

Agentes químicos antiplaca

(SEGUNDA DE DOS PARTES)

JOEL NAVA ROMERO*

Chemical Agents Antiplaque

Abstract. This item provide information on alternatives to chemical dental plaque control, considered the cause of the two frequently disease in the mouth: dental caries and periodontal disease. Reference becomes and discussion on the employment of antiseptics, including the quaternary components of the ammonium, phenols, sanguinary and chlorhexidine.

III. Usos en la prevención y control de placa

El *E. mutans* ha sido implicado en la etiología de la caries, y la CHX parece ser un potente supresor de este microorganismo. En 1976 se informó [76] que dicho gel tenía efectos antimicrobianos, comparables a las más eficientes medidas mecánicas de higiene oral. En 1982 se mostró [77] que enjuagues de CHX al 0.2% inhibían la producción de ácido por 24 horas, después de haber aplicado sacarosa a la placa dental *in vivo* y que la retención de CHX en la placa podía explicar el efecto prolongado observado. En 1983 se reportó [78] que la propagación o difusión del *E. mutans*, puede demorarse o prevenirse con medidas dirigidas a la fuente principal de infección. Otros autores como Mc Donald y Stookey [79] mencionaron que después de dos tratamientos, con un intervalo de una semana entre ellos, el *E. mutans* de la saliva fue suprimido fuertemente, más que en un solo tratamiento. Sin embargo, no se observó que previniera áreas interproximales.

Un interés considerable ha sido enfocado a la posible interacción entre fluoruro y la CHX. En 1980, se reportó una acción inhibitoria en la progresión de caries dental con el uso de la combinación de fluoruro y CHX en ratas Wistar [80]. Otros estudios [81] encontraron que la cantidad de placa formada y el ácido lipotético contenido en la placa con sacarosa disminuyó debido al uso de enjuagues bucales de clorhexidina y fluoruro estañoso. En 1978 se reportó [82] una reducción de

caries en un grupo de niños escolares que recibieron aplicaciones de clorhexidina y fluoruro. Katz en 1982 [83], recomendó el régimen de cuatro aplicaciones tópicas de una combinación del 1% NaF más 0.2% CHX, y enjuagues diarios de soluciones del 0.05% NaF y 0.2% de CHX para la total prevención de caries después de la terapia de radiación de cabeza y cuello. Keltjens *et al.*, en 1990 [84], en un estudio de 18 meses con terapia con fluoruro y CHX en pacientes con sobremordida, encontraron que no se desarrolló caries en un grupo control y que en el grupo testigo se redujo significativamente.

El uso de CHX comparado con otras soluciones ha sido probado. Collaert y Edwardsson en 1992 [85], encontraron que enjuagues durante un minuto y dos veces al día con gluconato de CHX al 0.2% redujeron la placa en 88%, mientras que con 0.2% de delmopinol HCL (agente antiplaca desarrollado recientemente y formado por propilheptil-morfolina-hidrocloruro de etanol) la reducción sólo fue de 52%.

En lesiones de caries radicular, Bieghton *et al.* [86] reportaron una disminución significativa de *E. mutans* y lactobacilos y, por tanto, una disminución de necesidades de tratamiento en 301 lesiones de caries radicular de 59 pacientes.

Recientemente la CHX es presentada, aparte de dentífricos, en goma de mascar, para demostrar que también es un eficiente agente antiplaca como lo confirmaron en 1992 Nuuja *et al.* [87], y en 1994 Zampatti *et al.* [88].

IV. Usos en periodoncia

Algunos estudios han indicado que el cepillado con 0.6% a 0.8% de CHX reduce efectivamente la placa y gingivitis [89, 90]. Esto ha sido confir-



* Coordinador del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología, UAEM. Jesús Carranza esquina con Paseo Tollocan, Toluca, México. Teléfono: (72) 12 43 51.

