

J.M. Ustrell¹
M. Sánchez-Molins²
E. Cortés³

1 Profesor Titular de Ortodoncia.
2 Profesora asociada de Ortodoncia.
3 Licenciada en Odontología.
Universidad de Barcelona

Correspondencia:

José María Ustrell Torrent
Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona
Feixa Llarga s/n
Campus de Bellvitge
08907 L'Hospitalet de Llobregat

RESUMEN

Se trata de un estudio aleatorio, estratificado a doble ciego y paralelo en 82 pacientes, tratados con ortodoncia fija, entre 9 y 19 años de edad, para ver la eficacia de un gel dentífrico de clorhexidina y zinc. La duración del estudio fue de 45 días. Los participantes se distribuyeron en tres grupos: experimental (digluconato de clorhexidina al 0,08% y acetato de zinc al 1,16%), control positivo (digluconato de clorhexidina al 0,12%) y placebo. Se midieron en todos los grupos diferentes parámetros clínicos: índice de placa, gingivitis, cálculo y tinción, a los 15 y a los 45 días. El producto experimental fue el que obtuvo una mayor eficacia en la reducción del índice de gingivitis y de la placa. El grupo control positivo, sin embargo, fue el que presentó mayor índice de cálculo y tinciones. Como conclusiones podemos decir, por tanto, que el gel dentífrico con digluconato de clorhexidina y acetato de zinc es recomendable para pacientes tratados con ortodoncia fija, ya que produce una disminución del índice de gingivitis y de placa con el menor número de efectos indeseables asociados, habitualmente, al uso de la clorhexidina.

Eficacia de un gel dentífrico de clorhexidina y zinc, en el control de la placa bacteriana, la gingivitis y el cálculo, en pacientes tratados con ortodoncia fija

PALABRAS CLAVE

Clorhexidina; Zinc; Gel dentífrico; Placa; Gingivitis; Cálculo.

ABSTRACT

A randomized, stratified, double-blinded and parallel clinical study is performed on 82 patients treated with orthodontics. Their ages ranged from 9 and 19 years old. The aim of the study was to assess the efficacy of a dentifrice containing chlorhexidine and zinc. The duration of the study was 45 days. Participants were assigned to three groups: experimental (0.08% chlorhexidine digluconate and 1.16% zinc acetate) positive control (0.12% chlorhexidine digluconate) and placebo. Different clinical parameters: plaque, gingivitis, calculus and staining indexes were measured after 15 and 45 days. The experimental product showed a higher efficacy in reducing gingivitis and plaque index. However, the positive control group was the only one with an increase of staining and calculus index. We concluded that a chlorhexidine digluconate and

zinc acetate dentifrice is adequate for patients treated with fixed orthodontics because it reduces the gingivitis index without any of the unwanted side-effect usually associated to the use of chlorhexidine.

KEY WORDS

Chlorhexidine; Zinc; Gel; Plaque; Gingivitis; Calculus.

INTRODUCCIÓN

Este ensayo clínico se ha estructurado según la normativa del Real Decreto 561/1993 de 16 de abril y se refiere al digluconato de clorhexidina al 0,08% y al acetato de zinc al 1,16%, en forma de gel dentífrico, un producto en fase de investigación clínica que se realiza en España.

Si es bien conocida la acción de la placa bacteriana sobre la integridad del esmalte y de placa y cálculo sobre la encía, sus efectos se multiplican cuando el paciente es sometido a un tratamiento de ortodoncia con aparatología fija, debido a numerosos factores como la mayor dificultad para la higiene dentaria, por los propios elementos utilizados (brackets, alambres y ligaduras) y por los estrechos espacios que dejan con relación a los tejidos dentarios (Lundström y Hampton, 1980). La mayor acumulación de placa y cálculo es debida a una falta de higiene por parte del paciente, pero además se imposibilita el efecto de arrastre que hace el movimiento de la musculatura labial y la saliva. A todo ello, hemos de añadir el posible efecto de hiperplasia tisular inherente al propio movimiento dentario y a la fuerza con la que desplazamos las piezas dentarias (Van der Velde et al, 1988).

