

¿Existen realmente diferencias clínicas entre las distintas concentraciones de clorhexidina? Comparación de colutorios



Calsina-Gomis,
Gloria

Are there any differences between different concentrations of chlorhexidine? Comparison of mouthrinses

Calsina-Gomis, Gloria*
Serrano-Granger, Jorge**

*Área de Periodoncia, Universidad Internacional de Cataluña.

**Departamento de Periodoncia, Universidad Complutense de Madrid.

Resumen: Los colutorios antisépticos que llevan clorhexidina incorporada son de los más utilizados actualmente. En la mayoría de colutorios antisépticos la clorhexidina se encuentra a unas concentraciones de 0,12% o de 0,20%. La inhibición de la placa bacteriana por la clorhexidina es dosis dependiente por lo que se puede conseguir igual inhibición de placa con un volumen menor de un colutorio a mayor concentración. La dosis óptima de clorhexidina liberada en un colutorio con un buen equilibrio entre la eficacia y los efectos secundarios es de alrededor de unos 20 mg. Parece que recomendar tiempos cortos de enjuague mejora el cumplimiento y producen menor tinción (30 segundos).

Dado que la clorhexidina a las concentraciones habituales de 0,12% y 0,20% produce efectos indeseables como las tinciones dentarias, se ha estudiado la combinación de clorhexidina a concentraciones más bajas (0,05%) con otros agentes activos incorporados a la formulación tales como fluoruro sódico (0,05%), cloruro de cetilpiridinio (0,05%) o triclosán. Sin embargo, dichas concentraciones parecen que tampoco están exentas de las tinciones dentarias, aunque en menor grado. Además, existen hasta la fecha muy pocos estudios a largo plazo con dichas concentraciones más bajas.

Palabras clave: Clorhexidina, Colutorios, Concentraciones.

Abstract: Mouthrinses containing chlorhexidine appear to be the most effective chemical agents in plaque control, with most of them being of 0.12% and 0.20% concentrations. Plaque inhibition by chlorhexidine is dose-dependent, which means that comparable effects can be obtained with a smaller volume of a mouthrinse with a higher concentration. The optimum dose of chlorhexidine delivered by mouthrinse, which balances efficacy against local side effects, is considered to be around 20 mg twice a day. Better compliance and less tooth staining with shorter rinsing time (30 seconds) is suggested.

Chlorhexidine at usual concentrations of 0.12% and 0.20% produce side-effects such as extrinsic tooth staining leading to the search of different formulations: chlorhexidine at lower concentrations (0.05%) combined with the incorporation of other active agents to the formulation such as sodium fluoride (0.05%), cetylpyridinium chloride (0.05%) and triclosan is being studied. However, it seems that these lower concentrations are not exempt from the staining effects. Furthermore, there are very few long-term studies using these concentrations, so their long-term effect regarding efficacy and side effects is not known.

Key words: Chlorhexidine, Mouthrinse, Concentration.

Correspondencia

Gloria Calsina
Vía Augusta 101 Bis
08006 Barcelona
E-mail: gcalsina@infomed.es

BIBLID [1138-123X (2005)10:4; julio-agosto 369-496]

Calsina-Gomis G, Serrano-Granger J. ¿Existen realmente diferencias clínicas entre las distintas concentraciones de clorhexidina? Comparación de colutorios. RCOE 2005;10(4):457-464.

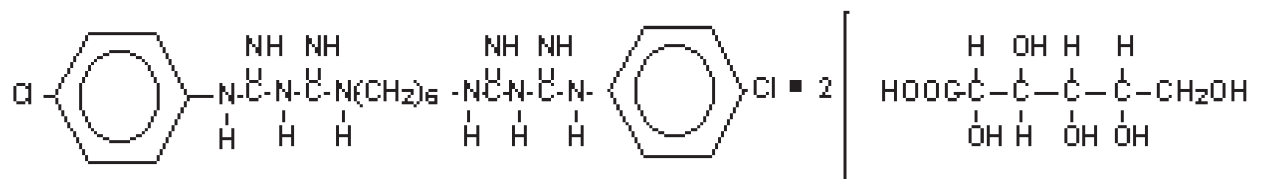


Figura 1. Fórmula química del gluconato de clorhexidina.

