





# METANÁLISIS DEL EFECTO DE UN ENJUAGUE BUCAL CON ACEITES ESENCIALES EN LA GINGIVITIS Y LA PLACA

Marcelo W.B. Araujo, DDS, MS, PhD; Christine A. Charles, RDH, BS; Rachel B. Weinstein, PhD; James A. McGuire, MS; Amisha M. Parikh-Das, PhD, MPH; Qiong Du, MMS; Jane Zhang, PhD; Jesse A. Berlin, ScD; John C. Gunsolley, MS, DDS



# METANÁLISIS DEL EFECTO DE UN ENJUAGUE BUCAL CON ACEITES ESENCIALES EN LA GINGIVITIS Y LA PLACA

Marcelo W.B. Araujo, DDS, MS, PhD; Christine A. Charles, RDH, BS; Rachel B. Weinstein, PhD; James A. McGuire, MS; Amisha M. Parikh-Das, PhD, MPH; Qiong Du, MMS; Jane Zhang, PhD; Jesse A. Berlin, ScD; John C. Gunsolley, MS, DDS

## RESUMEN

**Antecedentes.** Las recomendaciones estándar sobre la práctica de la higiene bucodental se han centrado en métodos mecánicos (cepillado y limpieza interdental). Las pruebas publicadas indican que los enjuagues bucales antimicrobianos proporcionan beneficios para la salud bucodental más allá de los métodos mecánicos solos. El propósito de este metanálisis fue evaluar la eficacia de los métodos mecánicos combinados con enjuagues bucales con aceites esenciales (MMAE) en comparación con los métodos mecánicos (MM) solos para lograr tejido gingival sano en localizaciones específicas y reducir la placa y la gingivitis.

**Tipos de estudios revisados.** Se evaluaron todo los estudios clínicos financiados por la industria que investigasen los efectos contra la gingivitis y la placa de los enjuagues bucales con aceites esenciales (AE) llevados a cabo entre 1980 y 2012; 29 de 32 estudios cumplían los criterios de inclusión de ser un estudio de una duración mínima de 6 meses, aleatorizado, parcialmente ciego, controlado con placebo, y con datos sobre las localizaciones específicas a nivel individual. Los efectos del tratamiento del estudio se estimaron mediante modelos lineales generalizados para los datos binarios y análisis de covarianza para los datos continuos, y luego combinados usando técnicas de metanálisis habituales. También se evaluó la heterogeneidad.

**Resultados:** La razón de posibilidades (Odds ratio) resumida para una localización gingival sana y para una localización sin

placa fue, respectivamente, de 5,0 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 3,3-7,5) y 7,8 (IC 95 %, 5,4-11,2) para los pacientes de MMAE en comparación con los de MM al cabo de 6 meses. Las reducciones porcentuales resumidas de gingivitis y placa medias en toda la boca al cabo de 6 meses fueron de 16,0 (IC 95 %, 11,3-20,7) y 27,7 (IC 95 %, 22,4-32,9), respectivamente. Los análisis de los pacientes que respondían al tratamiento usando datos agregados a nivel individual, indicaron que un 44,8 % de los participantes MMAE y un 14,4 % de los participantes MM alcanzaron al menos un 50 % de focos sanos en sus bocas al cabo de 6 meses. De manera similar, un 36,9 % de los participantes MMAE y un 5,5 % de los MM alcanzaron al menos un 50 % de focos sin placa en sus bocas al cabo de 6 meses.

**Conclusiones e implicaciones prácticas.** Este es el primer metanálisis que demuestra el beneficio foco-específico clínicamente significativo de un tratamiento complementario con AE en personas dentro de un estudio de 6 meses de duración (es decir, entre las visitas al dentista).

**Palabras clave.** Metanálisis, antiplaca, antigingivitis, higiene bucodental, enjuague, aceites esenciales.

*Meta-analysis; antiplaque; antigingivitis; oral hygiene; mouth-rinse; essential oils.*

JADA 2015;146(8):610-622

<http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2015.02.011>

La salud bucodental es fundamental para la salud general y el bienestar de los pacientes.<sup>1-5</sup> Aunque son evitables en gran medida, las enfermedades bucales se reconocen por suponer una carga importante para el desarrollo económico, psicológico y social de las poblaciones en todo el mundo.<sup>6</sup> La gingivitis y otras enfermedades periodontales continúan siendo un problema grave a escala mundial. La publicación del estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (NHANES III), indica una prevalencia de la gingivitis de un 86 % en la población adulta de los EE.UU.<sup>1</sup>, mientras que los estudios en Latinoamérica la sitúan cerca del 100 %, <sup>7</sup> y se sitúa por encima del 95 % en la población adulta del Sudeste asiático.<sup>8</sup> En Reino Unido, el estudio de salud bucodental en adultos (*Adult Dental Health Survey*) (2009) observó que un 54 % de los adultos dentados tenía hemorragias en la boca, lo que es un signo de inflamación gingival.<sup>9</sup> El tratamiento y la prevención de la gingivitis es importante porque si no se trata puede progresar a una enfermedad periodontal avanzada.<sup>5</sup> Las recomendaciones sobre la práctica de la higiene bucodental pro-

porcionadas por los profesionales se han centrado durante mucho tiempo en los métodos mecánicos de higiene bucodental diaria, como el cepillado y la limpieza interdental como referencia para alcanzar y mantener una buena salud bucodental.<sup>10</sup> Sin embargo, las revisiones sistemáticas y los metanálisis han indicado que el enjuague bucal puede resultar beneficioso más allá de los métodos mecánicos de higiene bucodental solos en cuanto a la prevención de la acumulación de placa y la gingivitis.<sup>3,10-12</sup>

Las pruebas publicadas y sin publicar fueron recogidas por el promotor (Johnson & Johnson Consumer Companies) de 32 estudios clínicos aleatorizados a largo plazo que sumaban más de 5000 participantes sanos con gingivitis que usaron un enjuague bucal con aceites esenciales (AE) (Listerine, Johnson & Johnson).<sup>13-41</sup> Estos estudios se llevaron a cabo por varias razones, como demostrar la eficacia de las variantes de sabor, investigar las modificaciones en los excipientes y procesos de la fórmula, examinar las comparaciones de la eficacia y la seguridad con



otros productos del mercado, o evaluar las pautas de higiene bucodental en comparación con los métodos mecánicos.

Todos los estudios fueron diseñados para cumplir los criterios profesionales y legislativos comúnmente aceptados establecidos por la Asociación Dental Americana (ADA, *American Dental Association*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA, *US Food and Drug Administration*).<sup>42,43</sup> Los estudios que no se publicaron no se pusieron previamente a disposición del público como artículos de revisión por pares porque algunos de ellos fueron implementados o bien para apoyar solicitudes reguladoras, solicitudes de sellos de autorización o para conocimiento interno. Sin embargo, en el contexto del reciente avance de la ciencia biomédica en el aumento del intercambio de datos, es importante que los resultados de estos estudios a largo plazo se compartan con la comunidad científica, con lo que se contribuiría a la investigación basada en la evidencia en odontología.

El propósito de este metanálisis fue comparar el grado de respuesta terapéutica (método mecánico solo comparado con el método mecánico junto con enjuagues bucales con aceites esenciales) para alcanzar la salud gingival. El objetivo principal fue comparar la eficacia de los métodos mecánicos en combinación con los enjuagues bucales con aceites esenciales frente a la de los métodos mecánicos (control negativo) basada en el porcentaje de focos gingivales sanos identificados al cabo de 6 meses. Un segundo objetivo fue examinar los efectos del tratamiento usando otras medidas resumidas basadas en el índice de placa (IP). Por último, evaluamos y notificamos las fuentes potenciales de heterogeneidad del efecto del tratamiento relacionado con las diferencias entre los estudios y los resultados de los estudios.

## MÉTODOS

Se revisaron protocolos de estudios individuales por cada Comité de ética estadounidense (*Institutional Review Board*) al mismo tiempo que se llevaba a cabo el estudio individual. El protocolo del metanálisis se registró en PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO), número de registro: CRD42013006356), un registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas y metanálisis.