Por sus características, este estudio tiene mucho en común con el realizado por Palma et al. (2001) aunque en nuestro caso no pretendíamos demostrar los efectos de la asociación de la clorhexidina y el zinc en forma de colutorio, sino en una nueva presentación, gel dentífrico, con el que los efectos bene-

ficiosos del producto podrían ser mayores. De ser cierta esta hipótesis, la población de pacientes con maloclusión que son sometidos a tratamiento de ortodoncia con aparatología fija, obtendrían un menor riesgo de lesión dental y gingival durante el tratamiento.

OBJETIVOS

De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, este estudio clínico pretende establecer la eficacia del producto para una indicación profiláctica determinada, el control de la placa bacteriana, la gingivitis y el cálculo, en pacientes tratados con aparatología de ortodoncia fija.

Así, los objetivos específicos propuestos son:

- Comprobar la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de la placa bacteriana.
- Comprobar la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de la gingivitis.
- Comprobar la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de cálculo.
- Verificar la reducción de un efecto indeseable de la clorhexidina, como es la tinción dentaria, cuando se asocia al zinc.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo

Por los objetivos que se pretendían obtener, éste fue un ensayo clínico considerado de fase IV, porque se realizó con una nueva presentación (gel dentífrico) de un producto, ya comercializado en forma de dentífrico líquido.

Según el número de centros participantes fue considerado como un estudio clínico unicéntrico, ya que se realizó solamente con un equipo investigador y en

508 un único centro, la Clínica Odontológica Universitaria, de la Universidad de Barcelona.

Por su metodología es un estudio clínico controlado, con grupos paralelos, y por el grado de enmascaramiento se consideró un ensayo clínico a doble ciego. Se compararon grupos paralelos de pacientes con maloclusión, cuyo tratamiento se realizaba mediante aparatología fija, con una duración del estudio de 45 días, valorando diferentes parámetros clínicos.

Número de sujetos previstos con referencia al método de cálculo para el tamaño de la muestra

Estudio realizado sobre 82 pacientes, con edades comprendidas entre los 9 y los 19 años, con diferentes tipos de maloclusión dentaria y que eran portadores de aparatología ortodóncica fija. Los pacientes fueron asistidos en el Master de Ortodoncia de la Clínica Odontológica Universitaria de la Universidad de Barcelona. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y una potencia estadística del 80% en un contraste unilateral, se precisan 20 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia mínima de 0,017 entre dos grupos, asumiendo que existen tres grupos. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 1%

Selección de los sujetos

Criterios de inclusión

- Pacientes con edades comprendidas entre 9 y 18 años.
- Pacientes con un índice gingival modificado de Löe igual o mayor a 0,7.
- Pacientes que son portadores de aparatología de ortodoncia fija.
- Pacientes o sus tutores que acceden a participar en el estudio y a asistir a las visitas de control.

Criterios de exclusión

- Pacientes con evidencia de periodontitis (pérdida de inserción de más de 4 mm).

Eficacia de un gel dentífrico, de clorhexidina y zinc, en el control de la placa bacteriana, la gingivitis y el cálculo, en pacientes tratados con ortodoncia fija

- Pacientes con evidencia de hiperplasia gingival (presencia de pseudobolsas de más de 4 mm).
- Haber recibido, durante el último mes, tratamiento farmacológico de forma crónica, o haber usado anti-sépticos bucales.
- Pacientes con enfermedades sistémicas que interfieran con la participación en el estudio.
- Pacientes con poca colaboración en la higiene bucal y cumplimiento del estudio.

Diseño experimental

El número total de sujetos (82) se distribuyó en tres grupos:

A. Grupo experimental

- Gel dentífrico con Digluconato de clorhexidina al 0,08% y Acetato de zinc al 1,16%.
- Colutorio de Fluoruro sódico al 0,05%.
- 30 sujetos.

B. Grupo control positivo

- Gel dentífrico con Digluconato de clorhexidina al 0,12%.
- Colutorio de Fluoruro sódico al 0,05%.
- 25 sujetos.

