



ARTÍCULO
ORIGINAL

EFICACIA FRENTE AL SANGRADO GINGIVAL DE UNA PASTA DENTAL CON O-CYMEN-5-OL

Mira, J, Denche, M, Vivancos, F, Zaldívar, I.
Eficacia frente al sangrado gingival de una pasta dental con o-cymen-5-ol. *Cient. Dent.* 2020; 17; 1; 41-48



Mira, Javier
Director médico. Lacer Personal Health.

Denche, María
Licenciada en Odontología por la Universidad Europea. Máster en cirugía bucal, implantología y periodoncia por la Universidad de León.

Vivancos, Fernando
Asesor médico. Lacer Personal Health.

Zaldívar, Irene
Responsable área de proyectos. Zurko Bioresearch.

Indexada en / Indexed in:
- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:
Javier Mira.
Lacer Personal Health
c/ Sardenya 350, 08025 Barcelona.
Tel. +34 934 46 53 00
fax +34 934 46 53 33
e-mail: Javier.mira@lacer.es

Fecha de recepción: 6 de noviembre de 2019.
Fecha de aceptación para su publicación:
6 de abril de 2020.

RESUMEN

Introducción: La gingivitis, si no se trata, puede provocar una periodontitis irreversible. Uno de los compuestos destinados a combatirla es el o-cymen-5-ol.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio fue demostrar la respuesta clínica de un dentífrico con o-cymen-5-ol al 0,1% más zinc, aplicado durante 7 días consecutivos al menos 2 veces/día, en pacientes con un índice de sangrado del surco gingival $\geq 25\%$. Como objetivo secundario se evaluó la tolerancia del producto.

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado, para evaluar la eficacia de una pasta dental o-cymen-5-ol frente a un dentífrico con triclosán al 0,3% más zinc. Tras la visita basal, los datos se evaluaron a las 38 h., 48 h., 4 días y 7 días. Se emplearon modelos lineales de efectos mixtos, que fueron ajustados a los datos del ensayo para evaluar la respuesta del producto a lo largo del tiempo

Resultados: Se incluyó a un total de 49 pacientes. El porcentaje medio de sangrado basal en ambos grupos fue homogéneo. Respecto al inicio del tratamiento, ambos grupos experimentaron una reducción significativa del índice de sangrado a las 38 horas. Esta reducción continuó ampliándose significativamente hasta un 67,5% y un 71,8%, respectivamente, a los 7 días del inicio del tratamiento.

Conclusiones: La pasta dental con o-cymen-5-ol al 0,1% más zinc mejora el índice de sangrado gingival de forma significativa, ya a las 38 horas de aplicación, en individuos con un índice basal $\geq 25\%$, de forma similar a una pasta dental con triclosán al 0,3% más zinc.

EFFECTIVENESS OF A TOOTHPASTE WITH O-CYMEN-5-OL AGAINST GINGIVAL BLEEDING

ABSTRACT

Introduction: Gingivitis, if not treated, can cause irreversible periodontitis. One of the compounds used to fight it is o-cymen-5-ol.

Objective: The main objective of this study was to demonstrate the clinical response of a toothpaste with o-cymen-5-ol at 0.1% plus zinc, applied during 7 consecutive days at least twice a day, in patients with a bleeding rate of the gingival sulcus $\geq 25\%$. As a secondary objective, the tolerance of the product is evaluated.

Methods: A prospective, randomised, double blind and controlled study, to evaluate the effectiveness of a toothpaste with o-cymen-5-ol compared to a toothpaste with triclosan at 0.3% plus zinc. After the baseline visit, the data were evaluated at 38 h, 48 h, 4 days and 7 days. Linear models of mixed effects were used, which were adjusted to the trial data in order to evaluate the response of the product in a study over time.

Results: A total of 49 patients were included. The average baseline percentage in both groups was homogeneous. With respect to the start of the treatment, both groups experienced a significant reduction in the bleeding rate at 38 h. This continuous reduction increased significantly up to 67.5% and 71.8%, respectively, at 7 days from the start of the treatment.

Conclusions: Toothpaste with o-cymen-5-ol at 0.1% plus zinc improves the

PALABRAS CLAVE

Sangrado gingival; Gingivitis; O-cymen-5-ol

gingival bleeding rate significantly, with just 38 hours of application, in individuals with a baseline rate $\geq 25\%$, similarly to toothpaste with triclosan at 0.3% plus zinc.

KEY WORDS

Gingival bleeding; Gingivitis; O-cymen-5-ol.