mado recientemente en un estudio [91], donde se demuestra que los enjuagues promovidos comercialmente (Peridex), combinados con el uso de cepillado y dentífrico, aportan grandes beneficios en sus propiedades para remover la placa dental. Anteriormente ya se reportaba que al usar un enjuague oral de CHX al 0.2%, dos veces al día, era tan efectivo como el uso diario de gel de CHX al 0.2%, pues ambos pueden inhibir el desarrollo de placa y gingivitis en ausencia de higiene oral mecánica [92, 93]. Steven [94], mencionó en 1987 que la irrigación de bolsas periodontales con digluconato de CHX al 0.2%, en un periodo de siete semanas, disminuyó notablemente el nivel de bacteroides gingivales. Stahloz en 1991 [95], reportó la reducción de flora microbiana, así como la disminución de la profundidad de las bolsas, en un periodo de dos años. Por lo que es aceptado que la irrigación subgingival es efectiva para reducir la inflamación periodontal y controlar la placa subgingival [96, 97]. Esta irrigación puede reducir a niveles más manejables la frecuencia de visitas higiénicas y la necesidad de una vigorosa higiene interdental. Dichos beneficios clínicos ocurren también, aún con dosis menores que las recomendadas, como lo avala el estudio realizado por Flemmig en 1990 [98], quien usó concentraciones de 0.06%, con resultados positivos. En otro estudio, en 1991, Alleyn [99] mencionó que las superficies radicales expuestas a soluciones del 0.12% de CHX inhibían la inserción de los fibroblastos, lo que interfiere en la regeneración del periodonto. Contrariamente, Cline y Layman [100] concluyeron un año después, en 1992, que esa misma concentración (0.12%) de CHX no inhibía esa inserción, pero que la exposición directa de las células a concentraciones mucho más bajas (0.0025 a 0.01%), causaba dependencia en ellas e inhibía su desarrollo. Adicionalmente, ya se había reportado en 1990 por Huizinga *et al.* [101], que la CHX reducía la pérdida mineral del cemento radicular. Lang y Ramserier en 1981 [102], sugirieron que una aplicación diaria con 400 ml de 0.02% de solución de CHX, era la concentración más baja que debía ser usada para la completa inhibición de la placa dental.

El efecto de la CHX sobre el cálculo es polémico. Un informe en 1971 indicó la inhibición de cálculo supragingival y ningún efecto en cálculo subgingival [103]. Loe *et al.* [104], sin embargo, reportaron desde 1976 un incremento en el índice del cálculo en sujetos que usaron CHX. Esto fue

atribuido al incremento y endurecimiento del tercio gingival de las coronas, por los depósitos minerales sobre las manchas producidas por los efectos colaterales.

Langebaek y Bay [105], en 1976 estudiaron el efecto de enjuagues de CHX en la cicatrización después de gingivectomía y no encontraron ninguna influencia de este agente en la cantidad de placa bajo el apósito quirúrgico del periodonto (Coe-Lío). De tal manera que después de retirar esa curación, se encontró el registro de placa en el mismo nivel que cuando el apósito promovía la cicatrización. Addy y Dolby en ese mismo año [106], informaron que clínicamente existía una diferencia insignificante postoperatoria en heridas por gingivectomías, unas con apósitos quirúrgicos y otras con enjuagues con CHX. Hamp *et al.* en 1977 [107], reportaron que heridas gingivales de perros sabuesos tratados en ausencia de saliva, regeneraron con reacciones inflamatorias intensas, y las heridas tratadas con CHX sanaron con algunas ligeras señales de inflamación. Newman y Addy en 1978 [108], realizaron seguimientos postoperatorios, tanto con apósitos quirúrgicos periodontales como con CHX y en una semana encontraron más placa en los márgenes del apósito periodontal; sin embargo, de uno a tres meses no se observó ninguna diferencia significativa. Bakaeen *et al.* [109], investigaron el gel de clorhexidina aplicado después de cirugías mucogingivales, y encontraron que con su uso resultaba menor dolor que con un gel placebo. En ese entonces (1975), sugirieron el gel de CHX como una alternativa a los antibióticos empleados después de cirugías periodontales.