C. Grupo control negativo

- Gel dentífrico placebo.
- Colutorio de Fluoruro sódico al 0,05%.
- 27 sujetos.

Descripción del tratamiento y desarrollo del estudio

Material necesario para el estudio

- Sonda periodontal.
- Tinción de placa con Eosina (Plac control).
- Cámara de fotos.
- Cavitron.
- Copa de goma y pasta de pulir.
- Cureta.
- Kit de higiene bucal (Gel dentífrico A ó B ó C +

colutorio de flúor + cepillo dental de ortodoncia + folleto con instrucciones de higiene oral).

Diseño experimental

Se trata de un ensayo a doble ciego en el que se comparan grupos paralelos de pacientes, tratados con aparatología de ortodoncia fija.

A los pacientes, después de la visita de selección, se les instruyó sobre la técnica de cepillado dental y se les entregó un kit de higiene, con la recomendación de cepillarse diariamente con el gel dentífrico y, antes de acostarse, hacer un enjuague con el colutorio de Fluoruro sódico al 0,05%, durante un minuto. Con la adición del colutorio de flúor se pretendía que el paciente mantuviera la aportación de los beneficios del flúor en la remineralización del esmalte.

Los componentes del kit de higiene no llevaban identificación alguna de la empresa comercial, tan sólo un número de control.

Se realizaron diferentes visitas a cada uno de los pacientes:

- Selección de participantes (teniendo en cuenta los criterios de inclusión o exclusión)
 - Sondaje periodontal.
 - Índice gingival modificado de Löe.

1ª Visita: Visita inicial

- Fotos intraorales de frente y perfil (derecho e izquierdo).
- Tinción de placa y nuevas fotos intraorales.
- Profilaxis: eliminación de tinciones, placa y cálculo, supra y subgingival.
- Enseñanza de la higiene oral.
- Entrega del kit de higiene.

2ª Visita: a los 15 días del inicio del tratamiento

- Fotos intraorales de frente y perfil (derecho e izquierdo).
- Control del uso y frecuencia del gel dentífrico y del colutorio de flúor.
- Índice de placa de Silness y Löe.
- Tinción de placa y nuevas fotos intraorales.

Eficacia de un gel dentífrico, de clorhexidina y zinc, en el control de la placa bacteriana, la gingivitis y el cálculo, en pacientes tratados con ortodoncia fija

- Índice gingival modificado de Löe.
- Índice de cálculo de Volpe-Manhold.

3ª Visita: a los 45 días del inicio del tratamiento

- Realizamos las mismas pruebas que a los 15 días. Los efectos que esperábamos observar con el uso del gel dentífrico experimental era la disminución de la placa bacteriana, la gingivitis y el cálculo, así como la ausencia de tinciones.

También se instruyó a los pacientes de la posible aparición de acontecimientos adversos, como tinciones dentarias y disgeusia temporal.

Evaluación clínica

El control de la presencia de placa bacteriana se registró mediante el «Índice de Placa de Silness y Löe», el cual mide de forma cuantitativa el cúmulo de placa sobre la superficie dental de los dientes índice (16, 21, 24, 36, 41, 44), según la escala que se describe a continuación:

0: Ausencia de placa.

1: Placa no visible, extraíble con sonda en el tercio gingival.

2: Placa visible.

3: Placa abundante

Se registró también el «Índice Gingival modificado de Löe» de los dientes índice, valorando con una escala del 0 al 3, la presencia o no de inflamación gingival:

0: Encía sana.

1: Inflamación ligera sin sangrado al sondaje.

2: Inflamación moderada con sangrado al sondaje.

3: Inflamación severa con sangrado espontáneo.

Se registró el «Índice de Cálculo de Volpe-Manhold», en la parte media de las caras linguales de los cuatro incisivos inferiores. Se valoró como:

0: Ausencia de cálculo.

1: Presencia de 1 mm de cálculo.

2: Presencia de 2 mm de cálculo.

3: Presencia de 3 mm de cálculo.

