

325  
2EJ

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**AGENTES QUIMICOS  
ANTIMICROBIANOS LOCALES,  
PARA EL CONTROL DE PLACA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**CIRUJANO DENTISTA**  
P R E S E N T A N:  
**JOSE RAMON SANCHEZ DE LA GARZA**  
**ENRIQUE GOBANTES ORTEGA**  
P A R O D O N C I A  
DECIMOSEXTA PROMOCION

**ASESOR: DR. OSCAR RAMIREZ BRENISS**

México, D.F.

1995

**FALLA DE ORIGEN**



Vo. So.  
*[Handwritten signatures]*



FACULTAD DE  
ODONTOLOGIA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Agradezco a Dios, y a mis padres  
Dr. José Ramón Sánchez y Ma. Luisa de la Garza,  
por el apoyo incondicional que siempre me han  
brindado, así como a toda mi familia, mil gracias.**

**Y muchas gracias también a Ishtar que  
de uno u otro modo me ha apoyado, y a todos  
los amigos y compañeros que, por falta  
de espacio no menciono, gracias.**

**Con todo mi amor dedico esta tesina a mi esposa y a mis hijas Tania y Paola que son la fuente y mi razón de ser.**

**A mis padre, Carlos Gobantes y Maria Ortega mis viejitos que siempre me impulsaron a seguir adelante, que Dios los bendiga.**

**A mis hermanos Carlos e Israel, y en especial, a una gran mujer, mi hermana Tere, por el apoyo y fé que me tiene.**

**Con todo respeto, dedico mi tesina a la familia Diez de Bonilla Calderón, en especial al Dr. Javier, por todo el apoyo, ya que sin ellos no hubiera podido seguir adelante.**

**A mi suegra, la señora Gloria Romero Miranda, por el apoyo que tiene para con mi familia.**

**A la Dra. Alma Ayala y a nuestro asesor el Dr. Oscar Ramirez, por dedicarnos su tiempo para formarnos como profesionistas.**

# **INDICE**

**INTRODUCCION**

**CAPITULO I : ANTECEDENTES HISTORICOS**

**CAPITULO II: COMPUESTOS QUIMICOS PARA EL CONTROL DE  
PLACA:**

- 2.1 Generalidades.**
- 2.2 Propiedades ideales de un antimicrobiano local.**
- 2.3 Compuestos químicos de primera generación**
- 2.4 Compuestos químicos de segunda generación.**
- 2.5 Características de los agentes tópicos.**

**CAPITULO III: COMPUESTOS QUIMICOS DE PRIMERA GENERACION:**

- 3.1 Compuestos fenólicos.**
- 3.2 Detergentes.**
- 3.3 Compuestos de amonio cuaternario.**
- 3.4 Agentes oxidantes.**
- 3.5 Enzimas.**
- 3.6 Sanguinarina.**

**CAPITULO IV: COMPUESTOS QUIMICOS DE SEGUNDA GENERACION:**

**4.1 Clorhexidina.**

**4.2 Flúor.**

**CONCLUSIONES**

**BIBLIOGRAFIA**

## **INTRODUCCION**

Uno de los padecimientos dentales de mayor incidencia en nuestro país es la enfermedad parodontal, la cual se presenta con todas sus variantes, desde la gingivitis hasta la periodontitis rápidamente progresiva. Por esta razón, muchos procedimientos se han encaminado al tratamiento parodontal, encontrando diversos modos de llegar a un estado de salud, dentro de las limitantes de cada paciente. Estos tratamientos, van desde las profilaxis más sencillas, pasando por el raspado y alisado radicular, hasta tratamientos altamente especializados como la regeneración tisular guiada.

Desde hace muchos años, se sabe que la enfermedad parodontal tiene una sola causa: la placa dentobacteriana, la cual se define como una unidad estructural específica altamente variable, que resulta de la colonización y crecimiento de microorganismos sobre los dientes, restauraciones, tejidos blandos y aparatos bucales. Por lo que los estudios, se han encaminado a tratar de eliminar el mayor número de microorganismos de esta placa, para así evitar el daño a los tejidos de soporte de los órganos dentarios. El método más eficaz hasta el momento es el barrido mecánico de la placa con el cepillo dental. A este método se le han unido muchos otros como el hilo dental o cepillos interproximales entre otros. Pero aún con estos auxiliares y la utilización de los dentífricos, la eliminación de la placa no es adecuada.

Por lo antes mencionado, se han buscado otras alternativas además del cepillado para lograr esta eliminación, por lo que se despertó un mayor interés en el uso de sustancias químicas para eliminar, o en su defecto provocar daño a

esta entidad de microorganismos. Este es el objetivo de la quimioterapia, como una alternativa auxiliar para el control de la flora bucal a través de enjuagues bucales o dentífricos.

La motivación del paciente es muy importante para la aplicación de programas preventivos y el adecuado control de las enfermedades parodontales, recordándoles siempre que el uso de enjuagues bucales es sólo un complemento de los hábitos de higiene oral y aunque el agente usado posea propiedades terapéuticas, NO reemplaza al cepillado.

Varios agentes químicos han sido evaluados a través de los años para determinar su efecto antimicrobiano en la cavidad oral y la importancia de estos efectos sobre la salud bucal, esto se ha dado por el establecimiento de lineamientos por parte de la ADA en 1986 para la aceptación de éstos productos, lo cual ha servido de base para poder diseñar estudios clínicos y evaluar el potencial de acción terapéutica de los mismos.

Por todo lo anterior se puede decir que el cepillado dental continúa siendo el medio más eficaz para reducir la placa dentobacteriana, cuando se le utiliza apropiada y cuidadosamente, sin embargo, la mayoría de los pacientes no saben cómo cepillarse adecuadamente, de modo que la eliminación de esta placa es insuficiente, por lo que se indica el uso de productos complementarios. Entre éstos, encontramos a los enjuagues dentales, motivo de esta tesina.

## **CAPITULO I**

### **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Para la mayoría de las personas la remoción de la placa por medio del cepillo es difícil y tediosa, por lo que en los últimos años, se ha incrementado el interés en el uso de agentes químicos como auxiliares del cepillado, más no como un sustituto. Algunas drogas han sido usadas para el control supragingival y otras para el subgingival, por lo que se han logrado diversos tipos de control de placa supragingival con el uso de antisépticos, enzimas, agentes tensioactivos, colutorios, dentífricos, etc. ; incluso, se han usado antisépticos y antibióticos introducidos directamente en la bolsa paradontal con diferentes recursos de liberación local, apoyados con el uso de antibióticos por vía sistémica. <sup>(46)</sup>

La formulación de estos antisépticos se ha propuesto específicamente para remover o destruir los organismos patógenos de las áreas supra y subgingival, aunque las recomendaciones para su uso se basan únicamente en las impresiones clínicas subjetivas. <sup>(41)</sup>

El primero que utilizó productos químicos para este fin fue Lister en 1867 con el empleo del fenol, aunque el uso de los productos químicos para el control de la supuración de las heridas data de muchos siglos atrás. <sup>(56)</sup>

El bicloruro de mercurio y los mercuriales orgánicos se encontraban entre los desinfectantes y quimioterapéuticos antimicrobianos más empleados al principio de la era de la antisepsia. Desde que Koch demostró la potencia bactericida de los compuestos del mercurio en 1881, su historia ha sido tormentosa. En 1889, Geppert sugirió que su actividad era de tipo bacteriostático, ya que podía ser contrarrestada e invertida por el sulfuro de amonio, con lo que las bacterias aparentemente destruidas reanudaban su reproducción.<sup>(24)</sup>

Estos hallazgos fueron confirmados por muchos investigadores, quienes, por lo tanto, adjudicaron al mercurio una potencia mucho menor de lo que se pensó al principio de su empleo. Se afirma en la actualidad que los mercuriales atacan a las bacterias en dos formas: 1) es necesario que se produzca la absorción en la superficie de la célula, para lo que se necesita un tiempo determinado, y 2) después de que ha pasado este tiempo se produce la penetración y la muerte celular.<sup>(24)</sup>

El uso de los mercuriales tuvo algunas desventajas. Los compuestos de mercurio inorgánico fueron muy irritantes para los tejidos, penetraban escasamente, y eran fuertemente antagonizados por las proteínas extrañas. Eran también muy tóxicos por vía general. Además, muchas investigaciones confirmaron la reversibilidad de la acción de los mercuriales.<sup>(10)</sup>

El uso de antisépticos contra la flora bucal data de finales del siglo XIX <sup>(41)(46)</sup>. Hartzell en un artículo titulado "Profilaxis y piorrea" de 1932 afirmó que la piorrea "es el resultado de la actividad de una gruesa capa microbiana adherida a los lados y cuellos de los dientes humanos", y que "la profilaxis local de la cavidad bucal puede prevenir la destrucción bacteriana de los

**tejidos dentarios y su recubrimiento". Para la limpieza, recomendó el uso de un jabón hecho mediante la ebullición de hidrato de sodio y aceite de castor juntos que recibió el nombre de ricinoleato de sodio. <sup>(46)</sup>**

**Antes de los años 50's cuando los antibióticos comenzaron a dominar el manejo de la infección, varios reportes demostraron que el uso de agentes antimicrobianos tópicos, podían ser efectivos para reducir la placa. Los agentes que prometían resultados para tratamientos limitados, incluían los derivados del fenol, como el hexilresorcinol, surfactantes como el ricinoleato de sodio, metales pesados como los mercuriales y compuestos de aminio. <sup>(53)</sup>**

**En los 50's y 60's, muchos antibióticos fueron usados en preparaciones tópicas para inhibir la placa. Tal vez éstos fueron marginalmente efectivos, y muchos resultados fueron contradictorios. La realización de la aplicación tópica de penicilina acrecentó la respuesta alérgica a estos agentes y el temor de propagar el uso tópico de antibióticos que podían incrementar la resistencia bacteriana y limitar la actividad en situaciones de tratamientos vitales o de mayor importancia, logró que se descontinuara la aplicación local de antibióticos para la reducción de placa. <sup>(53)</sup>**

**Dossenbach y Mühlemann en 1961 probaron el ricinoleato de sodio clínicamente y observaron que la aplicación tópica del mismo en humanos conducía a la inhibición casi total de la formación de tártaro.**

**En 1940 Hanke postuló : "Si la placa consiste esencialmente en microorganismos vivos, ha de ser posible eliminarlos con un germicida**

adecuado, y que ésto pueda hacerse no ha sido antes demostrado", él implementó el uso de antisépticos que contenían compuestos mercuriales orgánicos. <sup>(46)</sup>

En la década de los 60's, se vió un renovado interés en el control químico de la placa para la enfermedad parodontal, que ha persistido hasta la actualidad. Varios factores han sido los que influyeron en este interés, como lo es la convincente evidencia del papel que juega la placa dentobacteriana en el desarrollo de la gingivitis crónica (Løe y col. 1965). Otro factor, fue la asociación de los microorganismos con las lesiones avanzadas de la periodontitis crónica (Sokransky, 1977; Slots, 1979; Tanner y col. 1984). <sup>(41)</sup>

En años recientes se ha demostrado la inhibición de la placa luego de administrar antisépticos como la cloramina T, cloruro de acetilpiridinio, cloruro de benzalconio, y clorhexidina (Stralfors, 1961; Schoroeder, 1969; Løe y Rindon Schiött, 1970). En la última década, el antiséptico de mayor uso ha sido el gluconato de clorhexidina. Schoeder en 1969, observó un 73% de reducción en la formación de tártaro dental en personas que se enjuagaban con una solución de acetato de clorhexidina al 0.1%. En 1970 Løe y Rindon Schiött informaron de sus observaciones en un grupo de estudiantes que reemplazaron las medidas mecánicas de limpieza por colutorios dos veces por día de una solución al 0.2% de clorhexidina, y no desarrollaron placa ni los signos relacionados con gingivitis. <sup>(5)</sup> Rindon Schiött y col. en 1970 demostraron que la clorhexidina es eficaz porque reduce el número de bacterias en la saliva en un 85-95%. Se recomienda el uso de este agente cuando las medidas mecánicas de control de placa son difíciles de ejercitar (pero se requiere una higiene bucal ideal), como

los pacientes en una fase post-quirúrgica parodontal, para asegurar las condiciones ideales para la curación de la herida. Pero es inefectiva en bolsas profundas por la incapacidad del enjuague de llegar a esta zona, aunque por medio de lavados subgingivales puede llevarse el medicamento hasta la zona apical con buenos resultados, aún no hay estudios recientes al respecto.

