

## Novedades en el panorama de los principios activos antibacterianos

### Parte 1: Fundamento e indicaciones. La clorhexidina como representante principal

Nicole B. Arweiler, Prof. Dr. med. dent.

(*Prophylaxe Impuls.* 2008;12:16-21)

(*Quintessenz Team-Journal.* 2009;39:335-41)

#### No perderse en la oferta de productos

Los principios activos antibacterianos constituyen un complemento importante en la higiene dental diaria, dado que las medidas mecánicas (cepillado dental, limpieza de la lengua, higiene interdental) a menudo son insuficientes o no son aplicadas correctamente en determinadas situaciones o por ciertos colectivos de personas.

En el mercado se ofrecen multitud de principios activos antibacterianos o productos antiplaca para el uso en la cavidad oral. Dichos principios activos están disponibles a diferentes concentraciones, en distintas formas farmacéuticas y, por último, también en formulaciones diversas en función de la empresa farmacéutica. El paciente/comprador tiene problemas para no perderse en la diversidad (fig. 1) de productos disponibles. Pero también el equipo de la consulta dental, una de cuyas funciones es la de asesorar al paciente, se plantea dudas acerca de la efectividad, de la necesidad y de la elección del producto adecuado.

En esta primera parte del artículo se abordan el fundamento y las indicaciones de los principios activos y especialmente de la clorhexidina como principio activo de referencia más importante y más eficaz.

#### El control de la placa biológica como objetivo principal de la profilaxis

Actualmente existen evidencias suficientes de que la flora bacteriana oral, una vez se establece como placa biológica en la superficie dentaria, constituye la causa principal de la caries, la gingivitis, la periodontitis (marginal y apical) y también de la periimplantitis. Estas enfermedades se pueden calificar de infecciones bacterianas o, mejor aún, de infecciones inducidas por placa biológica. Sin embargo, los postulados clásicos de Koch-Henle, según los cuales un microorganismo transmitido provoca forzosamente una infección, sólo se pueden aplicar a estas tres enfermedades con ciertas variaciones<sup>1</sup>.

En principio, la colonización bacteriana de la cavidad oral de por sí no es patógena. La flora normal, como la que se encuentra en otros órganos como la piel, el intesti-



Figura 1. La gama de productos es tan amplia que es fácil perderse en la oferta.

Correspondencia: Nicole B. Arweiler.  
Abteilung für Zahnerhaltungs-kunde und Parodontologie.  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.  
Hugstetter Straße 55, 79106 Friburgo de Brisgovia, Alemania.  
Correo electrónico: nicole.arweiler@uniklinik-freiburg.de

tino y la vagina, protege el organismo frente a la colonización por flora exógena. En general, las bacterias o la placa biológica no suelen provocar cuadros patológicos en la mucosa debido a su descamación constante. Las heridas de la mucosa oral cicatrizan sorprendentemente bien, a pesar de la contaminación bacteriana de la cavidad oral. Sin embargo, en el momento en que la placa biológica se adhiere a superficies duras como dientes, restauraciones o implantes, sus productos metabólicos pueden provocar una desmineralización (caries) en los dientes y reacciones inflamatorias (gingivitis, periodontitis, mucositis, periimplantitis) en los tejidos adyacentes. Parece ser, curiosamente, que las bacterias aisladas apenas tienen efecto patógeno, pero una vez organizadas en placa biológica desarrollan resistencias frente a los mecanismos de defensa inespecíficos (fagocitosis) y a los bactericidas<sup>2</sup> y tienden a un aumento espectacular de la patogenicidad. Por ejemplo, la tasa de crecimiento de *Streptococcus mutans* aumenta entre 10 y 100 veces en comparación con su forma planctónica (como suspensión) en cuanto se asienta en una placa biológica oral<sup>4</sup>. Dado que por ahora no es posible eliminar selectivamente los gérmenes patógenos de una determinada enfermedad, la estrategia preventiva más importante consiste en la eliminación regular y lo más completa posible de la placa biológica oral. Debido a la «regeneración» reiterativa de la flora oral desde el exterior, pero también a partir de numerosos nichos de la cavidad oral (amígdalas, lengua), la higiene dental periódica debería incluir no sólo los dientes y el periodonto, sino todo el espacio orofaríngeo.