Introducción

La finalidad de este artículo es revisar la literatura disponible sobre la utilidad de la clorhexidina a diferentes concentraciones, haciendo énfasis en la comparación de clorhexidina al 0,12% y al 0,20%. Revisando la literatura nos encontramos que hay pocos artículos que comparen la clorhexidina al 0,12% con la clorhexidina al 0,20% y comprobamos como la mayoría de ellos tienen un tiempo de estudio menor al recomendado por las «Guidelines of the Council on Dental Therapeutics» para los estudios con colutorios, que es de seis meses.

Estructura química del gluconato de clorhexidina

El gluconato de clorhexidina es una sal de clorhexidina y ácido glucónico (fig.1). La clorhexidina es una bisguanida de naturaleza catiónica, por lo que tiene afinidad por la pared celular de los microorganismos, que está cargada negativamente, alterándola. Tiene actividad antibacteriana de amplio espectro siendo activa frente a microorganismos (Gram+ y Gram-), hongos, dermatofitos y algunos virus.

Es bactericida a concentraciones altas y bacteriostática a bajas concentraciones. No produce cambios en las resistencias bacterianas ni sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas. Previene la formación de placa, rompiendo la placa existente e inhibiendo la gingivitis. Debido a su estructura catiónica, su actividad se ve reducida en presencia de agentes aniónicos como son los detergentes de los dentífricos, debiendo esperar 30 minutos para realizar el enjuague tras el cepillado dental, lo cual dificulta su correcto uso.

La clorhexidina tiene una gran substantividad. El 30% de la clorhexidina se retiene en la boca, unida a proteínas salivares y es liberada lentamente durante 8-12 horas en forma activa.

Historia de la clorhexidina

La clorhexidina se comercializó por primera vez en 1954 como un antiséptico cutáneo.

La primera investigación que mencionó a la clorhexidina como colutorio bucal, para el tratamiento de la gingivitis inducida por placa en humanos, la realizó Loe¹ en 1969, en un estudio a corto plazo.

No es hasta 1976, que Loe² realizó un estudio clínico a largo plazo (dos

años) de un colutorio que contenía clorhexidina al 0,20%. Este estudio concluyó que la clorhexidina al 0,20% era efectiva y no tenía efectos tóxicos si se utilizaba a largo plazo (dos años), en el control de la gingivitis. Se comercializaron en Europa, después de este estudio, los colutorios con clorhexidina al 0,20% que se reconoce como el *gold standard*. Pero en Estados Unidos no se comercializó hasta 10 años después, en 1986, tras un estudio de seis meses de duración, realizado por Grossman³, y lo hará con concentraciones de clorhexidina al 0,12%.

Comparación de colutorios de clorhexidina a concentraciones de 0,12% y 0,20%

Los productos que hay en el mercado actualmente en España con clorhexidina como colutorio con efectividad antiplaca, la contienen en la mayoría de los casos a concentraciones de 0,12% y 0,20% (fig.2) Además, la prescripción establecida varía, con diferentes tiempos de enjuague y volúmenes indicados (tabla 1). Actualmente la mayoría de los colutorios de clorhexidina no llevan alcohol. No solo la concentración de la clorhexidina es



Figura 2. Productos que contienen, en la mayoría de los casos, concentraciones de clorhexidina al 0,12% o 0,2 %, que podemos encontrar en el mercado, actualmente en España.

Tabla 1. Colutorios de clorhexidina más utilizados actualmente en España

Colutorio	Comercial	Porcentaje	Volumen	Tiempo	Frecuencia
Oraldine Perio	Pfizer	0.2%	10 ml	30 sg	2 veces/día
Perio Kin	Kin	0.20%	10 ml	60 sg	2 veces/día
Cariax Gingival	Kin	0.12%	12 ml	60 sg	2 veces/día
Fluor Na					
Bexident	Barcino	0.12%	15 ml	30-60 sg	2-3 veces/día
Perio-Aid	Dentaid	0.12%	15 ml	30 sg	2 veces/día
CPC					
Chx Lacer	Lacer	0.12%	15 ml	60 sg	2 veces/día
Paroex	Gum	0.12%	12 ml	60 sg	2 veces/día

importante, sino que el tiempo de enjuague y el volumen a utilizar también lo son. El tiempo y el volumen están en concordancia con la concentración de clorhexidina que contiene cada producto en particular. Cuando prescribimos clorhexidina a mayores

concentraciones, como la clorhexidina 0,20%, se requiere de menor volumen de colutorio y menor tiempo de enjuague comparado con la prescripción de clorhexidina a menores concentraciones al 0,12%, para obtener prácticamente la misma dosis. El obje-

tivo de disminuir la concentración de clorhexidina es el de disminuir los efectos secundarios manteniendo la eficacia.

