



Eficacia de la clorhexidina en el tratamiento de gingivitis: tabletas o colutorio

Norma Beatriz Baruch Hernández¹, Ma. Gabriela Nachón García²
Miguel Eric García Rivera¹, Mercedes Briseño Ancona¹
Guillermo Hernández Lira¹, Guadalupe López Castellanos¹
Luz Belinda López Ramírez¹

Recibido: 25/10/2012 - Aceptado: 15/12/2012

RESUMEN

Introducción: La clorhexidina en forma de colutorio es el agente quimioterapéutico más recomendado en el tratamiento de la gingivitis y el control de la placa dentobacteriana. En otros países, puede adquirirse en forma de barniz y chicle, aunque es necesario explorar otras formulaciones farmacéuticas, para personas con alguna discapacidad. **Objetivo:** comparar la eficacia de la presentación farmacéutica de la clorhexidina en tabletas masticables no deglutibles contra el colutorio de clorhexidina en el tratamiento de gingivitis moderada. **Material y métodos:** se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego en trabajadores (n=24) de la Facultad de Odontología-Xalapa, de la Universidad Veracruzana. El rango de edad fue de 30 a 50 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de gingivitis moderada, sin patologías sistémicas agregadas que aceptaron participar en el estudio con firma de consentimiento informado. Se les indicó como realizar una higiene bucal adecuada, posteriormente fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. El grupo control utilizó colutorio de gluconato de clorhexidina 2 veces al día durante 2 semanas y el grupo experimental recibió tabletas de gluconato de clorhexidina 2 veces al día durante 2 semanas. **Resultados:** se hizo un análisis de proporciones de los índices de placa, gingivitis (Placa de Silness y Löe y el Índice Gingival de Löe y Silness) antes de la administración y, a los 7 y a los 14 días después del uso de clorhexidina. Los efectos secundarios fueron determinados por el número de manchas en la lengua y los dientes. El análisis fue realizado por la prueba estadística ANOVA. Los resultados mostraron una reducción significativa de placa y gingivitis en los días 7 y 14 de tratamiento sin diferencias significativas entre los tratamientos. En el análisis del número de manchas se observó un aumento significativo a los 7 y 14 días de tratamiento, sin diferencias entre los tratamientos. Por último de acuerdo al número de manchas en los dientes en el análisis por interacción de factores se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos con respecto al género y tiempo. **Conclusión:** las dos formas de presentación de clorhexidina son igualmente eficaces en el tratamiento de gingivitis.

Palabras claves: Eficacia, clorhexidina, gingivitis

ABSTRACT

Introduction: Chlorhexidine mouthwash as the most recommended chemotherapy in the treatment of gingivitis and plaque control. In other countries, is available in the form of varnish and gum, but it is necessary to explore other pharmaceutical formulations, for people with disabilities. **Objective:** To compare the efficacy of pharmacological presentation of chlorhexidine chewing not swallowing tablets against chlorhexidine mouthwas in the tratment of the moderate gingivitis **Material and Methods:** A double-blind controlled clinical trial in workers (n = 24) of the Faculty of Dentistry, Xalapa, Veracruz University. **Results:** The age range was 30 to 50 years, men and women diagnosed with moderate gingivitis without added systemic diseases who agreed to participate in the study signed informed consent. They were instructed how to perform proper oral hygiene, then were randomized into two groups. The control group used chlorhexidine gluconate mouthwash 2 times a day for 2 weeks and the experimental group received chlorhexidine gluconate tablets 2 times daily for 2 weeks. An analysis of proportions of the levels of plaque, gingivitis (Silness and Löe Plaque and Gingival Index of Löe and Silness) before administration and at 7 and 14 days after application of chlorhexidine. Side effects were determined by the number of spots on the tongue and teeth. The analysis was performed by ANOVA statistical test. The results showed a significant reduction of plaque and gingivitis on days 7 and 14 of treatment without significant differences between treatments. In the analysis of sunspot number is significantly increased at 7 and 14 days of treatment, no differences between treatments. Finally, according to the number of spots on the teeth in the analysis of interaction of significant differences between treatments with respect to gender and time. **Conclusion:** The two forms of presentation of chlorhexidine are equally effective in treating gingivitis.

Keywords: Effectiveness, chlorhexidine, gingivitis

¹Facultad de Odontología

²Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Veracruzana

INTRODUCCIÓN

La gingivitis es una forma de enfermedad periodontal que involucra inflamación e infección de origen bacteriano, que destruyen los tejidos de soporte de los dientes, incluyendo las encías, los ligamentos periodontales y los alvéolos dentales (hueso alveolar). Los métodos mecánicos para reducir la patogenicidad de la placa dental responsable de la gingivitis, han resultado insuficientes en pacientes con alto riesgo de enfermedad periodontal, así como en aquellos, quienes debido a deficiencias físicas, están limitados para poder llevar a cabo una higiene bucal adecuada.^{1,2}

