

206
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EL EMPLEO DEL TRICLOSAN EN
PRODUCTOS DE HIGIENE BUCAL.

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
MONICA PEREZ GUERRERO

ASESOR: C.D.M.O. ALMA AYALA PEREZ.



MEXICO, D. F.

1997.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

*Por permitirme concluir
esta meta.*

A Alfredo

*Por todo lo que me has apoyado,
por estar siempre cerca de mi y
sobretudo por amarme.*

*Gracias por lo que hemos logrado juntos
Te amo*

A mi hijo

*Por ser la mayor alegría
de mi vida y por impulsarme
con su sonrisa a superarme.
Te Amo Diego Rodrigo.*

A mi mamá

*A quien quiero tanto y de
quien estoy orgullosa. Por todo
el amor que me has dado .
Gracias Maye*

A mis hermanos

*Silvia, Alvaro, David, Gerardo
por estar siempre ahí cuando l
los he necesitado y por apoyarme
en TODO. Los quiero mucho.*

*A Gus, Paty, Gilma e Ivan
Por brindarme siempre su cariño
y por apoyarme cuando más los
he necesitado.
Gracias, los quiero mucho*

*A la C.D.M.O. Alma Ayala Pérez
Por su valiosa ayuda para la elaboración
de esta tesina.*

*Al DR, Juan Carlos Hernández Guerrero
Por su apoyo y colaboración para la
elaboración de este trabajo.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....01

CAPÍTULO I.....03

DEFINICIÓN
ANTECEDENTES
PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y QUÍMICAS

CAPÍTULO II.....11

USOS GENERALES DEL TRICLOSÁN

CAPÍTULO III.....15

USOS ODONTOLÓGICOS DEL TRICLOSÁN

CAPÍTULO IV.....20

EFFECTOS DEL TRICLOSÁN SOBRE MEDIADORES DE LA
INFLAMACIÓN GINGIVAL

CAPÍTULO V.....28

COMPORTAMIENTO ANTIPLACA Y ANTIINFLAMATORIO DEL TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON OTRAS SUBSTANCIAS

TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON COPOLIMERO POLIVIN METIL DEL ÁCIDO MALÉICO.

TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON LAURIL SULFATO DE SODIO

TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON CITRATO DE ZINC

CAPÍTULO VI.....50

ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE EL TRICLOSAN, CLORHEXIDINA Y OTROS AGENTES.

CONCLUSIONES.....60

BIBLIOGRAFÍA.....62

INTRODUCCION

El papel de la placa dentobacteriana como etiología de la gingivitis está bien establecido.

Para prevenir y controlar la enfermedad, la remoción mecánica de la placa ha sido el método más efectivo. El cepillado dental es sin discusión, el procedimiento de higiene bucal más practicado en los países desarrollados. Sin embargo muchas técnicas de cepillado dental no son realizadas eficientemente; por lo que se han incorporado agentes antibacterianos como complemento a los productos dentífricos comercialmente disponibles.

De estos productos antibacterianos quizá el más importante es el Triclosán, que es un compuesto fenólico clorado no iónico, de baja toxicidad y de un amplio espectro contra la actividad bacteriana.

Este agente a sido utilizado durante las dos últimas décadas como antibacteriano en las industrias cosméticas y farmacéuticas.

Debido a las propiedades que presenta, y a que interfiere con el ciclo de vida de las bacterias, comportándose como bactericida y bacteriostático y a sus antecedentes de seguridad, se ha añadido a los productos dentales.

Varios estudios realizados por diferentes investigadores han determinado que el Triclosán es un efectivo agente antiplaca, antiinflamatorio, anticálculo y que tiene un efecto analgésico por lo que se ha incorporado a pastas dentales y a enjuagues bucales.

El propósito de este trabajo es dar a conocer las propiedades de este agente que promete ser un buen auxiliar en la prevención de la enfermedad periodontal.

CAPÍTULO I

DEFINICIÓN

El triclosán es un compuesto fenólico clorado, no iónico, agente antibacterial liposoluble de amplio espectro. Manufacturado por Ciba Greig Corporation y comercializado para su uso en productos orales con el nombre registrado de Irgacare MP (mr). Su Fórmula química es: 2,2,4'-tricloro-2 éter hidroxipenil. Y cuya estructura química se muestra en la figura 1. ^(10,34)

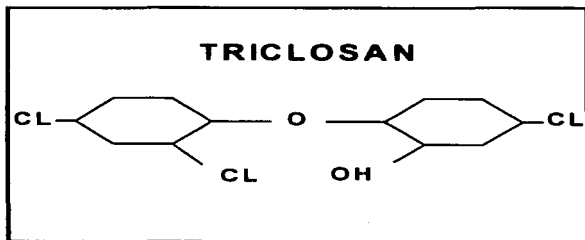


Figura 1. Estructura química del triclosán (2,4,4'-tricloro-2'-ether hidroxidipenil). (Esta ilustración es cortesía del Dr. Nuran Nabi y el Dr. Abdul Gaffar).

ANTECEDENTES

El Triclosán como agente antibacterial, fue utilizado en sus inicios incluyéndolo en productos de higiene personal como: shampoos higiénicos para el cuerpo, jabones medicinales, desodorantes, y en soluciones desinfectantes para manos, previendo condiciones asépticas en procedimientos quirúrgicos dentro de medios hospitalarios.⁽³⁴⁾ Debido a sus antecedentes de seguridad, a sus propiedades y a sus efectos potenciales antiplaca, actualmente se ha incorporado en la odontología preventiva como ingrediente en pastas dentales y enjuagues bucales junto con otros agentes, en un intento por incrementar la efectividad antiplaca de dichos productos.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y QUÍMICAS

Se han realizado un gran número de estudios in vitro e in vivo en los cuales se han determinado las siguientes propiedades del triclosán:

- Liposolubilidad.
- Acción antibacterial sobre la membrana citoplasmática.
- Rápida absorción.
- Incremento de la permeabilidad de la pared celular.
- Acción bacteriostática.
- Acción bactericida
- Presenta un amplio espectro contra bacterias gram positivas, gram negativas y hongos.
- No interfiere ni daña la microflora bacteriana normal.
- Tiene un efecto antiplaca.
- Interfiere en la formación de prostaglandina E₂.
- Presenta un efecto antiinflamatorio.
- Interfiere con la actividad de las membranas excitables.
- Previene la actividad citotóxica provocada por el Lauril Sulfato de Sodio e Histamina.
- Estabiliza y protege las células de la capa superficial del epitelio.
- Reduce la nueva formación de úlceras aftosas recurrentes.
- Reduce el grado de inflamación gingival.

- Presenta efecto analgésico
- Tiene sustantividad considerable..

Al triclosán se la atribuyen todas estas propiedades sobresaliendo especialmente su efecto antiinflamatorio y antiplaca. Se habla de su alta solubilidad en lípidos debido a que se ha observado que penetra la piel y la mucosa fácilmente.⁽²⁰⁾

Otra de sus propiedades biológicas es la acción antimicrobial cuyo sitio de acción primario es en la membrana citoplasmática de la bacteria, penetrándola y provocando la lisis de la misma.

La rápida absorción por las células bacterianas, está dada por medio de difusión controlada y se encuentra estrechamente relacionada con la fracción lipídica de la pared celular. Se ha sugerido que el triclosán incrementa la permeabilidad de la pared celular bacteriana.⁽⁵⁾

A bajas concentraciones la acción de este agente es bacteriostática, e interfiere con la membrana celular en la recaptura de aminoácidos y ácidos nucleicos y va dirigido en contra de la síntesis de RNA y proteínas.

A dosis altas tiene un efecto bactericida ya que el triclosán induce la liberación de material citoplasmático.⁽⁵⁾

Además se ha comprobado que el triclosán es efectivo contra una gran variedad de bacterias gram positivas, gram negativas e inclusive hongos. (5)

Zambon y cols. en 1990 reportaron los resultados de una evaluación microbiológica de muestras de placa dentobacteriana y gingivitis obtenidas durante un estudio clínico de García-Godoy, (21) y reportaron que "el uso de dentífricos con 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero polivinil metil del ácido maléico PVM/MA no provocó cambios o alteraciones en la microflora de placa supragingival, favoreciendo el crecimiento de especies bacteriológicas patógenicas u oportunistas". (37)

En un estudio realizado por Walter y cols. en 1993 reportaron que "el uso prolongado de un dentífrico con 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero PVM/MA no interfirió ni dañó la microflora normal asociada con placa supragingival, tampoco favoreció el crecimiento o colonización de patógenos periodontales u oportunistas, ni promovió la adquisición de resistencia microbiana. (34)

Otra de las propiedades enlistadas anteriormente es que presenta un efecto analgésico que se puede deber a que éste interfiere con la actividad potencial de la acción de las membranas excitables, produciendo probablemente una inhibición de la actividad de los potenciales de acción, al menos en parte, puede explicar el

efecto inhibitor del dolor que se correlaciona con dosis mayores en la que se ha observado que el triclosán inhibe el dolor inducido por el Lauril Sulfato de Sodio. ⁽²⁰⁾

Se ha demostrado que el triclosán bloquea la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) en cultivos de fibroblastos gingivales humanos que fueron estimulados con Interlukina 1β ($IL-1\beta$). Lo que sugiere que el efecto del triclosán se debió a su acción pronunciada sobre la producción de mediadores específicos de la inflamación, tales como las prostaglandinas. ⁽²⁴⁾

Se ha reportado que un enjuague bucal conteniendo 1.5% del surfactante Lauril Sulfato de Sodio (LSS), que es el detergente más empleado en las pastas dentales, indujo a la descamación del epitelio oral provocando ardor. Este efecto no ocurrió cuando los enjuagues contenían triclosán; ya que, éste previno la actividad citotóxica de dicho surfactante además de proveer un efecto analgésico y antiinflamatorio tanto en mucosa como en piel al igual que las reacciones antiinflamatorias ocasionadas por la administración intradérmica de histamina. ^(15,19)

Además de que penetra la piel fácilmente debido a su alta solubilidad en lípidos, estabiliza y protege las células de la capa epitelial superficial de los agentes irritantes por dicho efecto. Se ha mostrado también que el triclosán reduce la formación de nuevas

úlceras aftosas, probablemente por el efecto antiinflamatorio que presenta. ⁽¹⁾

Varios reportes han demostrado que un dentífrico que contenga el agente antibacterial triclosán, no solo reduce la acumulación de placa dentobacteriana, sino también el grado de inflamación gingival ⁽¹⁵⁾, que es una de las propiedades más importantes de este agente antibacterial.