a) 0,12% Chx (2 veces/día, 60 segundos, 15 ml volumen) = 18 mg (dosis).

b) 0,20% Chx (2 veces/día, 30 segundos, 10 ml volumen) = 20 mg (dosis).

La inhibición de la placa bacteriana es dosis dependiente, por lo que concentraciones alrededor del 0,20% (20mg de dosis de clorhexidina), dos veces al día parecen ser la dosis óptima cuando queremos equilibrar eficacia y efectos secundarios ya que concentraciones mayores de 0,20% producirían efectos secundarios indeseables.

Debemos asegurarnos de que los pacientes que utilicen los colutorios, lo hagan de una forma adecuada, comprobando que el volumen sea el correcto (mediante tapones medidores) (fig. 3) y que el tiempo de aplicación es el exacto (reloj).

Hay publicados un gran número de estudios (a seis meses) sobre la utilidad y beneficios de la clorhexidina 0,12% y 0,20%. Todos ellos demuestran beneficios en el uso de estas dos concentraciones, así como algún efecto secundario indeseable añadido: tinciones (fig. 4), irritación de los tejidos blandos, aparición de cálculo. Los estudios que comparan diferentes concentraciones de clorhexidina entre sí, no requieren probablemente de un tiempo tan largo para demostrar una posible diferencia entre ellas.

Los estudios más significativos están esquematizados en la tabla 2. En ninguno de estos estudios^{4**-12} se encuentran diferencias en la utilidad y

beneficios de la utilización de clorhexidina al 0,12% o al 0,20%, teniendo en cuenta que los tiempos y volúmenes son diferentes para las diferentes concentraciones.

Clorhexidina a concentraciones menores de 0,12%

En los estudios de Cancro¹³ y Jenkins^{14,15} se observó que la eficacia antiplaca de la clorhexidina comienza a dosis de 5-6 mg utilizada dos veces al día. A partir de esta dosis, la curva de eficacia tiende a aplanarse, por lo que si aumentamos la dosis, sólo obtenemos pequeños incrementos en su eficacia antiplaca¹³⁻¹⁵. La ligera pérdida de eficacia de estas concentraciones al 0,05% se ha intentado suplir asociando la clorhexidina a otros productos tales como cloruro de cetilpiridinio, sales de zinc, triclosán, etc. que potenciarían la acción de la clorhexidina. Algunos de estos productos parecen tener un efecto sinérgico con la clorhexidina, mientras que otros presentan un efecto antagónico¹⁶⁻¹⁸. El mayor efecto secundario asociado a la utilización de clorhexidina a concentraciones de 0,05% es la tinción dental²¹. No se describen otros efectos secundarios.

Los colutorios de clorhexidina en concentraciones al 0,05% han demostrado su eficacia como agentes antiplaca en numerosos estudios, tanto en estudios *in vitro*, como en estudios *in vivo* y en ensayos clínicos a seis meses. Así en el estudio de Mc Bain, la clorhexidina a concentracio-



Figura 3. Utilizar tapones medidores. Nunca una cantidad aproximada desde la botella.



Figura 3. El uso de la clorhexidina está asociado a la aparición de ciertos efectos secundarios como son las tinciones.