Los agentes quimioterápicos o antisépticos orales, actualmente se consideran un complemento imprescindible en el tratamiento de gingivitis y control de la placa dental. Entre los más recomendados se encuentra la clorhexidina, una bisbiguanida cuya sal más empleada es el gluconato y que se ha incorporado con éxito a colutorios, geles y barnices. Su elevada sustantividad le proporciona una eficacia superior a otros compuestos.³ Sin embargo, uno de los principales efectos secundarios, que aunque reversibles, son manchas en los dientes, dorso de la lengua y la pérdida de la sensibilidad.⁴⁻⁶

La clorhexidina está disponible en colutorios, en presentaciones al 0.2, 0.1 y 0.12%, en gel al 0.1%, en dispositivos de liberación lenta como barnices y fibras, y puede ser incorporada a pastas dentales y chicles.⁷⁻⁹

Es posible inhibir significativamente la proliferación de gérmenes orales mediante tratamientos químicos adecuados. El amplio espectro de acción de la clorhexidina (CHX) de carácter inespecífico, su baja toxicidad sistemática y la duración prolongada de su efecto la convierten, en sus diferentes formas de presentación, en al antiséptico oral por excelencia.¹⁰ Sin embargo, se desconoce la eficacia de la clorhexidina incorporada a tabletas, cuya presentación podría representar alguna comodidad de transporte, menor costo y mínimo esfuerzo en su utilización por parte del paciente y así proporcionar al parodontista, en particular y al odontólogo en general, una presentación que pueda prolongar el uso de clorhexidina no sólo en el tratamiento de gingivitis y control de placa, sino también en la prevención de las mismas. El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia de la presentación farmacológica de la clorhexidina en tabletas masticables no deglutibles contra el colutorio de clorhexidina en el tratamiento de gingivitis moderada.

METODOLOGÍA

Consiste en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, en donde se incluyeron a pacientes con un rango de 30 a 50 años, tanto masculinos como femeninos con diagnóstico de

gingivitis moderada y presencia de placa bacteriana, todos ellos trabajadores de una facultad de odontología de una universidad pública, que aceptaron participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron factores de riesgo presentes como: diabetes, epilepsia, cardiopatía, embarazo, respiración bucal y tabaquismo. Estos datos se recabaron con interrogatorio directo. Y los criterios de eliminación fueron el desarrollo de cualquier patología durante el estudio, abandono del tratamiento o la inasistencia a las evaluaciones. El estudio se realizó durante el periodo enero a julio 2004 con un seguimiento de 2 semanas. Los pasantes de la Clínica de Consulta Externa de la Facultad de Odontología seleccionaron a los pacientes constituyendo una n=24 que cumplieron con los criterios de inclusión. A cada uno se le abrió un expediente clínico, y se les realizó una historia clínica médico-odontológica, un examen clínico bucal, un registro (con pastillas reveladoras) basado en los criterios de Índice de Placa (IP) de Silness y Løe y un sondaje (con la sonda parodontal de Williams) mediante los criterios de Índice Gingival de Løe y Silness, posteriormente otro colaborador del estudio, fue el responsable de asignar aleatoriamente a los pacientes, distribuyendo a 12 pacientes para el grupo control y 12 para el grupo experimental. A todos los pacientes se les llevó a cabo un control de registro. Los investigadores responsables desconocían el grupo al que pertenecía cada paciente.

A los pacientes que constituyeron la muestra, tanto al grupo experimental como al control, se les enseñó la técnica de cepillado de Bass con una duración de 2 a 3 min. Explicándoles que el cepillo se coloca en ángulo de 45 grados contra la unión del diente con la encía, luego se realiza un movimiento horizontal para remover la placa bacteriana. Para las caras internas de los incisivos superiores e inferiores, se debían cepillar verticalmente con el cepillo. La superficie de masticación de los molares y premolares se cepillan por medio de movimientos de frotamiento hacia adelante y atrás.

Así como también se les adiestro en el uso correcto del hilo dental el cual consistió en:

- Tomar unos 45 cm (18") de hilo dental, enrollar la mayor parte del mismo alrededor del dedo anular, dejando 3 o 5 cm (1 ó 2") de hilo para trabajar
- Sostener el hilo dental tirante entre los dedos pulgares e índices, y deslízalo suavemente hacia arriba y hacia abajo entre los dientes
- Curvar el hilo dental suavemente alrededor de la base de cada diente, asegurándose que pase por debajo de la encía. Nunca golpear ni forzar el hilo, ya que podían cortar o lastimar el tejido gingival
- Se les indicó utilizar secciones de hilo limpio a medida que avanzaran de diente en diente.

- Para extraer el hilo, se les mostró como realizar el mismo movimiento hacia atrás y hacia adelante, sacándolo hacia arriba y alejándolo de los dientes

Al grupo experimental se les dio una tableta de gluconato de clorhexidina al 0.12% y se les indicó que debían masticarla y mantenerla en la boca durante un min, sin deglutirla y esparciéndola por toda la boca antes de escupirla. Así mismo, se les indicó que debían de abstenerse de ingerir alimentos durante los 60 min. posteriores a la aplicación. Todo el procedimiento fue realizado dos veces al día después del cepillado durante dos semanas. Por otro lado, a los pacientes del grupo control se les dieron 15 ml. de colutorio de gluconato de clorexidina al 0.12% y recibieron las mismas indicaciones que el grupo experimental, de no consumir alimento durante 60 min. posteriores al colutorio.