La incorporación de polvo de CHX, debajo del apósito quirúrgico periodontal, logró una significativa reducción en la formación de placa [110], menor exudado gingival, menor hemorragia y aumento de cicatrización, comparado con otras heridas en que se usó el placebo [111]. Sin embargo, en 1978, Bay y Langebaek [112] indicaron que ningún efecto adicional de inhibición de placa se pudo obtener al cubrir la herida periodontal con polvo de hidrócloruro de CHX. El efecto directo de CHX en la cicatrización de tejidos fue examinado por Paunio *et al.* [113]. Ellos reportaron, en 1978, que experimentalmente la CHX tuvo un efecto retardado en la formación de tejido de granulación. Knuutila *et al.* [114] informaron, en el mismo año, que la CHX disminuyó el número de leucocitos en el exudado de una reacción

inflamatoria experimental aguda no microbiana. Bassetti y Kallenberger, en 1980 [115], observaron que lesiones de mucosa ósea del paladar de ratas tuvieron mejor cicatrización con el uso de la solución de Ringer, y menor con CHX al 0.5%. En este estudio, al incrementar la concentración de CHX, se causó un retraso en la cicatrización de la herida. Contrariamente, en 1993, Paul Brian [116] reportó que después de diez días de tratamiento quirúrgico, con aplicaciones directas en el margen gingival y soluciones del 0.12% de CHX (Peridex), sólo pocos dientes presentaban recesión gingival a los seis meses.

En cuanto al tratamiento de gingivitis ulceronecrosante aguda (GUNA), con enjuagues del 0.2% de CHX dos veces al día, durante dos semanas, Gjermo reportó en 1974 que había menos dolor del margen gingival y papilar a los dos días de usarlos, lo cual permite la limpieza dental por el mismo paciente después de aproximadamente una semana. Sin embargo, Addy y Liewelyn en 1978 [117] no recomendaron el uso de CHX como único tratamiento de GUNA puesto que, según un estudio que presentaron, once de veinte pacientes requirieron terapia adicional.

Actualmente es común combinar la CHX con otros agentes químicos antiplaca. Wilson, en 1990 [118], en estudios *in vitro*, mostró un gran efecto al reducir bacteroides gingivales y fusobacterias a los cinco minutos de aplicaciones, en cepas de placa subgingival, de una combinación de 1% de fenoxietanol con CHX. En otro estudio (en 1993), Van Der Hoeven *et al.* [119] compararon la CHX (Peridex, 0.12%) con otra combinación de zinc y triclosán, quince minutos después de haber usado una solución de glucosa. Ellos reportaron una disminución considerable de ácidos de la placa, principalmente acetatos y lactatos. Recientemente (en 1993), Drake [120] investigó el efecto combinado de CHX con cobre, para confirmar su sinergismo y su gran efecto inhibitorio contra bacterias orales.

V. Usos en el tratamiento de infecciones

Un régimen para el tratamiento de estomatitis por dentaduras postizas, fue sugerido en 1975 por Olsen [121], el cual consiste en el uso diario de tabletas masticables de anfotericina B por catorce días y humedecer las prótesis con solución de CHX al 0.2% en la noche anterior por cinco meses, observándose una significativa reducción en

el número de microorganismos, tanto en membrana mucosa como en dentaduras postizas [122]. El uso de enjuagues de CHX al 0.5% (Peridex), en pacientes con prótesis totales, por un periodo de 25 días, disminuyó considerablemente la inflamación palatina causada por estomatitis, según el reporte de Kamalakshi *et al.* en 1992 [123]. Miles, en 1993 [124], en un tratamiento de úlceras por estomatitis recurrente, comparó el uso de digluconato de CHX (Peridex, 0.12%) contra el esteroide acetona de triamcinolona (Kenalog, 0.025%) durante doce semanas, ambas tuvieron igual efecto positivo. Jacobsen *et al.* en 1979 [125], reportaron una reducción de 71% a 96% en enfermedades clínicas y cultivos de hongos, después de 35 días de tratamiento con 1% de gel de CHX. Por otra parte, Budtz-Jorgensen sugirió en 1977 [126] que la CHX no debía ser recomendada como una medida de desinfección de dentaduras, pues produce manchas que se acentúan con el tiempo de uso, además de que provoca una resistencia de las levaduras a la acción de las drogas. Sin embargo, otros autores sí la recomiendan para desinfectar dentaduras en pacientes con alta susceptibilidad a la candidiasis, como Barkvoll y Attramadal [127], quienes en 1989 reportaron el efecto positivo de este agente químico. Aunque indicaron que no debe administrarse conjuntamente con drogas antimicóticas, debido a que la CHX se inactiva a causa de la baja solubilidad de la sal que se forma entre ambos agentes. Milton-Knudsen *et al.* [128], no encontraron evidencias del efecto químico del gel de clorhexidina para prevenir la formación de placa microbiana de la mucosa o de la prótesis dental.

