



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**EFICACIA, SEGURIDAD Y EFECTOS
ADVERSOS DE LOS AGENTES QUÍMICOS
ANTIPLACA**

Autor: Ignacio Pacho León

D.N.I.: 05912045x

Directora: Raquel Cámara Rico

Convocatoria: Junio 2015

RESUMEN

El control de placa bacteriana es la forma más eficaz de prevenir las patologías periodontales. Es importante desde la oficina de farmacia incidir en la importancia del control químico de la placa de manera complementaria al control mecánico mediante el uso de antisépticos bucodentales. Vamos a llevar a cabo una revisión de los trabajos científicos publicados sobre la eficacia, seguridad y efectos adversos de los distintos agentes antiplaca presentes en colutorios y dentífricos.

ABSTRACT

Plaque control is the main method for preventing periodontal disease. Pharmacies must stress on the importance of the chemical plaque control as a complementary way to the mechanical control using oral hygiene antiseptics. We are going to make a revision of the scientific essays published on effectiveness, safety and side effects of the diverse antiplaque agents found in mouthrinses and toothpastes.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El uso de agentes químicos para tratar y prevenir enfermedades orales y mantener la salud dental se conoce desde la antigüedad. Es a partir del siglo XIX cuando se despierta el interés por controlar mediante agentes bactericidas los microorganismos que aparecen en la cavidad oral y que se suponían responsables de las enfermedades periodontales.

En la mayoría de los casos, estos productos eran vehiculizados en forma de colutorios y las preparaciones se basaban en conocimientos empíricos cuya efectividad no estaba avalada científicamente.

Debido a la deficiente eliminación mecánica de la placa por la mayoría de la población, la industria propuso diferentes productos antisépticos con efectividades relativas respecto al control químico de la placa.

La función de un agente antimicrobiano para uso oral se debería dar en el campo preventivo, terapéutico y clínico pero actualmente no existe ningún agente antiplaca bacteriana que tenga una efectividad demostrada en esos tres campos.

1. Campo preventivo: Prevención de las enfermedades periodontales como agente antiplaca bacteriana y antiinflamatorio.

2. Campo terapéutico: Tratamiento de las enfermedades bacterianas y micóticas específicas.

3. Campo clínico: Prevención de contagios al disminuir la carga de microorganismos durante los procedimientos clínicos que generan aerosoles.

El agente antiplaca ideal debería presentar estas características:

1. Elevada actividad antimicrobiana intrínseca. La concentración mínima inhibitoria para las bacterias asociadas a patologías dentales determina la pauta terapéutica

2. Eficacia de amplio espectro contra bacterias y levaduras. Dado que se acepta la naturaleza no específica de la placa dental (Loesche 1976), los antisépticos bucales se convierten en las sustancias antiplaca de elección¹.

3. Estabilidad química. Porcentaje de efecto máximo que puede conseguirse con las limitaciones de solubilidad del agente ya que no todos los agentes utilizados, son capaces de conseguir mediante enjuagues una supresión completa del crecimiento bacteriano (Bascones 1991).

4. Sustantividad. Propiedad del agente antiplaca que mide el tiempo de contacto entre éste y su sustrato de la cavidad oral una vez ha sido expulsado de la misma, algo de suma importancia, ya que el agente antiplaca necesita cierto tiempo de contacto con el microorganismo para inhibirlo o eliminarlo, a diferencia de las infecciones bacterianas sistémicas en las que dicho tiempo de contacto se obtiene tras la administración del antimicrobiano con una periodicidad establecida. Los agentes antiplaca se clasifican por tanto (Kornman 1990, Bascones 1991) como agentes de primera generación con baja sustentividad (algunos antibióticos, compuestos de amonio cuaternario, compuestos fenólicos, y agentes oxidantes y fluoruros), y agentes de segunda generación con alta sustentividad (bisguanidas). Existen agentes considerados de tercera generación en vías de estudio que inhiben o interfieren la adhesión bacteriana.

5. Seguridad toxicológica. Los agentes químicos antiplaca no se deben absorber en el tracto intestinal y su potencial de toxicidad que debe ser bajo.

6. Ausencia de reacciones adversas. Es necesario conocer si se presentan efectos adversos en la microbiota oral, si estos efectos se presentan en los tejidos duros o blandos y si su utilización y propiedades tienen alguna complicación.

7. Compatibilidad con la formulación. La presencia de otros componentes químicos de la formulación puede inactivar la acción del agente antiplaca.

Sin embargo actualmente y a pesar de la gran cantidad de productos propuestos a la FDA (Food and Drug Administration), ninguno de los agentes antiplaca disponibles en el mercado cumple con todos estos requisitos.

Vamos a dilucidar en que grado cumplen dichos requisitos los agentes químicos antiplaca presentes en el mercado.

OBJETIVOS

Estudiar la efectividad, seguridad y efectos adversos de los distintos agentes antiplaca presentes en colutorios y dentífricos.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión de los ensayos y trabajos científicos publicados hasta el momento acerca de los agentes químicos antiplaca mediante la búsqueda de las palabras clave como: eficacia, seguridad, efectos adversos y agentes químicos antiplaca.

RESULTADOS

Fluoruros

Las sales más utilizadas son el fluoruro de estaño, el fluoruro de sodio y el fluoruro de fosfato acidulado.