El empleo clínico de la clorhexidina tiene efectos secundarios, tales como la coloración o pigmentación parduzca de los dientes y encías, así como el dorso de la lengua, sensación de ardor y descamación de los tejidos blandos, se ven casi siempre en los pacientes que la usan por periodos prolongados. <sup>(46)</sup>

Se han utilizado también antibióticos como la tetraciclina y la minociclina, administrados por vía sistémica, son eficaces contra los patógenos parodontales, pero, por sí sola, sin limpieza mecánica adjunta, no tiene un efecto terapéutico prolongado (Listgarden y col. 1978). <sup>(46)</sup>

Salvo algunas excepciones, el uso sistémico de agentes antiplaca en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad parodontal, particularmente para la prevención de la gingivitis crónica, está abierto a muchos cuestionamientos y críticas (Genco, 1981). <sup>(41)</sup>

Se han usado otras drogas como el metronidazol, espiramicina y clindamicina, pero no se ha podido evaluar su eficacia, por lo que se concluye que la terapéutica antibiótica no puede sustituir al tratamiento convencional (raspado y alisado radicular); en pacientes con enfermedad general o sistémica, se recomienda su uso para prevenir que la infección parodontal se extienda al efectuar el raspado y alisado radicular. <sup>(46)</sup>

Es importante identificar claramente el papel de la terapia antiplaca. Algunos agentes pueden tener un logro estático significativo en la reducción de

placa, pero tienen un mínimo impacto clínico en la enfermedad. Por tanto, la terapéutica química y mecánica usadas para la gingivitis y la prevención de la parodontitis pueden ser consideradas efectivas si: a) previenen esencialmente toda la placa supragingival clínicamente detectable, b) alteran la maduración de la placa, y lo más importante, c) si previenen clínicamente la inflamación. La reducción de la placa por si misma, no demuestra eficacia terapéutica. <sup>(53)</sup>

## **CAPITULO II**

### **AGENTES QUIMICOS PARA EL CONTROL DE PLACA**

#### **2.1 GENERALIDADES**

El principal problema con la inmensa mayoría de los agentes químicos es que las concentraciones que son letales para las bacterias, lo son igualmente para los otros tejidos vivos.

Los productos químicos matan o inhiben el crecimiento de las bacterias, en una u otra de las siguientes formas:

- a) Por reacción con la proteína celular.
- b) Por interferencia con el sistema enzimático celular.
- c) Por ruptura de la membrana celular bacteriana.

La efectividad de estos agentes depende de su concentración y del tiempo en que están en contacto con las bacterias. Existe el problema de que pueden ser inhibidos por la presencia de suero, sangre, pus u otros productos químicos. A causa de la toxicidad para los tejidos vivientes, su uso se limita a superficies biológicas donde el epitelio y la cubierta de queratina limitan la penetración, aunque el daño a las células epiteliales es probable, a no ser que el agente sea diluido adecuadamente. <sup>(56)</sup>

Se acostumbra clasificar a estos agentes como antisépticos y desinfectantes, aunque algunos de ellos se usan en ambas formas de acuerdo con su dilución.

Los antisépticos se aplican a superficies vivas e inhiben el crecimiento y multiplicación de las bacterias, pero no necesariamente las matan. Esta acción limitada se debe a la necesidad de asegurar que el agente no dañe a las células del cuerpo.

Los desinfectantes se aplican a objetos inanimados y no sólo hacen a las bacterias incapaces de multiplicarse, sino que en la mayoría de los casos las matan. Por lo general, también son demasiado tóxicos para aplicarlos a superficies vivas. <sup>(56)</sup>

Varios factores afectan la eficacia de los antisépticos y los desinfectantes, los más importantes son:

1. Su alcance de actividad.
2. El número de bacterias en el objeto a ser tratado.
3. La presencia de materia orgánica.
4. La accesibilidad de las bacterias al agente.
5. La concentración y temperatura de la solución.
6. El pH de la solución.
7. El tiempo transcurrido desde que la solución fue hecha.

Se debe tener en cuenta que ciertos materiales (como por ejemplo, el agua dura), inactivan algunos desinfectantes y también que un desinfectante a su vez puede desactivar a otro. <sup>(56)</sup>

También es importante, definir la diferencia entre un antiséptico y un germicida. El antiséptico inhibe pero no necesariamente destruye a los microorganismos, el germicida es el que puede destruirlos. <sup>(44)</sup>

En general, se reconocen por lo menos tres mecanismos de acción antiséptica. Muchos autores han propuesto la teoría de la coagulación de las proteínas. A pesar de que este puede ser en realidad el mecanismo operante en el caso de la esterilidad por calor húmedo, sólo da una idea poco definida del problema que recuerda a la antigua expresión “**veneno protoplasmático general**”. Muchas sustancias, como los metales pesados y materiales cáusticos son muy eficaces en la coagulación de la proteína, pero tienen una acción antimicrobiana en concentraciones mucho más bajas que aquellas requeridas para producir la coagulación. Uno de los mecanismos de acción antiséptica más precisamente definido es el que se refiere a la actividad superficial de los agentes, por medio de la cual se produce un cambio en la permeabilidad normal de la membrana plasmática que rodea la célula parasitaria. Los nuevos y muy efectivos detergentes de actividad superficial, llamados agentes tensioactivos, deben su acción en parte a este mecanismo. Tal vez, el mecanismo más frecuente consiste en el envenenamiento o interferencia de sistemas enzimáticos vitales. Este puede ser desencadenado por una serie de submecanismos variables: inactivación de la enzima o cambio en el sustrato por combinación química; inhibición competitiva o no, por un agente estructuralmente similar a un metabolito normal; desplazamiento del potencial de óxido-reducción de la célula a un punto desfavorable para la actividad enzimática normal y otros. Estos complejos mecanismos han sido estudiados por **Bullock**. <sup>(24)</sup>

La acción general de estos agentes va desde la precipitación de proteínas por el nitrato de plata y otras sales de metales pesados, hasta las que incluyen bloqueo de procesos enzimáticos necesarios para la multiplicación y supervivencia de los microorganismos. <sup>(44)</sup> Es un hecho conocido y bien documentado, que los metales pesados son tóxicos para las bacterias. Aunque la concentración efectiva es muy variable, el mecanismo de acción tóxico es común a todos estos metales y se relaciona con su capacidad de reaccionar con las proteínas y enzimas; comprende la combinación química del ión metálico con ciertos grupos ionógenos en la superficie de las proteínas.

La capacidad que tienen las cantidades mínimas de ciertos metales se conoce como acción oligodinámica. Se ha demostrado, por ejemplo, que la plata a la concentración de  $10^{-3}$  a  $10^{-6}$  mg. por litro, destruye a las bacterias. El arsénico y el mercurio son igualmente efectivos, pero el cobre, el níquel y el cobalto son germicidas en mucho menor grado. <sup>(24)</sup>

La actividad más deseable de un germicida o agente terapéutico es que destruya rápida y completamente a los microorganismos. Pero los que matan bacterias en poco tiempo pueden ser tóxicos para las células tisulares del huésped. Por lo que aquel que destruye bacterias eficazmente quizá no sea aconsejable como agente terapéutico porque puede causar daño excesivo a las células de los tejidos. <sup>(44)</sup> Esta actividad depende de su concentración y sitio de acción. La determinación de la concentración efectiva será denominada por la potencia del agente. Esto no quiere decir, desde luego, que los compuestos con la máxima potencia antiinfecciosa sean los más útiles en terapéutica. La potencia tiene valor sólo si se juzga conjuntamente con relación a la toxicidad del compuesto para los tejidos del huésped. Esta citotoxicidad es con frecuencia muy difícil de medir. El

valor significativo de un compuesto antiinfeccioso está dado por la relación entre la concentración citotóxica y la concentración necesaria para la máxima o la óptima potencia. Esta relación es el **índice terapéutico de un producto**. Si el índice es elevado, la droga posee un buen margen de seguridad y puede considerarse clínicamente aceptable. <sup>(24)</sup>

A la fecha, solamente dos agentes han aprobado los requerimientos de la **ADA\***, y su acción terapéutica aún no los hace ideales. El gluconato de clorhexidina al 0.12% (Peridex), ha demostrado ser efectivo para eliminar la placa en un 55% y consecuentemente la gingivitis en un 45%. El otro agente, es el compuesto fenólico de aceites esenciales (Listerine), mostrando una reducción de placa en un 28% y la gingivitis en un 30%. Estos enjuagues tienen valor terapéutico para ser recomendados en la prevención de una recurrencia de gingivitis, como enjuagues post-quirúrgicos, durante la enseñanza del control de placa y como agente para irrigación subgingival. Otros agentes pueden tener limitada acción terapéutica, como por ejemplo: Viadent, Scope, Cepacol, y algunos otros existentes en el mercado, no han demostrado ser efectivos. <sup>(14)(15)</sup>

Es posible que la irrigación subgingival con enjuagues bucales antibacterianos disminuya la gingivitis y controle la inflamación. Se encuentran en curso estudios clínicos sobre este tema. <sup>(15)</sup> Algunos enjuagues bucales tienen un efecto anestésico tópico en la mucosa bucal y son útiles para aliviar el dolor relacionado con puntos ulcerados por dentaduras, infecciones herpéticas y úlceras aftosas, estos enjuagues son **Chloracéptic y Ambesol**. <sup>(15)</sup>

( \* Asociación Dental Americana )

## **2.2 PROPIEDADES IDEALES DE UN ANTIMICROBIANO LOCAL**

- 1. Eliminación de las bacterias patógenas únicamente.**
- 2. Alto grado de sustentividad o permanencia.**
- 3. No debe facilitar el desarrollo de bacterias resistentes.**
- 4. No debe ser nocivo para los tejidos bucales a las concentraciones prescritas.**
- 5. No debe pigmentar los dientes con su uso prolongado.**
- 6. No debe alterar el gusto.**
- 7. Debe reducir la placa bacteriana y la gingivitis.**
- 8. Bajo costo.**
- 9. Fácil aplicación .**
- 10. No debe desarrollar efectos secundarios relevantes sobre los dientes o tejidos.**

En la actualidad, puede decirse que ninguno de los enjuagues bucales disponibles en el mercado, cumple con éstos 10 puntos, aunque las casas comerciales y sus investigadores siguen haciendo esfuerzos para lograr mejorar sus productos. <sup>(5)</sup>

### **2.3 ANTIMICROBIANOS DE PRIMERA GENERACION**

Son llamados de primera generación por ser los primeros en utilizarse. Actúan en el momento del contacto, por lo que no tienen sustentividad, o su índice es muy bajo, por lo que no mantienen concentraciones terapéuticas, a menos que se realicen enjuagues frecuentes <sup>(5)</sup>. A este grupo pertenecen:

- a) Compuestos fenólicos.
- b) Agentes oxidantes o compuestos que liberan  $H_2O_2$ .
- c) Detergentes.
- d) Compuestos de amonio cuaternario.
- e) Enzimas.
- f) Sanguinarina.

### **2.4 ANTIMICROBIANOS DE SEGUNDA GENERACIÓN**

Son llamados así porque la implementación de su uso ha sido más reciente, además de ser más efectivos que los primeros por poseer una mayor sustentividad, por lo que mantiene su efecto más tiempo, es decir, su concentración terapéutica oral. <sup>(5)</sup> A este grupo pertenecen:

- a) Clorhexidina.
- b) Flúor.

### **Tres generaciones de agentes antiplaca.**

**Agentes de primera generación.** El acercamiento antimicrobiano para la prevención y tratamiento de la gingivitis, y la subsecuente prevención de la periodontitis, se ha enfocado sobre los agentes tópicos dirigidos a una reducción no específica o la eliminación de la placa. Son muchos los compuestos tópicos que inhiben o matan un gran número de bacterias orales. Sin embargo, cuando han sido probados in vivo, no logran prevenir o tratar la gingivitis. A estos agentes tal vez podemos llamarlos agentes de primera generación.

Ellos demuestran claramente su capacidad antibacteriana in vitro, pero con una mínima sustentividad. Estos agentes han sido usados por muchos años e incluyen una gran variedad de compuestos, desde los antibióticos tópicos, hasta los peróxidos. La gran mayoría de los enjuagues que se encuentran comúnmente en el mercado, pueden ser llamados de primera generación.