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento todos los pacientes acudieron a revisión odontológica a los 7 y 14 días de tratamiento, la cual fue realizada por un colaborador independiente que desconocía el grupo al que pertenecían los pacientes. En estas sesiones se evaluó la presencia de placa dentobacteriana y la gingivitis de acuerdo a los criterios de Silness y Løe, en ambos grupos de estudio. Además, para evaluar los efectos secundarios de la clorhexidina se cuantificó el número manchas en lengua y dientes. La recolección de datos de cada paciente se registró en hojas diseñadas *ex profeso* para este estudio.

Se realizó un análisis de proporciones de los índices de placa, gingivitis (Placa de Silness y Løe y el Índice Gingival de Løe y Silness) antes de la administración y, a los 7 y a los 14 días después del uso de clorhexidina. Los efectos secundarios fueron determinados por el número de manchas en la lengua y los dientes. El análisis fue realizado por la prueba estadística ANOVA de tres vías [1º Factor tratamiento = Colutorio (C) y pastillas (P), 2º Factor género = Hombres (H) y mujeres (M) y 3º Factor duración = Días de tratamiento (0 -7- 14)].

En el presente estudio en cada grupo precisamos 12 pacientes debido al factor costo, apoyados en otros casos clínicos controlados que son validados aún con 6 pacientes en cada grupo, siempre que cumplan con los requisitos de homogeneidad, aleatorización, seguridad, ética, entre otros¹¹

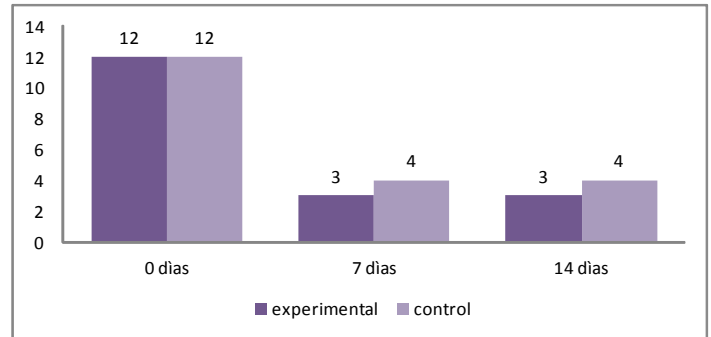
RESULTADOS

La edad de los participantes fluctuó entre los 30 y los 50 años, y de acuerdo con el análisis estadístico descriptivo se determinó que la edad promedio fue de 40.79 ± 9.21 años, tanto en el grupo control como en el grupo de estudio.

Eficacia de clorhexidina

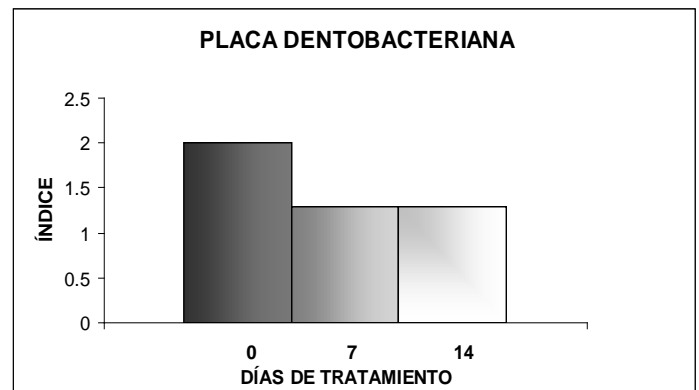
Placa dentobacteriana

Con respecto al grupo control se encontró tanto en la medición de los 7 días como a los 14 días cuatro sujetos (48%) con presencia de placa bacteriana, de igual forma en el grupo de estudio, la frecuencia fue de tres sujetos (25% a los 7 y 14 días.(Grafica 1).



Grafica 1 Frecuencia de los sujetos que mostraron placa bacteriana

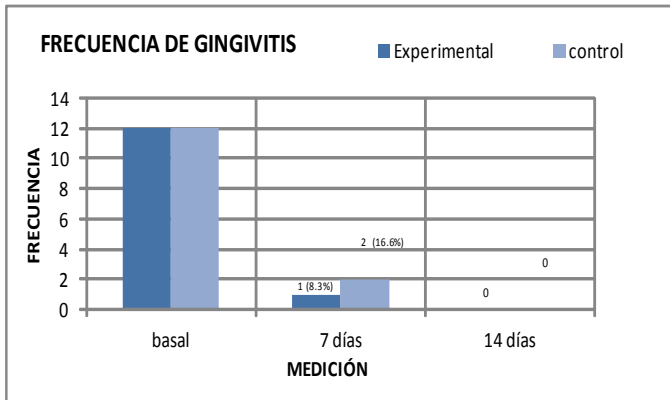
El análisis de datos mediante ANOVA de tres vías determinó que el Índice de placa fue significativamente diferente entre los días de tratamiento ($F_{2,0.05(2)}_{1,22} = 26.76, p < 0.001$), la prueba post hoc determinó que la placa se redujo en los días 7 y 14 de tratamiento, con respecto al registro basal (Grafica 2). Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de acuerdo a los factores: tratamiento ($F_{1(2)}_{1,22} = 0.370, p < 0.545, NS$), género ($F_{1(0.05(2))_{1,22}} = 0.370, p < 0.545, NS$), ni en la interacción entre factores.