Tipos de estudios incluidos. Para este metanálisis se evaluaron treinta y dos estudios clínicos, de al menos 6 meses de duración, parcialmente ciegos, paralelos, aleatorizados, controlados con placebo, financiados por Johnson & Johnson Consumer Companies y sus predecesores, que evaluaron el efecto de los enjuagues bucales comercializados que contenían la asociación en dosis fijas de 4 aceites esenciales contra la gingivitis y la pla-

Estudio de investigación en 3 países

29



### GRUPO CONTROL

MÉTODOS MECÁNICOS (MM) SOLOS

2562

Sujetos en el grupo MM



### GRUPO EXPERIMENTAL

MÉTODOS MECÁNICOS + ENJUAGUE BUCAL CON ACEITE ESENCIAL (AE) (MMAE)

2544

Sujetos en el grupo MMAE



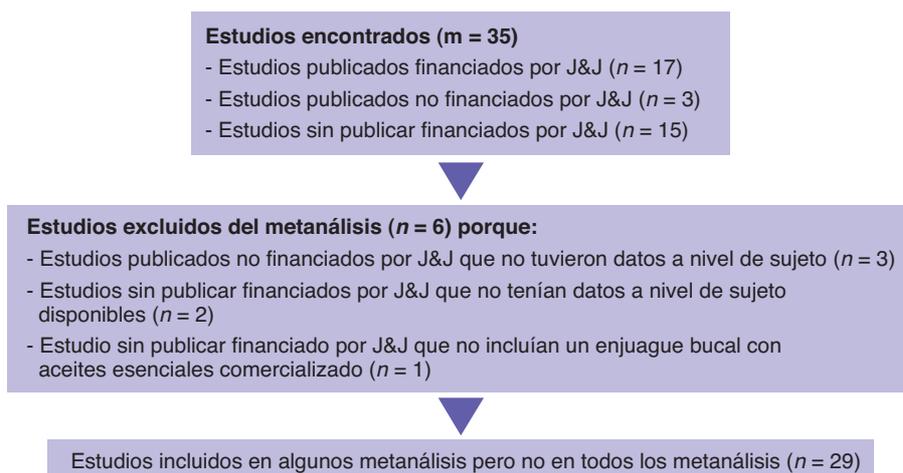
\*La pauta mecánica solamente requirió el uso a diario del hilo dental en 2 estudios. En todos los demás se permitió seguir utilizando un instrumento de limpieza interdental, si ya formaba parte de la pauta de higiene bucal del sujeto.

ca. Veintinueve estudios cumplían los criterios de inclusión para este metanálisis ya que se requerían datos a nivel individual tanto para las medidas específicas de foco en el metanálisis como para el análisis de sujetos que responden al tratamiento. En el análisis de la gingivitis se incluyeron veintinueve estudios, 27 de ellos fueron incluidos en el análisis de la variable del criterio principal de valoración, y 28 fueron incluidos en análisis de la placa. No está claro si otros investigadores de enjuagues bucales con AE han llevado a cabo estudios clínicos de 6 meses según las directrices de la ADA. Por ello, otros estudios de la intervención no se han incluido, ya que no todos los estudios de 6 meses publicados sujetos a las directrices de la ADA usaron el índice gingival modificado (IGM), incluían un grupo con placebo, o más importante, tenían datos específicos de foco disponibles para el uso por investigadores externos (Figura 1).



**ABREVIATURAS.** **ADA:** Asociación Dental Americana. **C/S:** Cepillado y limpieza con seda dental. **DA:** Datos en archivo. **AE:** Aceites esenciales. **FDA:** Food and Drug Administration. **IG:** Índice gingival. **H:** Control con hidroalcohol al 5%. **J&J:** Johnson & Johnson. **IGM:** Índice gingival modificado. **MM:** Métodos mecánicos solos. **MMAE:** Métodos mecánicos junto con enjuagues bucales con ácidos esenciales. **N:** N.º **NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey. **IP:** Índice de placa. **AT:** Control con agua teñida estéril. **S:** Sí.

**FIGURA 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio. J&J: Johnson & Johnson.**



**TABLA 1. Resumen de las características del estudio.**

ESTUDIO	AÑO DE INICIO DEL ESTUDIO	PAÍS	PROFILAXIS DENTAL	ENJUAGUE SUPERVISADO	LIMPIEZA CON SEDA DENTAL	SUPERFICIE DEL N.º DE ÍNDICE DE PLACA	ENJUAGUE COMO CONTROL NEGATIVO O C/S.*	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LA GINGIVITIS MEDIA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LA PLACA MEDIA
Menaker & Ross, <sup>13</sup> 1981 (DA)	1981	Estados Unidos	S†	S	N§	2	V¶	2,00	2,00
Lamster y cols., <sup>14</sup> 1983	1981	Estados Unidos	N	S	N	6	V/AT#	2,00	1,80
Gordon y cols., <sup>15</sup> 1985	1981	Estados Unidos	S	S	N	2	V/AT	2,00	1,80
DePaola y cols., <sup>16</sup> 1989	1984	Estados Unidos	S	S	N	2	H**	1,95	1,95
Overholser y cols., <sup>17</sup> 1990	1987	Estados Unidos	S	S	N	2	H	1,95	1,95
<b>Mankodi y cols.,<sup>18</sup> 1989 (DA)††</b>	1988	Estados Unidos	S	S	N	2	H	0,95	1,95
<b>Charles y cols.,<sup>19</sup> (2004)††</b>	1988	Estados Unidos	S	S	N	2	H	0,95	1,95
Mankodi y cols., <sup>20</sup> 1990 (DA)	1990	Estados Unidos	S	S	N	2	H	1,95	1,95
Overholser y cols., <sup>21</sup> 1992 (DA)	1991	Estados Unidos	S	S	N	2	V	1,95	1,95
Mankodi y cols., <sup>22</sup> 1993 (DA)	1992	Estados Unidos	S	S	N	2	V	1,95	1,95
Sharma y cols., <sup>23</sup> 1997 (DA)	1995	Canadá	S	S	N	2	H	1,95	1,95
Mankodi y cols., <sup>24</sup> 1997 (DA)	1995	Estados Unidos	S	S	N	2	H	1,95	1,95
Charles y cols., <sup>25</sup> 2001	1997	Canadá	S	N	N	6	H	1,75	1,75
Charles y Vincent, <sup>26</sup> 1999 (DA)	1998	Estados Unidos	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Sharma y cols., <sup>27</sup> 2002	2000	Canadá	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Barouh y cols., <sup>28</sup> 2003	2000	Estados Unidos	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Sharma y cols., <sup>29</sup> 2004	2002	Canadá	S	N	S	6	H	1,75	1,95
Charles y Peng, <sup>30</sup> 2009 (DA)	2004	Canadá y los Estados Unidos	S	N	N	6	H	1,75	1,95
<b>Charles,<sup>31</sup> 2012 (DA)</b>	2005	Estados Unidos	S	N	N	2	H	1,75	1,95
Santos y cols., <sup>32</sup> 2006	2005	Canadá	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Santos y cols., <sup>33</sup> 2012	2006	Canadá	N	N	N	6	H	1,95	1,95
Charles y cols., <sup>34</sup> 2013	2007	Estados Unidos	N	N	N	6	H	1,75	1,95
Sharma y cols., <sup>35</sup> 2010	2008	Canadá	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Simmons y cols., <sup>36</sup> 2010	2008	Estados Unidos	N	N	S	6	Sin enjuague como control negativo	1,75	1,95
Cortelli y cols., <sup>37</sup> 2012	2009	Brasil	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Cortelli y cols., <sup>38</sup> 2013	2010	Brasil	S	N	N	6	H	1,75	1,95
Junker y cols., <sup>39</sup> 2012 (DA)	2010	Canadá	N	N	N	6	H	1,75	1,95
Lynch y cols., <sup>40</sup> 2014 (DA)	2010	Canadá	N	N	N	6	H	1,95	1,95
Cortelli y cols., <sup>41</sup> 2014	2012	Brasil	S	N	N	6	H	1,75	1,95

\* C/S: Cepillado y limpieza con seda dental.  
 † DA: Datos en archivo.  
 ‡ S: Sí.

§ N: No.  
 ¶ Vehículo de control.  
 # AT: Control con agua teñida estéril.

\*\* H: Control con hidroalcohol al 5%.  
 †† El índice gingival se utilizó en estos 2 estudios.



**Tratamientos incluidos.** Si un estudio incluía más de 1 grupo con método mecánico (MM), solo se incluían los grupos que usaban los mismos componentes mecánicos que se usaban en el grupo de métodos mecánicos junto con enjuagues bucales con aceites esenciales (MMAE). El grupo MMAE incluyó el mismo método mecánico y 20 mililitros de enjuague bucal con AE, usado dos veces al día durante 30 segundos.

**Criterios de inclusión para los estudios originales y la extracción de datos.** La Tabla 1 resume las características del protocolo para los estudios incluidos. Las poblaciones del estudio incluían hombres y mujeres sanos en general, mayores de 18 años, con al menos 20 dientes naturales contables (dientes con superficies facial y lingual que no tuvieran mucha caries, ni corona completa, ni que estuvieran muy restaurados, ni tuvieran ortodoncia, ni que actuaran de contrafuerte, ni que fueran terceros molares). Los participantes presentaban niveles de leves a moderados de inflamación gingival y placa dental, pero no presentaban signos de periodontitis clínica: IGM<sup>44</sup> de 1,75 o superior, o un índice gingival<sup>45</sup> (IG) de 0,95 o superior y una modificación de Turesky del índice de placa de Quigley-Hein<sup>46,47</sup> (IP) de 1,95 en general o superior.

**Criterios de valoración.** Los análisis se definieron basados en los criterios de valoración o las variables que determinaban el efecto positivo de los tratamientos. Se eligieron en función de su relevancia clínica, la cual podría ayudar a los profesionales a elegir mejor un método preventivo.

