será necesario que las visitas odontológicas sean todas realizadas por sus investigadores en este estudio y, por lo tanto, no debe visitarse con otro odontólogo, a fin de no perder información ni que se vea interferido el estudio.

Ante cualquier duda o problema que se le presente, no dude en consultar con los odontólogos responsables del estudio. Muchas gracias por su colaboración.

Nombre del investigador: .....

Teléfono: .....

### **Próximas visitas:**

Visita 2: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visita 5: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visita 3: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visita 6: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visita 4: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visita 7: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

# **ANEXO VII**

## **Póliza de seguro**



## Certificado de seguro

Este certificado es solamente informativo de la existencia de un seguro y no modifica, amplía o restringe en nada el contenido de las Condiciones Generales, Particulares y Especiales M mismo, que han sido aceptadas por el asegurado y que rigen la cobertura de la póliza que a continuación se reseña

---

<b>Póliza de Seguro de Responsabilidad Civil número:</b>	<b>51-877241</b>
<b>Tomador del seguro:</b>	Nombre <b>Lácer, S.A.</b>
Domicilio C/.	<b>Sardenya, 350</b>
Código Postal	<b>08025</b>
Población	<b>Barcelona</b>

---

### D. Pilar Lara Teruel

Certifica que Winterthur Seguros Generales tiene suscrita con el Tomador de seguro arriba indicado el contrato de seguro indicado que, en los términos y condiciones establecidos en el mismo cubre la responsabilidad civil exigible al asegurado, de acuerdo a la normativa legal vigente, por los daños corporales, materiales o perjuicios económicos consecutivos a un daño corporal o material previo, causados a terceros en el desarrollo de la actividad asegurada.

### Actividad asegurada:

#### Realización del ensayo clínico que se describe:

**Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo gingivitis experimental, de la eficacia de los colutorios dentales denominados "Colutorio Clorhexidina Lácer", "Cariax Gingival Enjuague Bucal y "Perio-aid sin Alcohol", frente a la prevención de la gingivitis y la neoformación de la placa supragingival.**

#### El Protocolo M ensayo se identifica como DMLPH-02-01

**Se llevara a cabo sobre 30 pacientes sanos en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, entre los días 2 de Noviembre de 2001 y 31 de Julio de 2002.**

---

<b>Límites de suma asegurada:</b>	El seguro es válido para el conjunto de daños corporales, materiales y perjuicios económicos consecutivos, hasta las sumas aseguradas que para cada uno de los riesgos se indican a continuación:
-----------------------------------	---

---

Riesgo Asegurado	Límite por siniestro	Límite por anualidad	Límite por víctima	Franquicia
Explotación	300.000.000	300.000.000	300.000.000	
Patronal	0	0	0	

---

<b>Período de vigencia del seguro:</b>	Inicia el 02/11/2001	y finaliza el 31/07/2002
--	----------------------	--------------------------

hallándose la prima de dicho período de seguro al corriente de pago.

---

Emitido en Barcelona, el 01 de octubre de 2001

Firmado:





# EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIPLACA Y ANTIGINGIVITIS DE TRES COLUTORIOS DE CLORHEXIDINA SIN ALCOHOL MEDIANTE EL MODELO DE GINGIVITIS EXPERIMENTAL



Mateos Ramírez, L.; Morante Mudarra S.; Bascones Martínez A.  
Master de Periodoncia. Universidad Complutense de Madrid.

## Objetivos

### Objetivos principales:

- Comparar la eficacia antigingivitis de tres colutorios de clorhexidina con distinta formulación.
- Comparar la eficacia antiplaca de los tratamientos.

### Objetivos secundarios:

- Comparar la eficacia de los tratamientos frente a la aparición de cálculo supragingival.
- Comparar la aparición de acontecimientos adversos (tinciones dentales u otros).

## Pacientes

30 pacientes, distribuidos aleatoriamente para ser tratados, de forma cruzada, con los tres fármacos experimentales.



## Selección pacientes

### Criterios inclusión

Voluntarios sanos mayores de 18 años.