Por último, se valoró la tinción dentaria, a partir de fotografías intraorales, como:

0: Ausencia de tinción.

- 510 1: Tinción ligera.
2: Tinción abundante.

Aspectos éticos

Este ensayo clínico se ha realizado en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiendo los contenidos de la Declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Por ello, el protocolo del ensayo se sometió a la opinión del Comité Ético de Investigación Clínica, de la Clínica Odontológica Universitaria de la Universidad de Barcelona.

En la historia clínica de cada paciente se adjuntó la hoja de notificación de acontecimientos adversos, para un producto en fase de investigación clínica, según el anexo 8 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, publicado en el BOE el 13 de mayo del mismo año. También se adjuntó una hoja de información para el paciente con todos los datos relativos al estudio, y dos hojas de consentimiento informado, una para los pacientes adultos y otra para el representante legal del paciente menor. Del mismo Real Decreto y de su anexo 1 se adjuntó la hoja de información para el Ministerio Fiscal, con el consentimiento otorgado del representante legal del menor.

Finalmente, se contrató una póliza de responsabilidad civil con indicación específica para el Ensayo clínico de un gel dentífrico con clorhexidina y zinc en el control de la placa y la gingivitis, en pacientes sometidos a tratamiento ortodóncico, número de protocolo DCAZ01071999-K1.

Método estadístico

El análisis estadístico de los valores fue realizado por *PSCG División Farma*. Para las variables índice de placa, índice de gingivitis e índice de cálculo, se realizó el análisis de las variancias (ANOVA), con un riesgo alfa de 0.05 y un nivel de confianza del 95%. En el

caso de encontrar diferencias significativas, se aplicó el test de Fisher con el fin de detectar en que visitas se observan estas diferencias.

RESULTADOS

Estudio de las variables respuesta

Las variables respuesta que se estudiaron fueron:

- Índice de placa
- Índice gingival
- Índice de cálculo

Para cada una de ellas se estudió:

- a. El comportamiento general de los dentífricos y las visitas sobre las diferentes variables.
Para cada índice se comparan todos los datos, independientemente del tiempo. Este análisis es correcto porque el diseño está bien balanceado, es decir, hay el mismo número de datos en cada tiempo para los diferentes tratamientos. Cuando se encontraron diferencias significativas, se aplicó el test de Fisher para detectar a que tratamientos son debidas estas diferencias.
- b. El comportamiento para cada grupo de individuos.
Se estudió cada variable respuesta dentro de cada grupo de individuos, para conocer si existían diferencias de comportamiento de la respuesta según el dentífrico utilizado durante las tres visitas.

Índice de placa

En el análisis del comportamiento general de los tres dentífricos durante las diferentes visitas se obtuvo un valor de significación muy cercano a 0,05 ($p=0,09$).

El análisis estadístico de la variable «Índice de placa» para cada uno de los grupos según el dentífrico utilizado, mostró un aumento generalizado de los niveles de placa entre la primera visita y la visita a los 15 días. Sin embargo, únicamente el grupo experimental obtuvo un descenso significativo del índice de placa entre la segunda y la tercera visita (Fig. 1).

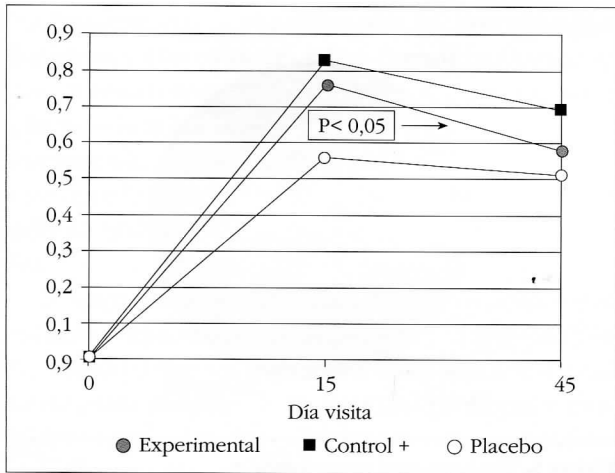


Figura 1. Índice de placa.