INTRODUCCIÓN

La gingivitis es una enfermedad frecuente, caracterizada por la acumulación de placa bacteriana que conduce a una inflamación reversible a lo largo del margen gingival¹. Si no se trata, puede provocar una periodontitis irreversible. La gingivitis y la periodontitis son un continuo de la misma enfermedad inflamatoria^{2,3}. La periodontitis es la sexta enfermedad humana más prevalente, con una prevalencia estandarizada del 11,2%⁴ y, es causa importante de pérdida dentaria. Tiene un impacto negativo sobre la salud bucal, la articulación de la palabra, la nutrición, la autoestima y el bienestar general, y se asocia de forma independiente a diversas enfermedades crónicas sistémicas⁵.

La presencia de placa dental es un precursor de la gingivitis, y esta puede revertirse significativamente mediante un control adecuado de la placa⁶. Sin embargo, eliminarla mecánicamente con un simple cepillado, particularmente en aquellos lugares menos accesibles, es técnicamente difícil y requiere tiempo⁶.

Para ayudar a controlar la placa dental, se han ido incorporando en la práctica diaria distintos ingredientes antimicrobianos/antisépticos a productos de cuidado bucal. El uso de estos compuestos, como el triclosán, las sales de zinc o el fluoruro de estaño, se encuentra ampliamente extendido y cuenta con una sólida base científica^{1,7-9}. El o-cymen-5-ol es uno de los últimos compuestos destinados a combatir la placa incorporados al mercado. Se ha demostrado clínicamente que las pastas dentales formuladas con un porcentaje en peso del 0,1% de o-cymen-5-ol y 0,6% de cloruro de zinc reducen de forma significativa la placa, el índice y el sangrado gingival, más allá de los alcanzados por dentífricos convencionales con fluoruro sódico/sílice^{6,10}. Además, presentan beneficios adicionales, como una reducción inmediata y drástica en los compuestos sulfúricos volátiles (*volatile sulfur compounds*, VSC), responsables en gran medida de la halitosis⁹.

A la vista de estos antecedentes, este estudio tuvo como objetivo principal demostrar la respuesta clínica de una pasta dental con o-cymen-5-ol al 0,1% más sales de zinc, aplicada durante 7 días en pacientes con sangrado gingival, mediante la mejoría en el índice de sangrado del surco gingival. Como objetivo secundario se evaluó la tolerancia del producto. A través de cuestionarios de satisfacción se valoró la percepción subjetiva de los sujetos en cuanto al volumen y evolución del sangrado gingival a lo largo del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado, de 7 días de duración, para evaluar la eficacia de una pasta dental con o-cymen-5-ol y zinc en la reducción del sangrado gingival frente a un dentífrico de uso establecido con triclosán.

La pasta dental ensayada contenía o-cymen-5-ol al 0,1%, y zinc, formulada a 1.400 ppm de flúor. Como control se empleó una pasta comercializada que contiene triclosán al 0,30% y 1.500 ppm de flúor. Los participantes fueron aleatorizados, mediante un programa informatizado de aleatorización por grupos y compensados, a cualquiera de los 2 grupos de tratamiento establecidos en el protocolo del estudio.

El tratamiento consistió en la utilización del producto al menos dos veces al día (tarde y noche) con un cepillado de al menos 3 minutos de duración. Transcurrido un minuto tras el cepillado, los pacientes se pudieron enjuagar con agua, ya que no estaba permitido ningún tipo de colutorio ni enjuague oral. Todos los participantes recibieron el mismo tipo de cepillo dental al inicio del estudio, a fin de no generar sesgos o factores de confusión en el análisis de datos, así como un diario para registrar la hora de utilización de cada producto, su percepción del volumen de sangrado y la mejoría de este.

Tras la visita basal (visita 0), los datos relativos a la eficacia y tolerancia se evaluaron a las 38 horas (visita 1), 48 horas (visita 2), 4 días (visita 3) y 7 días (visita 4) del tratamiento. Se estableció un primer control a las 38 horas, al considerarse el tiempo mínimo imprescindible de recuperación del sangrado gingival tras el primer sondaje a tiempo 0 realizado como criterio de inclusión.

En todas las visitas se realizó una valoración clínica de cada paciente, evaluando el índice de sangrado del surco gingival¹¹ y la tolerancia del producto. Además, en la visita final (a los 7 días), se recogió la impresión clínica global del sujeto en cuanto a eficacia, tolerancia, características organolépticas del producto y uso futuro.

Criterios de inclusión y de exclusión

Los sujetos del estudio debían cumplir los siguientes criterios: adultos de 18-65 años, dentición completa de al menos los 12 dientes anteriores superiores y 12 inferiores, índice de sangrado del surco gingival $\geq 25\%$; nivel ade-

cuado de comprensión del estudio, buen estado de salud y disponibilidad para realizar las visitas.