CAPITULO II

USOS GENERALES DEL TRICLOSÁN

Este compuesto fenólico clorado gracias a sus propiedades biológicas citadas en el capítulo anterior, se ha empleado durante las dos últimas décadas como un agente antibacterial de amplio espectro en las industrias cosméticas y farmacéuticas, en productos tan comunes y cotidianos como jabones líquidos y medicinales, así como desodorantes y shampoos para el cuerpo entre otros productos. Se ha añadido recientemente a las pastas dentales fluoradas y enjuagues bucales debido a todas las propiedades que lo caracterizan para incrementar la eficiencia antiplaca.

Se sabe también que este compuesto fenólico interfiere e inhibe la producción de mediadores inflamatorios tales como las prostaglandinas y sugiere que puede ser un aspecto de su efecto clínico sobre el desarrollo de la gingivitis conjuntamente a su efecto antibacterial.⁽¹⁵⁾

Algunos estudios han determinado que el triclosán tiene un marcado efecto sobre la reducción del desarrollo de la gingivitis, debido a que exhibe un efecto antiinflamatorio, puesto que reduce la reacción en piel y mucosas ocasionadas por el Lauril Sulfato de Sodio (LSS), ya que causa un dolor ardiente en la mucosa oral.⁽³⁵⁾

De manera alterna, el triclosán puede interferir con la actividad de los potenciales de acción de las membranas excitables de las células, posiblemente de la misma manera que los agentes anestésicos, los cuales además de una inhibición reversible de la actividad en el potencial de acción, induce un inhibidor dependiente de su uso durante la estimulación tetánica.⁽²⁰⁾

También se han realizado estudios⁽²⁹⁾, sobre enjuagues bucales que contiene triclosán y se ha observado que tienen un efecto favorable sobre la incidencia de nuevas úlceras aftosas recurrentes.

Cuando este agente antimicrobial se introdujo a la industria farmacéutica así como a la cosmética bajo la patente de Irgasán DP 300, se habló de ciertas características especiales de este producto, por ejemplo: su amplia actividad antibacterial contra bacterias gram positivas y gram negativas, así como de su actividad antimicótica, su estabilidad hidrolítica, su buena tolerancia cutánea entre otras de sus propiedades; se llegó a la conclusión de que su empleo era apropiado en los campos donde las exigencias higiénicas son demandantes, como en medios hospitalarios y lugares en que la higiene básica es insuficiente y como medida de prevención.

Por lo tanto se determinó que el Irgasán DP 300 es una sustancia activa antibacterial que gracias a su elevada eficacia y a sus favorables propiedades de elaboración y estabilidad, así como a

su comportamiento no tóxico y a su compatibilidad en piel y mucosas, se ha empleado en productos tópicos de higiene y en productos de limpieza bucal. (4)

CAPÍTULO III

USOS ODONTOLÓGICOS

Por todas las propiedades anteriormente mencionadas, en el medio odontológico se introdujo después de varios estudios realizados por diferentes investigadores para controlar la formación de placa dentobacteriana y prevenir el inicio de enfermedad periodontal .

Las pastas dentales y los enjuagues bucales son un excelente auxiliar en la higiene oral por lo que se incluyó en estos productos para potencializar así su efecto antiplaca.

Lindhe en 1990 indicó, que se ha encontrado que el triclosán es también un agente antibacterial útil para la incorporación en productos bucales por su amplia actividad de espectro, el efecto sobre bacterias que se encuentran en la cavidad bucal, su compatibilidad con otros ingredientes de los productos bucales, y una larga historia en productos del consumidor.^(10,14)

DeSalva,Kong y Lin en 1989 revisaron toda la información farmacológica y toxicológica referente al triclosán y concluyeron que: "el triclosán se puede considerar como un producto antibacterial seguro para ser utilizado e incluido en productos dentífricos y enjuagues bucales".⁽⁶⁾

Para reafirmar lo anterior se han realizado diversos estudios clínicos conducidos de acuerdo a los Lineamientos del Concilio Terapéutico de la Asociación Dental Americana, (figura 2) que han aprobado y confirmado que el triclosán es un agente antibacterial confiable para incluirse en productos de higiene bucal.⁽³⁴⁾

**LINEAMIENTOS DE LA ASOCIACIÓN DENTAL AMERICANA
PARA LA ACEPTACION DE PRODUCTOS QUIMIOTERAPEUTICOS
PARA EL CONTROL DE LA PLACA DENTAL SUPRAGINGIVAL
Y LA GINGIVITIS**

El Concilio de 1986 de la Asociación Dental americana sobre los Lineamientos Terapéuticos y Dentales, requiere del siguiente criterio para estudios clínicos de eficiencia

- Dos estudios independientes deberán ser conducidos
- El estudio de la población deberá representar el típico usuario del producto.
- El producto prueba deberá ser utilizado en régimen normal y comparado a un placebo.
- El diseño de cada estudio deberá ser paralelo o cruzado.
- Cada estudio deberá tener por lo menos seis meses de duración.
- El procedimiento de calificación de placa y gingivitis deberá ser conducido a la línea de base después de 6 meses y a un periodo intermedio.
- El perfil microbiológico deberá demostrar que los microorganismos patógenos u oportunistas no se desarrollaron en el transcurso del estudio.

Figura 2. Lineamientos de Placa/ Gingivitis de la Asociación Dental Americana.

Se ha documentado claramente el uso racional de los agentes antiplaca como auxiliares de los procedimientos de higiene bucal para el control de la formación de placa dentobacteriana y del desarrollo de gingivitis; por lo tanto, se ha determinado que muchas pastas dentales tienen una considerable actividad antimicrobiana, probablemente derivada del detergente que contienen, se han añadido recientemente ingredientes específicos como el triclosán a las pastas dentales para aumentar dichas propiedades antibacteriales y para mejorar la acción antiplaca y con ésta evitar en gran medida el desarrollo de la gingivitis .⁽¹⁵⁾

En 1990 Gaffar, Nabi y cols. Reportaron la actividad antibacterial in vitro del triclosán en varias bacterias encontradas en la cavidad bucal.⁽⁹⁾ Las mínimas concentraciones inhibitorias (MCI) del triclosán en relación con diferentes bacterias orales , se presenta en la figura 3.⁽³⁴⁾

Microorganismo	Concentración mínima inhibitoria	
		µ/ml
Aislado en Laboratorio	NCTC#	
S. mitior	7864	0.78
S. mitior	10712	1.14
A. viscosus	10951	0.78
A. odontolyticus	9935	0.78
B. intermedius	9336	0.38
F. nucleatum	10562	1.14
C. ochracea	11654	<0.38
P. asacchrolyticus	-	<0.58
Aislado Fresco	CODIGO	
A. actinomycetemcomitans	1426	<0.29
A. actinomycetemcomitans	1483	<0.29
A. odontolyticus	1041	0.78
A. odontolyticus	1431	0.78
A. viscosus	1218	0.78
Capnocytophaga spp	287	0.78
Capnocytophaga spp	290	2.34
Capnocytophaga spp	310	0.78
F. nucleatum	1440	0.78
P. anaerobius	580	0.58
P. anaerobius	1198	2.34
P. micros	1422	3.12
P. acnes	1305	2.34
S. milleri	1339	2.34
S. milleri	1391	2.34
S. mitior	1384	2.34
S. mitior	1387	2.34
V. parvula	1167	6.25
V. parvula	1459	2.30

Figura 3. Actividad antibacteriana in vitro dentífico del triclosán al 0.3% (adaptado de Gaffar, Nabi cols. Am J Dent, 1990).

CAPÍTULO IV

EFFECTOS DEL TRICLOSAN SOBRE MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN GINGIVAL

Gran numero de estudios han mostrado que este agente antibacterial tiene efecto sobre la inflamación gingival, principalmente atribuidos a su efecto antiplaca y antibacteriano, sin embargo, estudios realizados por Waaler y Rølla 1993 han reportado que el triclosán por si mismo puede tener un efecto antiinflamatorio. ⁽³⁵⁾

También se ha demostrado que el triclosán bloquea la producción de prostaglandina E2 (PGE₂) en cultivos de fibroblatos gingivales humanos, el cual fue estimulado con interlukina 1β (IL 1β). Esto sugiere que el efecto del triclosán fue debido a un efecto pronunciado sobre la producción de mediadores específicos de la inflamación, tales como las prostaglandinas. (Coleman y cols. 1992).

El propósito del estudio realizado por Gaffar y cols. en 1995, fue dilucidar el efecto del triclosán sobre la producción de metabolitos pro-inflamatorios del ácido araquidónico. Para realizar este estudio se escogieron los métodos de ensayo de utilización de oxígeno descrito por Dewhirst (1980) y Vander Ouderaa (1977), lo que permite el examen de la naturaleza inhibidora del triclosán sobre varias enzimas involucradas en este estudio, éstas fueron Ciclooxygenasa 1, Ciclooxygenasa 2, 5-Lipooxygenasa y 15-Lipooxygenasa. El principio de definición de este ensayo fue que las enzimas ciclooxygenasa y lipooxygenasa consumieran oxígeno molecular durante la conversión

de sustrato a producto. En un sistema cerrado, se cuantificó la utilización de oxígeno, usando un sistema de monitoreo del mismo, calculando así la actividad de estas enzimas. Se utilizaron al menos 5 concentraciones de triclosán en el análisis de la inhibición y cada concentración fue corrida en duplicado. Se escogieron las concentraciones que dieron inhibiciones cercanas al 80%. En las placas de cultivo se sembraron con aproximadamente 100,000 células/ml. se incubaron por 48 horas. Para determinar la densidad de población fueron contados los cultivos de fibroblastos. El triclosán se esterilizó por filtración antes de usarlo y entonces fue administrado 30 minutos después de que las muestras iniciales fueron tomadas. El triclosán inhibió las reacciones metabólicas de la ciclooxigenasa 1 y 2, en una concentración de una manera dependiente con 50% de la inhibición que ocurrió a concentraciones de triclosán de 43 μM y 227 μM . Con respecto a esto el triclosán fue un inhibidor mucho más efectivo de la ciclooxigenasa 1, que es la primer enzima en la vía metabólica en la cuál el ácido araquidónico se convierte a Como resultado de este estudio se determinó que el triclosán inhibió la prostanoïdes biológicamente activos tales como las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.