Grafica 2 El índice de placa se redujo significativamente $p < 0.001$ y medición basal a lo largo del tratamiento en ambos grupos.

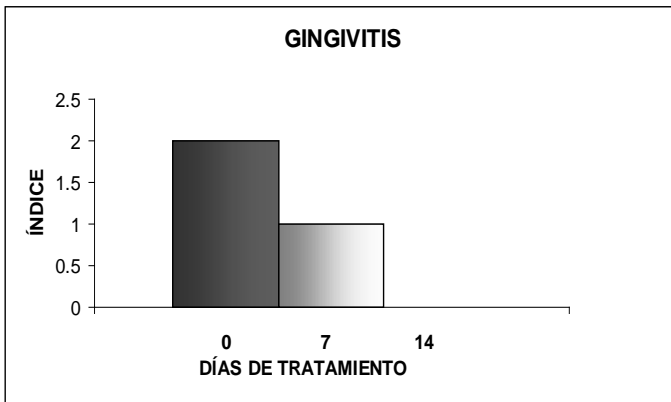
Gingivitis

En el análisis del índice de gingivitis se tuvo una frecuencia en la medición de los 7 días de un sujeto (8.3%) en el grupo de estudio y dos sujetos (16.6%) en el grupo control, a los 14 días no existió ningún sujeto con presencia de gingivitis en ninguno de los grupos.



Grafica 3 Frecuencia de los sujetos que mostraron Gingivitis.

Se compararon los resultados de acuerdo al factor tratamiento y se encontró que no hubo contraste entre los tratamientos ($F1\ 0.05(2)_{1,22}=0.455, p < 0.503, NS$). De igual manera, en la comparación de resultados de acuerdo al factor género se determinó que la gingivitis y su evolución fueron similares entre géneros ($F1\ 0.05(2)_{1,22}=0.455, p < 0.503$). El análisis del factor duración de tratamiento detectó diferencias significativas ($F2\ 0.05(2)_{1,22}=196.818, p < .001$) la gingivitis se redujo significativamente a los 7 días de tratamiento y desapareció a los 14 días. No hubo diferencias significativas en la interacción de factores. (Grafica 4).



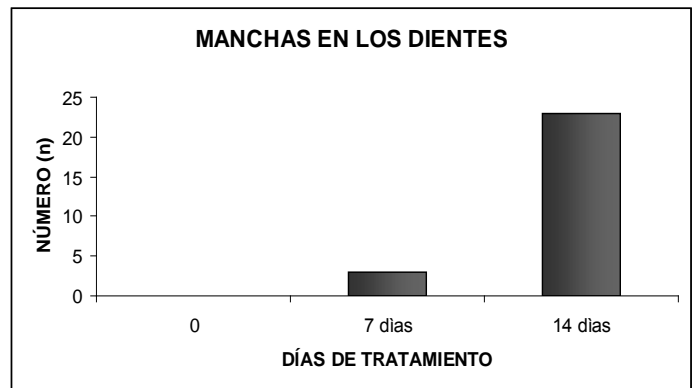
Grafica 4. El índice de gingivitis se redujo significativamente ($p < 0.001$) vs medición basal a lo largo del tratamiento en ambos grupos.

Efectos secundarios

Manchas en los dientes

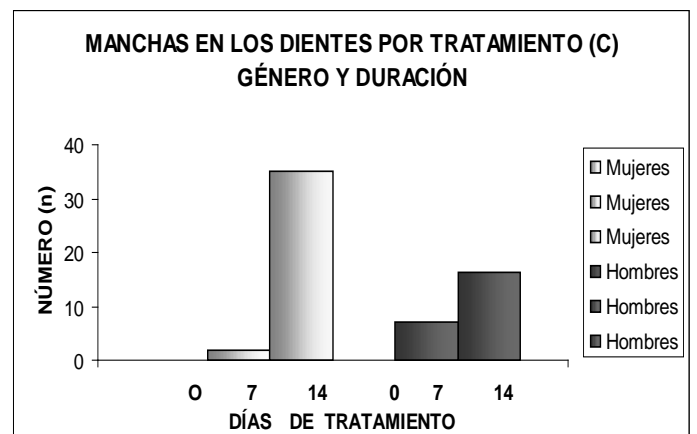
En el análisis del número de manchas en los dientes se compararon los resultados de acuerdo al factor tratamiento y se encontró que no hubo diferencias significativas entre los tratamientos ($F1\ 0.05(2)_{1,22}=0.734, p < 0.395, NS$). De igual manera, se compararon los resultados del factor género se determinó

que hay homogeneidad en los grupos ($F1\ 0.05(2)_{1,22}=0.628, p < 0.431\ NS$). El análisis del factor duración de tratamiento detectó contraste entre los grupos ($F2\ 0.05(2)_{1,22}= 33.653, p < 0.001$) el número de manchas en los dientes aumentó significativamente a los 7 días y a los 14 días independientemente del tratamiento (Grafica 5).