### Principios activos químicos como complemento de las medidas mecánicas

Los principios activos antibacterianos se aceptan y se aplican cada vez más como medida complementaria de la higiene dental mecánica (insuficiente en la mayoría de las personas). Estos principios activos antibacterianos pueden, por un lado, sustituir la higiene dental en determinadas situaciones, como en momentos en que el cepillado dental no es factible, y, por otro lado, inactivar la placa biológica residual no eliminada totalmente con el cepillado dental o inhibir la neoformación de placa biológica. Los principios activos antibacterianos cumplen además el requisito de llegar a las áreas orofaríngeas a las que no se puede acceder o no se pueden limpiar con el cepillo dental.

Esta “quimioprofilaxis” se justifica por una parte por los costes elevados que acarrea un tratamiento odontológico como resultado de una higiene dental insuficiente y,



Figura 2. En la actualidad se comercializan numerosos productos de clorhexidina nuevos con una amplia variedad de formas farmacéuticas y concentraciones. Los sprays de clorhexidina permiten el uso específico también en lugares de difícil acceso.

por otra parte, por la evidencia de que las enfermedades odontológicas influyen de forma relevante en la salud general<sup>5</sup>. Entretanto se ha logrado establecer una relación manifiesta entre la mala salud dental y las coronariopatías, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular<sup>6</sup>. La periodontitis influye negativamente en la situación metabólica de los pacientes diabéticos, lo que puede dificultar el control de los niveles de glucemia<sup>8</sup>.

La aplicación de medidas antibacterianas como complemento a la higiene dental es imprescindible sobre todo en el caso de personas discapacitadas o de deterioro de las habilidades manuales (como en la vejez).

### Indicación: «pacientes discapacitados»

Las personas discapacitadas tienen un riesgo alto de desarrollar caries y enfermedades periodontales inflamatorias debido a un aporte nutricional a menudo limitado, pero habitualmente muy cariogénico, y a los posibles tratamientos farmacológicos. Se trata precisamente de un colectivo de pacientes cuya higiene dental diaria es más compleja y en cambio necesita la ayuda o depende totalmente de padres o cuidadores para la realización de una correcta higiene dental. La limitación de la apertura de la boca añade todavía más dificultades a la higiene dental, sobre todo en la región de los molares. Si los pacientes discapacitados no acuden con regularidad a revisiones de control desde edades tempranas y, si no participan en programas preventivos intensivos, pueden desarrollar precozmente lesiones de caries importantes y enfermedades periodontales graves. A esto se añade la capacidad limitada de cooperación durante las exploraciones odontológicas y los problemas o la imposibilidad para comunicar sensaciones de dolor, lo que puede contribuir a que estas enfermedades pasen desapercibidas durante mucho tiempo. La irritabilidad, la tendencia al



a



b

Figuras 3a y 3b. Después de prescindir totalmente durante 4 días de cualquier producto para la higiene dental se pone de manifiesto aquí (en el marco de un estudio) la eficacia de los enjuagues con clorhexidina. La figura 3a muestra cómo el enjuague con una solución placebo no logró inhibir la formación de placa, mientras que el enjuague solo con una solución de clorhexidina (0,2%) la inhibió claramente (b).

llanto y el rechazo de los alimentos son consecuencias frecuentes, pero los padres y los cuidadores rara vez relacionan estos signos de malestar con el estado deficiente de la dentadura.

La información sobre el uso racional de principios activos antibacterianos puede contribuir notablemente a lograr una buena profilaxis. En vista de que es más difícil llevar a cabo los tratamientos dentales necesarios, los padres y los cuidadores se muestran especialmente motivados y agraciados por toda la información recibida y las alternativas propuestas para mejorar y facilitar la higiene dental diaria.

### Principios activos adecuados para la cavidad oral

No todos los principios activos que muestran actividad bactericida o bacteriostática en pruebas microbiológicas (antibiograma) o contra la placa biológica se pueden utilizar en la cavidad oral o son eficaces contra la placa dental o la gingivitis. En este caso desempeñan un papel importante factores como la toxicidad, la accesibilidad y la capacidad de humectación de los lugares de acción, el periodo de permanencia y la biodisponibilidad (sustitividad), además de las interacciones con la saliva y con otras estructuras orales.