Como resultado de este estudio se determinó que el triclosán inhibió la producción de PGE_2 en una concentración dependiente de todas las concentraciones de triclosán evaluadas aún a la mínima concentración de 6.9 μM . Además de que este agente antibacterial tiene un efecto inhibidor directo sobre enzimas primarias tales como

la ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa en la vía metabólica del ácido araquidónico, y su activación, puede llevar a una reducción en la formación de metabolitos tales como PEG₂ y leucotrieno B₄.

Las concentraciones necesarias de triclosán pueden probablemente ser obtenidas de tejidos locales tales como la encía, a partir de aplicaciones tópicas de pasta dental y enjuagues bucales conteniendo dicho agente. ⁽¹⁰⁾

El propósito del estudio realizado por Moodeers y cols. en 1996 fue examinar si el triclosán afecta la biosíntesis de prostaglandinas en fibroblastos gingivales humanos con interleukina 1 (IL-1) o sobre el factor necrosante de tumores (FNT- alfa). Esto se debe a que hay evidencia de que el agente antibacterial triclosán puede tener efecto inhibitorio adicional sobre la inflamación gingival en adición a lo que puede ser registrado para la reducción de placa dentobacteriana (Lindhe y cols. 1993). Ha sido demostrado que el triclosán por sí mismo ejerce un efecto antiinflamatorio (Waalder y Rólla 1994). Para la realización de este estudio se llevaron a cabo cultivos de células fibroblásticas extraídas de biopsias gingivales de 2 niños de 9 años y de un adulto de 26 años sin signos clínicos de periodontitis. El efecto citotóxico del triclosán por espacio de 24 horas sobre los fibroblastos gingivales también fue evaluado por medio de tinción, reflejando integridad lisosomal.

El triclosán redujo la estimulación sinérgica de PGE₂ y se indicó que su efecto inhibitorio en IL-1 (inductor en la formación de

PGE₂ en fibroblastos gingivales), fue mediado a nivel de COX (ciclooxigenasa). Sin embargo información reciente ha determinado que la enzima COX consiste en por lo menos dos isoformas, ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2. Moodée y cols., han determinado que la IL-1 β es una inductora en la expansión de ciclooxigenasa 2 a nivel del DNA mensajero, acompañada por un aumento en la formación de PGE₂ en fibroblastos gingivales. Una baja actividad de la enzima ciclooxigenasa puede ser otra razón de la disminución en la formación de PGE₂. Esto es compatible con los hallazgos de que el metabolismo del ácido araquidónico exógeno por prostanoides se redujo en presencia del triclosán. Así como que el efecto inhibitorio del triclosán sobre la IL-1 β (inductor de la formación de PGE₂) es un mediador de la ciclooxigenasa, indicando que el antibacterial puede afectar la señal de transducción de IL-1, negativamente, llevando a la disminución en la formación de prostanoides. El mecanismo por el cual el triclosán interfiere con la señal de transducción de IL-2 β es desconocido.

Sin embargo, el triclosán también reduce el FNT inductor en la formación de PGE₂, información que apoya que éste no es específico a citokinas, pero interfiere con uno o más segundos mensajeros que están involucrados en la señal de transducción de ambos.

El efecto del triclosán puede ser igual a un efecto inespecífico en la membrana celular, esto puede permitir interferencias en el

tráfico de señales o interacción con el ácido araquidónico resultando en una menor formación de prostanoïdes.

El efecto del triclosán en la membrana celular parece probable porque éste es liposoluble. El presente estudio sugiere que el triclosán además de su conocida propiedad antibacterial, inhibe la formación de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas, que parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la periodontitis (Offenbacher y cols. 1993) y en los fibroblastos gingivales que contribuyen a incrementar el nivel de PGE₂ encontrados en fluido crevicular de las lesiones inflamatorias crónicas. Sin embargo algunos de los que han observado los efectos antiinflamatorios producidos por el triclosán (Waaler y Rølla 1993) han determinado que éstos pueden ser explicados en términos de los mecanismos discutidos arriba, aunque experimentos celulares in vitro no pueden ser extrapolados o transportados a la clínica. ⁽²⁴⁾

Skaare y cols. en 1996 reportaron en un estudio realizado a 6 semanas utilizando enjuagues que contenían triclosán difiriendo solamente en los agentes solubilizantes, estos comparados con un enjuague control comercialmente disponible que contenía 1.5% de LSS y fluoruro.

El propósito de éste fue examinar si los efectos analgésicos y antiinflamatorios del triclosán reportados pueden afectar la incidencia de las úlceras aftosas recurrentes . Para la realización de este estudio

se reclutaron a 30 pacientes, 17 mujeres y 13 hombres, con una edad promedio de 42 años (rango 22-68), con antecedentes de presentar úlceras aftosas recurrentes, los pacientes fueron instruidos para usar una pasta dental comercialmente disponible conteniendo LSS al 1.5 %, durante el periodo del estudio tenían que cepillarse los dientes dos veces al día y se les recomendó evitar el uso de otros productos de higiene bucal. Después de un período de 6 meses, a los participantes se les administró el enjuague control por un periodo de 1 semana. Este enjuague bucal también fue usado en los diferentes periodos del estudio. A partir de las exploraciones clínicas diarias se anotó el número de nuevas úlceras formadas en cada periodo de 6 semanas. El dolor asociado con las úlceras se estimó por valores de 0-ninguno, 1-notable, 2-leve, 3-moderado, 4-fuerte, 5-severo. Los principales parámetros para la evaluación de los diferentes tratamientos fueron (1) número de nuevas úlceras ocurriendo el período de prueba, (2) severidad promedio del dolor experimentado y (3) relación de días libres de úlceras.

De acuerdo a los resultados, los enjuagues bucales conteniendo triclosán tuvieron un efecto favorable sobre la incidencia de nuevas úlceras, teniendo diferencias estadísticamente significativas en la reducción del número de éstas en comparación con el control. Todos los enjuagues con triclosán disminuyeron el dolor.

Es posible que el efecto de la disminución en la severidad y frecuencia de las úlceras observada en algunos pacientes pueda ser atribuida a las propiedades antibacterianas del triclosán.

Se ha especulado que el triclosán como molécula liposoluble que penetra en la mucosa oral, puede estabilizar y proteger las células de la capa epitelial superficial de los agentes irritantes por su solubilización en las membranas. Se mostró también que el triclosán redujo la formación de nuevas úlceras aftosas, probablemente por el efecto antiinflamatorio de éste.⁽³⁰⁾

CAPÍTULO V

COMPORTAMIENTO ANTIPLACA Y ANTIINFLAMATORIO DEL TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS

El cepillado dental es la medida preventiva que más frecuentemente se usa para el cuidado de la higiene oral. Las pastas dentales son utilizadas como complemento de este proceso y generalmente incluyen abrasivos y detergentes en su fórmula. Pese a estas medidas de prevención, sin embargo, en muchos individuos se suscita acumulación de placa en el margen gingival de los dientes debido a una mala técnica, lo que conduce a que se desarrolle gingivitis. Para tratar de incrementar la acción antiplaca durante el cepillado dental, debe ser utilizado también un control químico. Para este fin es necesario e indispensable incluir productos químicos que contengan actividad antibacteriana en las pastas dentales y en los enjuagues bucales y formular combinaciones de estos agentes para que liberen hacia la cavidad bucal cantidades efectivas de los antibacterianos incluidos. ⁽¹²⁾

En el presente capítulo se analizará el comportamiento del triclosán en combinaciones con otros agentes antibacterianos como: Copolímero Polivinil Métil del Ácido Maléico y Triclosán, Citrato de Zinc y Triclosán; Lauril Sulfato De Sodio y Triclosán.

TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON EL COPOLÍMERO POLIVINIL METIL DEL ÁCIDO MALÉICO

El Copolímero Polivinil Metil del Ácido Maléico PVM/MA es registrado con el nombre de Gantrez por Colgate.

En 1989 Nabi, Mukerjee, Schimid y Gaffar reportaron el resultado de los estudios in vitro e in vivo utilizando la combinación de triclosán y Copolímero PVM/MA.⁽⁹⁾ Estos estudios demostraron que había mayor concentración de triclosán en el esmalte y en células del epitelio bucal a través del uso de un dentífrico que contenía la combinación de dichos compuestos, que el dentífrico que contenía solamente triclosán.⁽³⁴⁾

Más adelante, Afflitto, Frakry-Smith y Gaffar en 1989 reportaron una mayor retención del triclosán en placa dentobacteriana y en saliva por el uso de un dentífrico que contenía la combinación de ambas sustancias, comparado nuevamente con una pasta dental que solamente contenía triclosán.⁽³⁴⁾

En 1992, Gaffar, Volpe y Lindhe presentaron un diagrama esquemático (figura 4) ilustrando como el triclosán y el copolímero PVM/MA interrelacionados con el esmalte y los tejidos blandos de la boca, se incrementa la retención del triclosán a la placa dentobacteriana, al esmalte y a los tejidos blandos al combinarse con el copolímero PVM/MA.⁽³⁴⁾

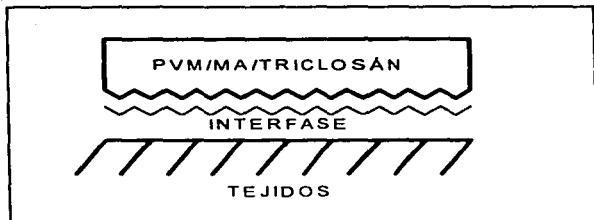


Figura 4. Representación en diagrama de la interrelación entre triclosán y el copolímero PVM/MA y los tejidos orales (Re-impresión de Gaffar, Volpe y Lindhe, aspectos clínicos y biológicos de dentífricos, Oxford University Press, 1992).