VI. Otros usos dentales

La CHX ha sido indicada para ser usada en pacientes minusválidos. Russell y Bay [129], indicaron que el cepillado una o dos veces al día por dos meses, con dentífrico que contenga 1% de CHX, disminuye significativamente los valores del índice de placa y del índice gingival en niños con alteraciones mentales y con epilepsia, quienes también recibieron fenitoina. Sin embargo, este tipo de dentífrico no reduce la hiperplasia gingival. El aparente éxito en el tratamiento varía en los individuos, según conclusiones de Cutress *et al.* [130], quienes afirman que el uso de la CHX para prevenir placa y gingivitis es insuficiente para sanar una enfermedad periodontal severa en al-

guien con pobre higiene oral. Kalaga *et al.*, en 1992 [131], con la utilización de espray al 0.2% de CHX, conjuntamente con cepillado eficiente, encontraron una disminución significativa de los registros de placa y sangrado gingival en pacientes adultos incapacitados física y mentalmente.

Shepherd [132], determinó que enjuagues de CHX al 0.2% reducían el número de microorganismos hasta en 98% en pacientes que sufren leucemia. Por su parte, Britt [133] realizó un estudio en 1989 para conocer los efectos de enjuagues de CHX, usados como suplemento de medidas de higiene oral mecánica en pacientes que recibían tratamiento por leucemia aguda, y concluyó que en pacientes capaces de mantener una buena higiene oral mecánica no era necesario el complemento de CHX.

Spijkervert [134], reportó que después de cinco días de tratamiento con CHX se reducían a 0.1% la *Cándida*, *E. fecalis*, estafilococos, así como enterobacterias y pseudomonas, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Epstein *et al.* [135], reportó que el uso de enjuagues de CHX redujo las cuentas de *E. mutans* y lactobacilos, por lo que disminuye el riesgo a la caries dental en pacientes con cáncer tratados mediante radioterapia, en los cuales se comprometió la función de las glándulas salivales lo que ocasiona xerostomía.

Addy [136] reportó que los enjuagues de CHX reducían significativamente la incidencia, severidad y duración de ulceraciones aftosas, mientras que el gel reduce significativamente la severidad y duración, pero no la incidencia de las ulceraciones. También Piccione *et al.* en 1979 [137], ya habían encontrado que enjuagues o dentífricos con CHX aceleraban la regresión de ulceraciones aftosas recurrentes.

Delanye *et al.*, en 1982 [138], encontraron que soluciones de CHX al 0.2%, eran un efectivo agente antimicrobiano cuando eran usadas como irrigadores de conductos en endodoncia, pues reducían las bacterias remanentes del canal radicular. Wennberg en 1980 [139], reportó buena regeneración de los tejidos, sin efectos tóxicos o irritantes por la CHX, comparada con otros agentes endodónticos, tanto en pruebas *in vivo* como *in vitro*.

Con relación a pruebas de bacteremia posextracción, Jokines [140] encontró en 1978 que aislando el campo y desinfectándolo con 0.5% de CHX, se obtenía una frecuencia muy baja de bac-

terias comparada con otros métodos comunes de profilaxis o tratamiento.

El control de placa quizá sea un camino para reducir la alveolitis seca dolorosa, después de remover el tercer molar mandibular. Tjernberg en 1979 [141], encontró que en un grupo control, a quienes se les aplicó dos veces diarias clorhexidina al 0.5% por cinco días posteriores a cirugía, sólo un paciente desarrolló alveolitis seca. Para 1992, se reportó que enjuagues de CHX preoperatorios de cirugías de terceros molares, reducen la incidencia de osteítis alveolar en 60% [142].

La CHX también ha sido recomendada como limpiador de cavidades en operatoria dental [143]. Rosenberg *et al.* [144], han aplicado desde 1992 enjuagues de CHX al 0.2% para reducir el mal olor bucal, puesto que existe la disminución significativa de sulfuros volátiles.