Fue motivo de exclusión la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: periodontitis; tratamiento con anti-inflamatorios, corticoides, antisépticos-antibióticos, antiépilépticos, ciclosporina, antagonistas del calcio o inhibidores de la hemostasia, así como otros fármacos que pudieran interferir en la evaluación del producto analizado, en los últimos 3 meses; cirugía gingival en los últimos 3 meses; hábito tabáquico grave (más de 10 cigarrillos al día), antecedentes de hipersensibilidad o alergia a los componentes del producto; uso de colutorio, enjuague o cualquier otro medio de limpieza dental como cepillo interproximal o goma de mascar; presencia de ortodoncia, implantes o caries visibles; pacientes oncológicos; pacientes que estuvieran participando en otro estudio clínico; embarazo o lactancia.

Valoración de la eficacia y la tolerabilidad

En este estudio se aplicó el índice modificado de sangrado del surco gingival de Mühlemann y Son, desarrollado en 1971¹¹, sobre el margen gingival en 4 zonas (vestibular, lingual, mesial y distal) de los 6 dientes que se analizan conforme a los criterios Ramfjord (dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44)¹¹. Se trata de un indicador sensible de la inflamación gingival tanto en el diagnóstico individual como en investigación clínica. Este índice se basa en la evaluación del sangrado mediante sondaje suave (con puntas de papel ISO del calibre 25, Maillefer) y observación de cambios en el contorno y color gingival a los 30 segundos¹². Se calcula como el cociente entre la puntuación de las zonas sangrantes, al ser estimuladas por una sonda periodontal, y el número total de localizaciones evaluadas.

Los índices de sangrado se basan en el diagnóstico objetivo de los signos de inflamación, detectan cambios inflamatorios precoces, previos a cualquier cambio en el color, textura y forma de la encía. Asimismo, captan la presencia de lesiones inflamatorias localizadas en la base de la bolsa periodontal, área inaccesible en la exploración visual. Una buena salud gingival se define como <10% de zonas sangrantes con profundidades de sondaje ≤ 3 mm^{13,14}.

Durante todo el tratamiento se registraron los acontecimientos adversos en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos.

Percepción subjetiva de la eficacia por los pacientes

Los pacientes evaluaron, mediante una encuesta con respuestas categorizadas como "importante, moderado, suave o nulo", los siguientes ítems: reducción del sangrado a corto plazo, rapidez de acción del producto, duración del efecto, y reducción del sangrado gingival a lo largo del tiempo.

Consideraciones éticas

Todos los participantes en el estudio firmaron el consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo siguiendo las condiciones establecidas para la ejecución de ensayos en humanos del ICH 2016 y las guías de buena práctica clínica (ICH E6 BPC)¹⁵ y se aseguró la conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) aprobado mediante el Real Decreto-Ley 5/2018.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de las variables biométricas cuantitativas a diferentes tiempos experimentales, incluyendo parámetros descriptivos básicos (tendencia central y variación) que exponen de manera fiable la distribución de la variable principal en cada tiempo.

Se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos, que fueron ajustados a los datos del ensayo, para evaluar la respuesta del producto en estudio (porcentaje de áreas con sangrado) a lo largo del tiempo (D_0 , D_0T38 , D_0T48 , $D4$ y $D7$). Se interpretó el efecto del producto sobre los valores de la variable principal con referencia al otro grupo de tratamiento. En los resultados del análisis del modelo se incluyeron, para cada tiempo, las comparaciones de cada tratamiento respecto al momento basal. La realización de múltiples medidas biométricas a lo largo del tiempo (voluntarios evaluados durante distintos puntos temporales) y, por tanto correlacionadas, se tuvieron en cuenta al incluir efectos aleatorios a nivel de cada individuo, permitiendo que el intercepto de los modelos variara aleatoriamente entre los individuos del ensayo.

La significancia del efecto del producto a lo largo del tiempo sobre las variables de respuesta se evaluó mediante t-test sobre el valor de los parámetros de los modelos lineales de efectos mixtos. El análisis de la eficacia clínica se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Esto fue posible gracias a que los modelos mixtos son una herramienta robusta que permite un análisis eficiente incluso con datos faltantes. Se estableció un valor de significación del 0,05 (intervalo de confianza del 95%).

RESULTADOS

Población del estudio

Se realizó una selección sobre 87 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 71 aceptaron participar en el estudio. La edad media fue de 34,19 años (rango 19-64 años). De ellos, un 31% fueron varones ($n = 22$) y un 69% mujeres ($n = 49$), todos de clase social media-alta.

De los 71 participantes, 49 cumplieron los criterios y fueron aleatorizados. De ellos, 7 abandonaron el estudio y 42 lo finalizaron, 19 en el grupo control y 23 en el grupo activo

(Figura 1). Todos los abandonos fueron debidos a causas no relacionadas con el producto analizado, como falta de cumplimiento con las visitas del estudio.