Estudios realizados por otros autores, reportaron que: el copolímero PVM/MA en presencia de triclosán, inhibe el crecimiento bacteriano, dichos reportes fueron realizados en estudios in vitro e in vivo.⁽³⁴⁾

En 1990 se les otorgó a Nabi y Gaffar el número de la patente en los Estados Unidos de Norteamérica, 4,894,220 en la Tecnología Asociada con Triclosán y copolímero PVM/MA para la introducción de dicha combinación en productos orales.⁽³⁴⁾

Estudios realizados por diferentes investigadores, llevados a cabo en animales de laboratorio, han determinado que un dentífrico que contiene 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero PVM/MA fue clínicamente satisfactorio. ^(8,9,25)

Por otro lado se realizaron estudios a corto plazo y a doble ciego para determinar el efecto de una pasta dental que contenía las mismas proporciones de triclosán y copolímero PVM/MA empleadas anteriormente. Con respecto a la placa supragingival y la gingivitis. Se realizó estudio con el uso de la pasta dental y un placebo por espacio de una semana, (con una base de monofluorofosfato de sodio al 0.76%/insoluble de metafosfato de sodio). La pasta dental redujo significativamente ($p < .01$) la acumulación de placa supragingival en un 20% en comparación al placebo. ⁽³⁴⁾

En otro estudio a 14 semanas del uso de pasta dental con triclosán al 0.3% y copolímero PVM/MA al 2.0% con una base de 0.76% de monofluorofosfato de sodio/alumina, se redujo significativamente ($p < .01$) la placa supragingival y la gingivitis en un 39% y 51% respectivamente en comparación al placebo. ⁽²⁵⁾

En la figura 5 se muestra una tabla que presenta los resultados de la eficiencia clínica en placa dentobacteriana y gingivitis de nueve estudios doble ciego independientes, realizados a largo plazo (seis meses o más), llevados a cabo en diferentes localidades geográficas del mundo por diferentes clínicos, los cuales compararon en todos los

casos el dentífrico con triclosán al 0.3% y copolímero PVM/MA al 2.0% con un placebo. ⁽³⁴⁾

Estos estudios se realizaron de acuerdo a los lineamientos del Concilio de la Asociación Dental Americana para la aceptación de productos Quimioterapéuticos para el control de la placa dental supragingival y gingivitis ^(figura 2).

Los primeros 7 estudios se iniciaron con una profilaxix oral completa para evaluar el efecto del dentífrico triclosán y PVM/MA en la acumulación de placa y gingivitis.

Investigadores	Locación	No de sujetos	Duración	Diseño Clínico	Eficacia de Placa y Gingivitis vs placebo			
					Índice Q-H	Índice SP	Índice L-S	Índice SG
García-Godoy y cols., 1990	Rep. Dominicana	108	7 meses	paralelo con profilaxi al iniciar	-68.9%	-97.7%	-30.1%	-87.6%
Cubells y cols., 1991	España	108	6 meses	paralelo con profilaxi al iniciar	-24.9%	-50.8%	-19.7%	-57.5%
Deasy y cols., 1991	E.U.A.	121	6 meses	paralelo con profilaxi	-32.3%	-73.6%	-26.6%	-57.1%
Mankodi y cols., 1992	E.U.A.	294	6 meses	paralelo con profilaxi	-11.9%	-19.3%	-19.7%	-73.6%
Deneptis y cols., 1992	E.U.A.	145	6 meses	paralelo con profilaxi	-18.4%	-29.2%	-31.5%	-57.1%
Borden y cols., 1992	E.U.A.	306	6 meses	paralelo con profilaxi	-17.0%	-18.6%	-29.0%	-47.6%
Palomo y cols., 1993	Guatemala	98	6 meses	paralelo con profilaxi	-12.7%	-23.1%	-24.1%	-38.4%
Tritatana y cols., 1993	Tailandia	120	6 meses	paralelo sin profilaxi	-32.9%	-46.0%	-18.8%	-38.3%
Lindhe y cols., 1993	Suecia	110	6 meses	paralelo sin profilaxi	-31.2%	No se reporto	-26.6%	Significativamente menos zonas de sangrado

Figura 5. Estudios clínicos de eficacia de dentífrico con TRICLOSÁN/COPOLÍMERO PVM/MA de largo plazo (0.3% triclosán / 2.0% copolímero en una base de fluoruro de sodio/silica)

Los últimos dos estudios listados en la tabla de la fig. 6 (Triratana y cols. 1993, Lindhe y cols. 1993) se iniciaron sin previa profilaxis oral para poder evaluar el efecto del dentífrico en la placa supragingival y gingivitis ya existentes.

Los nueve estudios se elaboraron con un diseño clínico común. Todos los sujetos participantes, hombres y mujeres adultos cumplieron con los niveles especificados de placa supragingival y gingivitis. Posteriormente los sujetos fueron clasificados en grupos balanceados de acuerdo con la calificación inicial (0) de placa y gingivitis.

En todos los estudios se asignó a un grupo de sujetos el uso de la pasta dental con 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero PVMA/MA con una base de 0.243% de fluoruro de sodio/silica, a otro grupo se le asignó el placebo de 0.243% de fluoruro de sodio en una base sílica. Todos los sujetos debían cepillarse con el dentífrico dos veces al día por espacio de un minuto. Los sujetos fueron reexaminados para determinar el índice de placa dentobacteriana y gingivitis en un tiempo intermedio (3 meses) y al finalizar el estudio (6-7 meses).⁽³⁴⁾

El procedimiento clínico utilizado para analizar la formación de placa supragingival fue una modificación de la calificación del índice de placa de Quigley-Hein (modificación de Turesky). El cual requiere

la utilización de una solución reveladora, y califica la formación de placa supragingival en escala numérica del 0 al 5, tomando en cuenta 6 áreas. Por lo tanto la máxima calificación por diente es de 30. Todos los dientes fueron incluidos excepto los terceros molares y aquellos dientes con coronas protésicas o con restauraciones cervicales. La calificación del índice se calculó para cada sujeto al sumar todas las calificaciones de placa (6 por diente), y dividiendo la suma entre el total de las medidas (número de dientes calificados multiplicados por 6).⁽³⁴⁾

También se calculó un índice de severidad de placa en todos los sujetos como reporta Palomo y cols. en 1989.⁽²⁵⁾ este índice permite la comparación de la zona de la superficie del diente de cada grupo de dentífrico que recibió el índice mas severo de calificación Quigley-Hein ésto es, una calificación de índice de 3, 4, o 5, dividiendo el número total de superficies dentales calificadas en toda la boca para formación de placa (número total de dientes calificados multiplicados por seis). Una representación gráfica en diagrama de la diferencia entre el índice de placa Quigley-Hein estándar y el índice de severidad de placa se presenta en la figura 6.⁽³⁴⁾

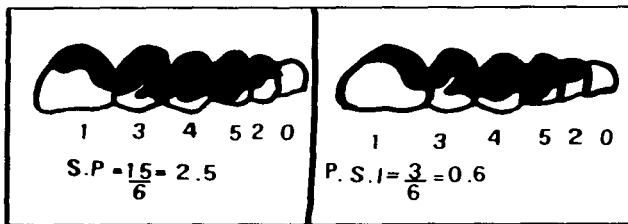


Figura 6. Ilustración en diagrama de la diferencia entre el índice de placa Cugley-Hein estándar y el índice de Severidad de placa (esta ilustración fue proporcionada a través de la corteza del Dr. Anthony R. Volpe).

El procedimiento clínico de calificación utilizado para la gingivitis fue el índice de calificación gingival de Loe-Silness modificación de Talbott, Mendel y Chilton. Este índice califica la gingivitis en una escala numérica del 0 al 3, desde ausencia de inflamación, hasta inflamación severa y cada diente se califica en 6 áreas, se incluyeron todos los dientes, excepto los terceros molares y dientes con coronas protésicas o restauraciones cervicales. El índice se calculó por sujeto, al sumar todas las calificaciones individuales (6 por diente) y dividiendo la suma entre el número de mediciones (el número de dientes calificados multiplicados por 6). También se calculó un índice de severidad de gingivitis en todos los sujetos, como indicó Palomo y cols. en 1989. Los resultados de este índice fueron evaluados dividiendo el número total de zonas gingivales calificadas con 2 o 3, entre el número total de zonas calificadas para gingivitis en

toda la boca (la calificación del número de dientes se multiplica por 6). El índice de severidad gingival representa las calificaciones de Loe-Silness de 2 o 3, las cuales se caracterizaron por la presencia de sangrado al explorar. ⁽³⁴⁾

El rango de los resultados de eficacia del índice de Placa de Quigley-Hein por el uso de dentífrico de 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero PVM/MA variaron del **12%** a **59%** con un promedio de calificación de eficacia del **45%**. ⁽³⁴⁾

Por otra parte los resultados de eficacia clínica del índice de Severidad de Placa oscilaron entre **19%** y **32%** , con un promedio de eficacia del **45%**. ⁽³⁴⁾

Los resultados de eficiencia del índice de Gingivitis Loe-Silness oscilaron entre el **19%** y el **32%**, con un promedio de calificación de eficacia del **25%**. Y los resultados del índice de Severidad Gingival oscilaron entre el **38%** y el **88%** con una calificación promedio de eficiencia del **57%**. ⁽³⁴⁾

EFFECTOS DE LA COMBINACIÓN DE TRICLOSÁN Y COPOLIMERO PVM/MA EN LA MICROFLORA ORAL

El monitoreo microbiológico es un requerimiento más de los lineamientos del Concilio Terapéutico de la Asociación Dental Americana para la aceptación de productos Quimioterapéuticos para el control de la Placa supragingival y la Gingivitis. ⁽³⁴⁾

Zambon y cols. En 1992 reportaron los resultados de una evaluación microbiológica de muestras de placa y gingivitis obtenidas durante el estudio de eficiencia de la formación de placa supragingival y gingivitis de García-Godoy. ⁽¹¹⁾ Y reportaron que: "el uso de dentífricos con triclosán y copolímero PVM/MA en una base sílica/fluoruro de sodio de 0.243%, durante 26 semanas no provocaron cambios o alteraciones de la microflora de la placa supragingival favoreciendo el crecimiento de especies bacteriológicas tanto oportunistas como patógenos." ⁽³⁴⁾

Otros estudios realizados en 1992 reportaron los resultados de su monitoreo microbiológico con un seguimiento de 6 meses adicionales al estudio de García-Godoy, para hacer el total de un año; y reportaron que no existe ningún efecto deletéreo en la microflora (en términos de organismos resistentes u oportunistas) asociados con el uso durante un año del dentífrico con triclosán y copolímero PVM/MA, comparado con un placebo.