La gran efectividad de este agente ha sugerido su uso en otras situaciones clínicas, cuando los procedimientos de higiene oral son difíciles o imposibles [145], por ejemplo, en el tratamiento de fracturas mandibulares, cuando la fijación intermandibular es necesaria; puede ser indicado en tratamientos de ortodoncia que llevan braquets, bandas y alambre, principalmente en pacientes con retardo mental, minusválidos o epilépticos; o bien, en aquéllos que padecen reumatismo, hemofilia y parálisis cerebral. También está indicada en pacientes viejos o seniles, los que tienen dependencia química, dentinogénesis o amelogénesis imperfecta. Weitz *et al.* [146], reportaron en 1992 el efecto inhibitorio de inflamación gingival y acumulación de placa con enjuagues de CHX al 0.12% en población geriátrica.

En resumen, la clorhexidina es un agente antiplaca seguro y efectivo para uso odontológico, aunque se debe evitar el derramamiento accidental en ojos y oídos. El más común de los efectos colaterales es la aparición de manchas café en los dientes (o cualquier tipo de prótesis dental), incremento en la formación de cálculo y alteración en la percepción del sabor. Las manchas y el cálculo pueden ser removidas mediante una profilaxis; mientras que la percepción del sabor es reversible al suspender el tratamiento con la clorhexidina.

Este agente químico se prescribe usualmente a pacientes en riesgo de bacteremias y discapacitados. Puede ser administrado en la forma de enjuagues orales (0.2%) y en forma de geles (1%). A pacientes que son particularmente susceptibles a la caries dental, como regla general, hay que ad-

ministrar conjuntamente clorhexidina y fluoruro en enjuagues (0.05% y 0.2%) y geles tópicos (1% NaF y 1% CHX). Los enjuagues dos veces al día, con 0.2% de clorhexidina por diez días está indicado después de cirugías orales y periodontales y para ulceraciones aftosas recurrentes. El uso diario de irrigación subgingival, con 0.02% de clorhexidina, se ha reportado que es efectiva para reducir la inflamación periodontal y, en adición a la instrumentación mecánica, puede ayudar a reducir la placa subgingival en pacientes que padecen periodontitis. Usar la solución dos veces al día, en concentraciones de 0.2% durante catorce días, es de gran ayuda en el tratamiento de gingivitis ulcerativa necrozante aguda.

En el tratamiento de estomatitis por el uso de dentaduras postizas, generalmente resulta exitosa la aplicación diaria de gel de clorhexidina al 1% en los bordes superficiales de la dentadura postiza, al igual que humedecer ésta con soluciones del 0.2% de clorhexidina en la noche anterior, por periodos de tres a cinco semanas.

Conclusiones

Ante el cúmulo de evidencias científicas favorables sobre las propiedades de la clorhexidina en sus diferentes presentaciones (enjuagues, geles, polvo, dentífricos, barniz, así como combinado con otros agentes antiplaca), ésta resulta ser hasta el momento el compuesto antibacterial más potente para ser usado en la cavidad oral. Sin embargo, es un antiséptico que sólo deberá ser usado bajo prescripción médica y como tratamiento de algún desorden patológico de la cavidad bucal, pues tiene efectos secundarios al usarse durante periodos prolongados. Algunos de esos efectos pueden ser pérdida del sentido del gusto y pigmentación dentaria. En cuanto a los otros tres agentes químicos citados en este documento, pueden ser considerados agentes preventivos de uso rutinario, junto con la higiene oral para el control de la placa dental, causante de las dos patologías con mayor incidencia y prevalencia en la boca: caries y enfermedad periodontal. ◆