Tabla 2. Estudios mas significativos publicados sobre la utilidad y beneficio de la clorhexidina 0,12% y 0,20%

Autor	Nº individuos	Duración	Concentraciones, tiempos y volúmenes comparados (2 veces al día, clorhexidina)	Resultados IP, IG	Otros hallazgos
Segreto 1986 ⁴	600	3 meses	0.12%, 30", 15 ml 0.20%, 30", 15 ml Placebo	No diferencias	
Martinez Lizán 2003 ⁵	117	2 sem	0.12%, 30", 15ml 0.12%, 60", 15ml 0.20%, 30", 10ml Placebo	No diferencias	
Keijser 2003 ⁶	80	72 horas	0.12%, 30", 15ml 0.20%, 60", 10ml	No diferencias	
Quirynen 2001 ⁷	16	11 días	1) 0.20%, 10ml 2) 0.12%, 15ml 3) 0.12%+Fna, 15ml 4) 0.12%+CCP, 15ml	No diferencias 1), 2) y 4) 3) menores efectos	3) menor tinción
Lang 1982 ⁸	158	6 meses	0.1% 0.20%	No diferencias	
Jenkins 1989 ⁹	14	19 días	0.1%, 60", 10ml 0.20%, 60", 10ml	0.1% menores efectos	0.1% menor tinción
Smith 1995 ¹⁰	24	4 días	0.12%, 60", 15ml 0.20%, 60", 10ml Control negativo	No diferencias	0.20% mayor tinción
Mendieta 1994 ¹¹	18	7 días	1) 0.12%, 60", 15ml 2) 0.20%, 60" 3) 0.12%+Fna, 15ml, 60"	No diferencias entre 1) y 2) 3) menores efectos	3) menor tinción
Ernst 1998 ¹²	130	4 semanas	0.1% y 0.20%	No diferencias	

nes 0,05% muestra actividad bactericida sobre los biofilms en un modelo de boca artificial¹⁹. En cuanto a los estudios *in vivo* se pueden encontrar distintos estudios clínicos de corta duración que avalan la efectividad antiplaca de la clorhexidina a estas concentraciones menores de 0,12% (tabla 3). Estos estudios^{18,20-22} encuentran diferencias con el placebo, no encuentran diferencias con concentraciones de clorhexidina menores de 0,12%, pero si que observan menores

tinciones. Y en lo que se refiere a ensayos clínicos de seis meses de duración, Newman²³ y Fle-mmig²⁴ realizaron un estudio prospectivo randomizado a doble ciego de seis meses de duración en 222 pacientes, en los que se comparaban los efectos de: 1) una irrigación diaria con clorhexidina 0,06%, 2) dos enjuagues al día con colutorio de clorhexidina al 0,12 % y 3) una irrigación diaria con placebo (agua) sobre la placa. Encontraron que la irrigación con clorhexidina

0,06% producía una disminución en el número de unidades formadoras de colonias y en el porcentaje de bacterias Gram- anaerobias y una mejoría en la gingivitis. La irrigación solamente con agua y el enjuague con clorhexidina 0,12% produjo también beneficios clínicos significativos aunque menores que la irrigación con clorhexidina. La irrigación incrementa el acceso de las soluciones por debajo del margen gingival mejorando la salud de los tejidos.

Tabla 3. Se han desarrollado estudios clínicos de corta duración que avalan la efectividad antiplaca de la clorhexidina [modelos de estudio «in vivo»]

Autor	Tipo de estudio	Duración	Pacientes	Productos	Volumen y tiempo	Resultados IP IG
Santos 2004 ²⁰	Prospectivo Aleatorizado Doble ciego Control negativo	15 días	33	1) Clx 0.05%+CPC 0.05% 2) Placebo	15ml 60"	Diferencias con placebo. Aparición tinciones
Claydon 2002 ²¹	Prospectivo Aleatorizado Doble ciego Control negativo Control positivo:clx 0.10%	1 día	20	1) Clx 0.06% 2) Clx 0.06% 3) Clx 0.10%	10ml 30" 15ml 60"	1)y2) diferencias con placebo. No diferencias con clx 0.10%
Claydon 2001 ¹⁸	Prospectivo Aleatorizado Doble ciego Control negativo	1 día	48	1) Clx 0.06% 2) Clx 0.06%+PP*	15ml 60" 15ml 60"	1) diferencias con placebo. Tinción 2) menor efectos. Menos tinción
Echeverría 2003 ²²	Prospectivo Aleatorizado triple ciego Control positivo:clx 0.12%	4 semanas	10	1) Clx 0.05% +triclosan +IZn** 2) Clx 0.12%	15ml 60"	No diferencias con control positivo