Resultados de eficacia

Los valores del índice de sangrado en las distintas visitas del estudio se muestran en la Tabla 1. En la Figura 2 se representa la tendencia promedio de los datos en cada tiempo experimental. Ambos grupos siguieron una tendencia similar, con una importante reducción del sangrado desde la primera visita, disminuyendo progresivamente en cada tiempo experimental.

Ambos tratamientos presentaron un decremento significativo en el índice de sangrado en la primera visita (38 horas). A partir de esta, la reducción del índice de sangrado del grupo control pareció comportarse de manera lineal hasta la última visita (día 7). Con el dentífrico con o-cymen-5-ol, el índice de sangrado presentó otro descenso acusado en la visita 3 (día 4).

Modelos lineales mixtos

El análisis estadístico de los datos del índice de sangrado se efectuó mediante el modelo que presentó mejor ajuste a los datos originales. Posteriormente, se realizaron comparaciones frente al valor basal (Tabla 2) y entre tratamientos (Tabla 3).

Respecto al inicio del tratamiento, tanto los individuos que recibieron el tratamiento en estudio como los que recibie-

ron el control experimentaron una reducción significativa del índice de sangrado del 37,3% y el 40,6%, respectivamente, a las 38 horas (visita 1). Esta reducción continuó ampliándose significativamente hasta un 67,5% y un 71,8%, respectivamente, a los 7 días de iniciado el tratamiento (visita 4).

Al realizar las comparaciones entre tratamientos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos experimentales analizados (Tabla 3).

Evaluación subjetiva del sangrado gingival a lo largo del tratamiento

La Figura 3 muestra, para el grupo que se aplicó el dentífrico con o-cymen-5-ol, la evaluación subjetiva que realizaron los sujetos sobre la intensidad del sangrado gingival a lo largo del estudio.

Se puede observar cómo el porcentaje de pacientes del grupo experimental que percibieron sangrados intensos y moderados mostró una rápida reducción a lo largo del tiempo. Los sangrados intensos dejaron de percibirse tras la primera aplicación del segundo día, y los moderados se redujeron a prácticamente a la mitad tras la segunda aplicación del mismo día (del 43% inicial al 24%). Estos sangrados moderados dejaron de percibirse tras el segundo cepillado del quinto día. El porcentaje de sujetos que comunicaron ausencia de sangrado aumentó de forma constante a lo largo del tratamiento, hasta alcanzar el 68% al final de este.

Con el grupo control, también se observó una rápida reducción del porcentaje de sangrados intensos a lo largo

TABLA 1. ÍNDICE DE SANGRADO EN CADA TIEMPO EXPERIMENTAL POR GRUPO DE TRATAMIENTO. SE MUESTRAN LOS PORCENTAJES DE VARIACIÓN PROMEDIO RESPECTO AL VALOR BASAL PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO. SE APLICÓ EL ÍNDICE MODIFICADO DE SANGRADO DEL SURCO GINGIVAL DE MÜHLEMANN Y SON¹¹.

Tratamiento	Tiempo	Porcentaje de sangrado			
		Mediana	Media	Desviación estándar	Variación V_i vs. V_0
o-Cymen-5-ol	Basal	0,46	0,47	0,16	–
	38 h	0,29	0,29	0,11	-37,3%
	48 h	0,25	0,26	0,11	-44,8%
	4 días	0,13	0,16	0,11	-66,3%
	7 días	0,13	0,15	0,12	-67,5%
Triclosán	Basal	0,46	0,47	0,19	–
	38 h	0,25	0,28	0,16	-40,6%
	48 h	0,21	0,22	0,15	-54,2%
	4 días	0,17	0,17	0,10	-64,8%
	7 días	0,08	0,13	0,15	-71,8%

Vi: valor del índice de sangrado; V_0 : índice de sangrado basal.

TABLA 2. ÍNDICE DE SANGRADO POR GRUPO DE TRATAMIENTO EN LAS DISTINTAS VISITAS DEL ESTUDIO. COMPARACIONES FRENTE AL VALOR BASAL MEDIANTE MODELOS LINEALES MIXTOS. SE APLICÓ EL ÍNDICE MODIFICADO DE SANGRADO DEL SURCO GINGIVAL DE MÜHLEMANN Y SON¹¹.

Tratamiento	Tiempo	Comparaciones con el tiempo basal	
		Variación Vi vs. V0	p
Activo	Basal	-	-
	38 h	-37,3%	ns
	48 h	-44,8%	ns
	4 días	-66,3%	ns
	7 días	-67,5%	ns
Control	Basal	-	-
	38 h	-40,6%	ns
	48 h	-54,2%	ns
	4 días	-64,8%	ns
	7 días	-71,8%	ns

Vi: valor del índice de sangrado; V₀: índice de sangrado basal; ns, no significativo.