**Criterio principal de valoración.** - Foco sano (sí o no): Un foco se definió como sano (sí) si el valor del IGM era 0 o 1 al cabo de 6 meses. Un foco no se definió como sano (no) si el valor del IGM era 2, 3 o 4 al cabo de 6 meses. A causa de que categorizar como focos sanos a aquellos con un IGM de 0 o 1 no es compatible con ninguna categorización según el IG, los 2 estudios que usaban el IG se excluyeron del análisis de focos sanos. Un valor IG de 1 equivale a un valor IGM de 1 y 2, y ahí radica la dificultad de combinar el IG con el IGM. El IGM tolera una expansión de la escala en el final más bajo para reflejar la resolución de la inflamación de la unidad completa mientras está involucrado en solo una unidad parcial que tiene inflamación.

**Criterios secundarios de valoración:**

- Porcentaje de cambio en el valor gingival (IGM/IG) medio de la boca de un participante desde el período basal hasta los 6 meses.
- Foco sin placa (sí/no): Un foco se definió como sin placa (sí) si el valor del IP era 0 o 1. Un foco no se definió como sin placa (no) si el valor del IP era 2, 3, 4 o 5.
- Porcentaje de cambio en el valor de la placa (IP 2 o 6 superficies) medio de la boca de un participante desde el período basal hasta los 6 meses.

**TABLA 2**  
**Características demográficas y basales de todos los estudios (todos los estudios aleatorizados).**

PARÁMETROS	SOLO MECÁNICO (N = 2562)	MECÁNICO CON ENJUAGUE BUCAL* (N = 2544)	TOTAL (N = 5106)
<b>Edad, años</b>			
n	2499	2483	4982
Media (DE†)	34,7 (11,1)	34,6 (10,9)	34,6 (11,0)
Mediana	34,0	34,0	34,0
Mínimo-Máximo	(17-73)	(17-74)	(17-74)
<b>Sexo, n (%)</b>			
Masculino	930 (37,2)	956 (38,4)	1886 (37,8)
Femenino	1569 (62,8)	1531 (61,6)	3100 (62,2)
<b>Raza, n (%)</b>			
Blanca	1415 (72,5)	1438 (72,0)	2853 (72,2)
No blanca	538 (27,5)	560 (28,0)	1098 (27,8)
<b>Fumador, n (%)</b>			
Sí	485 (19,0)	443 (17,4)	928 (18,2)
No	2072 (81,0)	2100 (82,6)	4172 (81,8)
<b>Uso de tabaco de mascar, n (%)</b>			
Sí	1 (< 1,0)	0	1 (< 1,0)
No	951 (99,9)	996 (100)	1947 (99,9)
<b>Índice gingival modificado medio basal</b>			
n	2478	2462	4940
Media (DE)	2,2 (0,2)	2,2 (0,2)	2,2 (0,2)
Mediana	2,1	2,1	2,1
Mínimo-Máximo	(1,7-3,3)	(1,7-3,1)	(1,7-3,3)
<b>Índice gingival medio basal‡</b>			
n	84	80	164
Media (DE)	1,3 (0,2)	1,3 (0,2)	1,3 (0,2)
Mediana	1,2	1,2	1,2
Mínimo-Máximo	(1,0-1,8)	(1,0-1,8)	(1,0-1,8)
<b>Índice de placa medio basal</b>			
n	2503	2488	4991
Media (DE)	2,8 (0,4)	2,8 (0,4)	2,8 (0,4)
Mediana	2,8	2,7	2,8
Mínimo-Máximo	(1,7-4,7)	(1,8-4,4)	(1,7-4,7)
<b>% basal de focos sanos</b>			
n	2478	2462	4940
Media (DE)	2,3 (3,7)	2,3 (3,7)	2,3 (3,7)
Mediana	0,0	0,0	0,0
Mínimo-Máximo	(0,0-30,8)	(0,0-27,8)	(0,0-30,8)
<b>% basal de focos sin placa</b>			
n	2503	2488	4991
Media (DE)	2,6 (5,5)	2,6 (5,5)	2,6 (5,5)
Mediana	0,0	0,0	0,0
Mínimo-Máximo	(0,0-43,2)	(0,0-42,4)	(0,0-43,2)

\* El enjuague bucal se entiende como uno comercializado por la marca Listerine con una combinación fija de 4 aceites esenciales.

† DE: Desviación estándar

‡ El índice gingival solo se aplica a Mankodi y cols.<sup>18</sup> y Charles y cols.<sup>19</sup>

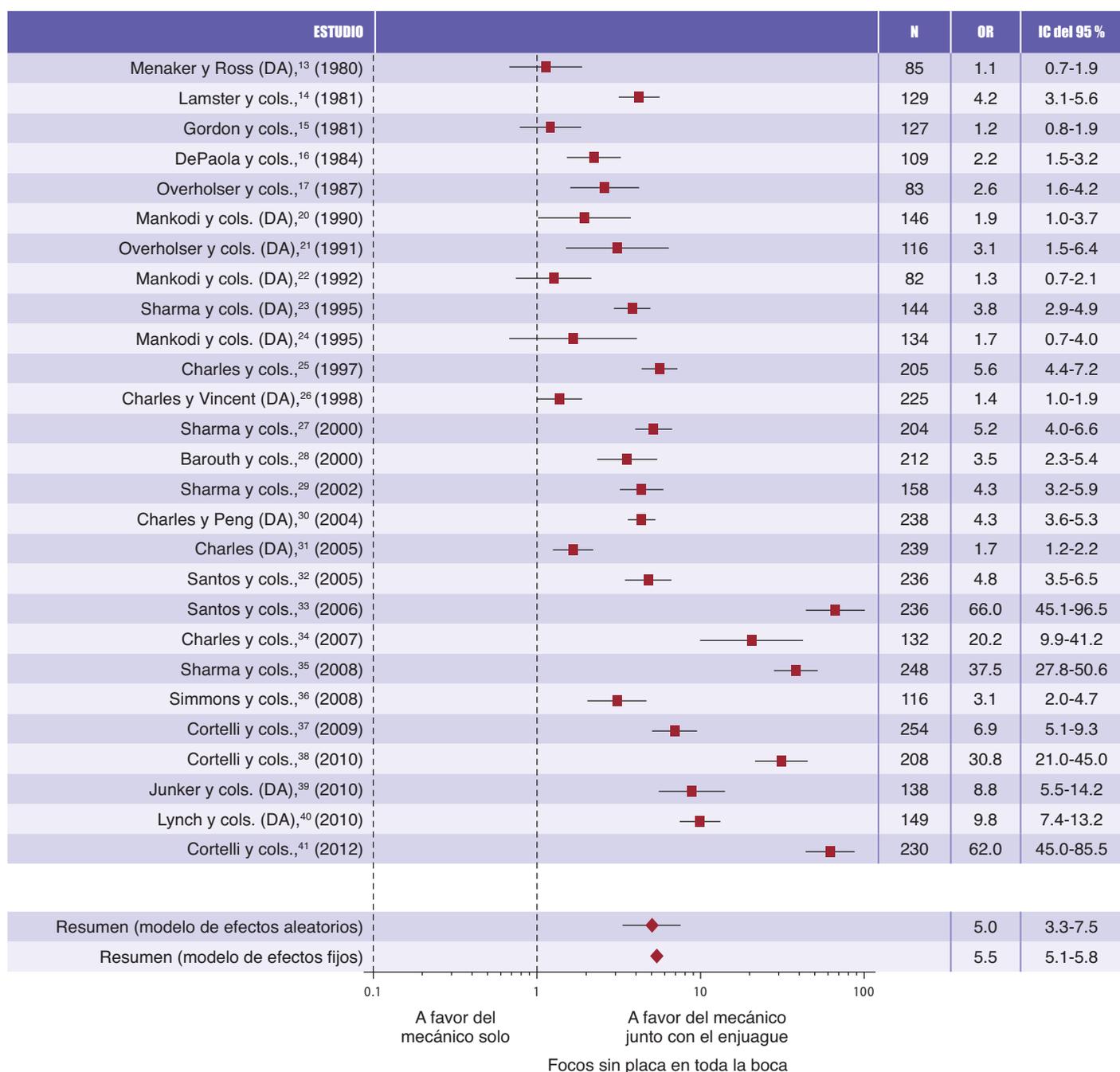


La relevancia estadística y clínica de las características específicas del estudio, es decir, la heterogeneidad, se evaluó mediante el análisis de las interacciones entre el tratamiento y las siguientes características del estudio: el índice de placa de superficie de 6 frente a 2 (focos sin placa y reducción del porcentaje de placa), el IG frente al IGM (reducción del porcentaje de IG o IGM medios), el enjuagado supervisado frente al enjuagado sin supervisión, la profilaxis dental frente a la ausencia de profilaxis dental, el uso de seda dental frente a su no uso, el periodo del estudio y la ubicación del mismo.