Eficacia: Se ha demostrado acción antimicrobiana de los fluoruros sobre el *Streptococcus mutans* evitando su adhesión (Klock y cols. 1985); Otomo-Corge,1992) pero su indicación primordial es el control de la caries dental al posibilitar la cesión del ión fluor a la hidroxiapatita cálcica del diente².

El mecanismo de acción del fluoruro de estaño se basa en una acción inhibitoria a nivel enzimático de la adhesión del *S. mutans* responsable de la formación de la placa primaria consiguiendo entre un 18-29% de reducción de placa.

Estudios a corto plazo han indicado que el fluoruro estañoso es un agente antiplaca más eficaz que el fluoruro de sodio, lo cual sugiere la importancia del ión estaño (Tinanoff y cols., 1980, 1989).

Seguridad: El uso de pastas dentales, colutorios con altas concentraciones de fluor favorece la acumulación de dicho elemento en tejido dental y óseo. La acumulación prolongada de flúor en el tejido dental produce fluorosis, que se manifiesta con cambios de color en esmalte (manchas difusas, opacas, sin brillo) y tiene lugar durante la fase de calcificación del diente por lo que los niños menores de 6 años deben reducir el contenido de F (ppm). En términos de intoxicación crónica, el límite diario es de 0.07 mg F por kg por lo que entre los 6 meses y los 2 años deben usarse pastas con 250 ppm de Flúor; entre los 3 y los 6 años, pastas con 500 ppm de Flúor y a partir de los 6 años pastas con 1000-1450 ppm de Flúor.

Pero no solo debemos tener en cuenta la intoxicación crónica. Para evitar una intoxicación aguda durante la prescripción de flúor, se debe respetar como parámetro de seguridad la dosis probablemente tóxica $DPT = 5\text{mgF/Kg}$ es decir la concentración de flúor del producto por el peso no debe exceder el valor de la DPT. La dosis única y de alta concentración del flúor de aplicación tópica a nivel de la cavidad bucal con deglución del flúor, daña la mucosa gástrica, generando alteraciones de esta estructura. La lesión se intensifica al utilizar un gel fluorado a concentraciones de flúor en un rango de 5.000 - 12.300 ppm y a mayor viscosidad del producto. La ingesta involuntaria de estos productos genera irritación gástrica manifestada en dolor epigástrico, náuseas, vómitos. La ingesta accidental o deliberada de productos de alta concentración puede ocasionar estado comatoso, acidosis, convulsiones, parálisis respiratoria o arritmia seguida de muerte por fallo cardíaco³.

Efectos adversos: Los enjuagues y pastas de dientes que contienen fluoruro de estaño pueden manchar los dientes y aunque son manchas que se pueden eliminar fácilmente con una limpieza de dientes en la consulta del dentista (Nehme y cols., 2013; West y cols., 2012) el uso de fluoruro de estaño se ha ido abandonando de los dentífricos por la aparición de tinciones dentales (Richards y col 1996) (Cury 2001), (Hashizume 2003) (Cury y cols 2004)⁴.

Fenoles y aceites esenciales

El colutorio más conocido con aceites esenciales es el Listerine®, con una mezcla de timol, mentol y eucaliptol asociado con metilsalicilato y un 26,9% de alcohol. Según las indicaciones del fabricante debe usarse a diario para ayudar al control de la placa bacteriana.

Eficacia: Los aceites esenciales han demostrado una reducción de la placa y gingivitis en un 35%. El enjuague Listerine® debe usarse 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).

Charles y cols. en 2000, al realizar un recuento de las bacterias vivas en saliva tras realizar un enjuague de 30 seg con Listerine® vs control tras 24 h de ausencia de higiene comprobaron 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 en un estudio patrocinado por la casa comercial en el que se compararon 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® ó 3) pasta Colgate® control+ enjuague control. A los 6 meses el IP (índice de placa) y el IG (índice gingival) de los pacientes de los 2 primeros grupos era menor que el de los pacientes sin Listerine® (Charles y cols. 2001) con significación estadística¹.

Efectos adversos: Entre sus efectos adversos podemos destacar la sensación de quemazón, y un ligero poder erosivo sobre el esmalte (Pontefract y cols. en 2001). Listerine® tiñe los dientes en combinación con una ingesta de cinco tazas de te al día (Addy y cols. 1995). Estos autores estudiaron la capacidad de tinción de diferentes colutorios como Listerine®, Corsodyl® (Clorhexidina 0,2%) y dos copolímeros con y sin clorhexidina. Tras 4 días con esta ingesta de te, la mayor tinción se producía con Corsodyl® seguido de Listerine®, algo 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 6 meses.

Compuestos fenólicos (cloruro de cetilpiridinio CPC)

Estos compuestos aumentan la permeabilidad de la pared bacteriana al provocar su lisis y disminuir la capacidad de la bacteria para adherirse a la superficie de los dientes. El cloruro de cetilpiridinio (CPC) generalmente se usa en pastas dentífricas y colutorios al 0,05% (Vitis®)¹.

Eficacia: Aunque el CPC (0,002-0,05%) tiene una mayor retención oral inicial y una actividad antibacteriana equivalente a la clorhexidina, tiene una moderada actividad inhibitoria de la placa y en la prevención de la gingivitis, ya que es rápidamente resorbido de la mucosa oral. Ha demostrado una reducción de la placa en un 35%. Las propiedades antibacterianas de estos compuestos se reducen considerablemente una vez absorbidos en una superficie y esto puede estar relacionado con su naturaleza monocatiónica que deja pocas áreas libres disponibles para la función antibacteriana^{5,6}.