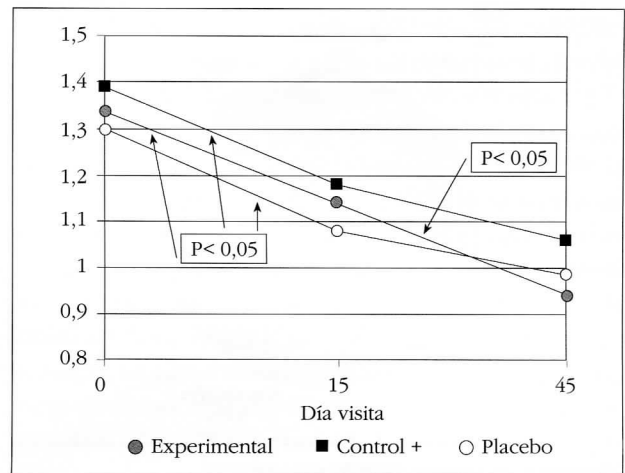


Figura 2. Índice de gingivitis.

Índice de gingivitis

En el análisis del comportamiento general de los tres dentífricos durante las diferentes visitas no se obtuvieron diferencias significativas entre los tratamientos ($p = 0,18$).

Cuando se analiza el valor del índice de gingivitis, estudiando el grupo de individuos según el dentífrico utilizado, se observan los siguientes resultados:

El índice gingival, en los individuos del grupo experimental, disminuye de manera notable y estadísticamente significativa a lo largo de todo el tratamiento.

En los grupos control + y placebo también se produce una disminución del índice gingival pero ésta es significativa, únicamente entre la primera y la segunda visita (Fig. 2).

Índice de cálculo

En el análisis del comportamiento general de los tres dentífricos durante las diferentes visitas se obtuvieron diferencias significativas ($p = 0,04$).

Al realizar el análisis mediante el test de Fisher se demuestra que es debido a la diferencia entre el grupo experimental con los demás grupos de estudio.

El análisis del índice de cálculo a lo largo del tra-

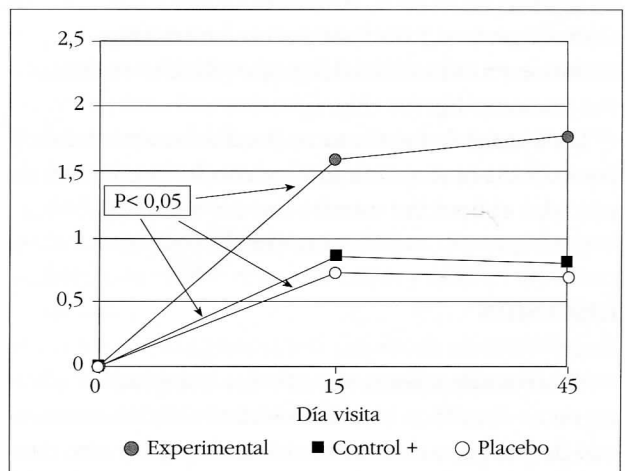


Figura 3. Índice de cálculo.

tamiento tuvo un comportamiento similar en los tres grupos de estudio. Se produce un aumento estadísticamente significativo entre el primer día de visita y la visita en el día 15. Entre la segunda visita y la visita en el día 45 no se observan diferencias (Fig. 3).

Tinciones dentarias

Al finalizar el estudio se observaron tinciones ligeras en 4 individuos del grupo experimental (Fig. 4).

512

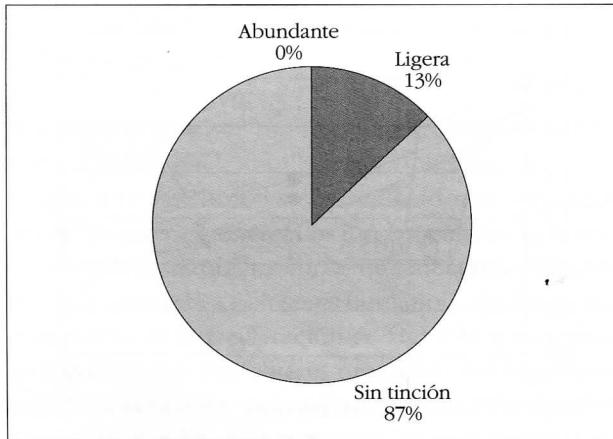


Figura 4. Tinciones en el grupo experimental.