**Análisis de los datos. Metanálisis.** Para el análisis de focos sanos y focos sin placa, se obtuvieron las estimaciones del efecto del tratamiento del estudio y el error estándar (EE) mediante un modelo lineal generalizado, usando un enlace logit basado en las probabilidades de focos sanos y no sanos (o focos con o sin

placa). Se ajustó un modelo por estudio, además de la duración del tratamiento y el porcentaje de focos sanos (o sin placa) como covariable. Este modelo se usó para estimar la razón de posibilidades (OR, *odds ratio*) y el EE asociado en cada estudio. El método de DerSimonian y Laird<sup>48</sup> se usó para generar una estimación general conjunta de la OR basada en los supuestos efectos aleatorizados, y se usaron las estimaciones para las OR de cada estudio y los EE asociados. La estimación correspondiente basada en los supuestos efectos fijos se obtuvo de la misma manera combinando las estimaciones de los estudios, usando para ponderar el inverso del cuadrado de los EE de los estudios. Se generaron gráficos de bosque para los focos sanos y los que no tenían placa, con un intervalo de confianza (IC) para cada estudio, y una OR resumida general, y el cambio del porcentaje. Los análisis del cambio de porcentaje desde el período basal en los valores de placa y gingivitis media de toda la boca se basaron en

**FIGURA 2.**



**Figura 2.** Las razones de posibilidades (OR) y los intervalos de confianza del 95% de focos sin placa en toda la boca al cabo de 6 meses de la población por intención de tratar. Los años entre paréntesis representan las fechas en las que se iniciaron los estudios. DA: Datos en archivo.



un modelo con los cambios de porcentaje a nivel del participante como la respuesta y el valor del período basal como covariable. El método de DerSimonian y Laird<sup>48</sup> se usó para generar una estimación general conjunta de las diferencias entre tratamientos basada en los supuestos efectos aleatorios, usando las estimaciones del estudio individuales y los errores estándar. (Figura 2).

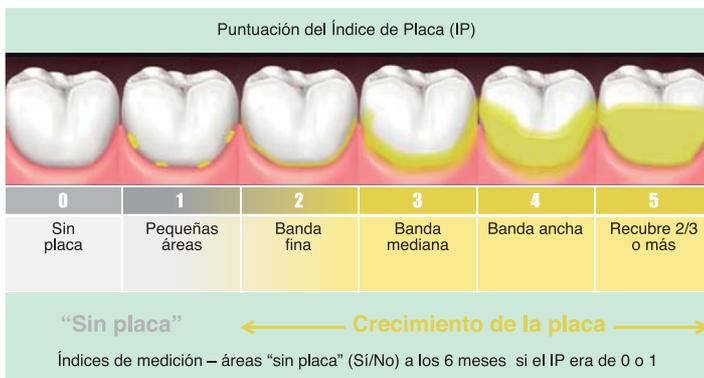
**Análisis de los que responden al tratamiento.** Se llevó a cabo un análisis de los pacientes que respondían al tratamiento en los datos agregados a nivel individual de cada participante, usando una distribución acumulada de los gráficos de análisis de las personas que respondían al tratamiento.<sup>49</sup>

Este análisis de las personas que respondían al tratamiento muestra visualmente la proporción de personas que responden al tratamiento sobre el margen total de posibles valores de corte. Esto permite a los médicos comparar los grupos de tratamiento en cualquier nivel de respuesta que sea válido para su población de pacientes. Esta presentación visual acompaña al análisis del

porcentaje de focos sanos y de focos sin placa. En el contexto de focos sanos, por ejemplo, la curva de los pacientes que responden al tratamiento traza la proporción de participantes dentro de cada grupo de tratamiento que alcanza al menos el porcentaje de focos sanos establecido para todos los posibles porcentajes de focos sanos (0-100 %).

**Evaluación del riesgo de sesgo.** Se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos según los principios del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.<sup>50</sup> Todos los estudios eran estudios aleatorizados. Específicamente, en este contexto, evaluamos si estos estudios fueron parcialmente ciegos y monitorizados según las normas de calidad de las buenas prácticas clínicas basadas en las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización para investigación clínica. Estos estudios clínicos fueron diseñados cuidadosamente y contienen datos a nivel individual de cada paciente que incluyen características demográficas y basales, del destino de los pacientes, los criterios de valoración y los acontecimientos adversos.

## Los criterios de valoración del tratamiento simplificados ofrecen resultados clínicamente más relevantes



## RESULTADOS

**Factores demográficos.** Las características demográficas y basales disponibles se encuentran en la Tabla 2. Se incluyeron datos de un total de 5106 participantes aleatorizados en el conjunto del metanálisis, de los cuales 2562 participantes recibieron tratamiento por MM solo y 2544 tratamiento por MMAE. La edad media de la población del estudio fue de 35 años, el 72 % de los participantes eran de raza blanca, el 62 % eran mujeres, y el 18 % de los pacientes eran fumadores (autodeclarado). Las características clínicas basales para todos los participantes aleatorizados por grupo de tratamiento se presentan en la Tabla 2. Las medias basales (desviaciones estándar) para los índices clínicos clave evaluados en el metanálisis fueron: IGM  $\frac{1}{4}$  2,2 (0,2), IG  $\frac{1}{4}$  1,3 (0,2), IP  $\frac{1}{4}$  2,8 (0,4). No había diferencias notables entre los grupos de tratamiento para ninguna de las características demográficas o basales.

**Eficacia.** Se llevaron a cabo análisis de eficacia en la población por intención de tratar en los 29 estudios clínicos que cumplían los criterios para el metanálisis. Esto incluye a los 4827 participantes con datos posteriores al período basal (2425 en el grupo con tratamiento por MM y 2402 en el grupo de MMAE). La razón de posibilidades de un foco gingival sano (27 estudios) para los participantes en el grupo MMAE al cabo de 6 meses fue de 5,0, comparados con los participantes del grupo de control (OR  $\frac{1}{4}$  5,0; IC del 95%, 3,3-7,5), según el modelo de efectos aleatorios (Figura 2). Para el criterio secundario de valoración, la reducción del

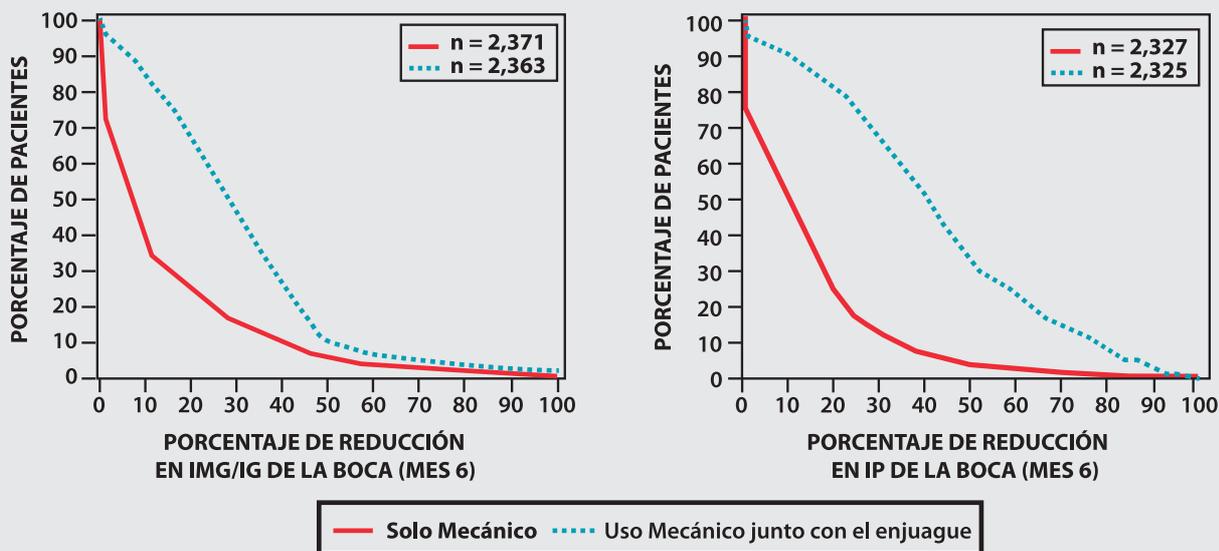
porcentaje desde el período basal para el IGM/IG (n = 29 estudios) al cabo de 6 meses, la diferencia resumida entre la reducción de los porcentajes y un IC del 95 % fue 16,0 (11,3-20,7). Las curvas de la reducción del porcentaje del IP y el IGM/IG medios de las bocas de los participantes que respondían al tratamiento se presentan en la Figura 3. Los resultados de los análisis de los participantes que respondían al tratamiento indicaron que el 66 % de los pacientes en el grupo MMAE y el 24 % de los pacientes en el grupo MM alcanzó un umbral de reducción del 20 % en el IGM/IG. Las curvas de los porcentajes de focos sanos de las bocas de los participantes que respondían al tratamiento se presentan en la Figura 4. El análisis de los resultados indicó que para un umbral de un 50 % de focos sanos, el 44,8 % de los pacientes de MMAE y el 14,4 % de los de MM cumplían este umbral (Figura 4).