Colutorios de clorhexidina con inclusión de otros principios activos

Mediante la adición de distintos principios activos (fluoruro sódico (0,05%), cloruro de cetilpiridinio (0,05%) o triclosan) a las formulaciones de clorhexidina se ha intentado mejorar la capacidad de estos colutorios antisépticos, bien en su acción anticaries, bien disminuyendo la concentración de clorhexidina y por tanto los efectos

secundarios asociados a la utilización de la misma, o bien mejorando la estabilidad de los mismos. Distintos estudios (tabla 4)^{20,22,25,26**}, muestran que no se puede asumir que la eficacia de un colutorio esté basada en la presencia de un agente conocido (ej: clorhexidina) en la formulación, si no que se han de realizar estudios que verifiquen las cualidades atribuidas a la formulación del colutorio en cuestión.

Conclusiones

1. No encontraron diferencias significativas en cuanto a índice de placa, índice de sangrado, índice gingival

y tinción dentaria entre las dos concentraciones (0,12% y 0,20%).

2. La inhibición de placa bacteriana por la clorhexidina es dosis dependiente por lo que se puede conseguir igual inhibición de placa con un volumen menor de un colutorio a mayor concentración.

3. La dosis óptima de clorhexidina liberada en un colutorio con un buen equilibrio entre la eficacia y los efectos secundarios es de alrededor de unos 20 mg.

4. Siempre que se utilicen las concentraciones y volúmenes adecuados el tiempo de enjuague no es significativo, aunque parece que recomendar la concentración del 0,20% con 30 se-

gundos mejoran el cumplimiento y producen una menor tinción.

5. En todo estudio en donde la clorhexidina inhibe la placa bacteriana (a cualquier concentración) se observan tinciones dentarias.

6. La incorporación de otros principios activos a los colutorios de clorhexidina puede producir efectos sinérgicos o inhibitorios.

7. Los colutorios con clorhexidina a concentraciones 0,05% parecen tener un adecuado efecto antiplaca en los estudios *in vitro* y en los modelos de estudio *in vivo* de corta duración. Sin embargo, no existen ensayos clínicos, de seis meses de duración, que ratifiquen estos resultados preliminares.

8. Los colutorios con clorhexidina a concentraciones 0,05% también producen tinciones.

Tabla 4. Estudios que demuestran que no se puede asumir que la eficacia de un colutorio esté basada en la presencia de un agente conocido [ej. clorhexidina] en la formulación, si no que se han de realizar estudios que certifiquen las cualidades

Autor	Nº indiv	Duración	Productos (Clorhexidina)	Resultados
Bascones ²⁵	33	3 sem	0.12% 0.12%+FNa 0.05% 0.12%+CPC 0.05%	Con FNa menor efecto antiplaca. Con CPC mayor tinción
Echeverría ²²	10	4 sem	0.12% 0.05%+triclosan +LZn	No diferencias
Herrera ²⁶			0.12%+ 5% alcohol 0.12% no alcohol+Fna 0.12% no alcohol+CPC 0.12% no alcohol	Diferencias entre formulaciones en actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
Santos ²⁰	33	15 días	Placebo 0.05%+ CPC 0.05%	Diferencias (tinciones a la 2ª semana)

Bibliografía recomendada

Para profundizar en la lectura de este tema, el/los autor/es considera/an interesantes los artículos que aparecen señalados del siguiente modo: *de interés **de especial interés.

1. Loe H. **Present day status and direction for future research on the etiology and prevention of periodontal disease.** J Periodont Res 1969;4:38-9.
2. Loe H, Schiott CR, Glavind L, Karring T. **Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects.** J Periodont Res 1976;11:135-44.
3. Grossman E, Reiter D, Sturzenberger OP, et al. **Six month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults.** J Periodont Res 1986;16:33-43.
4. ** Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB, et al. **A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine.** J Period Res 1986;23-32.
Es el estudio de mayor duración (tres meses) y con mayor número de pacientes (600) que comparan los beneficios clínicos de colutorios con clorhexidina al 0,12% y al 0,2%.
5. Martinez Martínez Lizán I, Joan T, Muñoz V, Calatayud M, Ramón RM, Cuenca E. **Estudio de la efectividad de dos colutorios a base de clorhexidina sin alcohol al 0,2% y 0,12% : control de la placa supragingival.** Arch Odontostomatol prev y comun 2003;19:100-4
6. Keijser JAMN, Verkade H, Timmerman MF, Van der Weijden FA. **Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses.** J Periodontol 2003;74:214-8.
7. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, Van Steenberghe D. **Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation.** J Clin Periodontol 2001;28:1127-36.
8. Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP, Meckel AH. **Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children.** J Periodont Res 1982;17:101-11.
9. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. **Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses.** Clin Prev Dent 1989;11:12-6.
10. Smith RG, Moran J, Addy M, Doherty F, Newcombe RG. **Comparative staining in vitro and plaque inhibition properties in vivo of 0,12% and 0,2% chlorhexidine mouthrinses.** J Clin Periodontol 1995;22:613-7.
11. Mendieta C, Vallcorba N, Binney A, Addy M. **Comparison of 2 chlorhexidine mouthwashes on plaque regrowth in vivo and dietary staining in vitro.** J Clin Periodontol 1994; 21:296-300.
12. Ernst CP, Prockl K, Willershausen B. **The effectiveness and side effects of 0,1% and 0,2%**