No se cuestiona que estos agentes sean antibacterianos, pero poseen una eficacia limitada para prevenir o resolver los signos de enfermedad. Cuando son usados en conjunto con la terapia convencional, los agentes de primera generación pueden dar la impresión clínica de ser eficaces; como sea, el tratamiento clínico controlado ha demuestra su limitado valor terapéutico. <sup>(53)</sup>

**Agentes de segunda generación.** Estos poseen una mayor actividad antibacterial, además de tener sustentividad. El reconocimiento del papel crítico de la sustentividad, resulta de los primeros estudios con clorhexidina. Aunque muchos agentes antibacterianos excelentes han sido evaluados para la prevención de la placa y la gingivitis, la clorhexidina, ha sido el único compuesto que ha

demostrado resultados positivos consistentes. Una serie de estudios al inicio de los 70's, demostraron que la clorhexidina no era tan diferente a otros compuestos cuando se probaba in vitro su inhibición bacteriana, pero se observó que era retenida y liberada lentamente en la cavidad oral. Trabajos adicionales confirmaron que la única eficacia de la clorhexidina es causada por esta retención y liberación dinámica. Por ejemplo, los agentes de primera generación si son usados entre 5 y 7 veces al día, pueden tener una eficacia comparable a la clorhexidina usada sólo dos veces al día. La clorhexidina y sus análogos son generalmente los únicos que forman la segunda generación de agentes para la prevención y control de la gingivitis.<sup>(53)</sup>

**Agentes de tercera generación.** Son aquellos que tienen efectos selectivos sobre bacterias específicas o productos bacterianos que son esenciales para el desarrollo de la enfermedad. Las avanzadas teorías de muchos agentes de la segunda generación dicen que estos agentes no necesitan inhibir todas las bacterias de la placa y por tanto, es más probable que sea efectivo y seguro en tratamientos prolongados. La clorhexidina posee cualidades de esta tercera generación, ya que el *Actinomyces viscosus*, un microorganismo clave en la maduración de la placa, que va de la mano con la gingivitis, es preferentemente inhibido luego de un enjuague o irrigación.

Estudios realizados con enzimas que alteran los polisacáridos extracelulares involucrados en la formación de la placa, demostraron los principios que las involucran con los agentes de tercera generación.

Como sea, es evidente que el incremento del conocimiento acerca de la adherencia bacteriana, deberá mostrar el desarrollo de más agentes con

especificidad de tercera generación, pero en esta línea, aún no se ha producido un compuesto práctico, para uso terapéutico. <sup>(53)</sup>

## **2.5 CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES TOPICOS**

La selección de agentes de uso tópico contra caries y gingivitis debe incluir las condiciones de toxicidad, potencia y sustentividad. <sup>(53)</sup>

### **Toxicidad.**

Aunque las membranas mucosas orales pueden ser fácilmente irritadas, todos los agentes tópicos que se encuentran comúnmente en el mercado poseen una baja toxicidad aguda y crónica. Estos agentes no dañan la mucosa oral con su uso rutinario, y volúmenes extremadamente grandes de estos agentes deberían ser consumidos sistemáticamente para lograr una dosis letal. La toxicidad aguda por supuesto, no incluye las inusuales reacciones alérgicas que han sido reportadas por un pequeño número de pacientes luego de un tratamiento con enjuagues bucales y dentífricos, o colutorios con clorhexidina. <sup>(53)</sup>

### **Potencia de la droga.**

La potencia se refiere a la concentración requerida para inhibir el crecimiento de tipos específicos de bacterias. Esto, claro está, es esencial para lograr concentraciones inhibitorias relativas a la concentración de la droga que puede ser activada en el area blanco. Para la aplicación tópica de agentes antimicrobianos, la concentración actual de la droga en el enjuague representa la concentración común inmediata a la placa supragingival. <sup>(53)</sup>

En la siguiente tabla puede apreciarse la potencia de los antimicrobianos tópicos de uso más común:

Agente	Nombre comercial	Concentración convencional	Gram (+)	Gram (-)	Potencia
Cloruro de cetilpiridinio	Scope, Cepacol	50	10,000*	N/A	Baja
Clorhexidina	Peridex	1,200	32*	4*	Alta
Sanguinarina	Viadent	150	8*	4*	Alta
Fluoruro de sodio	Fluorigard	500	2,048*	256*	Baja
Timol	Listerine	600	15,000*	N/A	Baja

( \* concentración requerida para eliminar al 90% de estos microorganismos )

#### **Sustantividad.**

Estudios repetidos han demostrado que la actividad antibacteriana in vitro de los enjuagues orales no es una buena predicción para la actividad antibacteriana in vivo. La aparición gradual de esta discrepancia es causada por las fluctuaciones en la concentración, a causa de su aplicación intermitente, esto es, por la irrigación o enjuagues con estos agentes. Por muchos años, los potentes agentes antimicrobianos han sido examinados por su actividad antiplaca, y demuestran solamente una mínima eficacia. El factor determinante en la acción de

los compuestos antiplaca es su retención en la cavidad oral y su liberación dinámica para lograr efectos antibacterianos prolongados. Esta prolongada efectividad del agente es referida como sustentividad. La sustentividad actualmente, involucra tres características de la droga:

1. Una proporción relativamente alta del agente debe ser retenida en la cavidad oral. Los agentes con alta sustentividad son retenidos por fuerzas de atracción no específicas a una variedad de sitios orales.
2. La porción retenida debe ser liberada en un tiempo razonable con el fin de mantener niveles terapéuticos. Así, un agente con buena sustentividad, debe ser retenido y liberado durante un periodo de horas, con el fin de prolongar sus efectos. Algunos agentes (por ejemplo: sanguinarina), poseen la primera característica de retención, pero no son liberados de manera que puedan prolongar su eficacia.
3. Cuando el agente es liberado debe de estar en su forma activa.<sup>(53)</sup>

La sustentividad por tanto, reduce la fluctuación de la concentración que resulta de la aplicación intermitente de la droga por medio de enjuagues o irrigación. El impacto de la sustentividad y otros factores que determinan la claridad de estos agentes para la cavidad oral, han sido descritos en detalle por Goodson en 1990. La sustentividad es, por supuesto, un límite de importancia si se logra un control de la liberación que pueda ser usado para mantener niveles terapéuticos prolongados del agente.<sup>(53)</sup>

## **CAPITULO III**

### **COMPUESTOS QUIMICOS DE PRIMERA GENERACION**

En este capítulo se hablará de los agentes que son efectivos pero no poseen sustantividad. Dentro de este grupo, revisaremos a los compuestos fenólicos, agentes oxidantes, detergentes, compuestos de amonio cuaternario, enzimas y sanguinarina.

Cabe señalar, que el grupo de los detergentes incluye a los compuestos de amonio cuaternario ya que ambos son surfactantes o agentes tensioactivos de superficie, pero para efectos prácticos de esta tesina, se estudian por separado.

#### **3.1 COMPUESTOS FENOLICOS**

Algunos de los primeros antisépticos y germicidas pertenecen a este grupo. La antisepsia moderna se inició con la introducción del **fenol** por parte de **Lister** en **1867**. La confianza que despertó este compuesto fue tan firmemente establecida en medicina y cirugía, que la potencia de otros compuestos aún se valora en relación a la potencia del fenol. Así, el **timol** tiene un "coeficiente fenólico de 30" contra **Eberthella typhosa**; lo que significa que para una similar acción germicida, se requiere una concentración de timol 30 veces menor que la del fenol. Aunque se ha aceptado como patrón de comparación una solución de

fenol al 2%, ésta es considerablemente inferior a otros agentes y a muchos de sus homólogos, por lo que su empleo clínico difícilmente se justifica en la actualidad. El coeficiente fenólico tiene valor para la evaluación de la potencia de compuestos relacionados con el fenol, pero no para otros agentes. <sup>(24)</sup>

También se ha demostrado que la sustitución alquílica influye sobre la selectividad de acción; es así, que la potencia sobre gérmenes gramnegativos aumenta conforme se alarga la cadena, hasta alcanzar su máximo con una cadena de 5 a 6 carbonos, disminuyendo con cadenas de menor longitud, en tanto que la actividad sobre gérmenes grampositivos es creciente o irregular conforme se alarga la cadena. <sup>(24)</sup> Sus efectos antiséptico y tóxico aumentan con el número de grupos hidroxilo que se les añade. Cuando uno de los átomos de hidrógeno del fenol se substituye por grupos metilo, aumenta su actividad germicida. <sup>(44)</sup>

Los del grupo fenólico son buenos desinfectantes para uso general, y con la excepción del cloroxilenol, son ligeramente inactivados por las materias orgánicas. El empleo del fenol como desinfectante ha declinado marcadamente con los años, y actualmente se utilizan raras veces. Sin embargo, el fenol aplicado localmente tiene una acción anestésica local despolarizante y esta propiedad quizá explica la utilidad ocasional del fenol que contienen los enjuagues bucales. <sup>(56)</sup>

Estudios a corto plazo de estas sustancias han demostrado disminuciones en la placa y la gingivitis de 35% en promedio y estudios a largo plazo han mostrado una reducción de placa de 25% y de gingivitis en un 29% .

El único producto en esta categoría que se ha estudiado es **Listerine**, que es una combinación de 3 aceites esenciales, derivados fenólicos: timol, mentol y eucaliptol, combinados con metil salicilato. <sup>(15)(58)</sup>

### **Mecanismo de acción**

Al parecer se relaciona con una alteración en la pared de la célula bacteriana. Este producto no está cargado, su sustentividad es baja y es seguro con una dilución al 50% de 45 ml./kg. <sup>(15)(58)</sup>

El Listerine fue aceptado por la ADA en 1987, posee una eficacia demostrada contra la placa y gingivitis cuando se usa como colutorio a potencia total, durante 30 segundos, dos veces por día. (Axelsson y Lindhe 1987; DePaola y col. 1986; Lamster y col. 1983). <sup>(15)(73)</sup>

Para los fenoles se mencionan también mecanismos de acción físicos y químicos. Reaccionan con las proteínas formando proteinatos insolubles y su actividad se ha atribuido a esta capacidad de desnaturalizar a las proteínas. <sup>(24)</sup>

Sexton, ha propuesto la hipótesis de que la actividad fisico-química de los fenoles se puede explicar por la naturaleza lipofílica y lipofóbica de los constituyentes de su estructura. Estas moléculas son capaces de tomar una orientación definida en una interfase aceite-agua, y tal vez, por esta acción superficial causen daño a la célula bacteriana. <sup>(24)</sup> Los grupos oxhidrilo tienen afinidad por el agua (lipofóbicos), en tanto que el anillo benzoico tiene afinidad por el material lípido (lipofílico). En consecuencia, la zona polar de la molécula se hace progresivamente lipofóbica, en tanto que el resto de la molécula es progresivamente lipofílica y toda la molécula adquiere mayor actividad superficial y mayor potencia. <sup>(24)</sup>

### **Actividad general**

En concentraciones adecuadas, los fenoles son activos contra todos los agentes patógenos no esporulantes. Todas las esporas bacterianas son resistentes,

así como la mayoría de los virus. Una ventaja de los fenoles se encuentra en su escasa afinidad por las proteínas; su actividad bacteriana es relativamente independiente de la concentración bacteriana y de la presencia de materia orgánica. <sup>(24)</sup>

Los enjuagues comerciales que contienen fenoles, muestran en estudios, que tienen un pequeño efecto en la placa establecida, aunque reducen la formación de la misma (Lusk y col. 1974; Fornell y col. 1975). De cualquier modo, la seguridad de estas preparaciones debe ser establecida, y deben ser usados por períodos prolongados, como adjunto al cepillado, con resultados alentadores en la acumulación de placa (Fine y col. 1985) <sup>(41)</sup>

### **Efectos adversos**

Los diferentes efectos adversos van desde sensación de ardor, sabor amargo y posible pigmentación dental. Su uso dos veces al día, sin preocupación de interacciones con el dentífrico, favorece la adaptabilidad. <sup>(15)</sup> Un estudio de 6 meses patrocinado por el fabricante demostró que es tan efectivo como el Peridex en la reducción de placa <sup>(58)</sup>, mientras que otros autores dicen que no es tan eficaz como la clorhexidina pero se puede utilizar como colutorio de mantenimiento a largo plazo. Se encuentra disponible en un vehículo alcoholado al 26.9% con un pH de 5.0. <sup>(15) (58) (73)</sup>

### **Fenol**

Es un compuesto cristalino incoloro y de olor característico. En la práctica se emplea poco como antiséptico por su débil actividad y su gran toxicidad tisular

cuando se emplea en dosis germicidas. Sin embargo, es altamente tóxico y cáustico cuando se ingiere por accidente o con fines suicidas. En estos casos, la muerte se produce por la destrucción corrosiva de la mucosa gástrica y por su acción tóxica particular sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por depresión inicial seguida de fasciculación muscular y convulsiones que llevan al coma y posteriormente la muerte. <sup>(24)</sup>

En la intoxicación por fenol, la orina tiene un color oscuro característico, debido a los productos de oxidación; aparecen, además, signos de irritación renal caracterizados por la presencia de cilindros y albúmina en la orina. La dosis tóxica de fenol se calcula que es de 12 gr.