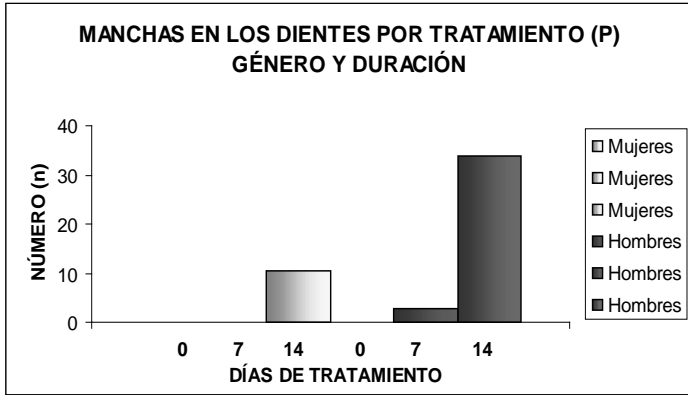


Grafica 5. El número de manchas en los dientes se incrementó ($p < 0.001$) a lo largo de los tratamientos.

De acuerdo al número de manchas en los dientes, se realizó una interacción entre los factores tratamiento, género y tiempo, y, se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos con respecto al género y tiempo ($F2\ 0.05(2)_{1,22}= 7.832, p = < 0.001$) (Grafica. 6 y 7)



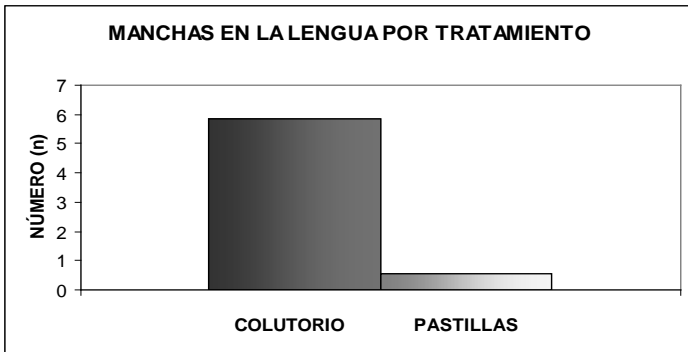
Grafica 6. El número de manchas en los dientes aumentó significativamente en las mujeres al día 14 ($p = < 0.001$) vs medición basal del tratamiento.



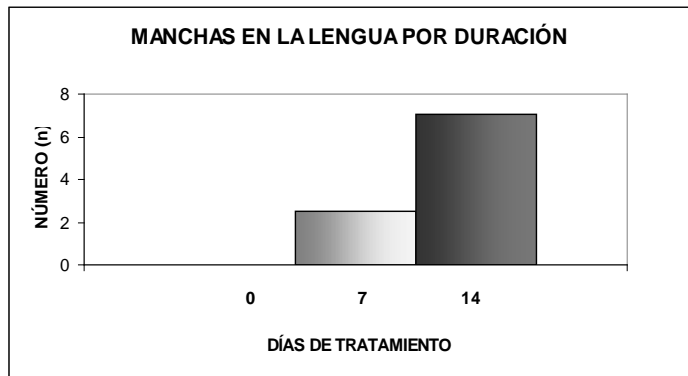
Grafica 7 El número de manchas en los dientes aumentó significativamente en los hombres al día 14 $p = <0.001$) vs medición basal del tratamiento.

Manchas en la lengua

El número de manchas en la lengua fue diferente dependiendo del tratamiento ($F1\ 0.05(2)_{1,22} = 12.448, p < 0.001$), aunque no hay diferencias en el factor género ($F1\ 0.05(2)_{1,22} = 0.862, p < 0.357$ NS), también el factor duración obtuvo diferencias significativas ($F2\ 0.05(2)_{1,22} = 7.690, p < 0.001$) (Grafica 8 y 9)

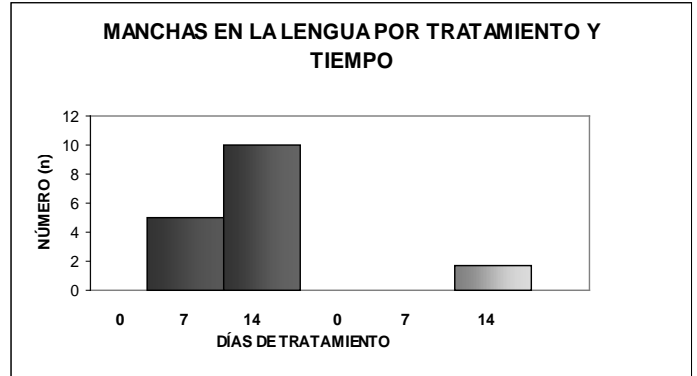


Grafica 8. En el factor tratamiento se observó un incremento significativo del número de manchas en el grupo tratado con colutorio $p < 0.001$) vs grupo tratado con pastillas.