Otro monitoreo microbiológico reportó: que el uso prolongado de una pasta dental con 0.3% de triclosán y 2.0% de copolímero PVM/MA no interfiere o daña la microflora normal asociada con placa supragingival, ni favorece el crecimiento o colonización de patógenos periodontales u oportunistas, ni tampoco promueve la adquisición de resistencia microbial.⁽³⁴⁾

TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON LAURIL SULFATO

El Lauril Sulfato de Sodio (LSS) es el detergente que se incluye con más frecuencia en las fórmulas de las pastas dentales.

Los dentífricos que contienen LSS presentan una potente actividad antibacteriana in vivo e in vitro. Por otra parte, los enjuagues bucales con LSS y triclosán han mostrado una sustantividad similar a la medida por la magnitud y duración de la reducción en los conteos bacterianos salivales. Casi todas las fórmulas con triclosán usadas en los estudios clínicos tienen LSS como detergente.⁽³⁶⁾

La similitud en la acción de ambos, LSS y triclosán explica porqué las pastas dentales en algunos estudios no exhiben una mayor inhibición de la placa dentobacteriana que la de los productos convencionales.⁽³⁶⁾

Se realizó un estudio para determinar las propiedades antibacterianas de cuatro productos dentífricos que contenían triclosán, se compararon con una pasta dental fluorada convencional y con triclosán y LSS, solos y en combinación. Se tomó en cuenta la máxima dilución inhibitoria (MDI), que es la más alta dilución que no permite el crecimiento bacteriana ya sea de una sola colonia o de una cepa ligeramente visible.

La placa fue examinada para determinar la viabilidad de los organismos evaluados que incluía a un grupo de 17 bacterias, dentro de las cuales se encontraban las primeras formadoras de la placa y periodontopatógenos putativos. Las bacterias fueron suspendidas en solución salina con un amortiguador de fosfato igual al estándar . Las muestras de placa fueron incubadas por 96 horas bajo condiciones anaeróbicas. Los valores MDI para las 5 pastas fueron idénticos en los experimentos . La mayoría de los organismos fueron casi igualmente susceptibles a las concentraciones evaluadas de LSS y triclosán. Las excepciones fueron de cepas de *A. actinomycetemcomitans*, las cuales fueron marcadamente más susceptibles al triclosán y *P. intermedia* al LSS.

Esta comparación descriptiva de las propiedades antibacteriales de las pastas dentales en conclusión ha revelado considerables diferencias en la acción de productos que contienen LSS y triclosán. ⁽³⁶⁾

Otros estudios realizados por Waaler y Rólla 1993, han demostrado que el enjuague bucal conteniendo 15% del surfactante LSS, indujo descamación epitelial oral pero este efecto no ocurrió cuando los enjuagues contenían 0.3% triclosán debido a que el triclosán presenta un efecto analgésico.

El triclosán no se puede incorporar en una proporción mayor al 0.3% y el LSS entre el 1.3% y 2.6% a los productos orales, por lo

tanto estas concentraciones exhiben una igual actividad antibacterial aproximadamente , así como una sustantividad similar al ser combinados.⁽³⁵⁾

En otro estudio realizado por Waaler-Rölla en 1993 cuyo propósito fue comparar el efecto inhibitor de la placa de enjuagues bucales conteniendo LSS solo o una combinación de LSS y Triclosán. Participaron 11 voluntarios (7 hombres y 4 mujeres) con una edad entre 20-25 años. Todos los sujetos tuvieron un buen nivel de higiene oral y salud gingival. La placa fue valorada de acuerdo al índice de Loe-Silness en todos los dientes (promedio 110 superficies) y la formación de placa fue incrementada por el uso de goma de mascar conteniendo sucrosa. Se midieron las superficies dentales con el índice y se realizó profilaxis profesional al inicio de cada secuencia del estudio y no se les realizó higiene oral durante un periodo de 4 días, después del cual el índice se registró. Se escogieron al azar 2 soluciones para ser evaluadas en cada serie experimental. Los enjuagues bucales fueron: (1) enjuague placebo de agua destilada; (2) propilén glicol (diluido 1:8 en agua), 0.3% de triclosán, 1.5% de LSS; (3) propilén glicol (diluido 1:8 en agua y 1.5% de LSS; (4) propilén glicol (diluido 1:8 en agua), 0.15% de triclosán, 1.5% de LSS y (5) propilén glicol a la misma concentración usado como placebo. No se pudo evaluar una solución de propilén glicol con triclosán, puesto que éste no es soluble en propilén glicol diluido en LSS.

En los resultados observaron que al parecer los valores de los índices de placa en los grupos placebo fueron mas altos que en los demás grupos y por otro lado las soluciones evaluadas produjeron una reducción considerable en el índice de placa. No se observaron diferencias estadísticas significativas entre el triclosán al 0.3% más 1.5% de LSS y 0.15% de triclosán mas 1.5% de LSS. El índice de placa de Loe-Silness después del enjuague con LSS solo fue ligeramente mayor que la combinación de las soluciones; esta diferencia fue casi estadísticamente significativa. El placebo con propilén glicol no fue estadísticamente diferente del placebo con agua. El mayor efecto sobre las superficies proximales fue un cambio del valor de 2 (placa visible) a valor 1(visible con la sonda). La reducción en la concentración del triclosán de 0.3% a 0.15% no pareció tener algún cambio significativo en los efectos clínicos. La adhesión del triclosán (0.3%) causó una eliminación casi completa de la descamación y la sensación de dolor ardoso ,mientras que una baja concentración (0.15%) mostró un efecto intermedio.

Los resultados obtenidos en el estudio corroboran los resultados de Jenkins y cols., los cuales mostraron que los enjuagues bucales con LSS o triclosán tienen aproximadamente el mismo efecto clínico.

Este estudio mostró una inhibición de la placa en un 66% cuando fueron comparados con el placebo de propilén glicol, al parecer el triclosán puede proteger a los tejidos en contra del daño

causado por el LSS a través de un mecanismo no identificado. Otro hallazgo en el presente estudio es que el LSS solo, causó descamación, dolor y sensación de quemazón durante el enjuague. Esta descamación es probablemente asociada con la desnaturalización proteínica y la exposición de la membrana; también se observó que la presencia de triclosán en los enjuagues redujo el dolor producido por LSS.⁽³⁵⁾

EL TRICLOSÁN EN COMBINACIÓN CON CITRATO DE ZINC

El control de placa dental supragingival es crítico para la salud gingival, cuando se practica una buena higiene bucal, la acción mecánica del cepillado dental y puede remover la placa casi eficazmente. Sin embargo, el cepillado persistentemente efectivo es raro y la incorporación del agentes quimioterapéuticos puede ser benéfico. Es clara la razón para el uso de agentes antibacteriales para controlar la formación de placa supragingival y prevenir el inicio de la enfermedad periodontal . Así pues, la liberación de agentes antiplaca a partir de un dentífrico, es una extensión natural del papel ampliamente aceptado de los dentífricos en la obtención de la higiene oral. Muchos agentes antimicrobianos son incompatibles con las fórmulas dentíficas normales. Algunas sin embargo, han sido exitosamente incorporadas a los dentífricos modernos. La demostración de la moderada actividad antiplaca por parte de los compuestos de zinc tanto en las pastas dentales como los enjuagues bucales proporciona un fundamento para el desarrollo de un dentífrico con Citrato de Zinc y un agente antimicrobiano no iónico como el triclosán, que puede igualar la efectividad de los cationes que tienen efectos secundarios indeseables. La combinación de triclosán con Citrato de Zinc ofrece la oportunidad de incrementar la actividad clínica antibacterial por medio de la retención de concentraciones

relativamente bajas de cada agente. El zinc y el triclosán actúan de manera multifuncional, ya que reducen el crecimiento bacteriano, inhiben el metabolismo y modifican la virulencia de los patógenos. ⁽²⁰⁾

Estudios recientes han demostrado un efecto sinérgico en la combinación de Citrato de zinc y triclosán, con marcada especificidad hacia organismos asociados con la enfermedad periodontal tales como: *Streptococo mutans*, *Porphiromonas gingivalis* y *Bacteroides intermedius*. El zinc puede reducir la colonización bacteriana y la subsecuente maduración de la placa dentobacteriana, por la modificación de las propiedades de la superficie celular de bacterias de la placa en sitios de "recepción" o "adhesión". Hay evidencias que sugieren que el zinc puede actuar directamente por alteración de las proteínas celulares o indirectamente por inhibición de la adhesión inducida por proteasas.

El zinc puede unirse a las proteínas de la superficie celular, reduciendo la carga negativa en la superficie de la célula y en consecuencia, incrementando la coagregación bacteriana. También se ha propuesto como uno de los principales papeles del zinc la inhibición del metabolismo de la glucosa del ácido láctico. En sistemas conteniendo citrato o EDTA, la actividad antibacteriana es directamente proporcional a la concentración de iones de zinc libres, indicando que el zinc es la forma bioactiva de éste, en estos sistemas de evaluación.

Esto indica que los complejos de zinc son biológicamente activos. Se ha usado el mismo régimen experimental para demostrar que el metabolismo de la glucosa por *Streptococo sanguis* y *Actynomices neslundii* es fuertemente inhibido por el zinc. Los efectos de los iones metálicos dan como resultado la inhibición de enzimas esenciales en el transporte y catabolismo de la glucosa. Por otro lado la actividad antibacterial del triclosán en la boca es altamente reconocida, y por lo tanto la combinación de ambas sustancias dan como resultado la potencialización de productos que contienen dicha mezcla. ^(5,32)

Estudios realizados con bajas concentraciones de triclosán(0.2%) y con Citrato de Zinc al (0.5) fueron para evaluar los efectos en la regeneración de placa dentobacteriana en 4 días. Todas las pastas dentales contenían una variación en los niveles de detergente aniónico LSS y se compararon con pastas dentales comercialmente accesibles sin triclosán o citrato de zinc y un enjuague bucal de clorhexidina al 0.2%. Los dentífricos fueron utilizados como enjuagues dos veces al día y se obtuvieron los puntajes del crecimiento de la placa según el Índice de Debris (Greene & Vvermillion 1960).