TABLA 3. ÍNDICE DE SANGRADO POR GRUPO DE TRATAMIENTO EN LAS DISTINTAS VISITAS DEL ESTUDIO. COMPARACIONES ENTRE TRATAMIENTOS MEDIANTE MODELO MIXTO. SE REPRESENTA EL PORCENTAJE DE VARIACIÓN RELATIVA ENTRE AMBOS TRATAMIENTOS.

Tiempo	Comparaciones entre tratamientos	
	Variación relativa entre ambos tratamientos (%)	p
Basal	1%	ns
38 h	-4%	ns
48 h	-16%	ns
4 días	6%	ns
7 días	-12%	ns

ns, no significativo.

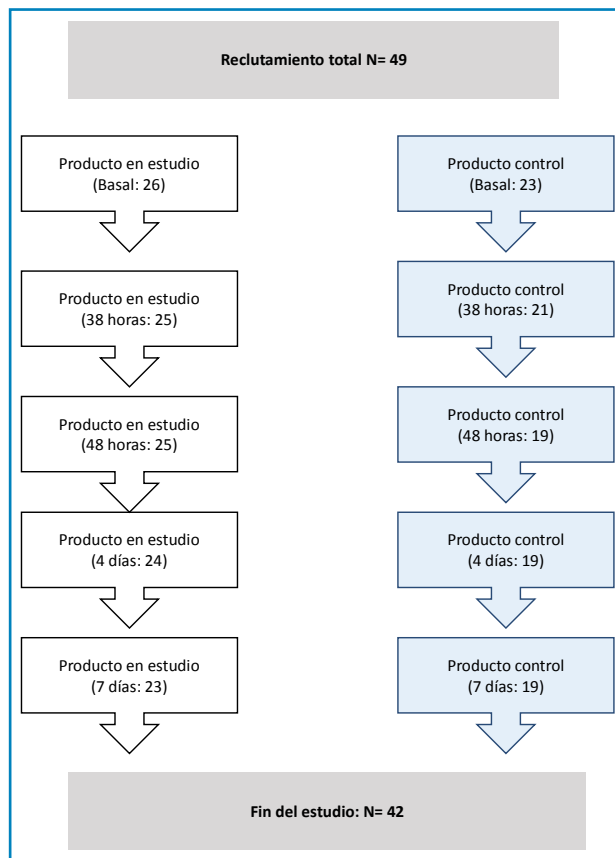


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

del tiempo. A partir de la primera aplicación del segundo día se produjo una reducción progresiva de los sujetos que percibieron sangrado gingival moderado, hasta la primera aplicación del séptimo día, en la que experimentaron una leve subida (del 6% en la segunda aplicación del sexto día a un 11% en la primera aplicación del séptimo día).

Evaluación odontológica de tolerancia

Tras 7 días de uso, en las visitas realizadas no apareció ningún acontecimiento adverso relacionado o no con el producto en investigación.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que una pasta dental con o-cymen-5-ol más sales de zinc mejoró el índice de sangrado del surco gingival en individuos con un índice de sangrado basal $\geq 25\%$, tras 7 días de tratamiento, de forma similar a un dentífrico de uso establecido con triclosán, con una disminución significativa frente al valor basal ya a las 38 horas de iniciado el tratamiento.

La periodontitis representa un importante problema de salud pública⁵. Suele venir precedida de gingivitis, caracterizada por la acumulación de placa bacteriana que conduce a una inflamación reversible a lo largo del margen gingival

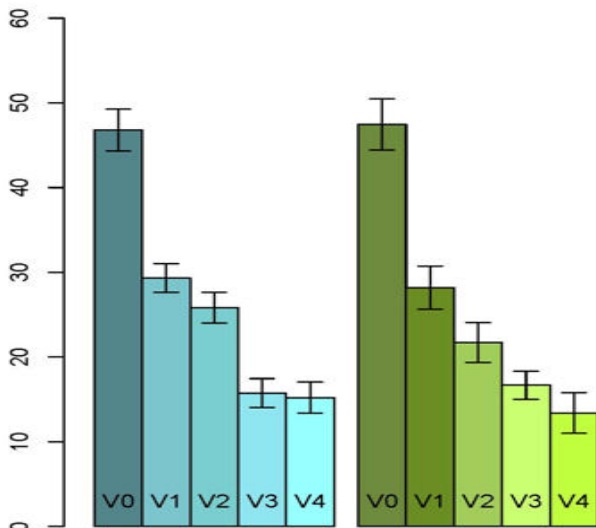


Figura 2. Reducción del índice de sangrado. Promedio \pm error estándar de cada tratamiento a lo largo de los 5 tiempos experimentales: visita basal (V0), a las 38 horas (V1), 48 horas (V2), 4 días (V3) y 7 días (V4) del tratamiento. Se utilizó el índice modificado de sangrado del surco gingival de Mühlemann y Son¹¹.

y se asocia clínicamente a sangrado tras maniobras orales como el cepillado diario. Esta puede explicarse, al menos en parte, por el denominado modelo de "sinergia polimicrobiana y disbiosis", en el que la pérdida de equilibrio entre el huésped y las bacterias acompaña a otros factores de riesgo como la diabetes, el tabaquismo o condicionantes genéticos y epigenéticos, entre otros³.