Veintiocho de los 29 estudios se incluyeron para el porcentaje de focos sin placa (sí o no), porque 1 estudio solo tenía datos parciales disponibles debido a observaciones clínicas ilegibles. La razón de posibilidades resumida de un foco sin placa para los participantes en el grupo MMAE comparada con la de los pacientes del grupo MM, fue de 7,8 (IC del 95 %, 5,4-11,2) según el modelo de efectos aleatorios. Las OR específicas del estudio y los intervalos de confianza para los focos sin placa se presentan en la Figura 5. Para la reducción del porcentaje variable desde el período basal del IP al cabo de 6 meses, las reducciones del porcentaje resumidas (IC del 95 %) fueron de 27,7 (22,4-32,9).



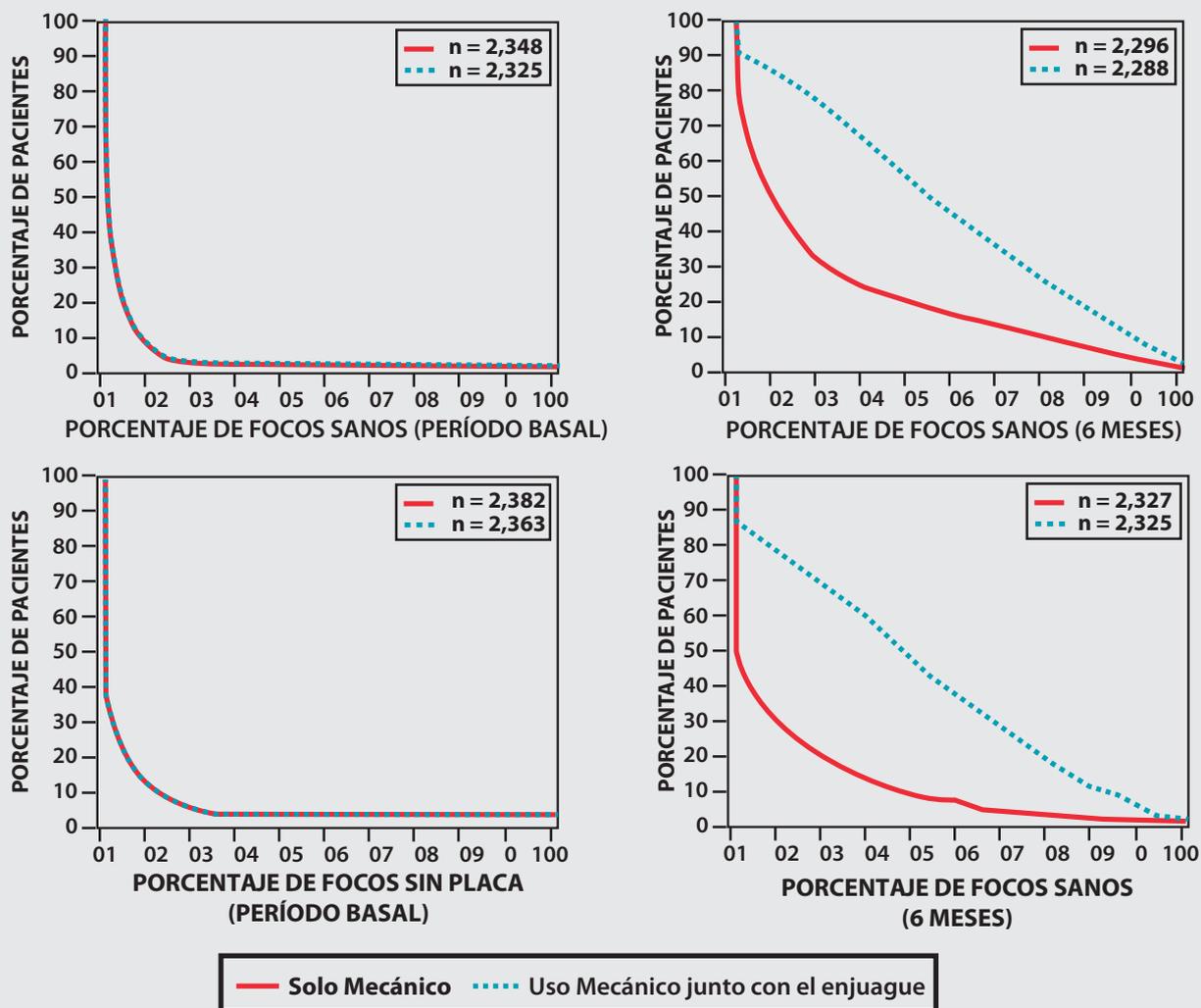
**FIGURA 3.**

**Análisis de la reducción del porcentaje del índice gingival modificado (IGM) y del índice gingival (IG) (27 estudios) y del índice de placa medios (IP) (28 estudios) de la boca completa de los pacientes que respondieron al tratamiento.**



**FIGURA 4.**

**Análisis del porcentaje de focos sanos (27 estudios) y focos libres de placa (28 estudios) de la boca completa de los pacientes que respondieron al tratamiento.**



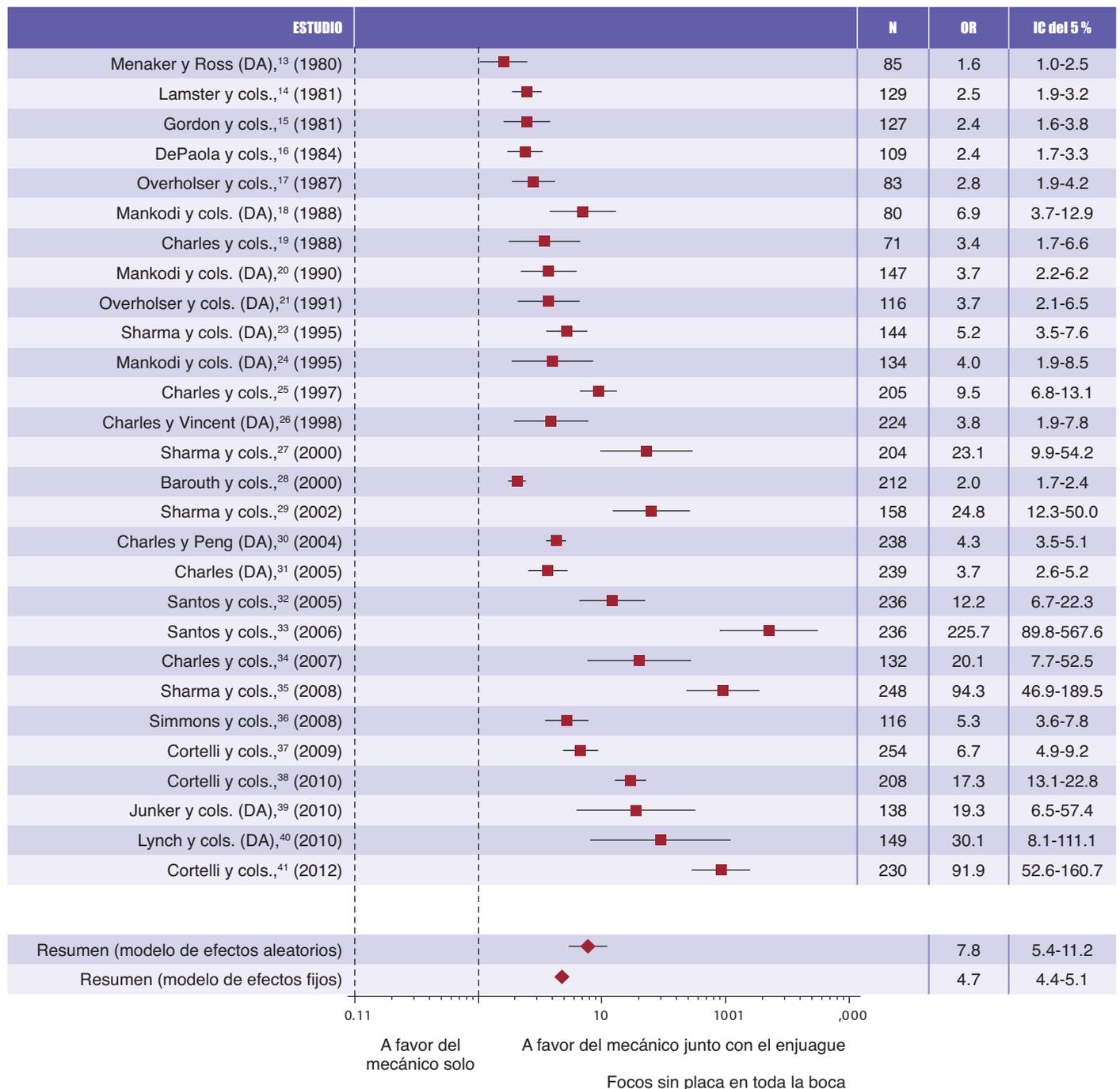


La **Figura 3** proporciona la curva de la reducción del porcentaje del IP medio de las bocas de los participantes que respondieron al tratamiento, con un 83 % de los participantes del grupo MMAE que alcanzaron una reducción del IP del 20 % desde el período basal tras 6 meses, comparado con el 25 % de los del grupo MM. La **Figura 4** proporciona la curva del porcentaje medio de focos sin placa en las bocas de los participantes que respondieron al tratamiento, con un 36,9 % de participantes del grupo MMAE que experimentaron al menos un 50 % de focos sin placa tras 6 meses comparados con el 5,5 % de los del grupo MM.