La inhibición de la placa fue significativamente mayor con el enjuague bucal de clorhexidina que con todas las pastas dentales, y no hubo diferencias significativas en los puntajes de la placa dentobacteriana entre las pastas dentales. Esto determinó que la

concentración de 0.2% de triclosán con o sin Citrato de Zinc al 0.5% provee de poco o ningún beneficio para la inhibición de la placa dentobacteriana que el producido por las pastas dentales convencionales que contenían Lauril Sulfato de Sodio. ⁽¹⁷⁾

En el estudio realizado por B. Svantun en 1993 en un periodo de 7 meses, se evaluó la base silica del dentífrico que contenía 0.3% de triclosán, 0.75% de citrato de zinc y 0.8% de monofluoruro de sodio sobre la placa dentobacteriana supragingival, la formación de cálculo y la salud gingival. El estudio se inicio previa profilaxis oral profesional e instrucción de higiene. Se condujo de acuerdo a los lineamientos de la Asociación Dental Americana utilizando los puntajes del Índice de placa de Løe-Silness y Ainamo-Bay, para el sangrado gingival que también se evaluó, se utilizó el índice de Volpe-Man-holl para el cálculo. Participaron 102 individuos, hombres y mujeres de Oslo, divididos en dos grupos bien balanceados. Todos los sujetos presentaban gingivitis moderada y no tenían bolsas periodontales mayores a 4mm de profundidad.

El cepillado dental se llevo a cabo dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche. Durante el periodo del estudio hubo una revisión al mes a los 4 y a los 7 meses. En la ultima examinación, el 88% reportaron haberse cepillado 2 veces al día, Se observó a los 4 y 7 meses una reducción de placa del 28%, una mejoría en el estado de salud gingival del 50%, el cálculo se redujo significativamente en un 59% y el sangrado gingival tuvo una

reducción del 63%. Durante el estudio no se observó ninguna reacción adversa y éste confirmó que el buen control de placa se lleva a cabo con una buena higiene bucal.

Como conclusión que hubo un mejoramiento desde el primer mes y hasta el final del estudio (7 meses) de los beneficios clínicos y estadísticos de la salud gingival en las zonas interproximales que son generalmente inaccesibles con una higiene dental mecánica. También hubo una reducción en la formación de calculo dental y placa subgingival.⁽³³⁾

CAPÍTULO VI

ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE TRICLOSÁN, CLORHEXIDINA Y OTROS AGENTES

El papel de la placa dental en la etiología de la gingivitis está bien documentado.

La remoción mecánica de la placa no siempre se realiza de una manera efectiva y los químicos ofrecen el potencial de beneficio adjunto a la salud gingival. Actualmente, el agente más efectivo es la Clorhexidina, que tiene propiedades importantes que la distinguen de otros antimicrobianos, en las que se incluyen: una alta eficacia intrínseca en contra de un amplio rango de organismos, incluyendo bacterias subgingivales, además de buena persistencia de su actividad o sustantividad, no presenta toxicidad sistémica y tiene gran estabilidad química que la hacen el agente antiplaca más efectivo. Desafortunadamente, la Clorhexidina presenta efectos colaterales locales adversos de importancia cosmética a largo plazo, como la tinción dental que limita su uso a no más de 3 meses. Además la Clorhexidina es inactivada por los agentes dentífricos y las pastas dentales, debido a los otros componentes de éstos y al antagonismo que presentan con el agente antimicrobial. ^(2,12)

Los estudios originales sobre enjuagues bucales con Clorhexidina son los responsables del inicio de una era de expansión

de investigaciones interesantes sobre el control químico de la placa dentobacteriana. Muchos de estos trabajos se han enfocado a los agentes antimicrobianos solos, aunque también hay gran interés en las investigaciones de fórmulas para prevenir la infección bacteriana y la remoción de la placa acumulada. Inicialmente las investigaciones se han centrado sobre el ingrediente activo usualmente empleado en soluciones relativamente simples.

Una cantidad cada vez mayor de agentes antiplaca se han incorporado a los productos de la higiene oral disponibles para el público en general. Existe la necesidad de realizar mayores investigaciones clínicas para determinar la eficacia de productos específicos.

Actualmente los enjuagues bucales tiene un valor complementario al cepillado dental, más que como reemplazo de las prácticas de higiene bucal normal. Para demostrar estos beneficios usualmente se requiere de diseños de estudios a largo plazo. Esto es problemático debido a que existe una gran de presentaciones y formulaciones de los productos de enjuagues bucales. Por lo tanto son necesarios métodos de tamizado a corto plazo para evaluar los productos en contra de placebos o formulaciones menos activas con un control positivo como por ejemplo la Clorhexidina, de la cual están bien determinadas sus propiedades antiplaca y está catalogada como el mejor antimicrobiano debido principalmente a su sustantividad. ⁽²⁶⁾

n la boca son rápidamente diluidas o depuradas. Este hecho esta

El medio ambiente bucal es muy dinámico, y las sustancias que entran en la boca son rápidamente diluidas o depuradas. Este hecho está en contra de la formulación de productos que inhiben químicamente la formación de placa dentobacteriana, ya que la duración de su actividad es demasiado corta. Se han evaluado numerosos antimicrobianos para beneficiar a la higiene bucal. Estos muestran una buena sustentividad (duración de la actividad antimicrobiana en la boca) que puede ser demostrada por mediciones de conteo bacteriano salival y éstos son correlacionados con la inhibición de placa.

Se han llevado a cabo estudios de productos para la higiene bucal, particularmente pastas dentales, para determinar sus efectos sobre conteos bacterianos salivales in vivo.

Estudios realizados por Jenkins, Addy, Newcombe y cols. para registrar la magnitud y duración de la supresión del conteo bacteriano salival después de exposiciones únicas a productos conteniendo triclosán, fluoruro estañoso y clorhexidina, se esperaba que los datos pudieran proporcionar información comparativa de la acción inhibitoria de la placa por estos productos con las pastas dentales que contenían fluoruro comercial y LSS. El estudio involucró a 16 voluntarios sanos con un rango de edad de 21-41 años. Se usaron un total de 8 tratamientos: (1) pasta dental con fluoruro de sodio comercial (1.5% LSS), cepillado; (2) pasta dental comercial con

n la boca son rápidamente diluidas o depuradas. Este hecho esta

El medio ambiente bucal es muy dinámico, y las sustancias que entran en la boca son rápidamente diluidas o depuradas. Este hecho está en contra de la formulación de productos que inhiben químicamente la formación de placa dentobacteriana, ya que la duración de su actividad es demasiado corta. Se han evaluado numerosos antimicrobianos para beneficiar a la higiene bucal. Estos muestran una buena sustentividad (duración de la actividad antimicrobiana en la boca) que puede ser demostrada por mediciones de conteo bacteriano salival y éstos son correlacionados con la inhibición de placa.

Se han llevado a cabo estudios de productos para la higiene bucal, particularmente pastas dentales, para determinar sus efectos sobre conteos bacterianos salivales in vivo.

Estudios realizados por Jenkins, Addy, Newcombe y cols. para registrar la magnitud y duración de la supresión del conteo bacteriano salival después de exposiciones únicas a productos conteniendo triclosán, fluoruro estañoso y clorhexidina, se esperaba que los datos pudieran proporcionar información comparativa de la acción inhibitoria de la placa por estos productos con las pastas dentales que contenían fluoruro comercial y LSS. El estudio involucró a 16 voluntarios sanos con un rango de edad de 21-41 años. Se usaron un total de 8 tratamientos: (1) pasta dental con fluoruro de sodio comercial (1.5% LSS), cepillado; (2) pasta dental comercial con

fluoruro de sodio +0.3% de triclosán (2.5% de LSS), cepillado; (3) pasta dental comercial con fluoruro de sodio + copolímero PVM/MA al 0.2% + 0.3% de triclosán (2.5% de LSS); (4) pasta dental no comercial con fluoruro de estaño (0.4%) (1.2% de LSS), cepillado; (5) pasta dental no comercial con cloruro y fluoruro de estaño (0.4%) (0.24%) (1.2% de LSS), cepillado; (6) gel comercial de fluoruro estañoso (0.4%), cepillado; (7) solución salina isotónica 15ml, enjuague; (8) enjuague bucal no comercial con clorhexidina (0.12%) 15ml de enjuague.

Todos los tratamientos fueron usados por cada sujeto una sola vez con duración de un minuto. La pasta dental se aplicó en un cepillo dental estándar, como una sola línea de 1 pulgada (2 grs.). El gel de fluoruro de estaño se administró en dosis de 1.5 ml (2grs) en el cepillo dental. Al comienzo de cada régimen (9-9:30 a.m.) se recolectó una muestra de 2ml de saliva no estimulada. Las muestras de saliva fueron obtenidas a los 30, 60, 180, 300, 420 minutos.

Los análisis intertratamiento indicaron que, con excepción de el enjuague con solución salina, todas las fórmulas produjeron caídas significativas en los conteos bacterianos salivales. Estas caídas significativas continuaron por 300 min. para todos los productos y por 420 min. para la pasta dental con triclosán, pasta con fluoruro estañoso y el enjuague con clorhexidina. Con excepción de la clorhexidina la evidencia de recuperación bacteriana fue evidente

después de 30 min. de la toma de muestra. desempeño que otros productos.

La pasta dental con fluoruro estañoso tuvo un mejor desempeño que otros productos a excepción de la Clorhexidina.