El tratamiento de la gingivitis representa una estrategia de prevención tanto primaria como secundaria frente a la periodontitis⁵. Sin embargo, la eliminación mecánica de la placa dental mediante el cepillado habitual no es fácil³.

El o-cymen-5-ol, sinónimo de 3-metil-4-isopropilfenol o IPMP, es un isopropil-cresol con un excelente perfil anti-séptico y antiplaca, así como una sinergia de acción con el zinc y el glicirrinato, constituyendo una asociación altamente eficaz frente al sangrado gingival¹⁶⁻¹⁸. Ambos compuestos han demostrado un efecto de potenciación cuando se usan conjuntamente en comparación a su uso individual^{9,10}. En particular, se ha demostrado su actividad frente a anaerobios como *P. gingivalis* y *F. Nucleatum*, siendo su efecto glucolítico aditivo⁹. Dicha asociación tiene un efecto astringente que mejoraría el sangrado gingival, así como un efecto antihalitósico¹⁹. Una característica muy destacable del o-cymen-5-ol, debido a su carácter no iónico, es su gran capacidad de penetración, superior incluso a cetilpiridinio y a otros antisépticos de uso oral²⁰. Junto a su capacidad antibiofilm y antiséptica, destaca su efecto antioxidante. Esto permite que la adición del glicirrinato como antiinflamatorio gingival confiera a esta triple asociación un claro perfil en la reducción del sangrado gingival²¹.

En nuestro estudio, tanto el grupo que recibió el dentífrico con o-cymen-5-ol como aquel que se aplicó la pasta de dientes con triclosán mostraron una reducción estadísticamente significativa en el índice de sangrado gingival, con respecto al valor basal, ya a las 38 horas de la primera aplicación. Esta reducción prácticamente se duplicó a la