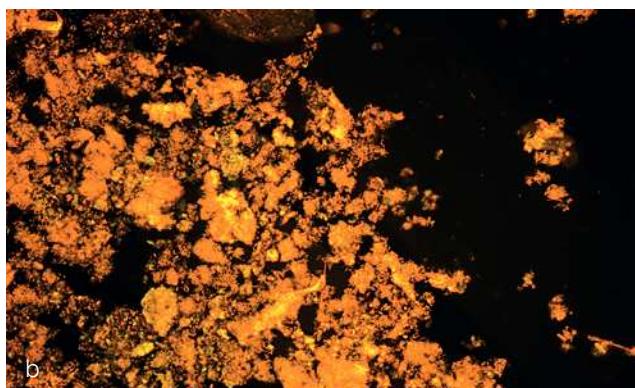
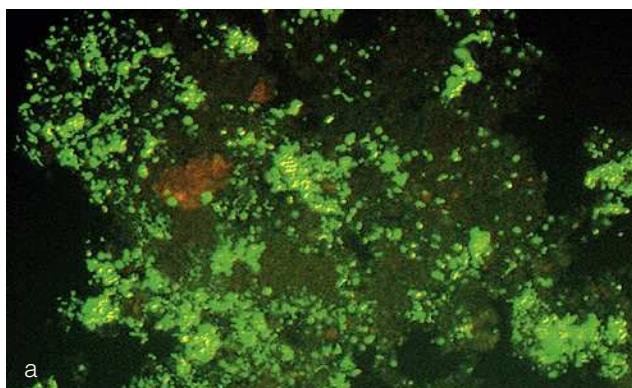
En estas condiciones, sólo unos pocos principios activos como clorhexidina, una combinación de fluoruro de amina y fluoruro de estaño, una formulación de determinados aceites esenciales y también triclosán asociado a un copolímero han logrado imponerse en el campo de la odontología. La clorhexidina se utiliza únicamente a corto plazo debido a su tendencia a la tinción y a posibles alteraciones del gusto. Como resultado de su potente efecto antiplaca puede sustituir la higiene dental mecánica. Este

patrón oro que tiempo atrás sólo estaba disponible en unos pocos productos, se comercializa en la actualidad en numerosas formulaciones, a distintas concentraciones, en combinación con flúor y también en múltiples formas farmacéuticas, como colutorios, dentífricos, geles, barnices y sprays (fig. 2).

### Clorhexidina: una eficacia largamente demostrada

#### Efectividad

El gluconato de clorhexidina forma parte de los agentes quimioprofilácticos y terapéuticos de uso más difundido y es considerado el principio activo más eficaz contra la placa y la gingivitis<sup>9</sup>. Se une a las partes cargadas negativamente de las superficies dentarias (proteínas de la película) y membranas de mucosas<sup>10</sup>, lo que le permite impedir de entrada la formación de la placa dental, pero sobre todo inhibir el metabolismo bacteriano y llevar finalmente a la destrucción de las células bacterianas. En la figura 3b se muestra la extraordinaria efectividad de la clorhexidina, dado que este principio activo es capaz de disminuir claramente la formación natural de placa (fig. 3a) incluso en ausencia de un cepillado dental eficaz. Las respectivas muestras de placa obtenidas (figs. 4a y 4b) evidencian una destrucción clara de los microorganismos por la clorhexidina en comparación con las muestras de placa no tratadas (grupo placebo). Su actividad antibacteriana en la cavidad oral persiste durante un período de hasta 12 h debido a su biodisponibilidad excepcional<sup>11</sup>. Desde hace años se recomienda su uso en estudios clínicos a una concentración del 0,2% como sustancia de referencia («patrón oro») en comparación con otros principios activos<sup>12</sup>.



Figuras 4a y 4b. Imagen microscópica de bacterias visualizadas mediante la técnica de tinción con fluorescente vital. De forma similar a la inhibición de la placa (fig. 3b), los enjuagues con clorhexidina provocan la destrucción de una gran cantidad de bacterias (b; tinción roja), mientras que después de realizar enjuagues durante 4 días con una solución de placebo la mayoría de las bacterias conservan la vitalidad (a; tinción verde).