Seguridad: Clasificado por la FDA como antimicrobiano seguro y eficaz para el control de la gingivitis inducida por placa, cuando se formula en un rango de concentraciones de 0,05% al 0,1%.

Efectos adversos: Los efectos colaterales indeseables del CPC son la tinción y sensación de quemazón en la mucosa bucal y lesiones ulcerosas¹. Su naturaleza monocatiónica, ejerce un efecto de atracción sobre partículas que pueden teñir la superficie dental (Sheen y Addy, 2003)⁷.

Hexetidina

La hexetidina es un derivado de pirimidina al que se le atribuyen propiedades antisépticas así como la de acelerar la cicatrización postcirugía periodontal (Donnazzan, 1963; Leydiger 1961; Simring, 1963). Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ATP mitocondrial (D' Arcangelo, 1987)⁸. Posee propiedades antibacterianas frente a Gram+ y Gram- y antifúngicas tanto *in vitro* como *in vivo* al ser retenida en la placa dental y membranas mucosas. La concentración más utilizada es del 0,10% en colutorio (Oraldine®) para tratar las infecciones locales, complementar la higiene oral y como coadyuvante local en el tratamiento de infecciones orofaríngeas⁵.

Eficacia: La hexetidina tiene una acción inhibitoria limitada de la placa pero ésta se ve reforzada con las sales de Zinc. Su sustentividad es de 1-3 horas. Su efectividad en la curación de úlceras aftosas, no presenta ningún beneficio sobre una higiene oral convencional. Al comparar su efecto en forma de spray, con un placebo en la curación

tras una cirugía periodontal, se observó que el IP (índice de placa) y el IG (índice gingival) eran significativamente menores al usar Hexetidina (Bokor y cols. 1996)¹.

Seguridad: La Hexetidina no produce alteraciones importantes en la flora oral autóctona, ni permite un crecimiento bacteriano patógeno. Su uso diario elimina bacterias patógenas manteniendo las no-patógenas con función protectora de la flora normal.

Efectos adversos: Addy y Wade en 1989 observaron *in vitro* que la hexetidina obtenía un nivel de tinción similar a la clorhexidina. Además la hexetidina en concentraciones mayores del 0,1% puede producir úlceras orales.

Triclosán

Es un antiséptico bisfenol clorado (Martindale, 1993), soluble en lípidos que fue inicialmente incorporado en las formulaciones de los dentífricos y posteriormente incorporado en los enjuagues (Lacer®, Bexident Encías Mantenimiento®) como agente antimicrobiano.

El triclosán presenta un evidente efecto bactericida frente a Gram+ y Gram-, así como antifúngico. Difunde a través de la membrana celular bacteriana. La inhibición de la proteína transportadora enoil acil reductasa ENR responsable de la síntesis de ácidos grasos necesarios para la formación de la pared bacteriana y multiplicación de las bacterias es responsable de su efecto bactericida. (Singer H. 2002, Mc Avoy 2002, Glaser A. 2004)⁹.

Eficacia: Solo como colutorio al 0,2% tiene un efecto inhibitorio moderado de la placa 22% y una sustantividad antimicrobiana de alrededor 6 horas. Su acción se ve reforzada por el agregado de cloruro de zinc (Lacer® Triclosán 0,15% Cloruro de zinc 0,1%) o por el copolímero éter polivinilmetacrílico del ácido maleico⁵.

Seguridad: El triclosán es un compuesto de baja toxicidad aguda. Numerosos estudios sobre su uso revelan que, a las concentraciones utilizadas (0.3 %, según RD 1599 del 17 octubre 1997), no es tóxico, carcinogénico, teratogénico, ni irritante de ojos y piel. El triclosán penetra en el cuerpo humano por contacto con la piel, las mucosas y el tracto intestinal, reduciéndose su concentración a la mitad tras 21 horas, retornando finalmente a los niveles iniciales al cabo de 8 días (Mc Avoy D. 2002) (Allmyr M; 2006 A)⁹.

El Comité Científico de los Productos de Consumo (Reglamento UE 358/2014), consideró que el uso continuado de triclosán como conservante en la actual concentración máxima del 0,3 % en todos los productos cosméticos no era seguro para los consumidores debido a la magnitud de la exposición agregada, y el CCPC confirmó esta posición. No obstante, el CCPC consideró que su uso a una concentración máxima del 0,3 % es seguro en dentífricos, pastillas de jabón, jabones líquidos, geles de ducha, desodorantes, [...] y en colutorios a una concentración máxima del 0,2 % ¹⁰.

En estudios en los que se evaluó la presencia de triclosán en leche materna, en plasma humano y orina procedente de individuos que usaban productos de higiene personal, los niveles detectados en leche materna estuvieron comprendidos entre 0.022 y 9 ng/g (Allmyr M; 2006 A y B) (Adolfsson-Erici M;2002) (Dayan AD; 2007). En plasma, los niveles oscilaron entre 0.4 y 38 ng/g (Allmyr M; 2006 B) y en orina fueron del orden de 127 ng/mL (Ye X; 2005).