Se encuentran en el mercado algunos derivados del fenol utilizados como antisépticos y germicidas, tanto en la industria como en la clínica. Pertenecen a este grupo los cresoles, el hexilresorcinol, el timol, el ácido pícrico y el hexaclorofeno. <sup>(24)</sup>

### **Cresol**

Son derivados *o*, *m* y *p*-metil fenol que se obtiene del alquitrán de hulla. El cresol es 3 a 10 veces más activo que el fenol, sin ser más tóxico, por lo que posee un mayor margen de seguridad. Es debilmente soluble en agua y se emplea por lo general en forma de emulsión con jabón y agua (Lysol). <sup>(24)(56)</sup>

El cresol es un bactericida muy eficaz y los tres isómeros combinados en un compuesto llamado **Tricresol**, fueron productos muy populares para aplicar en el conducto radicular. <sup>(56)</sup> El **Cresol USP** (mezcla de tres cresoles: orto, meta y para), es 3 veces más eficaz como bactericida que el fenol y no más tóxico que este. <sup>(44)</sup>

### **Timol**

Es un derivado isopropílico del metacresol y es un antiséptico relativamente débil. Se le emplea mucho en los enjuagues bucales, aunque es difícil inferir con que propósito. A la mayoría de los pacientes parece gustarles el sabor, por lo que el efecto de placebo puede tener cierto valor. <sup>(56)</sup>

Los **cloroxilenoles** son menos activos en contra de los microorganismos gramnegativos que los otros agentes fenólicos y su efectividad general se ve muy reducida en presencia de materia orgánica como sangre o pus. El Dettol (aproximadamente 5% de cloroxilenol) se anuncia ampliamente y parece ser muy popular entre los dentistas. Sus limitadas propiedades antibacterianas lo hacen inadecuado para la esterilización de instrumentos, especialmente si la solución no está recién preparada y es posible que estas soluciones se contaminen por *Pseudomonas*. <sup>(56)</sup>

El **hexaclorofenol** es un difenol policlorado y es más efectivo contra los microorganismos grampositivos. Es un eficaz bacteriostático, pero sólo es bactericida después de un largo periodo. Es poco irritante para los tejidos y se usa para preparaciones cutáneas antes de un proceso quirúrgico y como restregado prequirúrgico. Aunque se han presentado efectos tóxicos como resultado de su absorción en preparaciones cutáneas. <sup>(56)</sup>

### **Triclosan**

Este agente es usado para aplicaciones orales en particular, así como los ingredientes activos del Listerine. Ambos son agentes antiplaca de amplio espectro in vivo (Jones y col. 1988; Minah y col. 1989; Marsh, 1990). Por su naturaleza química, estos agentes son muy estables y no se han observado en ellos reacciones adversas (Gjermeo y Saxton, 1990). Este agente posee una baja solubilidad, y en consecuencia, cuando es formulado en un dentífrico, debe ser disuelto en el agente saborizante o en el surfactante. Comúnmente, puede ser formulado para usarse en algunos enjuagues o pastas (Van der Ouderaa y Cummins, 1989). Recientemente se han observado efectos clínicos favorables, al combinar triclosán con citrato de zinc, una sal metálica. <sup>(68)</sup>

El triclosán, usado en un enjuague simple, mostró una significativa inhibición de la placa en dosis entre 0.1 y 2% ( las más efectivas) dos veces por día, no se administra una dosis mayor por los efectos adversos locales. <sup>(36)</sup>

La persistencia de la actividad del triclosán, aún en altas dosis, es limitada en comparación con el conocido agente clorhexidina. <sup>(37)(38)</sup>

Muchas pastas que contienen detergentes aniónicos, tienen grandes propiedades para inhibir la placa. A la fecha, ni el triclosán o iones metálicos, han demostrado, si acaso, sólo un pequeño beneficio adjunto para el control de placa. El SLS, un detergente usado por muchos años en dentífricos, provee muchos de los efectos químicos para inhibir la placa a estos agentes; por lo que el estudio del triclosán debe realizarse sin la presencia de este detergente. <sup>(23)(24)</sup>

Un estudio in vitro con un enjuague conteniendo 0.03% de triclosán (2,4,4-triclorohidroxifenileter) y 0.25% de copolímero (ácido maléico de polivinilmetileter copolímero) , demostró comparado con un placebo, que el

enjuague disminuía significativamente la placa, con diferencias poco notorias al eliminar el copolímero de la fórmula activa, concluyendo que el triclosán es efectivo en la reducción de placa in vitro, en la presencia o ausencia del copolímero. <sup>(70)</sup>

Otro estudio indicó que el enjuague con triclosán/copolímero provee estadísticamente, reducciones significativas en la formación de placa en comparación con un enjuague con agua, otro de alcohol y el Plax americano (los dos primeros como placebos). Concluye que el uso del triclosán al 0.03% y el copolímero al 0.25%, reducen estadísticamente la placa supragingival, cuando son usados en ausencia de los procedimientos mecánicos de higiene oral. <sup>(1)</sup>

El resultado de un estudio paralelo al anterior, indica que a las mismas concentraciones de triclosán/copolímero en un enjuague precepillado y con una higiene oral mecánica común, provee una reducción de placa del 31.03% en comparación con un enjuague de agua como placebo. Esta reducción, se observó 5 días después del uso del colutorio con una profilaxis realizada el primer día. <sup>(61)</sup>

Los resultados de otro estudio, indicaron que un enjuague precepillado con las mismas concentraciones arriba mencionadas, provee 39.83% de reducción estadísticamente significativa, en la formación de placa supragingival, en comparación con un enjuague de agua como placebo y con el Plax americano precepillado. <sup>(57)</sup>

### **3.2 DETERGENTES**

Son llamados también agentes tensioactivos o surfactantes, y por definición, los jabones cuya débil acción bacteriana se conoce desde hace muchos años, pertenecen a este grupo. Sin embargo, se han preparado por lo menos 1000 compuestos sintéticos de actividad detergente, modificadores de la interfase, agentes humectantes y emulcentes. La mayoría de estos compuestos son más activos que el jabón en su capacidad humectante y limpiadora, además son estables en soluciones ácidas y alcalinas y su actividad no depende de la dureza del agua. Exceptuando los antibióticos, éste ha sido un campo de gran desarrollo de nuevos agentes antisépticos en los últimos años.

Estas numerosas sustancias de composición química compleja pueden agruparse bajo la denominación genérica de agentes tensioactivos o agentes surfactantes. Los cuales se pueden definir como agentes químicos que disminuyen la tensión superficial de una solución determinada, generalmente acuosa. Al dejar caer una gota de agua sobre una superficie impermeable, no pierde su individualidad, permanece como una gota y esta permanencia de la masa de agua como un todo coherente frente a la gravedad, es la expresión de la tensión superficial del agua. Sin embargo, al dejar caer una gota de agua jabonosa sobre la misma superficie, el resultado será distinto; el área mojada será mayor y el ángulo entre la gota y la superficie será menor. De esta manera, se puede modificar la tensión superficial entre dos líquidos no miscibles, facilitando su emulsificación. El resultado práctico más notorio es, por ejemplo, la reducción del antagonismo mutuo entre el aceite y el agua.<sup>(24)</sup>

De acuerdo al sitio donde está localizado el segmento de la molécula repelente al agua (porción hidrofóbica), los surfactantes se clasifican en tres grupos: aniónicos (carga negativa), catiónicos (carga positiva) y no iónicos (o neutros).<sup>(24)(56)</sup> Los no iónicos, tienen una actividad antibacteriana insignificante, pero los otros grupos si la poseen.<sup>(56)</sup>

**Surfactantes aniónicos:** Estos compuestos se ionizan con el grupo hidrofóbico en el anión, el que por lo común, es una larga cadena de carbonos.

Los jabones son surfactantes aniónicos. Tienen acción antibacteriana sobre microorganismos grampositivos y acidorresistentes; los gramnegativos son resistentes.

Un viejo método para aumentar la potencia bacteriana de los jabones, es la incorporación de otro antiséptico al jabón. El jabón con yoduro mercurico de potasio es efectivo contra muchos microorganismos resistentes al jabón solo. El jabón adicionado con fenol, en ocasiones puede interferir con la acción del fenol, aunque hasta cierta concentración puede aumentar su actividad. Los fenoles más usados son los bisfenoles clorados, en especial el hexaclorofeno.<sup>(24)</sup>

Algunos de los más modernos surfactantes aniónicos tienen amplia aceptación. Al igual que el jabón, tienen acción selectiva contra los microorganismos grampositivos y presentan la máxima efectividad en medio ácido. Hay que recordar que los surfactantes aniónicos son incompatibles con la violeta de genciana y los surfactantes catiónicos, reaccionando con ellos y alterando sus propiedades.<sup>(24)</sup>

Los compuestos de amonio cuaternario (estudiados más adelante), tienen la propiedad de formar una capa cohesiva sobre la piel. En tanto que la superficie

externa de esta capa ejerce una actividad antibacteriana relativamente grande, la superficie interna tiene muy ligera actividad y las bacterias presentes pueden permanecer viables. <sup>(24)</sup>

**Surfactantes catiónicos:** En estos compuestos, el residuo molecular hidrofóbico se encuentra en el catión. En general estos agentes inhiben más el desarrollo bacteriano que los surfactantes aniónicos. Todos son activos en concentraciones de 1: 30 000. Además, tienen un espectro de actividad más amplio, inhibiendo los microorganismos grampositivos y gramnegativos, los virus en cambio, son uniformemente resistentes. <sup>(24)</sup>

Los agentes más efectivos de este grupo son los compuestos de amonio cuaternario en los que el nitrógeno sirve como elemento catiónico de la molécula ionizada. <sup>(24) (56)</sup> Ejemplos de estos desinfectantes son: Cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridio, cloruro de cetildimetilbencilamonio y el cloruro de bencetonio. Estas sustancias son empleadas en solución al 10%, o como tintura en concentraciones de 1: 200 a 1: 1000.

#### **Mecanismos de acción de los surfactantes.**

Tanto los surfactantes aniónicos como los catiónicos tienen la propiedad de desnaturalizar a las proteínas. Esta actividad, se debe a la inhibición de la respiración bacteriana y de la glucólisis o a la inhibición de ciertas enzimas vitales sensibles. Se pensó que la acción bactericida y bacteriostática se debía a una disminución de la tensión superficial y un consiguiente cambio en la permeabilidad de la membrana plasmática. Las células expuestas a la acción de los surfactantes aniónicos y catiónicos, experimentan la salida de compuestos

- que contienen nitrógeno y fósforo desde el interior de la misma. Sin embargo, esta propiedad no debe considerarse como la única razón de su actividad antibacteriana, ya que muchas sustancias que son usados como depresores de la tensión superficial no presentan propiedades antibacterianas. <sup>(24)</sup>

**Plax** es el nombre comercial de un colutorio que se utiliza para antes del cepillado y permite a la acción mecánica del cepillo y la seda, eliminando más fácilmente la placa. No se ha determinado la eficacia de este colutorio antes del cepillado dental, en comparación con el cepillado dental normal con un dentífrico (Emling y Yankell, 1985; Lobene y col. 1986) . El ingrediente activo no está especificado; las concentraciones de laurilsulfato de sodio y de bórax sódico (agentes detergentes) sugieren que puede tener una acción surfactante. El contenido de sodio es bastante elevado en este producto, por lo que no debe recomendarse a personas sometidas a dietas con restricción de sodio. <sup>(58)(73)</sup>

El **Plax nacional**, a diferencia del que se fabrica en los Estados Unidos, contiene además **fluoruro de sodio 0.025%** y **triclosan**, ampliamente mencionado en los compuestos fenólicos, por lo que no se puede incluir a este colutorio únicamente dentro del grupo de los surfactantes, sino también dentro de los fenólicos y con el flúor.