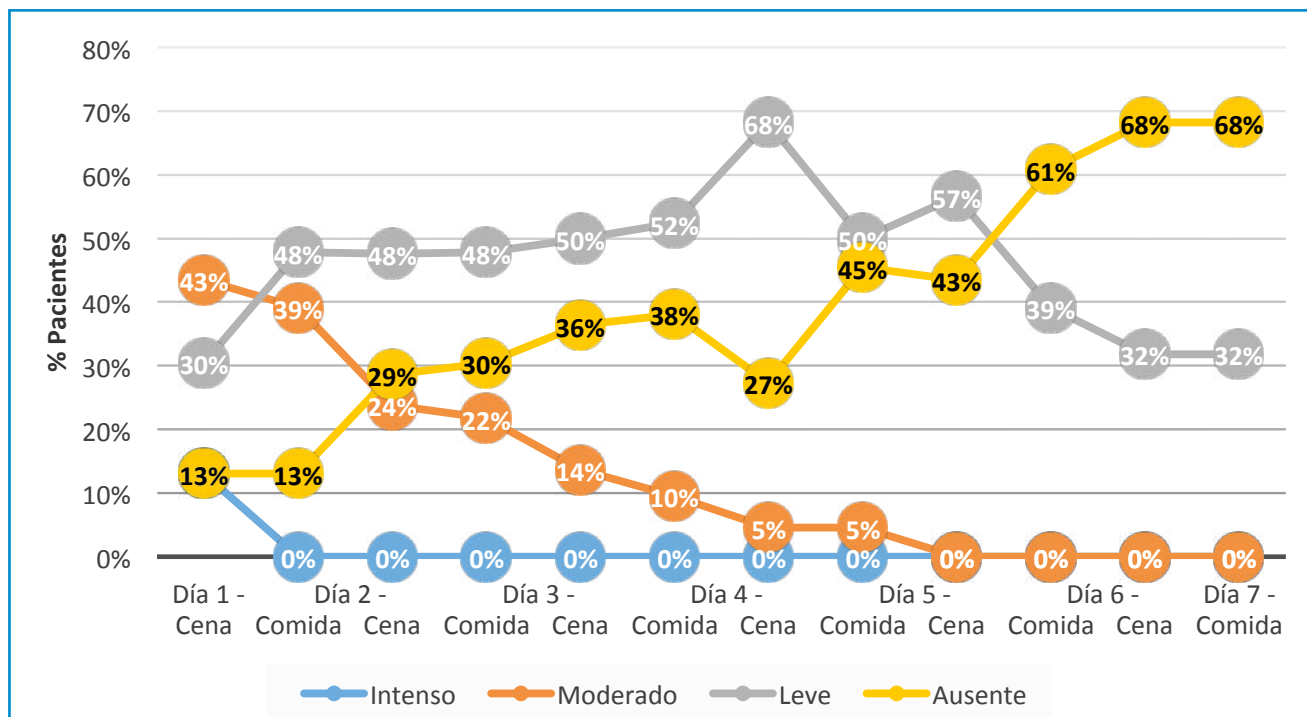


Figura 3. Evaluación de la intensidad del sangrado gingival, tras la comida (primera aplicación diaria) y cena (segunda aplicación diaria), a lo largo del uso del dentífrico con o-cymen-5-ol.

semana de tratamiento (un 67,5% frente al 37,3% a las 38 horas).

En ambos grupos, el porcentaje de sangrados intensos y moderados se redujo de forma rápida a lo largo del estudio. No se produjo sangrado en un porcentaje creciente de individuos a lo largo del tratamiento. Al comparar ambos grupos, en el grupo experimental se objetivó, a través de los diarios de sangrado domiciliario, una mejoría global subjetiva frente al control que se correspondió con la observación clínica. Este porcentaje fue $\geq 96\%$ en los parámetros de “percepción de la reducción de sangrado a corto plazo”, “rapidez de acción del producto”, “duración del efecto” y “percepción de la reducción de sangrado a corto plazo”.

Distintos ensayos clínicos han demostrado que las pastas dentales formuladas con un 0,1% en peso de o-cymen-5-ol y un 0,6% de cloruro de zinc potencian la salud gingival en aquellas áreas donde reducen la placa, el índice y el sangrado gingival, más allá de los alcanzados por pastas dentales convencionales con fluoruro sódico/sílice^{6,10}. La combinación de cloruro de zinc y o-cymen-5-ol ha resultado en un espectro de actividad antimicrobiana mayor que para cada uno de los ingredientes por separado⁹, y representa una manera cómoda de reforzar la salud gingival¹⁷.

Por otra parte, se ha demostrado que dentífricos formulados con un 0,1% de o-cymen-5-ol y un 0,6% de cloruro de zinc reducen de forma inmediata y notable los VSC, y con ello la halitosis. En un estudio realizado por Payne y cols.¹⁹ en 75 sujetos, el uso 2 veces al día de este tipo de dentífrico demostró reducciones estadísticamente significativas en la concentración de sulfuro de hidrógeno, metil-mercaptano y VSC que fueron patentes tan sólo una hora después de su uso. Esta reducción se mantuvo durante la noche⁹, lo cual puede atribuirse a la actividad neutralizadora del cloruro de zinc, combinada con la actividad antimicrobiana directa tanto de éste como del o-cymen-5-ol¹⁹.

En un estudio realizado en 2011 por Kakar y cols.¹⁰ en 224 sujetos, se evaluó la capacidad de un dentífrico con cloruro de zinc y o-cymen-5-ol para mantener la salud gingival frente a un control con fluoruro sódico. Los pacientes se cepillaron los dientes con estos dentífricos dos veces al día durante 12 semanas. Con respecto al grupo que utilizó la pasta de dientes con sílice y fluoruro sódico, el dentífrico con cloruro de zinc y o-cymen-5-ol redujo de forma estadísticamente significativa la inflamación gingival, el sangrado y la placa en un 12,3%, 18,5% y 13,2%, respectivamente, a las 6 semanas. Esta reducción continuó siendo signifi-

cada a las 12 semanas, con valores del -38,1%, -37,8% y -24,2% en la inflamación gingival, el sangrado y la placa, respectivamente, frente al control. Los resultados de este estudio mostraron que el uso del dentífrico con cloruro de zinc al 0,1% y o-cymen-5-ol al 0,6% durante 12 semanas proporcionó un beneficio estadísticamente significativo en el mantenimiento de la salud gingival en comparación con un dentífrico con fluoruro sódico¹⁰.

En cuanto a la tolerabilidad, existen numerosos datos toxicológicos que respaldan la seguridad del o-cymen-5-ol en pastas de dientes a concentraciones del 0,1% (porcentaje en peso)^{6,10,19,22}. En el presente estudio, ninguno de los sujetos presentó acontecimientos adversos.

En línea con los resultados de eficacia observados en nuestro estudio, la percepción subjetiva de los participantes reflejó la ausencia de sangrado a lo largo de los 7 días de tratamiento, ausencia reseñada por más de dos tercios de la población analizada al finalizar el tratamiento. Esta percepción positiva podría redundar en el bienestar y la calidad de vida de los pacientes.