Estudios *in vivo* en humanos, pusieron de manifiesto que el 15 % de la cantidad aplicada penetraba en la piel. Dentro del organismo, el triclosán es transformado por el hígado en su conjugado glucurónido (Moss T. 2000), que tiene un tiempo de permanencia medio de 4 horas cuando es administrado oralmente a humanos (Sioufi A. 1997). El mayor problema derivado del uso del triclosán, se debe a su reactividad, ya que se considera precursor de contaminantes prioritarios como los clorofenoles, dioxinas y compuestos policlorados generados en distintas reacciones de transformación (Hell K. 2000) (Graovac CM. 1995) (Onodera S. 1987) (Tixier C. 2002). Por tanto el mayor problema derivado del uso de triclosán es su continua descarga a través de las aguas residuales en el medio ambiente, ya que puede producir efectos adversos sobre la flora y fauna acuática en los que se ha estudiado su toxicidad como potencial disruptor endocrino.

Efectos adversos: Carece de efectos de tinción.

Clorhexidina

Pertenece al grupo de las bisguanidas y es sin duda el antiséptico de elección. En la década de los 40 científicos de la Imperial Chemical Industries de Inglaterra descubrieron la clorhexidina cuando llevaban a cabo un estudio contra la malaria. Al demostrar poseer un amplio espectro antibacteriano salió al mercado en 1954 como antiséptico para heridas de la piel y más tarde se usó en medicina y cirugía. Løe y

Schiott en 1970 fueron los responsables de incorporar la clorhexidina como tratamiento oral, al demostrar 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 consecuentemente el desarrollo de gingivitis.

Se presenta como una base fuerte dicatiónica a pH superior a 3,5 con dos cargas positivas en cada extremo del puente de hexametileno, que le permiten interactuar con los aniones. Estas cargas positivas son responsables de su eficacia, seguridad, efectos secundarios locales y dificultad para formularla en productos.

Rólla y Melson (1975) sugieren que la clorhexidina inhibe la formación de placa por dos mecanismos: Mediante la unión a grupos ácidos aniónicos de las glicoproteínas salivares reduciendo así la formación de la película y la colonización de la placa y mediante la unión con las bacterias salivares y la interferencia con su adsorción al diente. La molécula de clorhexidina se adhiere a la superficie dental por un catión, dejando los otros libres para interactuar con las bacterias que intentan colonizar la superficie del diente. Esto explicaría por que las pastas con una base de sustancias aniónicas como el lauril sulfato sódico reducen la inhibición de la placa por la clorhexidina si se usan poco después de los colutorios.

Puede formularse como digluconato, acetato e hidrocloreuro, aunque la mayoría de productos usan el digluconato en concentraciones del 0,05%, 0,12% ó 0,2% (Perio Aid®, Clorhexidina Lacer®, Perio Kin®, Bexident Encías Tratamiento®, Corsodyl®, Oraldine Perio®, Elugel®, Paroex®, Eludril®). Aunque es una base, la clorhexidina se mantiene más estable en forma de sal y la preparación más común es la sal de digluconato por su alta solubilidad en agua (Fardal y Tumbull, 1986).

La adsorción de clorhexidina va a causar una alteración en la movilidad electroforética de la bacteria al entrar en contacto con la membrana facilitando la liberación de los componentes intracelulares. A bajas concentraciones tiene un efecto bacteriostático al liberarse las sustancias de bajo peso molecular como iones potasio y fósforo y a altas concentraciones es bactericida al precipitar el citoplasma.

Eficacia: *O'Neil (1976)* lleva a cabo un estudio doble-ciego en pacientes con gingivitis marginal en un grupo con clorhexidina 0,2% vs placebo. Demuestra que el grupo de la clorhexidina presenta una importante reducción del IP (índice de placa) e IG (índice gingival) y concluye que dos enjuagues diarios de clorhexidina al 0,2% como

complemento de la higiene provocan una mejora del estado gingival, en concreto de las áreas interproximales.

De acuerdo con la AMA Drug Evaluation Annual, 1993 el desarrollo de resistencias con clorhexidina es muy escaso. Reduce los microorganismos aerobios y anaerobios en placa en un 54-97% en un periodo de seis meses (PDR, 1993) En un estudio llevado a cabo por Løe en 1976 durante 2 años no se desarrollaron resistencias ni presencia de oportunistas en la cavidad oral y la reducción de placa y de gingivitis alcanzó el 60%.

Rólla y Melson (1975) sugieren que la clorhexidina es efectiva en la inhibición de la formación de placa de novo, pero no reduce significativamente la placa en una boca sin tratar, por lo que su uso debe recomendarse tras el tratamiento.

Según Yankelll, 1982 y Case, 1977 después de 24 horas aún pueden recuperarse concentraciones bajas de clorhexidina, lo que evita la colonización bacteriana de la superficie del diente durante ese tiempo.

Interacciones: Además de la potencial inactivación parcial o total de clorhexidina debido a una inadecuada formulación galénica (Adyy, 1989), debemos considerar la inactivación parcial que se produce utilizando en la misma formulación asociaciones con fluoruro sódico (Cariax®). Mendieta (1994), Steenberghe (2001), Bascones (2005)⁸.