### **3.3 COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO**

Los compuestos cuaternarios de amonio son agentes de acción superficial catiónicos, en los que la parte soluble en agua es el compuesto cuaternario de amonio, es decir, actúan alterando la tensión superficial, como ya se menciono dentro del apartado de los agentes surfactantes o detergentes <sup>(7)(58)(73)</sup>

Estas sustancias se han valorado en varios estudios a corto plazo en relación a su efecto en la placa y la gingivitis. En éstos, se señaló una reducción promedio de placa de 35% con efectos mixtos en la salud gingival. <sup>(15)(58)</sup> Sólo se ha publicado un estudio durante seis meses. En éste, hubo una disminución de 14% en la placa y de 24% en gingivitis. El **Cepacol** y **Scope** son dos productos bien conocidos de este grupo con concentraciones de cloruro de cetilpiridinio al 0.05% y 0.045% respectivamente <sup>(15)</sup>, Scope también contiene bromuro de domifeno. <sup>(13)</sup> El cloruro de benzonio se ha estudiado en concentraciones de 0.1 y 0.2% habiéndose observado pigmentación y formación de cálculos. <sup>(15)</sup> El benzonio, destruye los microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero tiene poca actividad contra muchas cepas nosocomiales. <sup>(14)</sup> El cloruro de cetilpiridinio y el de benzonio muestran gran retención oral y actividad antibacterial equivalente a la clorhexidina, pero no son así de efectivos para reducir la formación de la placa (Gjerme y col. 1970). <sup>(41)</sup>

Son relativamente poco irritantes, estables y tienen una amplia gama de actividad antibacteriana, pero se debe tomar en cuenta el serio problema de inactivación por otros materiales. El problema con estos compuestos puede resolverse en cierta medida, combinándolos con clorhexidina. El **Cetrihex**, que es una combinación de clorhexidina y cetrimida es útil como desinfectante de la piel y se usa como antiséptico en la práctica dental. <sup>(56)</sup>

#### **Mecanismo de acción.**

El mecanismo de acción se relaciona con un aumento de la permeabilidad en la pared de la célula bacteriana, que favorece su lisis, disminución del metabolismo celular y reducción de la capacidad de las bacterias para fijarse a las

superficies dentales. Estos agentes se clasifican como catiónicos, lo que favorece su atracción a las superficies aniónicas de dientes y placa. Tienen una sustantividad baja y un factor de seguridad alto, con una  $DL_{50}$  de 450 mg/kg. <sup>(15)</sup>  
<sup>(58)</sup> Una posible explicación de su bajo efecto, podría ser que, una vez absorbido, la actividad antibacteriana del compuesto se reduce considerablemente (Moran y Addy, 1984), posiblemente por su naturaleza monocatiónica y adicionalidad, ellos caen rápidamente en desorden en sitios orales (Bonesvoll y Gjermo, 1978). <sup>(41)</sup>

### **Efectos adversos**

Estos efectos adversos han sido cierta pigmentación dental, una sensación de ardor en la cavidad bucal y un posible aumento de depósitos calcificados. <sup>(15)</sup> <sup>(58)</sup> Su actividad se altera por sustancias aniónicas, como los agentes saborizantes, abrasivos y otras partículas cargadas que se encuentran en ocasiones en los dentífricos. En consecuencia, la adaptabilidad podría ser problemática ya que a fin de que su efecto sea máximo, se recomienda un enjuague con agua después de utilizar el dentífrico tradicional para eliminar estas sustancias aniónicas. <sup>(15)</sup> Estos agentes están disponibles en un vehículo alcoholado de 14 a 18% con un pH que es variable entre 5.5 y 6.5. <sup>(15)</sup> <sup>(58)</sup>

### 3.4 AGENTES OXIDANTES

En general, los agentes oxidantes son tóxicos para los agentes patógenos. Muchos son poderosos y muy destructivos, pero lo suficientemente suaves como para ser de utilidad clínica. Deben su actividad a su capacidad oxidante (su capacidad para aceptar electrones), que se creía era debida solamente al desprendimiento de oxígeno nascente. Los compuestos más empleados son: el permanganato de potasio, peróxido de hidrógeno, perborato de sodio y los peróxidos metálicos. <sup>(24)</sup>

Estos agentes son considerados fármacos por sus propiedades antisépticas; en la práctica dental el más importante es el peróxido de hidrógeno. Este agente es un compuesto inestable que se descompone produciendo oxígeno y agua, particularmente en contacto con la enzima catalasa, presente en los tejidos del cuerpo. Aunque su efecto antibacteriano es breve, es útil como enjuague bucal (15 ml. de una solución de 20 volúmenes en medio vaso de agua tibia) en el tratamiento de la gingivitis ulcerativa aguda. Se deben efectuar primero descamación y debridamiento locales si es posible, y el uso del peróxido de hidrógeno continúa la debridación además del efecto antibacteriano del oxígeno liberado, en particular contra microorganismos anaeróbios. No tiene caso continuar los enjuagues bucales después de 3 o 4 días, ya que el uso prolongado del peróxido tiene un efecto deteriorante en la mucosa oral. <sup>(56)</sup>

**Solución de peróxido de hidrógeno U.S.P.** Esta solución acuosa, incolora e inodora contiene 3% del ingrediente activo. Es un compuesto inestable que libera oxígeno molecular cuando se pone en contacto con pus o la enzima catalasa de los tejidos. Esta emisión de oxígeno proporciona un medio

mecánico valioso para aflojar el pus y los restos de tejido. Las soluciones concentradas o medio concentradas se utilizan de preferencia, en la limpieza e irrigación de las heridas y mucosas. Aunque ciertas bacterias contienen catalasa, se cuenta con la suficiente cantidad de la solución para destruir a todos los gérmenes. Vale la pena mencionar que los microorganismos anaeróbicos, carecen de esta enzima. <sup>(24)</sup>

**Perborato de sodio.** Al ponerse en contacto con el agua, libera oxígeno, dejando un residuo ligeramente alcalino. Su empleo clínico se reduce a la antisepsia de la cavidad bucal en solución al 2% ; su empleo indiscriminado y sin control puede provocar manifestaciones tóxicas locales, como quemaduras químicas de la mucosa bucal. Este compuesto se ha empleado en el tratamiento de la infección de Vincent. Con este fin se aplica en forma de pasta, hecha con agua o glicerina. Su uso prolongado provoca una pigmentación negra de la lengua que toma una apariencia pilosa por hipertrofia de las papilas, y cuando la droga se suspende, la condición desaparece. <sup>(17)(24)</sup>

Ni el perborato de sodio, ni el peróxido de hidrógeno (de acción similar), son de utilidad en el tratamiento de la enfermedad parodontal crónica. <sup>(56)</sup>

### **3.5 ENZIMAS**

Las enzimas son teóricamente capaces de degradar la matriz cementante intermicrobiana de la placa y por tanto, el sostén para la colonización bacteriana. <sup>(34)</sup>

In vitro, ha sido demostrado que la placa establecida es disuelta por dextranasas y que la adición de ésta a las dietas animales conteniendo sucrosa,

inhiben la formación de placa. Sin embargo, las preparaciones con dextranasas probadas en humanos, han tenido poco efecto, o ningún efecto sobre la placa microbiana. <sup>(34)</sup> Los estudios específicos del efecto de la dextranasa sobre el desarrollo de la gingivitis han mostrado que la severidad de la enfermedad no se distingue en individuos que han sido tratados con dextranasa en comparación con los que no se han tratado. <sup>(69)(73)</sup>

A la fecha se han considerado dos modos de inhibir la placa por enzimas:

**El primero** es la interferencia en los mecanismos de unión de la bacteria para prevenir la adherencia inicial de la formación de placa bacteriana a las superficies dentarias o para disgregar a la placa ya establecida. Basados en este atractivo concepto, se utilizaron las enzimas proteolíticas y enzimas dirigidas a los polisacáridos insolubles extracelulares de la bacteria (**Robinson y col. 1975**) por ejemplo, dextranasa y mutanasa (**Lobene 1971**). De cualquier modo, los resultados fueron decepcionantes y se sigue esperando una fórmula efectiva convincente. Los efectos colaterales, particularmente la erosión de la mucosa oral, fueron vistos también en algunas aplicaciones tópicas. <sup>(41)</sup>

**El segundo** concepto es el uso de las enzimas para potencializar la actividad antimicrobiana natural de la saliva. En circunstancias normales, la lactoperasa catalizada en la saliva, con el peróxido de hidrógeno producido por la bacteria, forman el hipotiocianito del tiocianato salival. (**Hoogendoorn y col. 1977**). Esta sustancia formada tiene un efecto importante en el crecimiento bacterial. La potencialización del sistema de lactoperoxidasa salival, se ha tratado de lograr usando las enzimas amiloglucosidasa y glucosaoxidasa, para producir suficiente peróxido de hidrógeno en la saliva para activar el sistema de lactoperoxidasa. Algunas reacciones químicas han sido demostradas en

laboratorio (Hoogendoorn y Moorer , 1973), pero no en la boca. <sup>(41)</sup> La evidencia clínica de los efectos benéficos en placa, gingivitis y caries de alguna pasta que contenga el sistema de enzimas, es inconcluido y contradictorio. Los efectos anticaries son también confusos por la presencia de flúor en la pasta. <sup>(41)</sup> En este momento, parece justificado establecer que los hallazgos clínicos con enzimas no han sido fomentados. <sup>(34)</sup>

Estas enzimas han sido obtenidas en ocasiones de microorganismos, pero se ha visto que son tóxicas y, al parecer, antigénicas. Uno de los principales obstáculos es probablemente la dificultad de mantener las enzimas en contacto con la placa dental durante un período de tiempo adecuado. <sup>(12)</sup>

### 3.6 SANGUINARINA

Durante muchos siglos, el uso de hierbas ha sido de gran ayuda, en lo que respecta a la salud bucal de culturas nativas. Un ejemplo de estos extractos es la sanguinarina. Sin embargo, el uso de este extracto casi no se encuentra en la literatura dental. El extracto de la sanguinarina, ha sido usado en una gran variedad de medicamentos, tanto en los Estados Unidos como en otros países, se ha incorporado en modernos jarabes para la tos y remedios para la gripe, como un espectorante. Tiene también usos importantes en la medicina homeopática. El extracto se compone básicamente de una mezcla de alcaloides benzofenatridinos, cuyo principal constituyente alcaloide es la sanguinarina. Esta hierba es altamente fluorescente bajo luz de onda larga, lo que permite seguirla con relativa facilidad, así como analizarla. <sup>(7)(64)(65)(73)</sup>

La estructura química de la sanguinarina es similar a los componentes alcaloides de ciertas especies de plantas, llamadas **Fagaro zanthoxiloides** que son utilizadas en Africa, para la limpieza de los dientes, con reportes sobre su importancia y eficacia en la higiene bucal de las culturas nativas. Se ha investigado la actividad antiplaca y la retención en la cavidad bucal de la sanguinarina. <sup>(11)(64)</sup>

A través del tiempo, se ha hablado de los daños que ocasiona la placa dentobacteriana y de su papel en la destrucción de los tejidos dentales, incluyendo los dientes y el parodonto. Diferentes condiciones producen diferentes composiciones de la microflora. Los microorganismos encontrados en la placa dental de individuos en condiciones de salud, difieren de los encontrados en la placa de individuos que presentan gingivitis y/o parodontitis, de tal forma que un agente antiplaca ideal debe controlar a los microorganismos dañinos de la placa, sin dañar a las especies que brindan protección. En estudios realizados in vitro por **Socransky**, se encontró que la sanguinarina muestra características ideales, suprimiendo los elementos nocivos sin ocasionar daño a los buenos elementos. La presencia del mal olor bucal se ha relacionado con la presencia de compuestos volátiles de sulfuro en la cavidad bucal. Se ha estudiado la capacidad de ciertos enjuagues, de alterar los niveles de sulfuro en la cavidad bucal. Se estudió un enjuague con contenido de sanguinarina y cloruro de zinc, que demostró ser significativamente más efectivo que otros, especulando que la razón de esta efectividad se debe a la combinación sanguinarina-cloruro de zinc que controla estos compuestos de sulfuro. <sup>(8)</sup>

Comercialmente se encuentra la sanguinarina con el nombre de **Viadent**, que es producido por los laboratorios **Vipont**. Esta, actúa en contra de la placa,

no solamente al cepillarse, sino que su efecto continúa previniendo la formación de la placa por horas. Combinando dentífricos y enjuagues bucales, se combate también la placa que no es alcanzada por el cepillado dental y localizada interproximalmente. Los efectos antiplaca de la sanguinarina se deben a la combinación de dos factores: La retención en la cavidad bucal hasta por 2 horas después de ser usada como se sugiere, y por su efecto químico sobre la formación de la placa. <sup>(65)(73)</sup>

### **Mecanismo de acción**

La sanguinarina actúa alterando la pared celular, de tal forma que modifica su agregación y su adherencia a superficies. El mantenimiento de un pH se encuentra asociado con la inhibición de la glucólisis salival y se encuentra relacionado con la actividad antiplaca. El enjuague que contiene sanguinarina ha demostrado que inhibe la glucólisis salival, debido a la retención del agente en la cavidad oral. <sup>(9)(66)</sup> La molécula catiónica de sanguinarina se combina químicamente con la placa dental y continúa detectable en la misma hasta por 4 horas después de su uso. <sup>(13)</sup> La sustancia es antimicrobiana (Dzink y Socransky, 1985), y parece modificar el área receptora en una película recién formada, reduciendo la capacidad de las bacterias para adherirse a ella (Babu, 1986).

### **Usos.**

El uso del enjuague con sanguinarina se recomienda después de cualquier procedimiento quirúrgico, así como antes de la colocación de apósitos quirúrgicos y para la irrigación de bolsas profundas después del raspado y alisado radicular.