### Criterios exclusión

- Enfermedad periodontal activa.
- Tratamientos previos y medicaciones.
- Hipersensibilidad y alergias específicas.
- Enfermedades sistémicas que interfieran con los tratamientos.

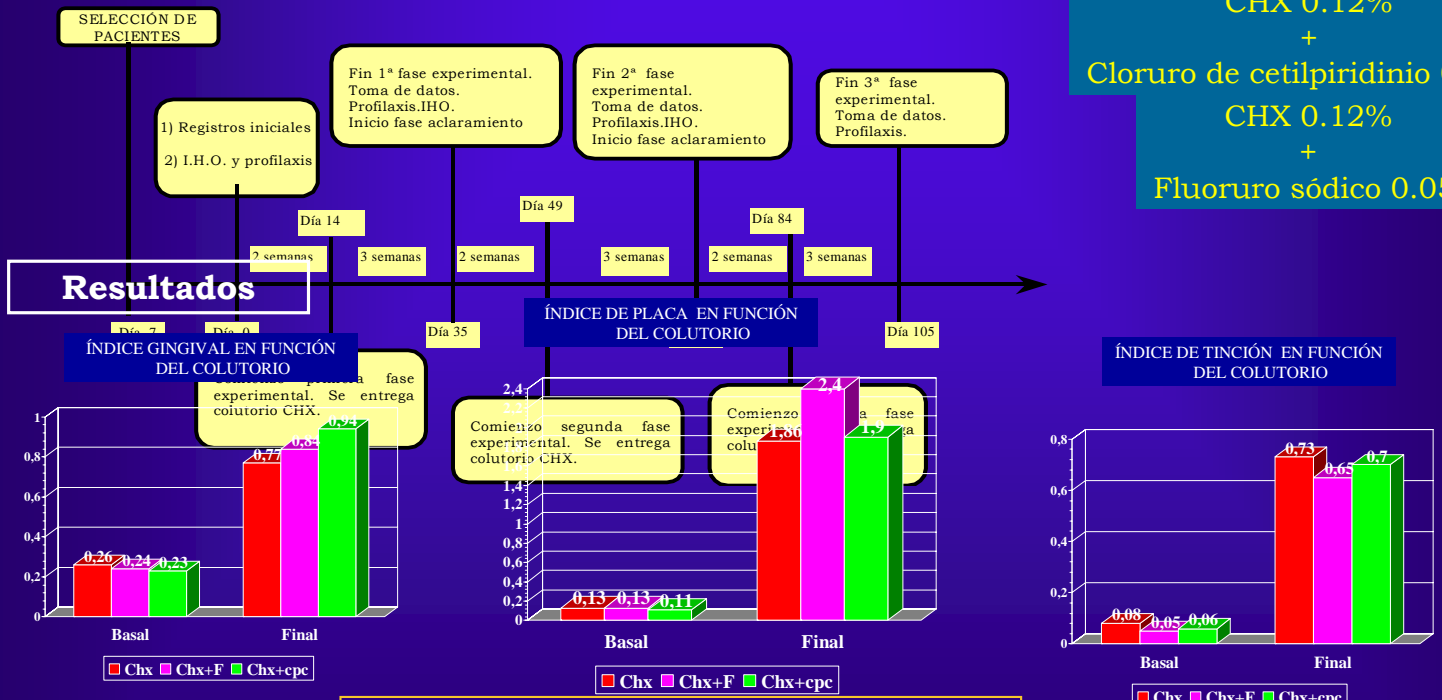
## Diseño experimental

## Tratamientos (colutorios comparados)

CHX 0.12%  
+  
Xilitol 1%.

CHX 0.12%  
+  
Cloruro de cetilpiridinio 0.05%.

CHX 0.12%  
+  
Fluoruro sódico 0.05%



## Conclusiones

- No se observan diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en la comparación del índice gingival e índice de placa y por tanto de su capacidad antigingivitis y capacidad antiplaca.
- La adición de cloruro de cetilpiridinio o fluoruro sódico no mejora la capacidad antigingivitis ni antiplaca de la clorhexidina sin alcohol.