Otra interacción importante es la que presenta clorhexidina con lauril-sulfato sódico, usado como excipiente de numerosos dentífricos, por lo que se recomienda el cepillado al menos 30 min. antes de la aplicación de clorhexidina (Barkvoll, 1989). En cambio *Van Strydonck y cols.*(2004) no encuentran diferencias en el índice de placa en dos estudios experimentales llevados a cabo con clorhexidina durante 4 días entre el grupo de dentífrico con lauril sulfato sódico (SLS) y el grupo de dentífrico sin SLS¹.

Concentraciones y formulaciones: La clorhexidina suele presentarse en dos concentraciones, al 0,12% y al 0,2%, y se recomienda realizar un enjuague con 10 ml de producto a una concentración del 0,2% y de 15 ml al 0,12%, debido a la dosis total de clorhexidina ya que 10 ml al 0,2 % libera 20 mg y 15 ml al 0,12% libera 18 mg, observándose que los resultados con ambas formulaciones son igual de efectivos⁸.

Según un estudio de Van Steenberghe y cols. (2001) una combinación de clorhexidina al 0,12% sin alcohol a la que se añade cetilpiridinio al 0,5% (Perio Aid® nueva formulación), resulta igual de efectiva en el control de la formación de nueva

placa que clorhexidina con alcohol al 0,12% (Perio Aid® antigua formulación) y que clorhexidina con alcohol al 0,2% (Corsodyl).

Borrajo y cols. 2002 compararon dos formulaciones de clorhexidina, una 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.

Segreto y cols. (1986) compararon la eficacia y tolerancia de clorhexidina gluconato de 0,2% y 0,12 vs placebo en un estudio durante tres meses. Se utilizaron ambas formulaciones dos veces al día, durante 30 segundos y en volumen de 15 ml. La dosis diaria de clohexidina fue en el primer caso de 60 mg (0,2 % de clohexidina gluconato, dos veces al día) y de 36 mg en el segundo caso (0,12 de clohexidina gluconato, dos veces al día. La eficacia y tolerancia fue idéntica en ambas formulaciones galénicas.

Según un estudio realizado en la facultad de odontología de Chile, al comparar concentraciones de clorhexidina de 0,1% frente a 0,12% concluyeron que la clorhexidina al 0,1% era capaz de tener actividad antiplaca y antimicrobiana cuando era usada en colutorios, no siendo necesarias concentraciones más elevadas, ya que ello redundaba en la disminución de aparición de efectos adversos (Yévenes y cols. 2002.)

Bascones y cols. en 2005 analizaron tres colutorios comerciales sin alcohol con digluconato de clorhexidina al 0,12% . Mediante un diseño a doble ciego y cruzado, 30 sujetos fueron sometidos a tres fases experimentales consecutivas con los colutorios a valorar: clorhexidina, clorhexidina + fluoruro sódico al 0,05% y clorhexidina + cloruro de cetilpiridinio al 0,05%. En cada una de estas fases, y durante un periodo de 21 días, los sujetos no llevaron a cabo ningún tipo de higiene oral y fueron tratados exclusivamente con el colutorio experimental previamente asignado de forma aleatoria (un enjuague bucal dos veces al día). Cada fase experimental fue precedida por un periodo de 14 días de aclaramiento. No se encontraron en cuanto a la evolución de los índices gingival y de tinción dental diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos. Observaron diferencias en el índice de placa supragingival, siendo clorhexidina-NaF el tratamiento que presenta un aumento superior. También observaron diferencias en el índice de cálculo supragingival, siendo clorhexidina-CPC el tratamiento con un aumento inferior. Las alteraciones linguales fueron más frecuentes

con clorhexidina-CPC ($p = 0,0141$). Concluyen que en colutorios no alcohólicos de clorhexidina, la inclusión de otros principios activos no sólo no aporta efectos beneficiosos, sino que puede disminuir su efecto antiplaca o aumentar la tinción lingual.

Espectro antibacteriano: Su pH óptimo se encuentra entre 5,5 y 8,0 ya que en este rango es activa frente a bacterias Gram+ y Gram- incluyendo aerobios y anaerobios e incluso hongos y levaduras. El gluconato de clorhexidina a pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente al *Streptococcus mutans* y *Cándida albican* ⁸.

Schiótt (1970) comprueba que durante un período de cuarenta días utilizando diariamente 10 ml de clorhexidina al 0,2% se presentaba una reducción entre el 85 y 90% del número total de aerobios y anaerobios presentes en la saliva. También describieron una reducción en la población de colonias bacterianas y en la colonización de superficies dentarias¹.

Hennessey (1973) prueba que los organismos Grampositivos son más sensibles que los Gram-negativos y los estreptococos más que los estafilococos. La clorhexidina también es efectiva contra *Candida albicans*.

Evans y cols. (1977) informaron que clorhexidina inhibía la formación "in vitro" de la placa con *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundü*, *S. mutans* y *S. Sanguis*.

Sekino y cols. (2004) evalúan la capacidad de inhibición deformación de novo de placa del uso de clorhexidina en un modelo de formación de placa de 4 días así como la recolonización bacteriana de placa y saliva. Concluyen sobre los 10 sujetos del estudio que la clorhexidina usado como colutorio combinado con gargarismos y aplicación en lengua, retarda de manera significativa la formación de nueva placa tras 4 días sin control mecánico de la misma. La microbiota a los 4 días fue similar en test y en controles.