Con la ayuda de un irrigador como el Propulse, el uso de la sanguinarina reduce notablemente las acumulaciones de placa dentobacteriana en todas las superficies de los dientes. No se han reportado casos de sensibilidad a la pasta dental, aunque con respecto al enjuague, algunos pacientes reportaron una sensación de ardor, lo que se resolvió disminuyendo su concentración. <sup>(7) (47) (55)</sup>

Se ha demostrado también que la sustentividad de la sanguinarina en la placa dental y en la saliva es por más de 90 minutos, luego de un enjuague de 15 segundos, con 15 ml del producto. En el análisis cuantitativo se demostró que los niveles de retención de la sanguinarina son mayores en la placa que en la saliva. Los niveles alcanzados son mayores que la mínima concentración inhibitoria para microorganismos aeróbios y anaeróbios de la placa, mientras que los niveles en saliva de la misma concentración son menores. <sup>(66)</sup>

También se evaluó la abrasividad del dentífrico que sirve de vehículo a la sanguinarina, demostrando que es menos abrasivo que la mayoría de sus similares. <sup>(22)</sup>

## **CAPITULO IV**

### **COMPUESTOS QUIMICOS DE SEGUNDA GENERACION**

Dentro de este capítulo, se analizarán los agentes antimicrobianos que tienen una mayor sustantividad, por lo que son los más empleados y recomendados por los cirujanos dentistas, y los más ampliamente distribuidos en el mercado nacional e internacional.

Los agentes a tratar en este capítulo, serán la ya ampliamente mencionada clorhexidina, y por otra parte el flúor.

#### **4.1 CLORHEXIDINA**

##### **4.1.1 Introducción.**

La clorhexidina fue desarrollada en los años 40's como resultado de la búsqueda de un agente antiviral. Aunque se demostró su incapacidad para tal función, en cambio se descubrió su capacidad como agente antimicrobiano.

(20)(62)

Las primeras observaciones de la marcada acción bacteriostática fueron efectuadas con una mezcla de biguanidas resultantes de fundir: 1-6 di (N<sup>3</sup>- ciano-N- guanido) que sería un hexano con dihidrocloruro de hexametenodiamina.

Fue introducido al mercado farmacéutico con el nombre de **Hibitane** (crema) en **1954** por las **Industrias Químicas Imperial**, se encuentran en **Magclesfield Inglaterra**. Desde entonces la clorhexidina, ha sido usada como desinfectante pre-quirúrgico y como un antiséptico en ginecología, oftalmología, y urología, para la desinfección de la piel y el tratamiento de quemaduras. Su uso se extendió a la estomatología para la desinfección de las manos del operador y de áreas extraorales. Posteriormente se uso como antiséptico en procedimientos endodónticos. <sup>(20)(30)(62)</sup>

Hasta **1969**, **Schoroeder** señaló su importancia como agente profiláctico bucal. En **1970 Løe y Schiött** reportaron en un simposium, sobre la placa dentobacteriana los resultados del uso experimental de la clorhexidina Ellos demostraron en experimentos controlados en estudiantes de odontología, que en ausencia de medios mecánicos para el control de la placa, la formación de ésta, así como el desarrollo de la gingivitis se prevenía mediante el uso de dos enjuagues de 1 minuto, con una solución de clorhexidina al 0.2% durante un periodo de 21 días. <sup>(3)(48)(52)</sup>

A principios de **1987** fue lanzada al mercado una solución de clorhexidina en concentración de 0.12% de los laboratorios **Procter & Gamble**, con el nombre de **Peridex**, aceptado por la **ADA** y la **FDA\***, su uso es recomendado por el fabricante para lograr una motivación del paciente durante el periodo de tratamiento en el consultorio dental, además de permitir al odontólogo trabajar en un campo operatorio libre de gingivitis y por lo tanto, de sangrado gingival excesivo. Desde entonces, múltiples artículos han sido publicados tratando

( \* Federación Dental Americana )

diferentes aspectos de su efecto en la flora bacteriana bucal, su metabolismo y toxicología, actividad clínica, mecanismos de acción, efectos colaterales, así como su uso en la actualidad. La clorhexidina ha demostrado ser un agente seguro y efectivo en la inhibición de la formación de la placa, su uso ha sido ampliamente investigado, demostrando que controla la placa exitosamente. No se reportan efectos colaterales tóxicos a nivel sistémico por su uso a largo plazo, aunque existen efectos colaterales locales que se describirán más adelante.

La clorhexidina posee una actividad de amplio espectro, actuando sobre un gran número de microorganismos grampositivos y gramnegativos, levaduras, hongos, y sobre aerobios y anaerobios facultativos.<sup>(35)(58)</sup>

La habilidad de prevenir la formación de la placa, puede deberse a la acción antibacteriana de la clorhexidina, ligada a los componentes orgánicos e inorgánicos de la superficie dental.<sup>(19)(27)</sup>

La sustantividad del agente ocurre de los 15 a 30 segundos posteriores al colutorio, absorbiéndose aproximadamente una tercera parte de la clorhexidina, aunque la cantidad retenida es proporcional a la concentración; la clorhexidina retenida en la boca, se fija a las cargas negativas de las bacterias, sus polisacáridos extracelulares, moléculas ácidas de la saliva (proteínas y glicoproteínas), película adquirida, placa bacteriana, mucosa bucal y a la superficie de la hidroxiapatita; lo cual puede deberse a que la clorhexidina, por tener dos o más cargas positivas en cada molécula, se retiene en aquí por lo que es más efectiva que otros agentes. De cualquier forma, la unión más fuerte es la que presenta con la hidroxiapatita, que se libera gradualmente conservando niveles terapéuticos hasta por 24 horas, disminuyendo su concentración en boca y manteniendo así reducida la colonización bacteriana.<sup>(45)(67)(71)</sup>

Se ha incorporado clorhexidina al dentífrico, sin embargo, su acción no ha sido capaz de mantener las superficies libres de placa. La mayoría de los estudios de dentífricos con clorhexidina, han sido realizados con productos experimentales. Se ha administrado también en gel, recomendable en pacientes incapacitados para cooperar con métodos mecánicos. <sup>(28)</sup>

Los diversos estudios coinciden en que el cepillado, los enjuagues y las aplicaciones tópicas con clorhexidina tienen un efecto mínimo o nulo en las periodontitis avanzadas con bolsas profundas. <sup>(16)</sup>

Se demostró que el agente no tiene efecto en la inhibición y supresión de la placa en bolsas de 3 mm. de profundidad o más; de cualquier modo, la irrigación subgingival ha sido efectiva al reducir la inflamación parodontal y el control de la placa subgingival. Esta irrigación puede llevar a los tejidos a un mejor estado de salud aunado a una buena higiene y con visitas frecuentes al cirujano dentista. <sup>(27)</sup>

#### **4.1.2 Reseña Histórica**

**1970. Lindhe** encontró que una aplicación tópica de clorhexidina al 2% favorecía la curación de lesiones gingivales. Los experimentos indicaron que la principal vía de excreción es a través de las heces fecales y no se encontró evidencia de sustancias carcinogénicas. <sup>(5)</sup>

**1974. Jürgensen y col.** Incorporaron polvo de clorhexidina a los apósitos quirúrgicos, encontrando una disminución significativa de la placa bacteriana, del exudado gingival, del sangrado, así como un incremento en la cicatrización en comparación con los sitios quirúrgicos donde se colocaba un apósito con un placebo <sup>(40)</sup>.

**1976. Gjerme** experimentó durante el tratamiento de la GUNA (Gingivitis Ulceronecrosante Aguda) con enjuages de clorhexidina al 0.2% dos veces diarias durante dos semanas, encontrando que disminuía el dolor en el margen gingival y la papila al cabo de dos días, permitiendo así que el paciente pudiera tener una higiene adecuada <sup>(21)(27)</sup>.

**1977. Emilson** encontró que los microorganismos presentan susceptibilidad variable a la acción de la clorhexidina. Los *Staphilococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* y *Escherichia coli*, son altamente susceptibles, y algunas cepas de *Proteus*, *Pseudomonas* y *Kebsiella*, tienen baja susceptibilidad. En las pruebas realizadas con microorganismos anaerobios, encontraron que los más susceptibles fueron las bacterias Propiónicas y las Selemonas, mientras que las menos fueron los cocos gramnegativos como la *Veillonella* <sup>(26)</sup>.

**1978. Evans y col.** reportaron que la clorhexidina inhibe la formación de la placa *in vitro*, disminuyendo la población de *Actinomyces viscosus* y *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sanguis*. <sup>(27)(52)</sup>

**1978. Red y col.** encontraron que los enjuages con clorhexidina no evitan la colonización del esmalte y de la película adquirida por *Streptococcus* formadores de placa, pero una vez adheridos la fase se retrasa significativamente para la división de microorganismos, extendiéndose de 9 a 14 horas, aproximadamente, con dos enjuagues al día. <sup>(21)(27)(52)</sup>

**Lõe** reportó que el efecto de la clorhexidina en los cálculos es controversial: se observó un mayor efecto inhibitorio de los cálculos supragingivales y nulo en los subgingivales. Posteriormente reportó un incremento en el índice de cálculos en pacientes que usaban clorhexidina a largo plazo, lo

cual fue atribuido al incremento de pigmentación y su calcificación en el tercio gingival de las coronas. <sup>(49)(50)</sup>

**1985. Stabholz** en un estudio que realizó, demostró que con la utilización de clorhexidina había una importante disminución de espiroquetas, bacilos móviles, flora anaerobia, así como una reducción en la profundidad de sondeo durante 11 semanas luego del experimento. Utilizó irrigación oral, spray, gel en cucharillas y dentríficos para tal estudio.

**1986. Dalaney y col.** aplicaron el uso del agente en endodoncia, encontrando que se trata de un agente antimicrobiano efectivo cuando se utilizaba para irrigación dentro del conducto radicular y como medicamento entre citas, lo que ayudaba a reducir el número de los microorganismos que permanecían en el conducto. El agente demostró no ser más tóxico o irritante, para los tejidos, que otros agentes endodónticos. <sup>(27)</sup>

**1987. Lang y Breex** afirmaron que, al seleccionar los agentes antimicrobianos, se deben considerar los siguientes factores: especificidad, eficacia, sustentividad, seguridad y estabilidad. Al presentar estas características, el digluconato de clorhexidina es efectivo en la prevención y contra la formación de placa, destrucción de la ya existente, e inhibición del desarrollo de la gingivitis.

**1989. Newman y col.** investigaron el efecto antimicrobiano de la clorhexidina al 0.12% en la reinfección bacteriana después de una cirugía parodontal. Encontraron que después de 6 semanas de uso los microorganismos asociados con las heridas se redujeron significativamente. <sup>(3)</sup>

### 4.1.3 Características Específicas de la Clorhexidina.

#### Nombre comercial.

En los E.U. el producto recibe varias denominaciones, entre ellas Hibitane, ICI y Peridex. Este último se encuentra a una concentración de 0.12% de clorhexidina, con un contenido de alcohol de 11.6%, un pH de 5.5 y es aceptado por la ADA y FDA. Sus presentaciones son: spray, gel, comprimidos, enjuagues y dentífricos. <sup>(58)</sup>

#### Composición Química

La clorhexidina es una molécula catiónica, simétrica, que consta de dos anillos de 4-clorofenil y dos grupos de biguanida, conectados por una cadena central de hexametileno. Es una base fuerte, más estable en sales, siendo su forma más comunmente utilizada la sal de digluconato, por su alta solubilidad en agua. <sup>(27)</sup>

#### Formula Empírica del Digluconato de Clorhexidina <sup>(42)</sup>



**Dosis.**

Se recomienda utilizar dos enjuagues diarios de 10 ml. De una solución acuosa de gluconato de clorhexidina durante un minuto a una concentración de 0.12%.<sup>(73)</sup>

**Mecanismo de acción.**

El agente es absorbido rápidamente por las paredes bacterianas y puede cambiar la permeabilidad de la membrana interfiriendo así con la función normal bacteriana.<sup>(73)</sup>

La cantidad de la droga absorbida depende de: su concentración, la densidad celular, el tipo de bacteria, el pH, y la composición del medio circundante. Un aumento en el pH entre el 2 y el 8% provoca un aumento en la cantidad de clorhexidina absorbida. Probablemente esto se deba a un aumento en el grado de ionización de los grupos sobre la superficie bacteriana, más que a un cambio de la ionización.

La clorhexidina tiene afinidad con las bacterias, probablemente por una interacción entre la molécula del agente cargada positivamente y los grupos de la pared celular cargados negativamente. Esta interacción aumenta la permeabilidad de la pared celular de las bacterias y por tanto permite que el agente penetre al citoplasma, causando la muerte del microorganismo, o bien, permite la entrada de otras sustancias al descargar la membrana.