Grafica 9 En el número de manchas en la lengua se observó un incremento significativo a lo largo del tratamiento en ambos grupos $p = <0.001$) al compararse con la medición basal.

La interacción entre factor tratamiento y el factor tiempo fue significativa ($F2\ 0.05(2)_{1,22} = 4.379, p < 0.017$) (Grafica. 10)



Grafica 10. El número de manchas en la lengua se incrementó $p < 0.017$) a lo largo del tratamiento y se observó que en grupo tratado con colutorio el incremento fue mayor que en el grupo tratado con pastillas.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar dos presentaciones farmacéuticas de clorhexidina en el tratamiento de la gingivitis. Los resultados indicaron una clara semejanza en la eficacia de tabletas masticables no deglutibles y el colutorio. La clorhexidina es el antiséptico más eficaz en el tratamiento de la gingivitis y control de placa bacteriana sin embargo, su uso es limitado debido a que produce manchas en el esmalte, tiñe la lengua y produce alteraciones en el gusto, mientras se esté bajo tratamiento, posteriormente estas llegan a desaparecer.^{7,12}

La eficacia de la clorhexidina en enjuagues, espuma, geles, entre otros, ha sido demostrada en diferentes estudios¹³⁻¹⁹ y está prácticamente fuera de duda. Los resultados obtenidos indican una eficacia semejante de las dos presentaciones, en el control de la placa dentobacteriana, coincidiendo con Løe (1970) y Addy (1991),^{13,20-23} cuando afirman que han intentado obtener una inhibición satisfactoria de la placa, aunque no completa con concentraciones menores del 2% de clorhexidina. En el presente estudio, el índice de placa disminuyó hacia la segunda semana de tratamiento, independientemente del género y de la presentación farmacéutica de clorhexidina. La gingivitis se redujo en la primera semana de tratamiento y prácticamente desapareció en la segunda semana, independientemente del género y de la presentación farmacéutica

Los efectos secundarios de los tratamientos empleados (Graficas 5 y 8) también son consistentes con la literatura revisada. En general, estos efectos son escasos y bien tolerados por el paciente. Las tinciones de la mucosa oral son los efectos

más indeseables.²⁴⁻²⁷

Las manchas en los dientes comenzaron a detectarse en la primera semana de tratamiento y el número de manchas se cuadruplicó en la siguiente semana. Este efecto adverso se observó independientemente del género y de la presentación farmacéutica, pastilla masticable, no deglutible o colutorio.

En la literatura revisada no se identificaron reportes relacionados con los efectos secundarios de la clorhexidina dependientes del género. Algunos estudios muestran que la disminución de la concentración de clorhexidina es lo que parece afectar a la velocidad con la que aparecen las tinciones²⁸ demostrando que concentraciones de 0.05% de clorhexidina, durante 15 días no producen manchas. Sin embargo, en otro estudio, una concentración y tiempo de tratamiento semejantes produjeron un incremento significativo de las manchas,²⁸ por lo tanto el factor que determina la mayor o menor abundancia de manchas asociadas al tratamiento con clorhexidina sigue siendo motivo de controversia.

Los resultados de éste estudio nos hacen pensar que existe una relación entre los efectos secundarios de la pastilla de clorhexidina y un factor de tipo hormonal, aunque al revisar la literatura no se encontraron estudios relacionados. Existe una mayor predisposición de las mujeres a desarrollar gingivitis dependiente de hormonas plasmáticas altas. Determinados estudios, revelan que hay un incremento en la gingivitis en las mujeres que ingieren anticonceptivos, durante la etapa de pubertad y durante el embarazo debido a niveles séricos elevados de estrógenos y progesterona.²⁹⁻³⁵

En el presente trabajo, las manchas en los dientes ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de mujeres, particularmente en la segunda semana de tratamiento, donde alcanzaron un número tres veces menor que el encontrado en el género masculino. La gingivitis está asociada con factores locales y de riesgo tales como cambios hormonales, medicamentos, tabaquismo, impacto de alimentos, hábitos nutricionales, respiración bucal, una mala oclusión y ciertas enfermedades sistémicas que van a modificar su evolución, es decir, van a modular la respuesta inflamatoria e inmunitaria del organismo.³⁶⁻³⁸ Además, es conveniente aclarar que el tabaquismo es un factor asociado de fundamental importancia para el desarrollo de manchas en la cavidad oral en sujetos sometidos a tratamiento con clorhexidina.^{20,39}

En nuestro estudio encontramos una clara diferencia por género en cuanto al desarrollo de manchas en los dientes a favor del género femenino y a pesar de que se tomó como un criterio de exclusión, la presencia de hábito al tabaco no fue confirmada, lo cual es un factor de confusión en nuestro estudio que deberá ser tomado en cuenta para estudios posteriores.