Santos y cols. (2004) evaluaron la carga microbiológica en un grupo de pacientes que utilizaron un colutorio de clorhexidina al 0,05% + CPC al 0,05% durante 15 días vs control, como apoyo a la limpieza mecánica. Concluyeron que en los 33 pacientes del estudio existía una reducción significativa del índice de placa y en el número de recuento bacteriano en los test vs control.

Seguridad: No se ha descrito toxicidad sistémica por aplicación tópica o ingestión, ni hay evidencias de teratogenia en el modelo animal. El 30% del principio activo, se retiene en la cavidad oral después del enjuague y se libera lentamente en los

fluidos orales. Estudios realizados en animales y en humanos demuestran la escasa absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal.

En los casos de uso prolongado oral, no hubo evidencias de sobreinfección por hongos, levaduras o virus. Únicamente produce un leve desplazamiento de la flora hacia microorganismos menos sensibles, que revierte rápidamente a la situación inicial al término del estudio de dos años (Schiott y cols. 1976).

Se han descrito en muy raras ocasiones ciertas sensibilizaciones al fármaco lo mismo que los efectos colaterales sistémicos por la ingestión del compuesto (Case, 1977).

Riberiro y cols. (2004) encuentran en un modelo experimental animal en ratas que la clorhexidina es capaz de inducir daño primario en el DNA en leucocitos y en células de la mucosa oral aunque no provoca la rotura del cromosoma en eritrocitos.

La baja absorción de la clorhexidina es la razón de su baja toxicidad, ya que es absorbida débilmente por la mucosa del tracto digestivo y el 90% de la cantidad absorbida se elimina por las heces y el resto por orina. Estudios monitorizados han determinado que no se acumula en el organismo ni se metaboliza en sustancias lesivas. Por extrapolación a la dosis letal 50 del ratón, se estima que la DL50 para un hombre adulto de 70 kg sería de 126.000 mg.

Efectos adversos: La pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de prótesis, dorso de la lengua y mucosa oral es el efecto adverso más común. La causa por la que la clorhexidina produce tinción no es del todo clara, existiendo distintas teorías al respecto, lo que sí parece claro es que se produce una interacción entre la molécula que por un grupo catiónico está unida a la superficie del diente y por el otro grupo e vez de unirse a bacterias se une a sustancias dietéticas ricas en taninos (té, vino, etc...) produciéndose una pigmentación, así productos como el te, el vino tinto o el café potencian la pigmentación (Addy y cols. 1995)¹.

Lang y cols. (1982) llevaron a cabo un estudio en ciento cincuenta y ocho niños entre diez y doce años de edad con clorhexidina 0,2% y 0,1% vs placebo observando una menor tinción con la concentración de 0,1% por lo que es la que recomiendan a largo plazo en niños ya que ambos grupos demostraron buenos resultados para controlar placa y gingivitis.

Jenons, Addy y Newcombe (1989) valoraron dos concentraciones de clorhexidina y concluyeron que la concentración al 0,1% no producía tinciones pero que era menos efectiva en el control de placa y gingivitis que la del 0,2%.

Según el estudio de Addy 1991 la clorhexidina al 0,1% produce menos tinciones, pero tiene menor eficacia antiplaca y antigingivitis que clorhexidina al 0,2%.

Sin embargo de los dos únicos productos (Corsodyl® 0,2 y Peridex® 0,12) de los que se dispone estudios a medio y a largo plazo (de 6 meses a 2 años), los porcentajes de tinciones dentales son similares y afectan al 50% y al 56% de los pacientes (Lóe, 1976; PDR, 1993), respectivamente. Entre ambos productos no son predecibles diferencias significativas en cuanto a eficacia y tolerancia dado que con Corsodyl®, se administran 40 mg de clorhexidina/día (0,2%, en 10 ml, dos veces al día) y con Peridex®, 36 mg de clorhexidina/día (0,12%, en 15 ml, dos veces al día).

Otro efecto secundario descrito frecuentemente es la alteración del gusto, que podría reducirse evitando enjuagarse con agua después de la aplicación de clorhexidina. Un estudio de Straub y cols. (2001) concluye que el alcohol de los colutorios de clorhexidina produce una mayor alteración del gusto que los colutorios en solución no alcohólica.

Quirynen y cols. (2005) compararon clorhexidina con alcohol al 0,2% vs clorhexidina 0,05% sin alcohol + CPC en pacientes posraspado durante 6 meses y no encontraron diferencias en los índices de placa y gingival. La concentración de clorhexidina al 0,05% sin alcohol + CPC produjo menos tinción y alteración del gusto que clorhexidina al 0,2% con alcohol.

Se han descrito también (Flötra, 1971) lesiones descamativas en la mucosa alveolar después de utilizar enjuagues al 0,2%. La descamación de células epiteliales puede ocurrir más frecuentemente con alta concentración que con baja (Gjermo, 1974).

Hay que tener en cuenta sin embargo que esta pigmentación puede ser utilizada como un buen indicador en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente ya que si una clorhexidina no tiñe los dientes no es efectiva bien porque la segunda molécula catiónica ha reaccionado con algo en la formulación, haciéndola inviable tanto para un efecto beneficioso (unirse a la bacteria) como para uno indeseado (teñir) (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 además la interacción entre clorhexidina y laurilsulfato sódico, presente en gran número de dentífricos. Las tinciones dentales se solucionan mediante una simple profilaxis profesional.