Estos mecanismos se relacionan también, con la reducción de la formación de la película adquirida, alteración de la absorción/adherencia bacteriana, sobre

los dientes, y alteración de la pared bacteriana para que pueda ocurrir la lisis. <sup>(58)(73)</sup>

Las sustancias encontradas generalmente en la superficie de los dientes, como la hidroxiapatita, película adquirida, polisacáridos, bacterias y estreptococos; se unen todos a la clorhexidina in vitro. <sup>(51)</sup>

El agente actúa contra una amplia gama de bacterias, como las grampositivas y gramnegativas, levaduras, hongos, microorganismos facultativos, anaerobios y aerobios. <sup>(35)(51)</sup>

La acción primordial es la absorción hacia la superficie celular bacteriana, seguida por una ruptura de la membrana citoplasmática, los cambios posteriores, dependen de la concentración de la clorhexidina presente. <sup>(51)</sup>

#### **Efectos colaterales**

El uso de la clorhexidina causa una pigmentación extrínseca de los dientes y en la periferia de las restauraciones de silicato, que se presentan como manchas café amarillentas, que se forman por la subsecuente precipitación de sulfuro de hierro, en donde el azufre es provisto por los grupos tiol expuestos de las proteínas al agente, por lo que se dice que el agente provoca una desnaturalización de éstas y del hierro. Los iones férricos, podrían originarse en la dieta, hábitos como el cigarro (por el calor, la nicotina y el alquitrán generados por éste), consumo de té, café o vino (por el ácido tánico contenido en ellos) .

Algunos estudios demuestran que la pigmentación en ausencia de cepillado se presenta en un plazo de 10 días luego de 2 enjuagues diarios a la concentración de 0.2%. <sup>(69)(73)</sup>

Se ha reportado que la alexidina y la hexetidina son incitadores en la formación de manchas. El agente provoca también, alteración en el gusto (sabor metálico), descamación de la mucosa oral por la precipitación de las mucinas salivales que generalmente cubren y protegen la mucosa oral.

Otro efecto es la pigmentación negra de la lengua, así como el aumento de cálculos supragingivales luego de 6 meses de uso continuo, aunque esto ocurre en un grado mínimo. Estos cálculos se deben a la precipitación de sales concentradas en la composición química del medicamento y la remoción y eliminación de los mismos, que depende del odontólogo.

### **Indicaciones**

Esta indicada para cualquier tipo de personas, aunque en especial para pacientes con discapacidades físicas o mentales, en estomatodimia a causa de úlceras o aftas recurrentes, Guna (gingivitis ulceronecrosante aguda), herpes bucal, radioterapia de cabeza o cuello, leucemias con repercusión gingival; en tratamientos de fracturas mandibulares, cuando se requiere la fijación mandibular en procedimientos ortodónticos; epilepsia, reumatismo, hemofilia, personas seniles; y en malformaciones dentales como la dento y amelogénesis imperfecta. <sup>(45)(67)(71)</sup>

Su uso se prescribe también para pacientes con riesgos particulares de bacteremias. Para pacientes que son especialmente susceptibles a la caries dental, reciben grandes beneficios con el uso conjunto de clorhexidina y fluoruros. Dos enjuagues diarios de clorhexidina al 0.2% son indicados luego de una cirugía bucal o parodontal, mediante lo cual se reducen significativamente los factores de riesgo de bacterias asociadas a la gingivitis. La clorhexidina ha demostrado ser

un efectivo agente antiplaca y antigingivitis (incluso en niños, a muy bajas concentraciones), reduciendo la severidad del sangrado gingival. Promueve la recuperación de las heridas parodontales, el manejo post-operatorio, y mantiene la salud de las encías, siendo superior a otros agentes usados en los enjuagues.<sup>(51)</sup>

### **Contraindicaciones**

No debe prescribirse en forma irreflexiva durante largo tiempo, ya que incorpora el probable riesgo de que se desarrolle resistencia bacteriana o cambio de la flora. Estos puede deberse a mutaciones genéticas o bien a la adaptación de la membrana a cambios de la permeabilidad.

No debe administrarse a menores de edad, por su solución de alcohol de 11.6% , la cual, si es ingerida puede causar náuseas, malestar gástrico y signos de intoxicación alcohólica. Por lo anterior, tampoco se recomienda en pacientes con antecedentes alcohólicos. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo o periodo de lactancia, ya que a la fecha aún no se sabe si la clorhexidina tiene algún efecto sobre el producto o leche materna.<sup>(42)</sup>

### **Toxicidad**

La dosis tóxica de la clorhexidina es de 1800 mg. por kilogramo de peso, por lo que se considera que su grado de toxicidad es bajo. Cuando la dosis es tóxica, afecta a los eritrocitos y a los leucocitos polimorfonucleares a una concentración de 0.02% cuando entra en contacto directamente el agente con el tejido conectivo en una lesión o punto sangrante por inflamación.<sup>(50)(51)(53)</sup>

Lõe, Schiøtt y Briner en un estudio en 61 pacientes con 2 enjuagues diarios de clorhexidina al 0.02% durante 2 años, demostraron que no existía

toxicidad en las funciones del hígado y riñones, realizaron mediciones de hemoglobina, metahemoglobina y tipo de sedimentación, así como el número de eritrocitos, cuentas leucocitaria, examinaron la glucosa y proteínas en la orina (todos los resultados obtenidos fueron normales). Luego de todos estos estudios, concluyeron que el agente a concentraciones bajas puede ser usado a largo plazo.<sup>(48)</sup>

#### **Alteraciones causadas por la clorhexidina**

**En el substrato:** Se ve afectado luego de haber sido degradado en polisacáridos extracelulares, como levanos y dextransos a los que el agente se une fuertemente.

**En la flora microbiana:** Es afectada en mayor proporción de forma bacteriostática, aumentando la permeabilidad y provocando la salida de constituyentes citoplasmáticos; o bactericida precipitando las proteínas citoplasmáticas.

**En el huésped con relación al tiempo:** El huésped, sirve como medio de almacenamiento para la clorhexidina, permitiendo que se encuentre en una concentración bacteriostática eficaz, durante un periodo de 24 horas . Una vez absorbida, las concentraciones de calcio, ácidos y grupos de cargas negativas en el medio bucal, controlan la liberación del agente al medio. De este modo, el tiempo que requieren los microorganismos para reorganizarse, es interferido por el agente contenido en el enjuague.

## 4.2 FLUOR

### **Efecto del ión flúor como agente anticariogénico**

El flúor se conoce desde hace varios años, como la base para los proyectos de prevención de caries en la población mundial. <sup>(59)</sup>

Este ión tiene gran influencia sobre la cantidad de microorganismos que forman parte de la microbiota asociada a la placa dentobacteriana, causante no sólo de la caries, sino también de aquellas asociadas a las enfermedades parodontales. <sup>(59)</sup> Según Grace y Thomas, en 1979 al hablar de los aspectos farmacológicos, dijeron lo siguiente: La primera importancia del flúor, es su habilidad de reemplazar al ión hidroxyl y los iones carbonato en la hidroxiapatita que se encuentra en las estructuras dentales y óseas. El flúor contenido en alimentos y agua, es absorbido por el intestino delgado y en menor grado por el estómago. Durante la niñez y la adolescencia cuando los huesos crecen activamente, el flúor es usado en la mineralización y el sobrante es excretado por medio de la orina, heces fecales, saliva, sudor y fluido lagrimal. Kashahara Knoru en 1979, establece que el flúor ésta presente en la saliva de 90 a 120 minutos luego de su aplicación mediante dentífricos o tabletas, con menos de 1 mg. de flúor. <sup>(59)</sup>

Las personas que viven en zonas donde existe fluoración del agua, han demostrado menor índice de placa. El fluoruro, reduce la habilidad de la hidroxiapatita para absorber proteínas y disminuye la energía superficial. También actúa directamente sobre los microorganismos de la placa, y se ha reportado un efecto bactericida del fluoruro de sodio. <sup>(34)(58)</sup>

Los estudios prueban que los enjuagues supervisados con una solución al 0.2% de fluoruro de sodio (0.09% iones fluoruro), aplicados dos veces por día durante una o dos semanas, son un medio eficaz para prevenir la caries en niños. También pueden conseguirse resultados positivos en soluciones más diluidas del mismo agente junto con el fluoruro estañoso (FAP: fluoroapatita). El flúor interfiere también, en la adhesión de la placa al diente y en la producción de ácidos bacterianos. <sup>(18)(59)</sup>

El incremento en los niveles de flúor pueden interferir con la compleja actividad celular del órgano del esmalte, lo cual es necesario para renovar las proteínas y el agua, para obtener los suficientes cristales de crecimiento en las etapas finales de la formación del esmalte, lo cual puede provocar una hipomineralización de la superficie del mismo.

En la zona cervical, la porosidad involucra la anchura completa del esmalte, lo que forma una zona diferente entre el tercio medio y cervical del mismo. Microradiográficamente esta zona aparece hipomineralizada, rodeada de una zona mineralizada. Los dientes primarios son generalmente más blancos que los permanentes porque la capa de esmalte es más delgada, sin embargo, en estudios clínicos, cuando las pequeñas porosidades se encuentran llenas de los fluidos que rodean al diente, los defectos de la fluorosis son mas obvios. <sup>(18)</sup>

El concepto de incorporación de átomos de flúor dentro de las superficies del esmalte para incrementar la resistencia a la desmineralización, no ha sido explicado satisfactoriamente. La adición de los fluoruros puede suprimir la colonización de las bacterias sobre el esmalte, por una disminución de humectabilidad o energía superficial. <sup>(18)</sup>

Todo este mecanismo anticaries del flúor, aún no se ha comprendido del todo, pero autoridades en la materia, están de acuerdo en tres mecanismos que pueden ser identificados: a) Iones de flúor en altas concentraciones, que pueden ser incorporados dentro de la estructura mineral del esmalte, b) durante el desarrollo del diente o luego de su erupción, y c) la presencia de flúor libre en el esmalte. <sup>(18)</sup>

La mineralización del hueso es continua, predominantemente durante el crecimiento y desarrollo del diente, el flúor puede ser depositado sistemáticamente en los cristales de apatita. Luego de la erupción, el agente puede ser aplicado sobre la superficie del esmalte formando fluoroapatita. <sup>(6)</sup>

#### **Efecto del flúor sobre la placa bacteriana**

La acción inhibitoria del flúor sobre el metabolismo bacteriano ha sido definitivamente probada por estudios in vitro. Al parecer, esta acción se ve aumentada a un pH bajo. En condiciones ácidas parte del flúor contenido en la placa se libera en forma ionizada ( $F^-$ ), se combina con los iones  $H^+$  del medio formando FH, el cual penetra a través de la membrana celular de las bacterias. Una vez dentro del citoplasma celular, el FH se disocia de nuevo en  $F^-$  y  $H^+$ , acidifica el medio intracelular (de por sí alcalino), y cambia su potencial eléctrico, lo cual interfiere en funciones celulares como la entrada de iones  $K^+$  y  $PO_4H_2^-$ ; el transporte de glucosa y el metabolismo energético. En resumen, toda la actividad celular queda disminuida pero sobre todo, se afecta el metabolismo de los hidratos de carbono, de tal modo que la producción de ácidos por la célula y su actividad cariogénica, quedan parcialmente inhibidas.

Sin embargo, el efecto in vivo del flúor, puede no ser exactamente similar a su efecto in vitro, ya que se ha comprobado que existe una adaptación por parte de los microorganismos a vivir y crecer a concentraciones elevadas de flúor. No obstante se especula que la adaptación al agente por parte de las bacterias orales, puede a la vez comprometer el potencial cariogénico de éstas, por lo que se ha observado que las células adaptadas tienen un ritmo de degradación de la sacarosa más bajo que aquellas que no se han sometido a la adaptación del flúor.

Además la presencia de flúor en la placa, es capaz de reducir la acidificación del medio durante la fermentación de los azúcares. Esta reducción puede dar lugar a cambios ecológicos de la placa, ya que la disminución de la acidéz, reduce la ventaja de los microorganismos acidúricos para desarrollarse en el medio con más facilidad que otros sin esta propiedad. De este modo, la ventaja ecológica que podría tener el *E. Mutans* para desarrollarse en un ambiente ácido logrado a través de la fermentación de los carbohidratos, se pierde. Incluso si este microorganismo se adapta a vivir en un ambiente rico en flúor, esta transformación le llevará a producir ácido a menor velocidad con lo cual, la caída del pH tras la ingesta de azúcar será menor, y se mantendrá el cambio ecológico desfavorable para el desarrollo preferente de las bacterias cariogénicas. <sup>(18)(43)(59)</sup>

Por lo que respecta a la acción antimicrobiana de los diferentes compuestos fluorados, parece demostrado que las sales de fluoruro de estaño tienen un efecto antiplaca adicional a el flúor. Esto, se debe a que el ión estaño actúa oxidando los grupos tiol, y por tanto inhibe las enzimas que precisan de dichos grupos para su estructura y función. Una acción similar se atribuye a las sales de fluoruro de cobre y de plata. Sin embargo, la acción anticaries de los compuestos de fluoruro

de estaño es similar a los de fluoruro sódico, lo que parece indicar que el efecto adicional del estaño es de poca importancia.<sup>(18)</sup>

## CONCLUSIONES

Como se ha podido apreciar a lo largo de esta tesina, existe muchos agentes químicos, de los cuales no existen los suficientes estudios disponibles para poder valorar exactamente su efectividad, por lo que todos los porcentajes de este trabajo son relativos, pudiendo ser absolutos en un futuro no muy lejano, al conocer más de ellos y sus efectos sobre la placa. Esto podrá ser de utilidad en los próximos años para combatir los agentes causantes de la enfermedad periodontal y la caries.