En suma, dado que se ha demostrado que la gingivitis sigue un curso lineal y progresivo cuando se detiene el cuidado oral destinado a controlarla²³, parece importante combatir sus síntomas con métodos de fácil incorporación a la rutina diaria de los pacientes. El dentífrico analizado en este estudio, gracias a su eficacia y rapidez de acción, podría contribuir a ello aportando beneficios adicionales frente a la halitosis.

CONCLUSIONES

El dentífrico con o-cymen-5-ol al 0,1% más zinc mejora el índice de sangrado del surco gingival en individuos con un índice basal $\geq 25\%$, tras 7 días de aplicación al menos 2 veces al día, de forma similar a una pasta dental con triclosán, con una reducción clínica y estadísticamente significativa del sangrado gingival ya las primeras 38 horas de uso, sin presentar efectos secundarios ni intolerancia. Gracias a un efecto antihalitósico y antimicrobiano sinérgico, esta combinación puede añadir nuevos beneficios a los ya conocidos de las pastas de dientes estándar.

AGRADECIMIENTOS

A Zurko Bioresearch, por la monitorización y análisis de los datos. A María de Miguel Gallo por la asistencia editorial.



BIBLIOGRAFÍA

1. Valkenburg C, Van der Weijden FA, Slot DE. Plaque control and reduction of gingivitis: The evidence for dentifrices. *Periodontol* 2000. 2019; 79 (1): 221-32.
2. Kinane, D.F., Attström, R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin ePeriodontol* 2005; 32; (S 6): 130-31.
3. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2019; 63(1): 69-81.
4. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dental Res* 2014; 93; 1045-53.
5. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D y cols. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015; 42 Suppl 16: S71-6.
6. Kakar A, Newby EE, Ghosh S y cols. A randomised clinical trial to assess maintenance of gingival health by a novel gel to foam dentifrice containing 0.1%w/w o-cymen-5-ol, 0.6%w/w zinc chloride. *Int Dent J* 2011; 61: 21–27.
7. Brading MG, Marsh PD. The oral environment: the challenge for antimicrobials in oral care products. *Int Dent J* 2003 53: 353–62.
8. Eley BM. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque – a review. *Br Dent J* 1999; 186: 286–96.
9. Pizzey R, Bradshaw DJ, Marquis R. Antimicrobial Effects of o-Cymen-5-ol and Zinc, Alone & In Combination in Simple Solutions and Toothpaste Formulations. *Int Dent J* 2011; 61: 33–40.
10. Kakar A, Newby EE, Kakar K y cols. A randomised clinical trial to assess maintenance of gingival health by a novel dentifrice containing 0.1%w/w o-cymen-5-ol and 0.6%w/w zinc chloride. *Int Dent J* 2011; 61: 13–20.
11. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 15 (2): 107-13.
12. Bathla S. *Periodontics Revisited*. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011.
13. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C y cols. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (2): 150-9.
14. Trombelli L, Farina R, Silva CO y cols. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol* 2018; 89 Suppl 1: S46-S73.
15. European Medicines Agency (EMA). An official website of the European Union [Internet]. ICH E6 (R2) Guideline for good clinical practice.
16. U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. PubChem, an open chemistry database at the National Institutes of Health (NIH) [Internet]. 4-Isopropyl-3-methylphenol.
17. EU Cosmetics directive 76 / 768 / EEC, Annex VI/38, 4-Isopropylm- cresol. <http://data.europa.eu/euodp/es/data/dataset/cosmetic-ingredient-database-list-of-preservatives-allowed-in-cosmetic-products/resource/3c35fd6e-6698-4a0d-917a-292538e9b775>.
18. Newby CS, Rowland JL, Lynch RJ, Bradshaw DJ, Whitworth D, Bosma ML. Benefits of a silica-based fluoride toothpaste containing o- cymen-5-ol, zinc chloride and sodium fluoride. *Int Dent J* 2011; 61 Suppl 3: 74-80.
19. Payne D, Gordon J, Nisbet S y cols. A randomised clinical trial to assess control of oral malodour by a novel dentifrice containing 0.1%w/w o-cymen-5-ol and 0.6%w/w zinc chloride. *Int Dent J* 2011; 61: 60–66.
20. Hiroyuki T. [Effets d'agents antimicrobiens sur un modèle de biofilm dentaire "in vitro"]. Tesis doctoral. Université de Genève, Faculté de Médecine. Ginebra; 2006.
21. Bosma ML. Maintenance of gingival health post professional care. *International Dental Journal* 2011; 61 (Suppl. 3): 1–3.
22. Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel. Final Report on the Safety Assessment of Sodium p-Chloro-m-Cresol, p-Chloro- Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m-Cresol, o-Cresol, p-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o-Cymen-5-ol, and Carvacrol. *Int J Toxicology* 2006; 25: 29–127.
23. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol* 2000 2018; 76(1): 51-67.