**Riesgo de sesgo en los estudios originales.** En relación al riesgo de sesgo, todos los estudios se llevaron a cabo usando un esquema aleatorizado generado por ordenador con niveles

variables de tamaño de bloqueo fijo según el tamaño del estudio, todos los productos de las pruebas se administraron por personal que no estaba involucrado en el reclutamiento de los pacientes o las evaluaciones del estudio, y los productos de las pruebas del estudio fueron codificados por grupo (primeros estudios) o a nivel individual y aleatorizados. Los 29 estudios seguían la misma metodología básica y se monitorizaron según las directrices de las buenas prácticas clínicas y la Conferencia Internacional de Armonización para investigación clínica. Había un riesgo bajo de sesgo de procedimiento y detección porque el personal clave del estudio fue cegado para la asignación del tratamiento en todos los estudios. La tasa de abandonos en todos los estudios fue inferior al 10 % y se equilibró en los grupos de tratamiento. Todos los estudios fueron financiados por el fa-

**FIGURA 5.**



**Figura 5.** Las razones de posibilidades (OR) y los intervalos de confianza del 95% de focos sin placa en toda la boca al cabo de 6 meses de la población por intención de tratar. Los años entre paréntesis representan las fechas en las que se iniciaron los estudios. DA: Datos en archivo.



bricante, todos los protocolos y revisiones estaban disponibles, todos las variables de los criterios de valoración (principal y secundarios) se especificaron con anterioridad en los protocolos del estudio. (Figura 5).

**Evaluación de la heterogeneidad.** La heterogeneidad se examinó mediante la evaluación de la interacción entre los tratamientos y cada característica del estudio por separado. Las características del estudio que se examinaron fueron la supervisión, la profilaxis dental en el período basal, la limpieza con seda dental, la duración del estudio y la ubicación. Además, también consideramos, para los criterios de valoración de cambio en el IGM/IG, qué mediciones se usaron, y para el cambio en el IP, el número de superficies evaluadas. Casi todas estas interacciones fueron estadísticamente significativas y por ello fueron fuentes de heterogeneidad. Las características del estudio, la duración del estudio, la ubicación del estudio, la supervisión del enjuague, la limpieza con seda dental, la profilaxis, y la placa de 6 frente a 2 superficies, estaban todas muy relacionadas entre ellas. Todos los estudios de enjuague con supervisión se lleva-

ron a cabo antes de todos los estudios de enjuague sin supervisión; la ubicación de los estudios cambiaron a lo largo del tiempo, todos menos uno de los estudios de IP de 2 superficies, se llevaron a cabo antes de 1996, y todos menos 1 de los estudios de 6 superficies se llevaron a cabo después de 1996. A causa de la correlación entre estas características, no está claro si la mejora en los resultados se puede atribuir a un subgrupo de estas características.

Los efectos del tratamiento para los focos sin placa y los cambios de porcentaje del IP difirieron según si la limpieza con seda dental fue parte del tratamiento o no (Tabla 3). Los otros criterios de valoración no variaron según la limpieza con seda dental. Además, para todos los criterios de valoración, la separación entre el grupo MMAE y el MM fue mayor para los estudios que no incluyeron una profilaxis dental basal (Tabla 3). Por ello, las OR de los focos sanos y de los focos sin placa fueron mayores en los estudios sin profilaxis dental basal que en los que sí tenían. De manera similar, el cambio del porcentaje del IGM/IG y del IP fue mayor en los estudios sin profilaxis que en los que tenían un tratamiento profiláctico dental basal.

**TABLA 3**

**Resumen de las mediciones de efectos aleatorios según si los estudios incluían limpieza con seda dental o profilaxis dental basal como parte del tratamiento mecánico\***

CRITERIO DE VALORACIÓN	CON SEDA DENTAL (IC)†	SIN SEDA DENTAL (IC)	PROFILAXIS (IC)	SIN PROFILAXIS (IC)
Focos sanos (OR)	3,8 (2,7-5,2)	5,1 (3,3-8,0)	4,0 (2,5-6,4)	10,6 (4,3-26,1)
Porcentaje de reducción del índice gingival medio/ índice gingival (media MMAE - media MM)	16,4 (12,3-20,5)	16,0 (11,0-21,0)	15,1 (9,7-20,5)	19,4 (8,0-30,9)
Focos sin placa (OR)	11,1 (2,4-50,7)	7,6 (5,2-11,1)	6,5 (4,4-9,7)	17,0 (5,2-55,1)
Porcentaje de reducción del índice de placa (media MMAE - media MM)	34,6 (13,9-55,4)	27,1 (21,6-32,7)	26,8 (21,1-32,5)	30,8 (16,6-45,0)

\* Mediciones de los efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95%.

† IC: Intervalo de confianza.

**DISCUSIÓN**

**Resumen de los datos.** Además de la reducción porcentual clásica de los índices de placa y gingival, este metanálisis proporciona nueva información no solo del uso complementario de enjuagues bucales con aceites esenciales para alcanzar la salud gingival, sino también sobre el uso por separado de la higiene bucodental mecánica. Los 32 estudios clínicos aleatorizados a largo plazo (publicados y sin publicar) financiados por el fabricante se consideraron aptos para el análisis: 29 cumplían los criterios de inclusión del protocolo del metanálisis (uno no se hizo con un enjuague con AE comercializado y 2 no tenían datos a nivel individual disponibles).<sup>13-41</sup> Aunque no sea tan completo como hacer un análisis de todos los posibles estudios, un metanálisis de los estudios clínicos disponibles para los fabricantes tiene beneficios importantes. Es importante destacar que a causa de los requisitos legales y del sello de autorización de la ADA, estos estudios clínicos están diseñados y llevados a cabo cuidadosamente, y que contienen datos detallados a nivel individual, como por ejemplo las características basales, la disposición del pacientes y los criterios de valoración. Los 29 estudios incluidos en el metanálisis fueron diseñados siguiendo la misma metodología básica.<sup>42</sup> Este es el primer metanálisis que lleva a cabo un análisis de los participantes que respondían al tratamiento en los que los focos se evaluaron según la presencia o la ausencia de enfermedad, lo que permitió a los médicos evaluar el nivel de respuesta que tuvieron los par-

ticipantes al cabo de 6 meses. La justificación del uso diario de enjuagues bucales contra la placa/gingivitis es doble: como componente complementario a los tratamientos de higiene bucodental mecánica<sup>29</sup> para el control y la prevención de la placa, gingivitis y caries<sup>3</sup>, y como método de aporte de agentes antimicrobianos a los focos de la mucosa por toda la boca que esconden posibles bacterias patógenas capaces de recolonizar la superficie dental supragingival y subgingival.<sup>51,52</sup>

En el metanálisis de 2006 de Gunsolley,<sup>11</sup> se determinó que 3 enjuagues bucales comercializados que contenían clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio y AE tenían efectos beneficiosos contra la placa y la gingivitis cuando se usaban a largo plazo y junto con otras medidas de higiene bucodental como el cepillado o la limpieza con seda dental.