BIBLIOGRAFÍA

76. Emilson, C.; Krasse, B. y Westergreen, G. (1976). "Effect of a fluoride-containing chlorhexidine gel on bacteria in human plaque", en *J Dent Res* 54 (6): 377-380.
77. Zickert, I.; Emilson, C. y Krasse, B. (1982). "Effect of caries preventive measures y children highly infected with bacterium of streptococcus mutans", en *Arch Biol Oral* 27 (10): 861-868.
78. Weider, S.; Newman, H. y Strahan, J. (1977). "Stannous fluoride and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of plaque and chronic periodontitis", en *J. Clin Periodont* 10 (2): 172-181.
79. Mc Donald, J. y Stookey, G. (1978). "Antimicrobial agents and dental caries in the rat", en *J Dent Res* 57 (2): 349-354.
80. Treide, A.; Klimm, W. y Morosova, L. (1980). "Clinical and experimental animal studies made to determine the influence of topically applied chlorhexidine upon plaque formation, germ flora, and caries production", en *J Dent Res* 59 (2): 106-115.
81. Dolles, O. y Gjermo, P. (1980). "Caries increment and gingival status during two years' use of chlorhexidine - and fluoride- containing dentifrice's", en *J Dent Res* 59 (1): 22-27.
82. Luoma, H. (1978). "A simultaneous reduction of caries and gingivitis in a group of schoolchildren receiving chlorhexidine-fluoride applications. Results after 2 years", en *Caries Res* 12: 290-298.
83. Katz, S. (1982). "The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries", en *JADA* 104 (2): 164-170.
84. Keltjens, H.; Schaeken, M.; Van Der Hoeven, J. y Hendriks, J. (1990). "Caries control in overdenture patients: 18-month evaluation on fluoride and chlorhexidine therapies", en *Caries Res* 24: 371-375.
85. Collaert, B. y Edwardsson, S. (1992). "Rinsing with Delmopinol 0.2%: Short-Term effect on salivary microbiology, plaque, and gingivitis", en *J Periodontol* 63: 618-625.
86. Bieghton, D.; Lynch, E. y Heath, M. (1993). "A microbiological study of primary root-caries lesions with different treatment needs", en *J Dent Res* 72 (3): 623-629, marzo.
87. Nuuja, T. y Murtomaa, H. (1992). "The effect of an experimental chewable antiplaque preparation containing chlorhexidine on plaque and gingival index scores", en *J Dent Res* 71 (5): 1156-1158, mayo.
88. Zampatti, O.; Roques, Ch. y Michel, G. (1994). "An *in vitro* mouth model to test antiplaque agents: Preliminary studies using a toothpaste containing chlorhexi-