Ensayos comparativos de los agentes antiplaca

Bergenholtz y Hanstrom (1974) compararon la hexetidina al 0,1% (Oraldine®) y la clorhexidina al 0,2% durante 21 días y comprobaron que el control de la placa y el de la gingivitis era mejor con la clorhexidina y que las tinciones se presentaron en ambos grupos¹.

Addy y Wade (1989) comprobaron que la capacidad antibacteriana *in vitro* de la hexetidina tenía unos resultados similares a la clorhexidina a distintas concentraciones.

Addy y cols. (1990) afirmaron que el efecto del fluoruro de estaño a la hora de prevenir la formación de nueva placa dental usándolo como colutorio era similar a la del triclosan, pero estos resultados son muy inferiores a los obtenidos con clorhexidina.

Moran, Newcombe y Addy (1991) compararon la clorhexidina con los compuestos fenólicos en el control de la placa y gingivitis, así como la capacidad de tinción. La conclusión es que la clorhexidina al 0,2% ofrece mejores beneficios de higiene oral que los compuestos fenólicos, aunque éste también tiene actividad contra la placa. La tinción dental se presentó en ambos productos.

Harper y cols. (1995) compararon el efecto antimicrobiano 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 (hexetidina al 0,2%) que para Eludril (clorhexidina 0,1%), Alodont (CPC 0,05%) y el control. En cambio a las cinco y siete horas, Hextril (hexetidina al 0,2%) 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 Eludril¹¹.

Reich y cols. (2001) desarrollaron un estudio de control de placa en el que demostraban mejores resultados para el fluoruro de estaño que para clorhexidina al 0,1% ambos en solución no alcohólica, lo que contradecía el estudio de Addy 1990.

Charles y cols. (2004) comparan la acción antiplaca y antigingivitis de un colutorio de clorhexidina al 0,12% (Peridex®) frente a un colutorio de aceites esenciales (Listerine®) en un estudio con 108 pacientes divididos en tres grupos: dos test y un control negativo (placebo), sin modificar el control mecánico de placa. Confirmaron a los 6 meses que la reducción del índice gingival fue superior para la clorhexidina 18,2% que para Listerine 14%, así como en el caso de la reducción del índice de placa, 21.6% para la clorhexidina y 18.8% para Listerine. El grupo clorhexidina presentó significativamente más tinciones que el Listerine por lo que concluyen sería razonable utilizar aceites esenciales en la enfermedad periodontal.

Enrique E, Ponce C 2012 compararon en un estudio prospectivo longitudinal a dos grupos de pacientes que utilizaron un colutorio de triclosán vs CPC y confirmaron que la reducción media en el recuento de streptococos fue 146,200 UFC/ml en los pacientes que usaron triclosán y de 113,670 UFC/ml en los pacientes que utilizaron CPC ($p < 0.05$) por lo que se concluyó en la verificación experimental de la mayor eficacia del colutorio de triclosán frente al colutorio de cloruro de cetilpiridinio¹².

Sharma y cols. (2013) compararon un dentífrico con fluoruro de estaño estabilizado 0,454% y otro con triclosán 0,3% y concluyeron que ambos dentífricos mostraron reducciones estadísticamente significativas de acúmulo de placa en la línea de base en toda la boca, encías, e interproximal durante la noche después de tres y seis semanas de cepillado, pero que el dentífrico con fluoruro de estaño mostró reducciones significativamente mayores en comparación con el dentífrico con triclosán¹³.

DISCUSIÓN

Según el estudio de *Bergenholtz y Hanstrom* (1974) la hexetidina presenta una eficacia menor en el control de la placa que la clorhexidina y en cambio ambos antisépticos provocan problemas de tinción dental. De acuerdo con el estudio de *Addy y cols.* (1990) el fluoruro de estaño y el triclosán a la hora de prevenir la formación de la placa dental presentan una eficacia similar pero menor que la de la clorhexidina, y además *Nehme y cols.*, 2013 y *West y cols.*, 2012 demostraron que el fluoruro de estaño también provoca problemas de tinción dental, por lo que el triclosán partiría con ventaja en ese aspecto como método de mantenimiento antiplaca a largo plazo respecto al fluoruro de estaño. En cambio como tratamiento antiplaca a corto plazo siempre sería

recomendable la clorhexidina sobre el triclosán por su mayor eficacia y espectro antibacteriano.

Según *Charles y cols.* (2004) la reducción del índice de placa fue ligeramente mayor para la clorhexidina que para el colutorio de aceites esenciales pero como la diferencia no parece ser significativa, únicamente nos decantaríamos por el uso de los aceites esenciales por el hecho de presentar menor grado de tinción en los dientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento antiplaca de elección a corto plazo (gingivitis, sangrado de encías, periodontitis, etc..) es la clorhexidina al demostrar mayor eficacia en el tratamiento contra la placa por su mayor sustantividad y espectro de acción, por lo que es considerada el gold standard de los agentes químicos antiplaca. No provoca resistencias bacterianas ni alteración de la microbiota oral. La tinción que provoca en piezas dentales, prótesis, mucosa oral y dorso de la lengua es reversible y además se elimina con una limpieza rutinaria en la consulta del dentista.

Los preparados que presenten en su composición clorhexidina y fluoruro sódico presentan una eficacia menor que la clorhexidina sola por inactivación parcial de la clorhexidina.