Una revisión sistemática y metanálisis publicados por Van Leeuwen y cols.<sup>12</sup> en 2011 comparó la eficacia contra la placa y la gingivitis de los AE con otros enjuagues bucales, que incluían 19 estudios a largo plazo que cumplían los criterios de inclusión. Los autores indicaron que los enjuagues bucales con AE parecían ser una buena opción para su uso a largo plazo como agente contra la gingivitis. Finalmente, Gandini y cols.<sup>53</sup> y Boyle y cols.<sup>3</sup> presentaron una evaluación cuantitativa de los datos

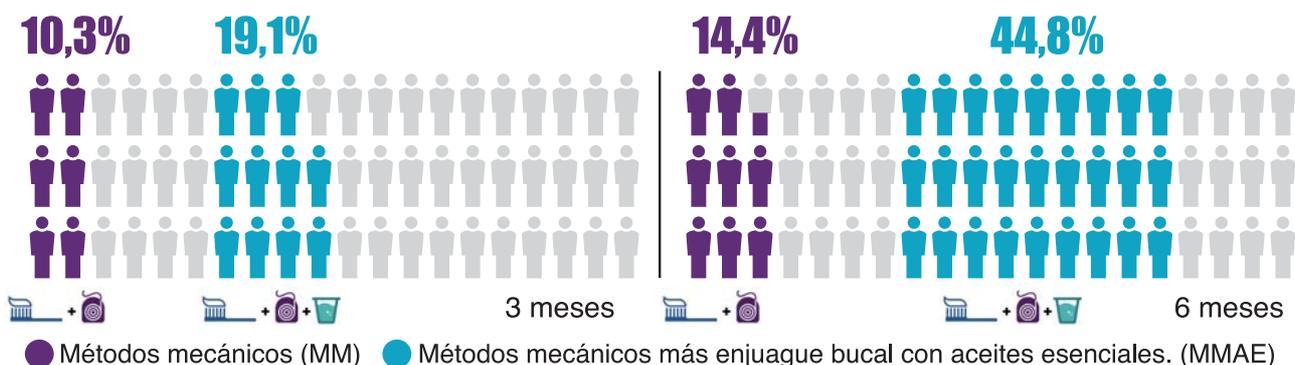


publicados relacionados con el uso de los enjuagues bucales y el riesgo de afecciones bucales habituales. Sus análisis se centraron en grandes estudios epidemiológicos y revelaron que había un beneficio claro derivado del uso en cuanto a la reducción del riesgo de placa dental, gingivitis y caries y de que no había acontecimientos adversos importantes. En concreto, no observaron una relación estadísticamente significativa entre el uso de enjuagues bucales que contuvieran alcohol y el riesgo de cáncer bucal.<sup>53</sup> El metanálisis actual se diseñó para proporcionar un método alternativo de interpretar los datos clínicos y proponer un método basado en el beneficio a la investigación clínica y la práctica, similar a lo que se emplea en medicina, que permita a los médicos usar los análisis de los participantes que respondían al tratamiento y las OR para evaluar el beneficio esperado para sus pacientes.<sup>48</sup> Esta metodología se presenta en las directrices de la FDA sobre los criterios de valoración notificados por los pacientes como método para evaluar la respuesta individual de los participantes mientras se evita la necesidad de elegir el criterio de unos de los participantes que responden al tratamiento. El resultado del análisis de los participantes que responden al tratamiento sugiere que después de 6 meses de uso, los médicos

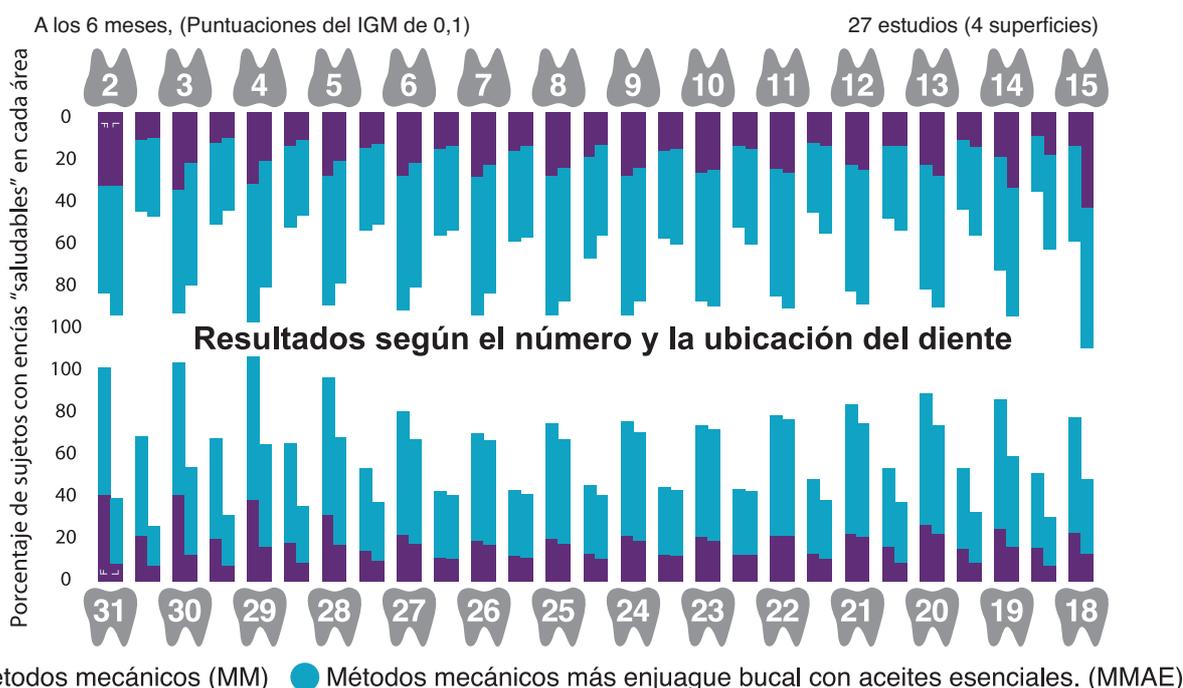
podrían esperar que aproximadamente un 45 % de los pacientes tuviera al menos un 50 % de los focos sin gingivitis (IGM = 0 o 1) y aproximadamente un 37 % de los participantes tendría al menos un 50 % de los focos sin placa (IP de 0 a 1) Además, la aplicación de un sistema de cuidado bucodental a largo plazo que proporciona 7 veces más posibilidades de focos sin placa y 5 veces más de focos sanos puede ser una información convincente para los médicos cuando eduquen a sus pacientes sobre el sistema de cuidado bucal doméstico apropiado (Figura 6 y 7).

**Puntos fuertes y limitaciones.** Este es el primer metanálisis de datos clínicos a largo plazo que incluye el análisis de los participantes que responden al tratamiento de resultados publicados y sin publicar de los beneficios proporcionados por los enjuagues bucales con AE para alcanzar la salud gingival, usados junto con métodos mecánicos de higiene oral. Ya que la publicación no se consideró en la inclusión de los estudios, este análisis no está sujeto al sesgo de publicación. Una de las limitaciones del presente estudio implica la no inclusión de datos de otros fabricantes e investigadores independientes, sobre todo porque los datos a nivel de foco de otros datos publicados no están disponibles pú-

**FIGURA 6: El porcentaje de respondedores con un 50 % de áreas “saludables” muestra un claro beneficio del MMAE vs. el MM**



**GRÁFICA 1: Más sujetos que emplearon MMAE lograron tener áreas “saludables” Incluso en las de más difícil acceso<sup>1</sup>**



1. Araujo M, Charles C, Weinstein R, et al. Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. J Am Dent Assoc. Manuscript ID: 539-14. RI.



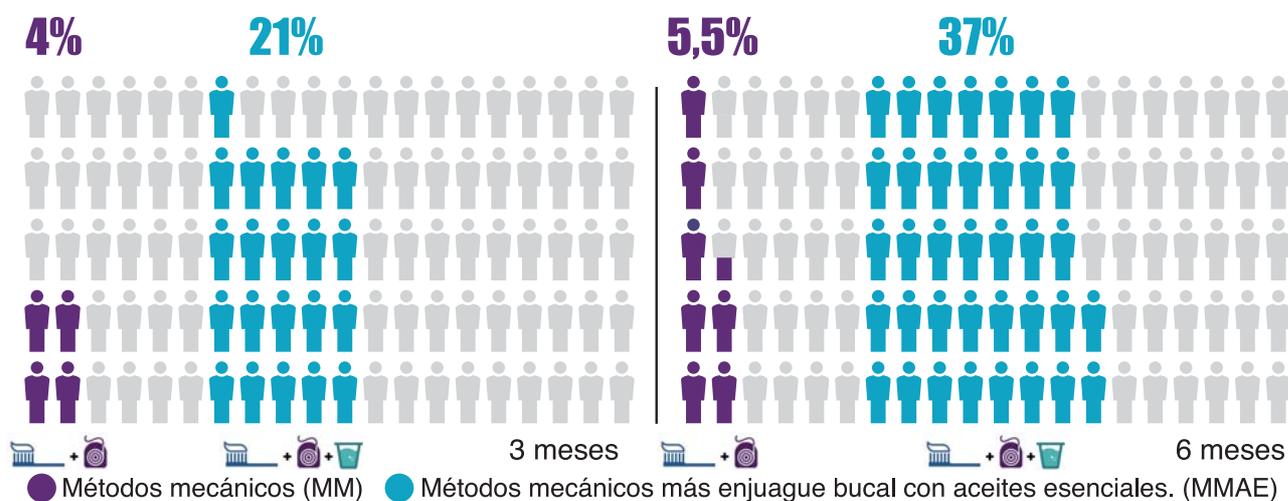
blicamente. Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, solo hay otros 3 informes publicados sobre enjuagues bucales con AE comparados con enjuagues bucales placebo de 6 meses de duración que se hayan llevado a cabo por otros investigadores.<sup>54-56</sup> Estos no pudieron incluirse en la publicación actual debido a una falta de datos a nivel de foco y a nivel individual del participante.