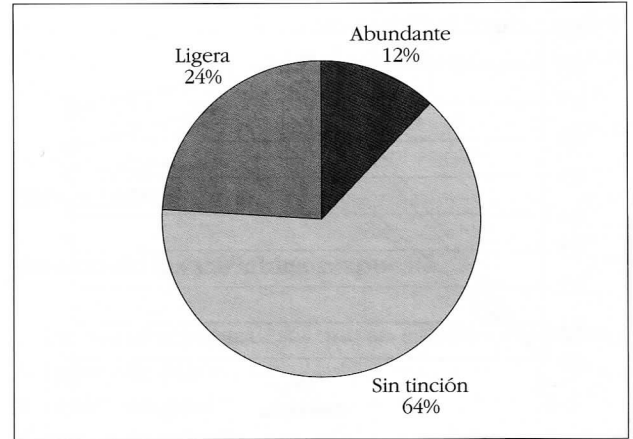


Figura 5. Tinciones en el grupo control +.

En el grupo control +, 6 individuos desarrollaron tinciones ligeras y 3 tinciones abundantes (Fig. 5). Por último, en 3 individuos del grupo placebo se detectaron tinciones ligeras (Fig. 6).

Durante el tratamiento se perdieron un total de 3 pacientes, uno en cada grupo; con lo que la tasa de pérdidas al final del estudio fue del 3,6%.

DISCUSIÓN

El objeto de nuestro estudio fue comparar la eficacia de un dentífrico con clorhexidina al 0,08% con acetato de zinc, uno con clorhexidina al 0,12% y otro dentífrico placebo. Sobre la clorhexidina Maynard y cols. estudiaron sus efectos a elevadas concentraciones (pasta con clorhexidina al 1%) con o sin flúor (a 1000 ppm). Concluyeron que las pastas con clorhexidina con o sin fluoruro sódico reducían de manera muy importante el nivel de placa y gingivitis. Otros autores como Yates y cols., o Jenkins y cols., en estudios similares comprobaron que las pastas con clorhexidina al 1% disminuían los niveles de placa, gingivitis y los puntos de sangrado, mientras que aumentaban el cálculo y las manchas respecto el grupo control.

En los tres grupos de estudio se observó un descenso generalizado del índice de gingivitis, pero éste

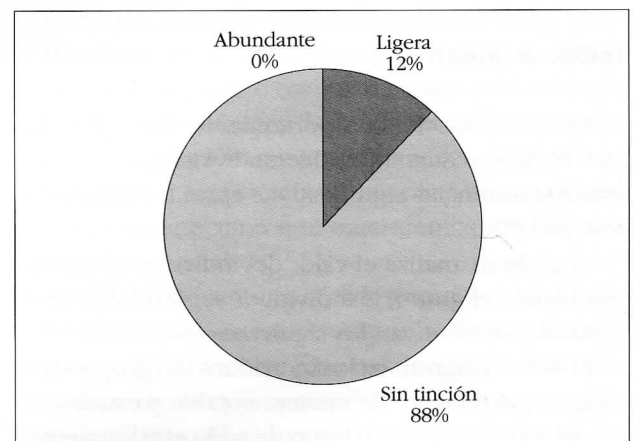


Figura 6. Tinciones en el grupo placebo.