La clorhexidina está disponible en colutorios (enjuagues), en diferentes concentraciones, y en dispositivos de liberación lenta, como barnices y fibras, y puede ser incorporada a pastas de dientes y chicles. El gel de clorhexidina al 0.1% se puede aplicar en cepillos dentales y cubetas, pero la distribución en boca es escasa y su eficacia está en función de del área de aplicación.^{39,40}

Lindhe y Leyes citan a Francis y cols. (1987) quienes, observaron que el spray de clorhexidina a dosis pequeñas produce una inhibición de placa similar al colutorio de clorhexidina al 0.2%.^{7,17}

En otro estudio Eldridge (1998)⁴¹ demostró la efectividad de un colutorio de clorhexidina sin alcohol comparado con un placebo en el control de placa y gingivitis. De igual manera, se determinó la eficacia anti-gingivitis así como el potencial de manchas de un chicle de clorhexidina. A 151 pacientes se les realizó una profilaxis dental, antes de iniciar el tratamiento, el cual consistió en masticar 2 tablillas de chicle de diacetato de clorhexidina durante 10 minutos 2 veces al día (20 mg al día). Un segundo grupo masticó 2 pedazos de chicle placebo durante 10 minutos 2 veces al día y el tercer grupo empleó 10 ml de enjuague de gluconato de clorhexidina al 0.2 %, durante 1 minuto 2 veces al día. Las evaluaciones de placa, gingivitis y manchas fueron realizadas a las 4 y 8 semanas. Los resultados del estudio ilustraron que el chicle con clorhexidina aunado a una limpieza normal dental, proporciona ventajas similares a la higiene bucal y la salud gingival que los observados con el uso del enjuague de gluconato de clorhexidina al 0.2 %. La intensidad y el grado de mancha dental en la octava semana, fue considerablemente menor con el chicle de clorhexidina que con el enjuague.⁴²

Por último cabe destacar que la disponibilidad de la clorhexidina en tabletas representa una ventaja por su comodidad de transporte y menor esfuerzo en su utilización por parte del paciente, un mayor cumplimiento del tratamiento y el consiguiente mayor beneficio terapéutico. Por ejemplo, las manchas en la lengua fueron detectadas en la segunda semana de tratamiento, pero en esta variable se detectó que el tratamiento con tabletas masticables produjo apenas un sexto del número de manchas producidas por la clorhexidina en la presentación de colutorio. Lo cual puede representar una ventaja adicional de la presentación en tabletas masticables.

CONCLUSIÓN

La presentación de clorhexidina en tabletas masticables no deglutibles es igualmente eficaz que el colutorio de clorhexidina en el tratamiento de gingivitis