- dine", en *Caries Research* 28: 35-42.
89. Gjermo, P. y Rolla, G. (1978). "Plaque inhibition by antibacterial dentifrices", en *J Dent Res* 78: 464-470.
 90. Bay, L. (1978). "Effect of tooth brushing with different concentrations of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis", en *J Dent Res* 57 (2): 181-185.
 91. Bincy, A.; Martin, A. y Newcombe, G. (1993). "The plaque removal effects of single rinsings and brushings", en *J Periodontol* 64: 181-185.
 92. Davies, R. (1970). "The effect of topical application of chlorhexidine on the bacterial colonization of the teeth and gingival", en *J Periodontal Res* 5: 96-101.
 93. Addy, M. y Moran, J. (1983). "Comparison of plaque accumulation after topical applications and mouth rinsing with chlorhexidine gluconate", en *J Clin Periodontol* 10 (1): 69-71.
 94. Steven, R. (1987). "The effect of 2% chlorhexidine digluconate irrigation clinical parameters and the level of bacteroides gingivalis in periodontal pockets", en *J Periodontol* Vol. 36, Núm. 6, junio.
 95. Stabholz, A. (1991). "The use of sustained release delivery of chlorhexidine for the maintenance of periodontal pockets: 2-year clinical trial", en *J Periodontol* 62: 429-433.
 96. Flotra, L. (1973). "Different modes of chlorhexidine application and relater local side effects", en *J Periodont Res* 8 (suppl 12): 41-44.
 97. Wieder, S.; Newman, H. y Strahan, J. (1983). "Stannous fluoride and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of plaque and chronic periodontitis", en *J Clin Periodontol* 10 (2): 172-181.
 98. Flemmig, T. (1990). "Supragingival irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis: 6 month clinical observations", en *J Periodontol* 61: 112-117.
 99. Alleyn, C. (1991). "The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblasts *in vitro*", en *J Periodontol* 62: 434-438.
 100. Cline, N. y Iayman, D. (1992). "The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells", en *J Periodontol* 63: 598-602.
 101. Huizinga, E.; Ruben, J. y Arends, J. (1990). "Effect of an antimicrobial-containing varnish on root demineralization *in situ*", en *Caries Res* 24: 130-132.
 102. Lang, N. y Ramserier, G. (1981). "Optimal dosage of chlorhexidine digluconate in chemical plaque control when applied by the oral irrigator", en *J Clin Periodontol* 8 (3): 189-202.
 103. Loe, H. (1971). "The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on calculus formation in human", en *J Periodontol* 6: 312.
 104. Loe, H. (1976). "Two years' oral use of chlorhexidine in man. General design and clinical effects", en *J Periodont Res* 11 (3): 135-144.
 105. Langebaek, J. y Bay, L. (1976). "The effect of chlorhexidine mouthrinse on healing after gingivectomy", en *J Dent Res* 84 (4): 224-228.
 106. Addy, M. y Dolby, A. (1976). "The use of chlorhexidine mouthwash compared with a periodontal dressing following the gingivectomy procedure", en *J Clin Periodontol* 3 (1): 59-65.
 107. Hamp, S.; Rosling, B. y Lindhe, J. (1977). "Effect of chlorhexidine on gingival wound healing in the dog. A histometric study", en *J Clin Periodontol* 2 (3): 143-152.
 108. Newman, P. y Addy, M. (1978). "A comparison of a periodontal dressing and chlorhexidine gluconate mouthwash after the internal beveled flap procedure", en *J Periodontol* 49 (11): 576-579.
 109. Bakaeen, G. y Strahan, J. (1980). "Effects of a 1% chlorhexidine gel during the healing phase after inverse bevel mucogingival flap surgery", en *J Clin Periodontol* 7 (1): 20-25.
 110. Pluss, E.; Engelberger, P. y Rateitschak, K. (1975). "Effect of chlorhexidine in dental plaque formation under periodontal pack", en *J Clin Periodontol* 2 (3): 136-142.
 111. Asboe-Jorgesen, G. (1974). "Effect of chlorhexidine dressing on the healing after periodontal surgery", en *J Periodontol* 45 (1): 13-17.
 112. Bay, L. y Langeback, J. (1978). "Effect of chlorhexidine-coated dressing on plaque formation after gingivectomy", en *J Dent Res* 86 (4): 303-304.
 113. Paunio, K.; Knuutila, M. y Mielityne, H. (1978). "The effect of chlorhexidine gluconate on the formation of experimental granulation tissue", en *J Periodontol* 49 (2): 92-92.
 114. Knuutila, M.; Paunio, K. y Mielityne, H. (1978). "Effect of chlorhexidine gluconate on acute nonmicrobial inflammation reaction", en *J Periodontol* 49 (2): 96-101.
 115. Bassetti, C. y Kallenberger, A. (1980). "Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions", en *J Clin Periodontol* 7 (6): 443-456.
 116. Brian, P. (1993). "Correcting generalized gingival recession", en *JADA*, Vol. 124; 84-88, may.
 117. Addy, M. y Liewelyn, J. (1978). "Use of chlorhexidine gluconate and povidone iodine mouthwashes in the treatment of acute ulcerative gingivitis", en *J Clin Periodontol* 5 (4): 272-277.
 118. Wilson, M. (1990). "Susceptibility of oral bacteria to Phenoxyethanol and Phenoxyethanol/chlorhexidine combinations", en *J Periodontol* 61: 536-541.