- chlorhexidine mouthrinses: a clinical study.** Quintessence Int 1998; 29:443-8.
13. Cancro L.P, Paulovich DB, Bolton S, Picozzi A. **Dose response of chlorhexidine gluconate in a model *in vivo* plaque system.** J Dent Res 1974;53:765.
 14. Jenkins S, Addy M, Newcombe RG. **Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan.** J Clin Periodontol 1994;21:250-5.
 15. Jenkins S, Addy M, Newcombe RG. **A comparison of cetylpyridinium chloride, triclosan and chlorhexidine mouthrinse formulations for effects on plaque regrowth.** J Clin Periodontol 1994;21:441-4.
 - 16.** Shapiro S, Giertsen E, Guggenheim B. **An *in vitro* oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses.** Caries Res 2002;36:93-100.
Utiliza un modelo de biofilm *in vitro* muy útil para realizar test preclínicos de formulaciones antiplaca, consiguiendo una óptima correspondencia entre resultados *in vitro* y clínicos.
 17. Joyston-Bechal S, Hernaman M. **The effect of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding.** J Clin Periodontol 1993;20:49-53.
 18. Claydon N, Addy M, Jackson R, Smith S, Newcomb RG. **Studies on the effect of polyvinyl pyrrolidone on the activity of chlorhexidine mouthrinses: plaque and stain.** J Clin Periodontol 2001;28:558-64.
 19. McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledger RG, Gilbert P. **Effects of a Chlorhexidine Gluconate-Containing Mouthwash on the Vitality and Antimicrobial Susceptibility of In Vitro Oral Bacterial Ecosystems.** Applied Environmental Microbiology 2003;69:4770-6.
 20. Santos S, Herrera D, López E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. **A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0,05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care.** J Clin Periodontol 2004;31:41-51.
 21. Claydon N, Smith S, Stiller S, Newcomb RG, Addy M. **A comparison of the plaque-inhibitory properties of stannous fluoride and low-concentration chlorhexidine mouthrinses.** J Clin Periodontol 2002;29:1072-7.
 22. Echeverría JJ, Santamaría M. **Efecto de un colutorio a base de clorhexidina, triclosán y lactato de zinc sobre la formación de novo de placa bacteriana.** Estudio piloto. KIN 2004.
 23. Newman M, Flemmig T, Naschnani S et al. **Irrigation with 0,06+% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis II. 6 Months Microbiological Observations.** J Periodontol 1990; 61:427-33.
 24. Flemmig T, Newman MG, Doherty FM, Grossman E, Meckel AH, Bashar Bakdash M. **Supragingival irrigation with 0,06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis. I. 6 month clinical observations.** J Periodontol 1990; 61:112-7.
 25. Bascones A, Mateos L, Morante S. **Does chlorhexidine improve adding more substances?** J Clin periodontol 2003;30:60.
 - 26.** Herrera D, Roldán S, Santaacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. **Differences in antimicrobial activity of four commercial 0,12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an *in vitro* contact test and salivary bacterial counts study.** J Clin Periodontol 2003;30:307-14.
Estudio *in vitro* e *in vivo* que demuestra que diferentes colutorios que contienen el mismo agente activo (CHX), pero con diferentes formulaciones, tienen diferente actividad antimicrobiana.