Los hallazgos son consistentes con los resultados previamente obtenidos de disminución de la placa y nuevamente demuestra que es factible mejorar las pastas dentales comercialmente disponibles por adición de agentes antimicrobianos tales como el triclosán y sales metálicas. ⁽¹⁴⁾

El propósito de el estudio que realizaron Addy, Jenkins y Newcombe en 1990 fue evaluar los efectos de productos conteniendo fluoruro de estaño y triclosán sobre el recrecimiento de la placa, por comparación con dos controles, solución salina y pasta dental comercial y un control positivo como la clorhexidina. El estudio empleó los productos previamente descritos, y se llevó a cabo por medio del método de suspensión, para remover la variable del cepillado dental. Un grupo de voluntarios compuesto por 6 hombres y 9 mujeres jóvenes con un rango de edad de 20-27 años tomaron parte en el estudio todos los sujetos tenían buena higiene oral y salud gingival, eran dentados, con 22 dientes naturales mínimo. El estudio tuvo una duración de 4 días (5 incluyendo el ultimo día). Se usaron las siguientes preparaciones: (1) pasta dental con fluoruro de sodio

(LSS 1.5%) 3 grs. de suspensión en 10ml de agua ; (2) pasta dental comercial con LSS 2.5%+0.3% de triclosán, 3gms en 10 ml. de agua; (3) pasta dental comercial con LSS 2.5%+PVM/MA+0.3% de triclosán, 3gms en 10ml de agua; (4) pasta dental no comercial con fluoruro estañoso 0.4%, LSS 1.25, 3grs. en 10 ml. de agua; (5) pasta dental no comercial con fluoruro estañoso 0.4%, cloruro de estaño 0.24% LSS 1.2%, 3grs. en 10ml. de agua; (6) gel comercial con fluoruro de estaño, enjuague de 3ml. en 10 ml. de agua; (7) solución salina isotónica en 15ml.; (8) enjuague bucal no comercial con gluconato de clorhexidina 0.12%, enjuague de 15ml.

En el primer día de cada periodo todos los sujetos recibieron profilaxis profesional quedando libres de placa dental. Para las pastas dentales se requirieron 3grs. obtenidos en una longitud de 1.5 pulgadas de pasta a lo largo de una regla de plástico, esta pasta dental fue colocada en 10ml. de agua y con ella se hizo una suspensión. El enjuague con cada producto fue por 1 minuto dos veces al día. Los valores de placa fueron tomados de la superficie bucal y lingual de todos los dientes, excepto los terceros molares. Las áreas de placa fueron medidas por medio de un planímetro unido a una microcomputadora.

Esencialmente el recrecimiento fue mayor con la solución salina y menor con el enjuague de clorhexidina. Los análisis de varianza demostraron que los tratamientos 2 y 6 no tuvieron diferencias significativas con respecto a la pasta dental control. Las

comparaciones indicaron que los valores de placa y áreas de placa fueron significativamente menores con los productos 1 y 6 en comparación con la solución salina pero significativamente mayores en comparación con la clorhexidina.

Este estudio nuevamente enfatiza las propiedades inhibitorias de la placa por los enjuagues bucales de clorhexidina. Al parecer el LSS proporciona muchos de los efectos inhibitorios de la placa sin embargo, dependiendo de las dosis usadas el LSS puede enmascarar cualquier acción adicional proporcionada por agentes tales como el triclosán. ⁽¹⁾

La figura 7 enlista un número de agentes antisépticos comúnmente utilizados y describe brevemente algunos de los conocidos mecanismos de acción de cada uno de ellos. ^(3, 7)

Las figuras 8 y 9 enlistan los agentes antimicrobianos actuales y presentan las mediciones de los promedios de la reducción de la placa y la gingivitis en estudios clínicos que se extendieron por un mínimo de 6 meses.

De los tres agentes antimicrobianos más exitosos, vistos en la tabla 8, quizá el más interesante es el triclosán, el cuál es el primer agente antimicrobiano exitosamente modificado que toma una ventaja del conocimiento disponible con respecto a la adsorción y desorción de los agentes químicos en el medio bucal.

Cada uno de los agentes enlistados tienen diferentes mecanismos de acción y diferentes niveles de substantividad.

El interés en el triclosán se debe al hecho de que a diferencia de la Clorhexidina o del Listerine, este agente ha sido modificado y diseñado específicamente para optimizar su potencialidad antimicrobiana uniéndose la droga a un agente substantivo. Como resultado de esta ingeniería de la substantividad, ahora la droga modificada posee una mayor eficacia en la cavidad bucal. ^(3,7)

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CATEGORÍA	AGENTE QUÍMICO	MECANISMO DE ACCIÓN
Sulfectante aniónico	Sulfato dodecyl sódico	Se une a la superficie celular. a altas concentraciones, interfiere con la integridad celular, causando ruptura del citoplasma. A bajas concentraciones, inhibe la actividad enzimática en la superficie celular.
Sulfectante catiónico	Clorhexidina, cloruro de cetilpiridinium	Compuestos cargados positivamente se unen a los grupos fosfato de los lípidos en las paredes celulares de las bacterias. La clorhexidina, un agente catiónico, tiene una alta afinidad a las paredes celulares, lo cual produce un cambio en la integridad celular. A altas concentraciones, estos agentes penetran en la célula y causan un disrupción hipertónica y precipitación del citoplasma. a bajas concentraciones, estos agentes actúan como un agente bacteriostático e interfieren con las funciones de membrana tal como la actividad de la ATPintasa, produciendo gradientes iónicos a través de la membrana y ruptura de los contenidos citoplasmáticos.
Extracto herbano	Sanguinarina	Covalentemente se une a los sulfidrilos reactivos por compuestos tiol por lo que hace a las células más vulnerables con menos actividad enzimática.
iones metálicos	Zinc y estaño	Se unen fuertemente por interacciones electrostáticas, causando desplazamiento de los iones de calcio y también alteran el funcionamiento enzimático de la célula. También se unen a los compuestos tiol.
Compuestos oxigenantes	Peróxido	Los radicales libres de oxígeno, los grupos hidroxilo y los peróxidos, alteran la permeabilidad de la membrana.
Compuestos fenólicos	Aceites esenciales, triclosán	Interfieren en el funcionamiento enzimático de la célula. A bajas concentraciones, absorben la fracción lipídica de la célula e interfieren con el transporte celular. En caso del so aceites esenciales, los agentes parecen reducir o extraer los lipopolisacáridos de la pared celular y por lo tanto reducen el potencial patogénico.

Figura 7. Mecanismos de acción de algunos de los agentes más conocidos, usados en la cavidad bucal como un esfuerzo para reducir la gingivitis (3,7)

AGENTE QUIMICO	REDUCCION DE LA	REDUCCION DE LA
	PLACA	GINGIVITIS
	%	%
Clorhexidina	48-61	27-67
Aceites esenciales	19-35	15-37
Triclosán	0-30	20-75

Figura 8. Resumen de los resultados de la reducción de la placa y la gingivitis por los agentes antimicrobianos utilizados en un mínimo de dos estudios de 6 meses o más demostrando su eficacia clínica.^(3,7)

AGENTE QUIMICO	REDUCCION DE LA	REDUCCION DE LA
	PLACA	GINGIVITIS
	%	%
Cloruro de Cetilpiridinium	14	24
Fluoruro estañoso	0-77	0-72
Sanguinarina	0-42	0-57

Figura 9. Resumen de los resultados de la reducción de la placa y la gingivitis por los agentes antimicrobianos utilizados en menos de dos estudios o estudios que fracasaron para demostrar una eficacia clínica consistente.^(3,7)

CONCLUSIONES

La incorporación de agentes antimicrobianos a los productos de higiene dental está bien justificada, ya que éstos potencializan la actividad antiplaca de dichos productos.

El Triclosán es un agente antibacteriano no iónico que ha sido estudiado recientemente como un agente químico para el control de placa. Este agente es compatible con los surfactantes aniónicos y otros componentes contenidos en las formulaciones de los dentífricos y enjuagues bucales.

Su amplio espectro antibacteriano y su habilidad para ser retenido en la cavidad bucal por un lapso de 8 horas aproximadamente son algunas de las características que lo hacen un agente antiplaca efectivo.⁽³⁸⁾

El sitio de acción primario es en la membrana citoplasmática de la bacteria incrementando la permeabilidad de la pared celular de ésta, a bajas concentraciones, la acción del Triclosán es bacteriostática, e interfiere en la membrana en la recaptura de aminoácidos y ácidos nucleicos y se dirige en contra de la síntesis de RNA y de proteínas. A altas concentraciones se comporta como bactericida e induce la liberación del material citoplasmático.⁽³⁸⁾

Varios estudios in vivo e in vitro han determinado que el Triclosán presenta un efecto antiinflamatorio, que se debe a que éste actúa directamente sobre la inhibición de enzimas que participan en la ruta metabólica del ácido araquidónico, como la ciclooxigenasa, y la lipooxigenasa, por lo tanto bloquea la producción de prostaglandinas

Se han desarrollado formulaciones para mejorar su capacidad de sustentividad. Estas formulaciones incluyen

*Combinación del Triclosán con Citrato de Zinc para tomar la ventaja de su potencial y propiedades antiplaca.

*Incorporación del triclosán con un Copolímero Polivinil Metil del Ácido Maléico, para aumentar su sustentividad, además de potencializar su actividad antiplaca, antiinflamatorio y anticálcico.

*Combinación con detergentes como Lauril Sulfato de Sodio, para disminuir su toxicidad que se manifiesta con ardor debido a la descamación del epitelio, donde actúa como anagésico.^(3,7)

Por todo lo que se mostró en este trabajo el Triclosán ha demostrado ser un buen auxiliar tanto en dentífricos como en enjuagues bucales para la prevención de la enfermedad periodontal.