Debido a los efectos colaterales, principalmente la pigmentación y descamación de la mucosa y del dorso de la lengua, no recomendamos el uso de la clorhexidina por periodos prolongados, sino que sugerimos, que el agente en forma de enjuague, debe ser administrado por un período de un mes aproximadamente, al cabo del cual se sustituye por otro enjuague del tipo de los agentes fenólicos, como por ejemplo el Listerine, durante otro mes y regresar a la clorhexidina; esto con el objeto de evitar una resistencia de los microorganismos al agente y lograr que el empleo de la sustancia sea efectivo en todo momento.

Proximamente veremos el desarrollo de los agentes de tercera generación, en los cuales el efecto ya no será sobre toda la flora microbiana oral, sino sólo sobre algunos microorganismos patógenos específicos como los causantes de la enfermedad parodontal o caries, sin afectar o dar lugar a ciertas cepas de bacterias oportunistas, por estar reducido el número de las bacterias no nocivas, por efecto del agente. Y recordando que estos futuros agentes tienen una gran sustentividad, como la clorhexidina (24 horas) o el flúor (4-6 horas).

También se podría pensar en la unión de varios de estos agentes, así como de sus propiedades para lograr un mejor efecto sobre la placa dentobacteriana. Más adelante, es posible que se logre el uso de las enzimas, si se logran identificar sus mecanismos de acción, lo que aún está en vías de desarrollo.

Por todo lo anterior, podemos decir que el uso de enjuagues con agentes químicos antimicrobianos puede resultar efectivo, teniendo en cuenta su sustentividad, potencia así como su toxicidad y principalmente el fin que quiera lograr el odontólogo con el uso de estos agentes, es decir, como enjuague pre, trans, o post-operatorio y como fase de mantenimiento de una terapia parodontal, o como medio preventivo para el control de la placa, sin olvidar que estas sustancias, son sólo auxiliares del cepillado y NO un sustituto .

## BIBLIOGRAFIA

1. Abello et al: Effect of a mounthrins containing triclosan and copolymer on plaque formation in the absence of oral hygiene. Am. J. Dent. 1990; 3: s57-s61.
2. Addy et al: The effect of triclosan, stannous fluoride and clorhexidine products on: (I) Plaque regrowth over a 4-day period. J. Clin Periodontol 1990; 17: 693-697.
3. Addy et al: Light microscopic and color television image analysis of the development on staining on clorhexidine treated surfaces. J. Periodontol; Jan 1980.
4. Bailey Lawrence: Remoción directa de la placa dentobacteriana, mediante un enjuague bucal antes del cepillado. Revista Práctica Odontológica; Vol. II No.10, 1990, pag. 17-26.
5. Bascones Antonio: Periodoncia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal . Editorial Interamericana. 1980.
6. Beltrán y col.: Efectos pre y post-terapéuticos del flúor en la disminución de la caries. Archivos de Odontología preventiva y Comunitaria. 1: 36-45, 1989.
7. Bhaskar, S.N.: Clinical use of a Toothpaste and oral rinse containing sanguinarine. Abstract of a simposium: Control of microbial plaque in oral tissues. March 1984.
8. Boulware et al: Sanguinarine in the control of volatile sulfur compounds in the mouth: A compatative study. See ref. 7.

9. Boulware et al: Effect of sanguinarine oral rinse on saliva glycolisis. Clinical abstracts European Organization for Caries Research, XXX Congress, July 1983.
10. Boulware et al: Analysis of sanguinarine in dentifrices and oral rinses. Abstract from International Association for dental research, 62nd General Session, March 1984.
11. Boulware et al: Salivary glycolisis testing of sanguinarine chloride. Clorhexidine & other antimicrobials. See ref. 10.
12. Cawson: Farmacología Odontológica. Traducción a la tercera edición. Editorial El Manual Moderno 1984.
13. Características del enjuague bucal con clorhexidina. Informe técnico, Oral -B.
14. Cerón y Gutiérrez: Tratamientos periodontales no quirúrgicos, revisión de los procedimientos. Revista ADM , Vol. I: 3 pag. 168 mayo-junio 1993.
15. Ciancio Sebastian: Farmacología clínica para odontólogos. Capítulo 12 pag. 232; Tercera edición. Editorial El Manual Moderno, 1990.
16. Conventry et al: Experimental use of a slow relase devise employing clorhexidine gluconate in areas of acute periodontal inflamation. J Clin Periodontol, 9: 129-133, 1982.
17. Cowan Fred F: Dental Pharmacology, Second edition; Ed. Lea & Febiger, Philadelphia-London 1992.
18. Cuenca : Manual de Odontología Preventiva y Comunitaria. Editorial Masson S:A. Barcelona 1991.
19. Cumning et al: Optimal dosage and method of delivery clorhexidine solution for inhibition of dental plaque. J Periodont, Res. 8:57, 1973.

20. Davis et al: The effect of topical application of clorhexidine on the bacterial colonization of the teeth on gingival. *J Periodont. Res.* 5: 96-101, 1970.
21. Dean, Donna: Clorhexidine as an antiplaque agent dent. *Hig.*, Vol. 50, 1976.
22. Dentrífice Abrasivity, estudios completed at Missouri Analytical Laboratories, Inc. Feb 14th; Jun 24th, 1983.
23. Driessens et al: Tooth development and caries in mouse mouth. F1: CRC Press 1986.
24. Drill: Farmacología médica. Segunda edición; Editorial La Prensa, Capítulo 74, pag. 1626, 1978.
25. Ekstrand et al: Fluoride in dentistry Copenhagen: Munksgraad, 1988.
26. Emilson, C.G: Susceptibility of various microorganisms to clorhexidine. *Scand J Dent. Res.* 85(4): 255-265, 1977.
27. Fardal et al: A review of the literature of use of clorhexidine in dentistry. *J.A.D.A.* Vol. 112, pag. 863-868, june 1986.
28. Gjermo et al: The plaque inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. *J Periodont. Res.* 5: 102-109, 1970.
29. Gjermo et al: Plaque inhibition by antibacterial dentrifices. *Scand. J Dent Res.* 78: 54-64, 1970.
30. Glickman F.A. Carranza: Periodontología Clínica, Editorial Interamericana, pag. 729, 1980.
31. Greenfield et al: The use of an oral rinse and dentífice as a system of controlling plaque. Abstracts from a symposium : Control of the microbial plaque in oral tissues, march, 1984.
32. Gómez y col: Efectos de un enjuague bucal previo al cepillado e hilo dental sobre los índices de placa y gingival en pacientes de la clinica de parodoncia de

- la ENEP Iztacala UNAM. Revista ADM Vol. XLIX No. 2, marzo-abril, pag.116, 1992.
- 33.Goth: Farmacología clínica, Editorial Interamericana, 1988.
- 34.Grant: Periodoncia ; Editorial El Manual Moderno S.A.,1983.
- 35.Hennessey,T.S: Some antibacterial propeties of clorhexidine. J. Periodont. Res. 8: 61-67, 1973.
- 36.Jenkins et al: A dose-response study of triclosan mounthrinses on plaque regrowth . J Clin Periodontol, 20: 609-612, 1993.
- 37.Jenkins et al: Triclosan and sodium lauryl sulphate mouthwashes. (I) Effect on salivary bacterial counts. J. Clin Periodontol, 18: 140-144,1991.
- 38.Jenkins et al: Triclosan and sodium lauryl sulphate mounwashes. (II) Effects or 4-day plaque regrowth. J. Clin Periodontol, 18:145-148, 1991.
- 39.Jenkins et all: The effect of triclosan stannous fluoride and clorhexidine product on: (II) Salivary bacterial count. J Clin Periodontol, 17: 698-701, 1990.
- 40.Jørgensen et al: Effect of clorhexidine dressing on the healing after periodontal surgery. J Periodont., 45: 13, 1974.
- 41.Kieser : Periodontics, a practical approach. Editorial Médica Panamericana, 1990.
- 42.Klaus H. & Edith, M. Herbert: Alas de parodoncia, Editorial Salvat, 1988.
- 43.Klewasky et al: Sanguinarine and the control of plaque in dental practice. Abstracts of a symposium: Control of microbial plaque in oral tissues. March, 1984.
- 44.Kutscher: Terapéutica Odontológica, capitulo 18; pag. 175. Editorial Interamericana, 1985.

ESTA TESIS HA SIDO  
REGISTRADA EN EL  
CENTRO DE INVESTIGACIONES  
Y ESTADÍSTICAS

- 45.7070Lang et al: Effects of supervisor clorhexidine mouthrinses on children. A longitudinal clinical trial. J Parodont. Res. 17: 101-111, 1982.
- 46.Lindhe Jan: Periodontología Clínica, Editorial Médica Panamericana, 1986.
- 47.Lindhe Jan: Clinical assessment of antiplaque agent. See ref. 43.
- 48.Løe et al: The effect of mouthrinses and topical application of clorhexidine on the development dental plaque and gingivitis in man. J. Periodont. Res. 5: 79-83, 1970.
- 49.Løe et al: Two years oral use of clorhexidine in mon. General design and clinical effects. J Periodont. Res. 11 (3) : 135-144, 1976.
- 50.Løe et al: The effects of mouthrinses and topical application of clorhexidine on calculus formation in man. J Periodont. Res. 6: 312, 1971.
- 51.MacPhee : Fundamentos de Parodoncia, pags. 75-80, 1989.
- 52.Nagle et al: Clorhexidine and ideal plaque inhibiting agent. J. Canad. D. And Assn, No.2, 1978.
- 53.Newman: Antibiotic, Antimicrobial use in dental practice. Quintessence Publishing Co. Inc. Chicago Illinois, cap. 7 : 99-100, 1990.
- 54.Newman et al: Effect of 0.12% clorhexidine of bacterial recolonization following periodontal surgery. J of Periodontology, 60: 577-581, 1989.
- 55.Nygard et al: Evaluation of sanguinarine in control of plaque in dental practice. See ref. 43.
- 56.Pennington: Farmacología Dental , Editorial Limusa, capítulo 12,pag 183, 1982.
- 57.Rustogi et al: Clinical study of a pre-brush rinse and a triclosan/copolymer mouthrinse: Effect on plaque formation. Am J Dent. 3: 567-569,1990.

58. Sanchez Cordero Sergio: Agentes químicos para el control de placa. Revista ADM, Vol. XLVII/6p. Nov-dic, 1990.
59. Separata de la Facultad de Odontología, Vol. 16, No. 5, ejemplar de suscripción ISSM-0185-5905, mayo 1995
60. Siegreto et al: Comparision of mouthrinses containing two concentration of clorhexidine. J Periodont. Res. 17: 122-126, 1982.
61. Singh et al: Effect of a mounthrinse containing triclosan in a normal oral hygiene regimen. Am J Dent. 3: 563-565, 1990.
62. Schiött et al: The effect of mouthrinses and topical application of clorhexidine mounthrinses on the human oral flora. J Periodont. Res. 5: 84-89, 1970.
63. Socransky, Sigmund: Microbiology of plaque . See ref. 43
64. Southard et al: Sanguinarine a nez antiplaque agent: Retention and plaque specificity. J.A.D.A. Vol. 108, march, 1984.
65. Southard et al: Sanguinarine-a new antiplaque agent. See ref. 43.
66. Southard et al: Sanguinarine, retention sites in the oral cavity. Clinical abstract European Organization for caries research, XXX Congress, july, 1983.
67. Taddei et al: Uso da clorhexidina no controle da placa e da gengivite( estudo comparativo da aplicacao tópica e em forma da bochecho). Rev, Ass.Paul.Ciruj; Dent. Vol. 34, No. 4, jul-ago 1980.
68. Van Der Ouderlaa FJG: Antiplaque agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. J Clin Periodontol, 18: 447-454, 1991.
69. Williams-Elliot: Bioquímica Dental Básica y Aplicada. Editorial El Manual Moderno, 1990.

70. Williams et al: In vitro antiplaque effects of a triclosan/copolymer mouthrinse.  
Am J Dent, 3: 553-556,1990
71. Witt y col: Uso de clorhexidina en periontología, pag. 26, junio/marzo, 1978.
72. Woodwall Irene R.: Patient home care and plaque control: A behavioral approach. See ref. 43.
73. Workshop, New Jersey; julio 1989.