Figura 5. Las dos imágenes muestran una tinción débil (a) y una tinción más marcada (b) secundaria al uso de clorhexidina. Se trata de una reacción adversa característica asociada al uso de colutorios de clorhexidina al 0,1-0,2%.

### Reacciones adversas

Una desventaja, derivada de su buena unión a las estructuras orales, es la aparición de reacciones adversas reversibles, más intensas que las asociadas a otros productos, pero que no dejan de ser signos de su eficacia. De estas reacciones adversas forman parte las tinciones en los dientes, en la lengua y en restauraciones de color dentario<sup>13</sup>. Con el uso periódico, al cabo de sólo unos pocos días aparecen depósitos de color marrón más o menos extensos (dependiendo también de los hábitos alimentarios) en los dientes, sobre todo en la dentina expuesta, donde son más difíciles de eliminar que del esmalte (figs. 5a y 5b). Son reacciones adversas mucho más raras la mayor tendencia a la formación de placa y una marcada alteración del gusto<sup>13</sup>. El uso diario de clorhexidina a concentraciones normales (0,1-0,2%) durante períodos de tiempo prolongados no es recomendable debido a sus reacciones adversas, pero en principio es factible<sup>14</sup>.

El uso a corto plazo «en ciclos» del colutorio durante un período de 14 días o el uso una vez por semana (también denominado uso intermitente a corto plazo) del gel al 1% (en sustitución del dentífrico para el cepillado dental) es absolutamente suficiente en la mayoría de los casos para reducir drásticamente el grado de contaminación bacteriana en la cavidad oral.

La sensibilización frente a este principio activo es rara. Se conocen sólo casos aislados de reacciones anafilácticas y reacciones medicamentosas adversas («fixed drug reaction»)<sup>15</sup>.

Se pudo mostrar en estudios farmacocinéticos que la clorhexidina sólo se absorbe mínimamente y que, por lo tanto, se elimina en forma inalterada por la orina y las heces. Con estos estudios se confirmó la escasa toxicidad y la nula teratogenicidad de clorhexidina. Concretamente, no se hallaron trazas de p-cloronanilina ni en orina humana ni en orina de animales de experimentación<sup>16</sup>. Ade-

más, después de la reducción de gérmenes en la cavidad oral con clorhexidina, se observa un nuevo crecimiento bacteriano al cabo del tiempo y la misma respuesta de las bacterias a la clorhexidina, por lo que no se ha de temer la aparición de una flora oral resistente<sup>18</sup>.

### *Interacciones/inactivación*

Existe una viva discusión en torno a posibles interacciones con sustancias aniónicas presentes en las pastas dentífricas [laurisulfato sódico (LSS) y monofluorofosfato sódico]. Un artículo de revisión publicado recientemente<sup>19</sup> recomienda esperar, por seguridad, un mínimo de dos horas entre el cepillado dental y los enjuagues con un colutorio de clorhexidina o utilizar una pasta dentífrica sin tensoactivos aniónicos. Sin embargo, en dos estudios clínicos no se observó una disminución del efecto de la clorhexidina después del cepillado dental con pasta dentífrica a base de LSS<sup>20,21</sup>.

Otro riesgo de inactivación viene dado por la unión de la clorhexidina a sangre (proteínas séricas) y también a fluido crevicular en la bolsa periodontal<sup>22</sup>. Se han aportado datos que muestran que la actividad de la clorhexidina disminuye de cuatro a doce veces en presencia de sangre<sup>23</sup>. Dado que el flujo de líquido crevicular aumenta mucho en tejidos inflamados<sup>24</sup>, el efecto subgingival de los principios activos antibacterianos es muy limitado.