fue más prolongado y significativo en el grupo con clorhexidina al 0,08% (Grupo experimental). Estos resultados son similares a los de Sanz et al. que, en 1994, observaron una disminución del índice de placa y gingivitis utilizando un dentífrico de digluconato de clorhexidina al 0,4% junto con lactato de cinc. Palma et al. obtienen resultados similares utilizando clorhexidina 0,06% con acetato de cinc en forma de colutorio. Joyston-Bechal y Henraman obtuvieron resultados similares con colutorios de clorhexidina al 0,05% y fluoruro sódico al 0,05%. Moran y cols., compararon

los enjuagues de clorhexidina al 0,2%, con enjuagues fenólicos y con solución salina demostrando que los dos primeros reducían significativamente el nivel de placa, siendo la clorhexidina mucho más efectiva. Es sumamente importante el control de la gingivitis en este tipo de pacientes con el fin de evitar alteraciones periodontales y facilitar el tratamiento con ortodoncia fija.

Respecto al índice de placa, todos los grupos presentan un aumento entre la primera y la segunda visita, debido a que en la primera visita se mide el índice de placa después de realizar una profilaxis y mostrando resultados de 0. Posteriormente, se produce una disminución en los niveles de placa, siendo significativa únicamente en el grupo experimental. Nuestro resultado vuelve a coincidir con el obtenido por Sanz. Sin embargo, no hay que olvidar el efecto Hawthorne: los pacientes sometidos a un estudio sobre higiene oral y que conocen esta condición, muestran mayor interés por la higiene oral pensando que se les puede retirar del tratamiento si no lo hacen bien. Con relación a las formas farmacéuticas de presentación de clorhexidina (gel, colutorio, spray); Francis, Hunter y Addy demostraron que sólo existen diferencias significativas en la reducción del índice de placa a favor del gel. Sin embargo la aparición de manchas se presenta por igual en los tres productos.

El índice de cálculo aumentó significativamente en los tres grupos durante los 15 primeros días, y ligeramente hasta la última visita. Numerosos estudios realizados acerca de la clorhexidina, como los de Grossman, Lang o Sanz; describen un comportamiento similar. Cabe resaltar el comportamiento del dentífrico experimental, con menos dosis de clorhexidina y, paradójicamente, con mayores niveles de cálculo. Este hecho es debido a un individuo que obtuvo un valor muy elevado de cálculo, desviando lógicamente el valor de la media.

Por último, el efecto indeseable más frecuente del uso de la clorhexidina a dosis efectivas es la tinción dentaria. Varios autores han intentado dar una explicación a este efecto. Así Ellingsen et al. afirman que las tinciones son debidas a la desnaturalización de la película de proteínas y la consiguiente formación de sulfitos de hierro. Addy y Roberts sugieren que la interacción y precipitación entre la clorhexidina y diversas sustancias cromógenas (té, café o vino tinto), es la causa de las tinciones. Con lo que respeta a nuestro estudio, se observaron tinciones en los tres grupos pero de forma más significativa en el grupo con clorhexidina al 0,12% (control +).

513

CONCLUSIONES

- Se comprueba la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de la placa bacteriana.
- Se comprueba la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de la gingivitis.
- Se comprueba la eficacia clínica de un gel dentífrico con clorhexidina al 0,08% y zinc en el control de cálculo.
- Se verifica la reducción del efecto indeseable de la clorhexidina, como es la tinción dentaria, cuando se asocia al acetato de zinc.