119. Van Der Hoeven, J.; Cummings, D. y Schacken, M. (1993). "The effect of chlorhexidine and zinc/triclosan mouthrinses on the production of acids in dental plaque", en *Caries Res* 27: 298-302.
120. Drake, D. (1993). "Synergistic, growth-inhibitory effects of chlorhexidine and copper combinations on *streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, and *actinomyces naeslundii*", en *J Dent Res* 72 (2): 524-528, febrero.
121. Olsen, Y. (1975). "Denture stomatitis. Relapse tendency and removal of acquired discolourations in long-term denture disaffection with chlorhexidine", en *Acta Odontol Scand* 33 (2): 11-114, 1975.
122. Want, W. (1984). "Subgingival metronidazole in dialysis tubing and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of chronic inflammatory periodontal disease", en *J Clin Periodont* 11 (3): 166-175.
123. Kamalakshi, L. (1992). "Assessment of antimicrobial treatment of denture stomatitis using an *in vivo* replica model system: Therapeutic efficacy of an oral rinse", en *J Prosthet Dent* 67: 72-77.
124. Miles, D. (1993). "Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 397-402.
125. Jacobsen, S.; Bryhni, I. y Gjermo, P. (1979). "Oral candidosis-frecuency, treatment, and relapse tendency in a group of psychiatric inpatients", en *Acta Odontol Scand* 37 (6): 353-361.
126. Budtz-Jorgensen, E. (1977). "Hibitane in the treatment of oral candidiasis", en *J Clin Periodontol* 4 (5): 117-128.
127. Barkvoll, P. y Attramadal, A. (1989). "Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans*", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67: 279-281.
128. Budtz-Jorgensen, E. y Milton-Knudsen, A. (1978). "Chlorhexidine gel and Steradent employed in cleaning dentures", en *Act Odontol Scand* 36 (2): 83-87.
129. Russell, B. y Bay, L. (1978). "Oral use of chlorhexidine gluconate toothpaste in epileptic children", en *J Dent Res* 86 (1): 52-57.
130. Cutress, T.; Brown, R. y Barker, D. (1977). "Effects on plaque and gingivitis of a chlorhexidine dental gel in the mentally retarded", en *Dent Oral Epidemiol* 5 (2): 78-83.
131. Kalaga, A.; Addy, M. y Hunter, B. (1992). "The use of chlorhexidine spray as an adjunct to oral hygiene and gingival health in physically and mentally handicapped adults", en *J. of Periodontol* Vol. 60, Núm. 7: 381-385.
132. Shepherd, J. (1977). "The management of the oral complications of leukemia", en *Oral Surg Med Oral Pathol* 45 (5): 108-116.
133. Britt, I. (1989). "Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 68: 279-287.
134. Spijkervert, F. (1989). "Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67: 154-161.
135. Epstein, J. (1989). "Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy", en *Oral Surg Oral Med Oral Patbol* 68: 401-405.
136. Addy, M. (1980). "Hibitane in the treatment of aphthous ulceration", en *J Clin Periodont* 4 (5): 108-116.
137. Piccione, N. (1979). "Use of chlorhexidine in the therapy of some stomatological diseases", en *Clin Odont Amer* 28 (3): 209-214.
138. Delanye, G. (1982). "The effect of chlorhexidine gluconate irrigation on the root canal flora of freshly extracted necrotic teeth", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 53 (5): 518-523.
139. Wennberg, A. (1980). "Biological evaluation of root canal antiseptics using *in vitro* and *in vivo* methods", en *J Dent Res* 88 (1): 46-52.
140. Jokines, M. (1978). "Prevention of postextraction bacteremia by local prophylaxis", en *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 7 (5): 450-451.
141. Tjernberg, A. (1979). "Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars", en *Oral Surg Oral Med Oral Patbol* 8 (6): 430-434.
142. Molinari, J. y Molinari, G. (1992). "Is mouthrinsing before dental procedures worthwhile?", en *JADA* Vol. 123: 75-78, marzo.
143. Shortall, A. (1981). "Cavity cleansers in restorative dentistry. Preliminary results from an *in vitro* scanning electron microscope study", en *Br Dent J* 151 (3): 84-86.
144. Rosenberg, M. (1992). "Day-long reduction of oral malodor by a two-phase oil: water mouthrinse as compared to chlorhexidine and placebo rinses", en *J Periodontol* 63: 39-43.
145. Tonelli, P.; Hume, W. y Kenney, E. (1983). "Chlorhexidine: a review of literature", en *J Periodontol* (abstracts) 31 (1): 5-10.
146. Weitz, M.; Brownstein, C. y Deasy, M. (1992). "Effect of a twice daily 0.12% chlorhexidine rinse on the oral health of a geriatric population", en *Clinical Preventive Dentistry*, Vol. 14, Núm. 3: 9-13, mayo-junio.