### **Novedades acerca de la clorhexidina**

#### *Productos sin alcohol*

Se han producido innovaciones interesantes en relación con los productos basados en clorhexidina, debido sobre todo a que su excelente efectividad puede quedar ensombrecida por algunas reacciones adversas. Entre las novedades hay que destacar el desarrollo de formulaciones sin alcohol, como Meridol® para CHX 0,2%, Chlorhexamed® 0,2% sin alcohol o Curasept ADS 220 0,2%. Aunque la mayoría de grupos de usuarios a los que se puede recomendar el uso de clorhexidina no resultan afectados por la presencia de alcohol en las formulaciones convencionales, en algunos de ellos puede estar indicado el uso de alternativas sin alcohol en determinadas circunstancias. Esto es válido sobre todo para niños con un riesgo alto de caries o para portadores de aparatos ortodóncicos, para personas con una mucosa oral sensible o personas que han de prescindir del alcohol por motivos de salud o por motivos religiosos. El aspecto decisivo es la efectividad demostrada del principio activo clorhexidina en la (nueva) formulación y la equivalencia respecto a las solu-

ciones de clorhexidina científicamente bien estudiadas y de eficacia acreditada. La sola presencia de un principio activo no es el único factor que determina su efecto en un determinado producto<sup>25</sup>. Sin embargo, la ausencia de alcohol no influye en la capacidad de tinción. Según los resultados de diversos estudios<sup>26,27</sup>, esta reacción adversa se correlaciona con la eficacia del producto. Se acuñó la idea de que «si la solución no tiñe, carece de efecto»<sup>27</sup>.

Una formulación nueva que además de carecer de alcohol también asegura no teñir gracias a la adición de un sistema antipigmentación demostró en un estudio reciente inhibir significativamente la formación de placa en comparación con una solución placebo. Sin embargo, la comparación con una solución de clorhexidina con alcohol convencional dio como resultado una efectividad significativamente peor<sup>25</sup>.

#### *Nuevas formas farmacéuticas de clorhexidina*

De las novedades también forman parte las ampliaciones de la gama de formas farmacéuticas. Entre estas destacan diferentes formulaciones nuevas en gel (Chlorhexamed® DIREKT al 1% y Cervitec Gel 0,2% + 900 ppm de fluoruro) y también clorhexidina en spray (Chlorhexamed®, 0,2% Spray, ORI-HEX, Curasept Spray ADS 050 0,5%).

Los sprays tienen la ventaja de que se puede dirigir la pulverización de forma específica sobre la región por tratar, como, por ejemplo, la lengua o las amígdalas. Esta forma de uso se recomienda también en los tratamientos periodontales para la «desinfección oral completa»<sup>28</sup>. La aplicación en spray también constituye una alternativa para la reducción específica de la flora oral en pacientes discapacitados o encamados en los que la limpieza mecánica, sobre todo en la región de los molares, es complicada o el enjuague con colutorios no es posible. A diferencia del colutorio para los enjuagues bucales, la niebla pulverizada se dispersa finamente, por lo que no hace falta escupirla.

### **Conclusión**

Los principios activos antibacterianos sirven para complementar la higiene dental diaria y han demostrado su eficacia clínica en numerosos estudios. En personas discapacitadas o en personas que, por motivos diversos, no pueden llevar a cabo una higiene dental mecánica correcta se deberían aplicar medidas «químicas» para la prevención de patologías dentarias como la caries, la gingivitis y posiblemente también la periodontitis y la periimplantitis. Se considera que la clorhexidina es el principio activo de elección y los colutorios de clorhexidina a concen-

traciones del 0,1-0,2% el patrón oro. En determinadas situaciones, estos colutorios pueden sustituir pasajera-mente el cepillado dental. Sin embargo, debido a diversas reacciones adversas, no son recomendables para el uso a largo plazo, sino únicamente para ciclos de tratamiento cortos (aproximadamente 14-30 días).

Se dispone ya de resultados científicos de distintos productos nuevos, si bien la bibliografía todavía no es lo suficientemente amplia para confirmar su equivalencia con las soluciones de clorhexidina convencionales ex-hausivamente estudiadas durante años.