Después de un uso de un dentífrico con lauril sulfato sódico en su composición conviene esperar 30 minutos antes de utilizar un colutorio con clorhexidina ya que dicho excipiente disminuye la capacidad antiplaca de dicho antiséptico.

Las formulaciones de colutorios con clorhexidina se desarrollaron inicialmente en soluciones alcohólicas pero actualmente se llevan a cabo en medios no alcohólicos igual de eficaces por lo que estos últimos se prefieren a los primeros para evitar efectos adversos como la alteración del gusto.

Las concentraciones de 0,2% de clorhexidina no presentan ventajas frente a las de 0,12% en cuanto a su eficacia antiplaca. Tanto las concentraciones de 0,12% como de 0,05% de clorhexidina producen tinción en los dientes a largo plazo por lo que tampoco parecen ventajosas estas últimas.

Los aceites esenciales tienen una eficacia similar a la clorhexidina y provocan menor tinción en los dientes por lo que podría considerarse una alternativa en el

tratamiento a corto plazo, pero su elevado contenido en alcohol próximo al 30% lo hacen poco recomendable.

La hexetidina es eficaz como agente antiplaca y esta eficacia mejora con la adición de Zn pero al provocar los mismos problemas de tinción que la clorhexidina y no resultar más eficaz en su efecto antigingivitis y antiplaca que la clorhexidina no presenta ninguna ventaja frente a ésta.

El fluoruro de estaño posee una capacidad moderada en la reducción de la placa dental aunque ésta será siempre mayor que la del fluoruro sódico (la acción primordial del fluoruro sódico es la de prevención de la caries dental al remineralizar el esmalte dental). Los niños/as hasta los 6 años no tienen suficientemente desarrollada la capacidad de hacer gargarismos ni de escupir, por lo que no se deberían administrar enjuagues fluorados ni aplicar geles con flúor en la consulta dental antes de esta edad para evitar fluorosis. Las pastas de dientes que utilicen de forma habitual deben contener cantidades de flúor adecuadas a la edad.

El triclosán presenta la ventaja de no producir tinción en los dientes a diferencia del cloruro de ceilpiridinio CPC, hexetidina, aceites esenciales y fluoruro de estaño por lo que podría considerarse el método de mantenimiento antiplaca de elección a largo plazo siempre que no se sobrepasen las concentraciones establecidas por el Comité Científico de los Productos de Consumo CCPC de la Unión Europea en 2014 de 0,3% de triclosán en dentífricos y 0,2% en colutorios.

5. BIBLIOGRAFÍA

¹ BASCONES A, MORANTE S. Antisépticos orales. Revisión de la literatura y perspectiva actual. Avances en Periodoncia. 2006; v.18 (n.1): 1699-6585

² BORDONI N, ESCOBAR A, CASTILLO R. Odontología pediátrica. La salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. 2010. Ed. médica Panamericana.

³ BARBERÍA L, CÁRDENAS C, SUÁREZ C, MAROTO E. Fluoruros Tópicos: Revisión sobre su toxicidad. Rev. Estomatol. Herediana. 2005; v15 (n.1): p.86-92. ISSN 1019-4355.

⁴ NEHME ET COLS. A randomized clinical study investigating the staining profile of an experimental stannous fluoride dentifrice. *Am J Dent*. 2013; v.26 (n.A): 32A-38A.

⁵ ENRILE DE ROJAS, FJ. Colutorios para el control de placa y gingivitis basados en la evidencia científica. 2005; v.10 (n.4)

⁶ FLOREZ J. Farmacología humana. 5ed. Barcelona. Elsevier Masson. 2008.

⁷ SHEEN S, ADDY M. An in vitro evaluation of the availability of cetylpyridinium chloride and chlorhexidine in some commercially available mouthrinse products. *Br Dent J*. 2003; v. 194 (n.4): 207-10.

⁸ BASCONES MARTÍNEZ A, MUDARRA MORANTE S, PEREA PÉREZ E. Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología*. 2002; v.14 (n.3): 101-114.

⁹ CANOSA, M.P. Desarrollo de metodología analítica para la determinación de triclosán y parabenes. Aplicación al estudio de su distribución y transformación en muestras ambientales. Memoria para optar al grado de Doctora en Química Santiago de Compostela. Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología. 2008.

¹⁰ REGLAMENTO (UE) 358/2014 DE LA COMISIÓN de 9 de abril de 2014 que modifica los anexos II y V del Reglamento (CE) no 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos cosméticos.

¹¹ AGUILERA MA, ROMANO E, RAMOS N, ROJAS L. Sensibilidad del *Streptococcus mutans* a tres enjuagues bucales comerciales (Estudio *in vitro*). *Odous Científica*. Facultad de Odontología Universidad Carabobo. 2011; v.12 (n.1)

¹² ENRIQUE E, PONCE C. Eficacia antibacteriana de dos enjuagues bucales (Triclosan y Cloruro de Cetilpiridinio) sobre estreptococos orales. *Revista Odontopediatría latinoamericana*. 2012; v.2 (n.2): 29-39

¹³ SHARMA ET COLS. Plaque control evaluation of a stabilized stannous fluoride dentifrice compared to a triclosan dentifrice in a six-week trial. *J Clin Dent*. 2013; v.24 (n.1):31-6.