BIBLIOGRAFÍA

1. Bascones-Martínez A, Mudarra-Morante S, Perea-Pérez E. Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Ac. Periodont Implantol* 2002; 14:101-114.
2. Sicilia A, Noguerol B, Cobo J, López Arranz JS, Bascones A. Epidemiological study of periodontal disease in an Oviedo school population. *Av Periodoncia*. 1989; 1:18-24.
3. Davies RM. Toothpaste in the control of plaque/gingivitis and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2008; 48:23-30. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00261.x.
4. Gaffar A, Afflitto J, Nabi N, Herles S, Kruger I, Olsen S. Recent advances in plaque, gingivitis, tartar and caries prevention technology. *Int Dent J* 1994; 44: 63-70.
5. Netuschil L, Hoffmann T, and Brex M. How to select the right mouthrinses in periodontal prevention and therapy. Part I. Test systems and clinical investigations 2005 1(3):143-150.
6. Barnes VM, Richter R, Vandeven M, Xu T, DeVizio W. Clinical investigation of the antiplaque efficacy of a new variant of a commercially available triclosan/copolymer/fluoride dentifrice. *J Clin Dent*. 2008; 19(3):81-4.
7. Lindhe J, Thorkild K, Niklaus, Lang P. *Periodontología Clínica e Implantología*. Ed. Médica Panamericana, Madrid. 2001: 191-224, 523.
8. Sinha N, Patil S, Dodwad PK, Patil AC, Singh B. Evaluation of antimicrobial efficacy of calcium hydroxide paste, chlorhexidine gel, and a combination of both as intracanal medicament: An in vivo comparative study. *J Conserv Dent*. 2013; 16(1):65-70. doi: 10.4103/0972-0707.105302.
9. Torres López M, Díaz Álvarez M, Acosta Morales A. La clorhexidina, bases estructurales y aplicaciones en; la estomatología. *Gaceta Médica Espirituana* 2009; 11(1): Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.\(1\)_08/p8.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_08/p8.html)
10. Schlagenhauf U, Ruppert M. La clorhexidina en odontología, aspectos generales 2005;18(1):12-23.
11. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126: 712-720.
12. Genco J, Rober, MG, Walter C. *Periodoncia*. Ed. Interamericana McGraw-Hill, México. 1993; 363-374.
13. Løe H, Schiött CR. The effect of mouth rinses a topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res*, 1970; 5: 79-83.
14. Epstein J, Ransier A, Lunn R, Spinelli J. Enhancing the effect of oral hygiene with the use of a foam brush with chlorhexidine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77(3):242-7.
15. Rosema NA, Timmerman MF, Versteeg PA, van Palenstein Helderman WH, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Comparison of the use of different modes of mechanical oral hygiene in prevention of plaque and gingivitis. *J Periodontol*. 2008; 79(8):1386-94. doi: 10.1902/jop.2008.070654
16. Forgeron AJ, Moran J, Dangler LV, Leight RS, Addy M. L'efficacité d'un chewing-gum d'anti-gingivite. *J Clin Periodontol* 1996; 23 (1): 19-23.
17. Leyes B, García V, López C, Rodríguez N, María G, Figueroa, Gallas T. Eficacia de enjuagues de clorhexidina con y sin alcohol: un estudio clínico. *J Periodontol* 73: 317-321, 2002.
18. Smith AJ, Moran J, Dangler LV, Leight RS, Addy M. The efficacy of an anti-gingivitis chewing gum. *J Clin Periodontol*. 1996 Jan;23(1):19-23.
19. Gunsolley JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent*. 2010 38 Suppl 1:S6-10. doi: 10.1016/S0300-5712(10)70004-X.
20. Addy M, Moran J, Newcomber. A comparison of 0.12% and 0.1% chlorhexidine mouth rinses on the development of plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent* 1991; 13: 26-29.
21. Moran J, Claydon NC, Addy M, Newcombe R. Clinical studies to determine the effectiveness of a whitening toothpaste at reducing stain (using a forced stain model). *Int J Dent Hyg*. 2005; 3(1):25-30.
22. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137(12):1649-57.
23. Arweiler NB, Boehnke N, Sculean A, Hellwig E, Auschill TM. Differences in efficacy of two commercial 0.2% chlorhexidine mouthrinse solutions: a 4-day plaque re-growth study. *J Clin Periodontol*. 2006; May; 33(5):334-9.
24. Løe H, Theilade E. Experimental Gingivitis in Man. *J. Periodontol* 1985; 36: 177-187.
25. Ellingsen JE, Rølla G, Eriksen HM. Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other denaturing agents. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 211- 7.
26. Eriksen HM, Nordbo H, Kantanen, Ellingsen JE. Chemical plaque control and extrinsic tooth discoloration. A review of possible mechanism. *J. Clin. Periodontology* 1985 May;12(5):345-50.,
27. Afennich F, Slot DE, Hossainian N, Van der Weijden GA. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2011 Aug;9(3):182-90. doi: 10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x. 2010 Sep 6
28. Echeverría JJ, Olivé J, González P, Planas ME, Maierhofer G, Sentís J. Efecto antiplaca de una solución de clorhexidina liposomada: estudio preliminar. *Arch Odontoestomatol* 1992, 9 (4): 205-207.
29. Santos S, Herrera D, Lopez E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31(1): 45-5.
30. Raber DJ, Leene W, Palmer BC, Abraham IL. Gingivitis experimental durante el embarazo y post-parto: Aspectos inmunohistoquímicos, *J Clin Periodontol* 1994; 21 (8): 549-558.
31. Loe H. Sillness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
32. Soriyaomrthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1989 Apr;16(4):201-8
33. Zachariasen RD. Pregnancy gingivitis. *J Gt Houst Dent Soc*. 1997 Oct; 69(3):10-2.
34. Zachariasen RD. The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health, oral contraceptives and pregnancy. *Journal of Woman and Health* 1993; 20(2): 21-38,
35. Muramatsu Y, Takaesu Y. Oral health status related to gingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *Bull Tokyo Dent Coll*. 1994 Aug;35(3):139-51.
36. Socransky SS, Haffajee A. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63(4): 322-331.
37. Glickman, Irving. *Periodoncia Clínica*. Ed. Nueva Editorial Interamericana, México. 1974. 76 -112.
38. American Academy of Periodontology. *Epidemiology of Periodontal Diseases*. *Periodontol* 1996; 67:935-945.
39. Manau NC. *Manual de odontología*. Ed. Masson, España. 1994; 71-72.
40. Saxen L, Niemi ML, Ainamo J. Intra-oral spread of the antimicrobial effect of a chlorhexidine gel. *Journal of Dental Research* 1976; 84(5):304-7.
41. Eldridge KR, Finnie SF, Stephens JA, Mauad AM, Muñoz CA, Kettering JD. Efficacy of an alcohol-free chlorhexidine mouthrinse as an antimicrobial agent. *J Prosthet Dent* 1998; 80(6): 685-690.
42. Forgeron AJ, Moran J, Dangler LV, Leight RS, Addy M. L'efficacité d'un chewing-gum d'anti-gingivite. *J Clin Periodontol* 1996; 23 (1): 19-23.