BIBLIOGRAFIA

1. Addy M, Jerkins S, Newcombe R: **THE EFFECT OF TRICLOSAN, STANNOUS FLUORIDE AND CLORHEXIDINE PRODUCTS ON: (1) PLAQUE REGROWTH OVER A 4-DAY PERIOD.** J Clin Periodontol; 17: 693-697,1990.
2. Binney A, Addy M, Owens J, Faulkner J, Mc Keown S, Everatt L: **A 3-MONTH HOME USE STUDY COMPARING THE ORAL HYGIENE AND GINGIVAL HEALTH BENEFITS OF TRICLOSAN AND CONVENTIONAL FLUORIDE TOOTHPASTES.** J Clin Periodontol; 23: 1020-1024. 1996.
3. Ciancio SG: **CHEMICAL AGENTS: PLAQUE CONTROL, CALCULUS REDUCTION AND TREATMENT OF DENTINAL HYPERSENSITIVITY.** Periodontology 2000; 18: 75-86. 1995.
4. Ciba-Gregy Corporation Technical Bulletin: **IRGASAN DP 300-BROAD SPECTRUM ANTIBACTERIAL,** 1988.
5. Cummins D: **ZINC CITRATE/TRICLOSAN: A NEW ANTIPLAQUE SYSTEM FOR THE CONTROL OF PLAQUE AND PREVENTION OF GINGIVITIS: SHORT-TERM CLINICAL AND MODE OF ACTION STUDIES.** J Clin Periodontol; 18: 455-461. 1991.
6. DeSalva SJ, Kong BM, Lin YJ: **TRICLOSAN: A SAFETY PROFILE.** Am J Dent; 2: 185-196. 1989.
7. Fine DH.: **CHEMICAL AGENTS TO PREVENT AND REGULATE PLAQUE DEVELOPMENT.** Periodontology 2000; 8: 87-107. 1995.
8. Gaffar A, Afflitto J, Nabi N, Herles S, Kruger Y, Olsen S: **RECENT ADVANCES IN PLAQUE, GINGIVITIS, TARTAR AND CARIES PREVENTION TECHNOLOGY.** International Dental Journal; 44: 63-70. 1994.

9. Gaffar A, Nabi N, Kashaba B, Williams M, Herles S, Olsen S, Afflitto J: **ANTIPLAQUE EFFECTS OF DENTIFRICES CONTAINING TRICLOSAN/COPOLYMER//NaF VERSUS TRICLOSAN DENTIFRICES WITHOUT THE COPOLYMER.** Am J Dent; 3: S7-S14. 1990.
10. Gaffar A, Scherl D, Afflitto J, Coleman EJ: **THE EFFECT OF TRICLOSAN ON MEDIATORS OF GINGIVAL INFLAMMATION.** J Clin Periodontol, 22: 480-484. 1995.
11. Garcia-Godoy F, Garcia-Godoy F, DeVizio W, Volpe A, Ferlauto RJ, Miller J: **EFFECT OF A TRICLOSAN/ COPOLYMER/ FLUORIDE DENTIFRICE ON PLAQUE FORMATION AND GINGIVITIS A 7-MONTH CLINICAL STUDY.** Am J Dent; 3: S-15 - S-26. 1990.
12. Gilbert RJ, Fraser SB, van der Ouderaa FJG: **ORAL DISPOSITION OF TRICLOSAN (2,4,4' -TRICHLORO-2'-HIDROXYDIPHENYL ETHER) DELIVERED FROM A DENTIFRICE.** Caries Res. 21; 29-36. 1987.
13. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: **THE EFFECTS OF 0.5% CLORHEXIDINE AND 0.2% TRICLOSAN CONTAINING TOOTHPASTES ON SALIVARY BACTERIAL COUNTS.** J Clin Periodontol; 17: 85-89. 1990.
14. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: **THE EFFECT OF TRICLOSAN, STANNOUS FLUORIDE AND CLORHEXIDINE PRODUCTS ON: (II) SALIVARY BACTERIAL COUNTS.** J Clin Periodontol; 698-701. 1990.
15. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: **TRICLOSAN AND SODIUM LAURYL SULPHATE MOUTHRINSES. (II) EFFECTS OF 4 DAY PLAQUE REGROWTH.** J Clin Periodontol ; 18: 145-148. 1991.
16. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: **TRICLOSAN AND SODIUM LAURYL SULPHATE MOUTHWASHES.** J Clin Periodontol; 18: 140-144. 1991.

17. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: **STUDIES ON THE EFFECT OF TOOTHPASTE RINSES ON PLAQUE REGROWTH. (II) TRICLOSAN WITH AND WITHOUT ZINC CITRATE FORMULATIONS.** J Clin Periodontol; 16: 385-387. 1989
18. Kanchanakamol, Umprivan R, Jotikasthira N, Srisilapanan P, Tuongratanaphan S, Sholitkul W, Chat-Uthai T: **REDUCTION OF PLAQUE FORMATION AND GINGIVITIS BY A DENTIFRICE CONTAINING TRICLOSAN AND COPOLYMER.** J Periodontol; 66: 109-112. 1995.
19. Kjaerheim V, Barkvoll P, Waaler SM, Rølla G: **TRICLOSAN INHIBITS HISTAMINE-INDUCED INFLAMMATION IN HUMAN SKIN.** J Clin Periodontol; 22: 423-426. 1995.
20. Kjaerheim V, Røed A, Brodin P, Rølla G: **EFFECTS OF TRICLOSAN ON THE RAT PHRENIC NERVE-DIAPHRAGM PREPARATION.** J Clin Periodontol ; 22: 488-493. 1995.
21. Lindhe J : **TRICLOSAN/ COPOLYMER/ FLUORIDE DENTIFRICES: A NEW TECHNOLOGY FOR THE PREVENTION OF PLAQUE, CALCULUS, GINGIVITIS AND CARIES.** Am J Dent; 3: 53-54. 1990.
22. Lindhe J, Rosling B, Socransky SS, Volpe AR: **THE EFFECT OF A TRICLOSAN-CONTAINING DENTIFRICE ON ESTABLISHED PLAQUE AND GINGIVITIS.** J Clin Periodontol; 20: 327-334. 1993.
23. Mellberg JR, Blake-Haskins, Petrou ID, Grote NE: **REMINERALIZATION AND DEMINERALIZATION IN SITU FROM A TRICLOSAN/ CO-POLYMER/ FLUORIDE DENTIFRICE.** J Dent Res ; 70 (11): 1441-1443. 1991.
24. Modèer T, Bengtsson A, Rolla F: **TRICLOSAN REDUCES PROSTAGLANDIN BIOSYNTHESIS IN HUMAN GINGIVAL FIBROBLASTS CHALLENGED WITH INTERLEUKIN-1 IN VITRO.** J Clin Periodontol; 23: 927-933. 1996.

25. Palomo F, Wantland L, Sanchez A. San Pedro La Laguna, Guatemala Volpe AR, McCool J, DeVizio W. Piscataway, USA : **THE EFFECT OF THREE COMMERCIALY AVAILABLE DENTIFRICES CONTAINING TRICLOSAN ON SUPRAGINGIVAL PLAQUE FORMATION AND GINGIVITIS: A SIX MONTH CLINICAL STUDY.** International Dental Journal ; 44: 75-81. 1994.
26. Renton-Harper, Addy M , Moran J, Doherty FM, Newcombe RG: **A COMPARISON OF CLORHEXIDINE, CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE, TRICLOSAN, AND C31G MOUTHRINSE PRODUCTS FOR PLAQUE INHIBITION.** J Periodontol; 67: 486-489. 1996.
27. Saxton CA: **THE EFFECTS OF A DENTIFRICE CONTAINING ZINC CITRATE AND 2,2,4'- TRICHLORO- 2'- HIDROXYDIPHENYL ETHER.** J Periodontol, 57 (9): 555-561. 1986.
28. Saxton CA, Huntington E, Cummins D: **THE EFFECT OF DENTIFRICES CONTAINING TRICLOSAN ON THE DEVELOPMENT OF GINGIVITIS IN A 21- DAY EXPERIMENTAL GINGIVITIS STUDY.** International Dental Journal; 43: 423-429. 1993.
29. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P: **MOUTHRINSES CONTAINING TRICLOSAN REDUCE THE INCIDENCE OF RECURRENT APHTHOUS ULCERS (RAU):** J Clin Periodontol; 23: 778-781. 1996.
30. Skaare A, Eide G, Herlofson B, Barkvoll P: **THE EFFECT OF TOOTHPASTE CONTAINING TRICLOSAN ON ORAL MUCOSAL DESQUAMATION. A model study.** J Clin Periodontol; 23: 1100-1103. 1996.
31. Skaare AB, Kjaerheim V, Barkvoll P, Rølla G: **DOES THE NATURE OF THE SOLVENT AFFECT THE ANTI-INFLAMMATORY CAPACITY OF TRICLOSAN? AN EXPERIMENTAL STUDY.** J Clin Periodontol; 24: 124-128. 1997.
32. Stephen KW, Saxton CA, Jones CL, Ritchie JA, Morrison T: **CONTROL OF GINGIVITIS AND CALCULUS BY A DENTIFRICE**

CONTAINING A ZINC SALT AND TRICLOSAN. J Clin Periodontol; 61: 674-679. 1990.

33. Svantun B, OSLO, NORWAY, Saxton ca, Huntington, Cummins D, WIRRAL, UK. **THE EFFECTS OF A SILICA DENTIFRICE CONTAINING TRICLOSAN AND ZINC CITRATE ON SUPRAGINGIVAL PLAQUE AND CALCULUS FROMATION AND THE CONTROL OF GINGIVITIS.** International Dental Journal; 43: 431-439. 1993.

34. Volpe AR, Petrone ME, DeVizio W, Davies RM, Colgate-Palmolive Technology Center: **A REVIEW OF PLAQUE, GINGIVITIS, CALCULUS AND CARIES CLINICAL EFFECACY STUDIES WITH A DENTIFRICE CONTAINING TRICLOSAN AND PVM/MA COPOLYMER.** The Journal Clinical Dentistry; IV Special Issue: 31-41.1993.

35. Waaler SM, Rølla G, Skjörland KK, Øgaard B: **EFFECTS OF ORAL RISING WITH TRICLOSAN AND SODIUM LAUTYL SULFATE ON DENTAL PLAQUE FORMATION: A PILOT STUDY.** J Dent Res; 101: 192-195. 1993.

36. Wade WG, Addy M: **ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME TRICLOSAN-CONTAINING TOOTHPASTES AND THEIR INGREDIENTS.** J Periodontol; 63: 280-282. 1992.

37. Zambon JJ, Reynolds HS, Dunford, Bonta: **EFFECT OF A TRICLOSAN/ COPOLYMER/ FLUORIDE DENTIFRICE ON THE ORAL MICROFLORA.** Am J Dent; 3: S-27 - S-34. 1990.

38. Niklaus P, Lang/Thorkild Karrina/ Jan Linfhe. **PROCEEDINGS OF THE 2nd. EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY. CHEMICALS IN PERIODONTICA QUINTESSENCE BOOKS.** Printed in Germany. 1997.