## Bibliografía

- 1 Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol* 2000 1994; 5:7-25.
- 2 Anwar H, van Biesen T, Dasgupta M, Lam K, Costerton JW. Interaction of biofilm bacteria with antibiotics in a novel in vitro chemostat system. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1824-1826.
- 3 Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Dis* 2003;9(Suppl 1):16-22.
- 4 Li YH, Lau PC, Lee JH, Ellen RP, Cvitkovitch DG. Natural genetic transformation of *Streptococcus mutans* growing in biofilms. *J Bacteriol* 2001;183:897-908.
- 5 Arweiler NB. Ein gesundes Gebiss - Basis für eine gute Allgemeingesundheit. *Dent Implantol* 2006; 10:444-447.
- 6 Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):22-36.
- 7 Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
- 8 Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-1303.
- 9 Lang NP, Brex M. Chlorhexidine digluconate: an agent for chemical plaque control and prevention. *J Periodontol Res* 1986; 21(Suppl.16): 74-89.
- 10 Rölla G, Melsen B. On the mechanism of plaque inhibition by chlorhexidine. *J Dent Res* 1975;54 (Spec.Iss):57-62.
- 11 Arweiler NB, Auschill TM, Reich E, Netuschil L. Substantivity of toothpaste slurries and their effect on reestablishment of the dental biofilm. *J Clin Periodontol* 2002;29:615-621.
- 12 Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontology* 2000 1997;15:55-62.
- 13 Flötra L, Gjermo P, Rölla G, Waerhaug J. A 4-month study on the effect of chlorhexidine mouthwashes on 50 soldiers. *Scand J Dent Res* 1972;80:10-17.
- 14 Löe H, Schiött CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res* 1970;5:79-83.
- 15 Moghadam BK, Drisko WB, Gier RE. Chlorhexidine mouthwash induced fixed drug eruption. Case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:431-434.
- 16 Winrow MJ. Metabolic studies with radiolabeled chlor-hexidine in animals and man. *J Periodontal Res* 1973;8:45-48.
- 17 Foulkes DM. Some toxicological observations on chlorhexidine. *J Periodontal Res* 1973;12:56-60.
- 18 Briner WW, Wunder JA. Sensitivity of dog plaque microorganism to chlorhexidine during longitudinal studies. *J Periodontal Res* 1977;12: 135-139.
- 19 Kolahi J, Soolari A. Rinsing with chlorhexidine gluconate solution after brushing and flossing teeth: a systematic review of effectiveness. *Quintessence Int* 2006;37:605-612.
- 20 Van Strydonck DA, Demoor P, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. The anti-plaque efficacy of a chlorhexidine mouthrinse used in combination with toothbrushing with dentifrice. *J Clin Periodontol* 2004;31:691-695.
- 21 Petti S, Tarsitani G, D'Arca AS. A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the human salivary microflora. *Arch Oral Biol* 2001;46: 705-712.
- 22 Grenby TH, Andrews AT, Mistry M, Williams RJH. Dental caries-protective agents in milk and milk products: investigations in vitro. *J Dent* 2001; 29:83-92.
- 23 van Houte J, Lopman J, Kent R. The predominant cultivable flora of sound and carious human root surfaces. *J Dent Res* 1994;73:1727-1734.
- 24 Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Korpeila R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001;35:412-420.
- 25 Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J* 2006;30:55-60.
- 26 Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig* 2007; 11:425-429.
- 27 Van Strydonck DA, Scale S, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA: Influence of a SLS-containing dentifrice on the anti-plaque efficacy of a chlorhexidine mouthrinse. *J Clin Periodontol* 2004;31:219-222.
- 28 Wade WG, Addy M. In vitro activity of a chlorhexidine-containing mouthwash against subgingival bacteria. *J Periodontol* 1989;60:521-525.
- 29 Calman RM, Murray J. Antiseptics in midwifery. *Br Med J* 1956; 2:200-204.
- 30 Cimasoni F. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci* 1983;12: III-VIII.
- 31 Arweiler NB, Boehnke N, Sculean A, Hellwig E, Auschill TM. Differences in efficacy of two commercial 0.2% chlor-hexidine mouthrinse solutions: a 4-day plaque re-growth study. *J Clin Periodontol* 2006;33: 334-339.
- 32 Sheen S, Owens J, Addy M. The effect of toothpaste on the propensity of chlorhexidine and cetyl pyridinium chloride to produce staining in vitro: a possible predictor of inactivation. *J Clin Periodontol* 2001;28: 46-51.
- 33 Addy M, Sharif N, Moran J. A non-staining chlorhexidine mouthwash? Probably not: a study in vitro. *Int J Dent Hyg* 2005;3: 59-63.
- 34 Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The role of chlorhexidine in the one- stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and micro- biological observations. *J Clin Periodontol* 2000;27:578-589.