AGRADECIMIENTOS

A los profesores Anna Forés e Isabel Brau, a las licenciadas Mabeli González y Eugenia Cortés por su inestimable ayuda. A Laboratorios Kin S.A. por la financiación del estudio, y a la Fundació Josep Finestres de la Universidad de Barcelona por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Addy M, Prayitno S, Taylor L, Cadogan S. An in vitro study of the role of dietary factors in the etiology of tooth staining associated with the use of chlorhexidine. *J Periodont Res* 1979;**14**:403-410
2. Addy M, Roberts WR. The use of polymethyl methacrylate to compare the adsorption and staining reactions of some cationic antiseptics. *J Periodontol* 1981;**52**:380-5
3. Collaert B, Edwardsson S, Attstrom R, Hase JC, Astrom M, Møvert R. Rinsing with delmopinol 0.2% and chlorhexidine 0.2%: short-term effect on salivary microbiology, plaque, and gingivitis. *J Periodontol* 1992;**63**(7):618-625
4. Cummins BR, Creeth JE. Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels and mouthwashes. *J Dent Res* 1992;**71**:1439-1449
5. Ellingsen JE, Rølla G, Eriksen HM. Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other denaturing agents. *J Clin Periodontol* 1982;**9**:317-22
6. Emilson CG, Krasse B, Westergren G. Effect of a fluoride containing chlorhexidine gel on bacteria in human plaque. *J Dent Res* 1976;**84**:56-62
7. Flotra L, Gjerme P, Rølla G, Waerhaug J. A 4 months study of the effect of chlorhexidine mouthwash on 50 soldiers. *Scand J Dent Res* 1972;**80**:10-17
8. Francis JR, Hunter B, Addy M. A comparison of three delivery methods of chlorhexidine in handicapped children (I). Effects on plaque, gingivitis, and toothstaining. *J Periodontol* 1987;**58**(7):451-455
9. Giertsen E, Scheie AA. In vivo effects of fluoride, chlorhexidine and zinc ions on acid formation by dental plaque and salivary mutans streptococcus counts in patients with irradiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;**29B**(4):307-312
10. Giertsen E, Scheie AA. Effects of mouthrinses with chlorhexidine and zinc ions combined with fluoride on the viability and glycolytic activity of dental plaque. *Eur J Oral Sci* 1995;**103**(5):306-312
11. Grossman E, Reiter D, Sturzenberger OP, De la Rosa M, Dickinson TD, Ferretti GA, Ludlam GE, Meckel AH. Six months study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. *J Periodont Res* 1986;**21** (special issue 16):33-43
12. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effects of a chlorhexidine toothpaste on the development of plaque, gingivitis and tooth staining. *J Clin Periodontol* 1993;**20**(1):59-62
13. Loyston - Bechal S, Hernaman N. The effects of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding. *J Clin Periodontol* 1993;**20**:49-53.
14. Lang N, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP, Meckel AH. Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. *J Periodont Res* 1982;**17**:101-111
15. Lundström F, Hampton SE. Effect of oral hygiene education on children with and without subsequent orthodontic treatment. *Scand J Dent Res* 1980;**88**:53-59
16. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *J Periodontol* 1988;**15**(8):488-498
17. Marechal M. Chemical control of plaque: comparative review. *Rev Belge Med Dent* 1991;**46**(2):51-58
18. Maynard JH, Jenkins SM, Moran J, Addy M, Newcombe RG, Wade WG. A 6-month home usage of a 1% chlorhexidine toothpaste (II). Effects on the oral microflora. *J Clin Periodontol* 1993;**20**(3):207-211
19. Moran J, Pal D, Newcombe R, Addy M. Comparison of a phenolic and a 0.2% chlorhexidine mouthwash on the development of plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent* 1991;**13**(4):31-35
20. Palma JC, Martín MC, López C. Efectos de un colutorio de clorhexidina y zinc sobre una población infantil maloclusiva. *Ort Esp* 2001;**41**(2):123-136
21. Sanz M, Vallcorba N, Fabregues S, Müller I, Herkstroter F. The effect of a dentifrice containing chlorhexidine and zinc on plaque, gingivitis, calculus, and tooth staining. *J Clin Periodontol* 1994;**21**(6):431-437
22. Van der Velde JP, Kuitert RB, Van Ginkel FC, Pral.-Andersen B. Histologic reactions in gingival and alveolar tissues during tooth movements in rabbits. *Eur J Orthod* 1988;**10**:296-308
23. Waler SM, Rolla G. Plaque inhibiting effect of combinations of chlorhexidine and the metal ions zinc and tin. A preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1980;**38**(4):213-217
24. Yates R, Jenkins S, Newcombe R, Wade W, Moran J, Addy M. A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste (I). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. *J Clin Periodontol* 1993;**20**(2):130-138
25. IMIM. *Programa GRANMO 4.0 MS Windows version*. Julio 1996. Barcelona.