Sin embargo, el metanálisis presenta un nuevo enfoque de los datos de investigación clínica en odontología, centrándose en alcanzar la salud gingival como medio de control de la enfermedad. Uno de los principales puntos fuertes mostrados aquí es el hecho de que los datos desarrollados a partir de 30 años de investigación fueron generados mediante el uso del mismo método de investigación clínica aplicado a los protocolos de todos

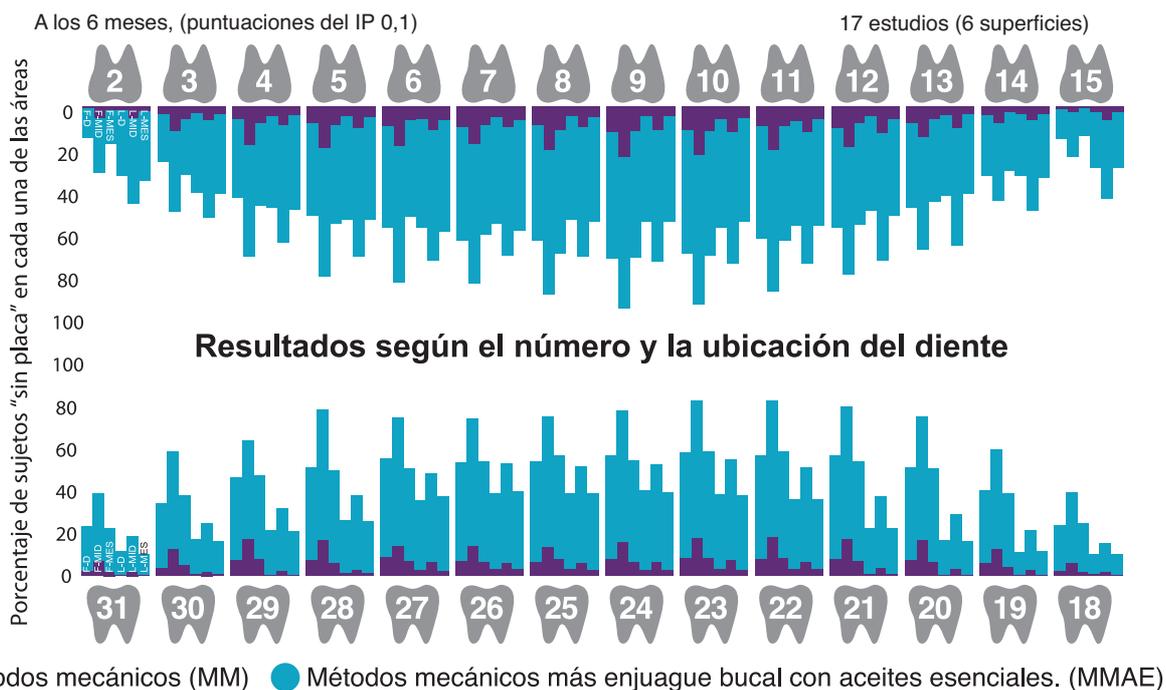
los estudios, lo que genera una base de datos única con más de 5000 participantes, de 3 países distintos, de 18 años en adelante, de ambos sexos, y con otras características demográficas que reflejan una población diversa.<sup>13-41</sup>

Este análisis permite la identificación y la investigación de las diferencias de los protocolos y la exploración de la heterogeneidad del efecto del tratamiento, por lo que ayuda a clarificar las implicaciones de cualquier heterogeneidad de los resultados. Una implicación de los análisis de heterogeneidad parece ser que los estudios que más cercanamente simulan la experiencia del mundo real parecen producir grandes estimaciones del beneficio del uso de los enjuagues bucales como parte de la higiene bucodental diaria.

**FIGURA 7: El porcentaje de respondedores con un 50% de áreas “sin placa” muestra un beneficio claro del MMAE vs. el MM**



**GRÁFICA 2: Mayor porcentaje de sujetos con áreas “sin placa” con el MMAE vs. el MM<sup>1</sup>**  
Mejoría en todas las áreas—incluso en las de más difícil acceso

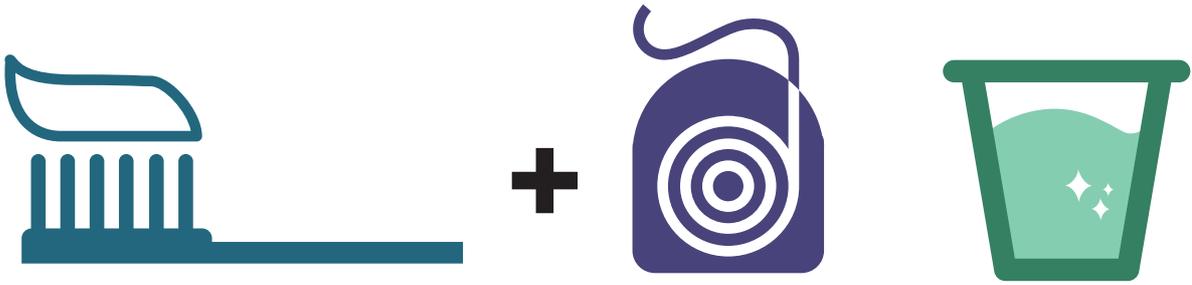


1. Araujo M, Charles C, Weinstein R, et al. Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. J Am Dent Assoc. Manuscript ID: 539-14. RI.



## CONCLUSIONES

Este metanálisis de estudios clínicos de 6 meses de duración apoya el beneficio clínicamente relevante del uso diario de enjuagues bucales con AE para la reducción de la placa y la gingivitis más allá de la higiene oral por MM, mediante la determinación del porcentaje de superficies dentales sin placa y focos gingivales que llegaron a estar sanos, los objetivos de las tareas preventivas.



**EMPLEAR UN ENJUAGUE BUCAL CON AE JUNTO CON UN MÉTODO MECÁNICO PROPORCIONA UN BENEFICIO CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO A LOS PACIENTES DURANTE UN PERÍODO DE 6 MESES**

La adición del enjuague diario con enjuague bucal con AE a la higiene bucodental mecánica proporciona mayores probabilidades estadísticamente significativas de tener una boca más limpia y sana, lo que conduce a la prevención de la progresión de la enfermedad. Puede que los médicos encuentren útil este nuevo formato de representación de datos sobre diversas respuestas a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento de la placa y la gingivitis en todos los pacientes

**> 7x**

**PROBABILIDAD DE PRESENTAR ÁREAS "SIN PLACA"**

En comparación con los pacientes que emplearon el MM.



**5x**

**PROBABILIDAD DE PRESENTAR ÁREAS "SALUDABLES"**

En comparación con los pacientes que emplearon el MM.

Cuando se escribió este artículo, el Dr. Araujo era director sénior, Asuntos científicos y profesionales, Johnson & Johnson Consumer Companies, Skillman, NJ. Ahora es vicepresidente, Instituto Científico, American Dental Association, Chicago, IL.

La Sra. Charles era directora, Investigación clínica, Johnson & Johnson Consumer Companies, Morris Plains, NJ.

El Dr. Weinstein es director, Epidemiología, Janssen Research & Development, Raritan, NJ.

El Sr. McGuire es director, Bioestadística, Datos biométricos y clínicos, Johnson & Johnson Consumer Companies, Morris Plains, NJ.

El Dr. Parikh-Das es gerente, Investigación clínica, Johnson & Johnson Consumer Companies, Morris Plains, NJ.

La Sra. Du es científica principal, I+D especialista en biometría, Johnson & Johnson (China), Shanghai, China.

El Dr. Zhang es jefe de investigación, Asuntos científicos y profesionales, Johnson & Johnson Consumer Companies, 185 Tabor Rd., Morris Plains, NJ 07950, e-mail JZhang1@its.jnj.com. Correo electrónico del Dr. Zhang

El Dr. Berlin es vicepresidente, Epidemiología, Johnson & Johnson, Titusville, NJ.

El Dr. Gunsolley es profesor, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA.

**Declaración de intereses** Los doctores Weinstein, Parikh-Das, Zhang y Berlin, y la Sra. Charles, el Sr. McGuire y la Sra. Du, son empleados de Johnson & Johnson. El Dr. Araujo era un empleado de Johnson & Johnson cuando se escribió este artículo. El Dr. Gunsolley es asesor para Johnson & Johnson Consumer Companies.

Todos los estudios y este metanálisis fueron financiados por Johnson & Johnson Consumer Companies o sus predecesores.

Los autores agradecen a Elizabeth Roberts, DDS, MBA, su contribución al desarrollo del protocolo del estudio y a Michael Lynch, DMD, PhD, por colaborar como revisor interno y proporcionar su opinión experta durante el desarrollo del protocolo y el manuscrito.

## Referencias

1. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al; CDC Periodontal Disease Surveillance Workgroup. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-920.
2. Benjamin RM. Oral health: the silent epidemic. *Public Health Rep.* 2010;125(2):158-159.
3. Boyle P, Koeclin A, Autier P. Mouthwash use and the prevention of plaque, gingivitis and caries. *Oral Dis.* 2014;20(suppl 1):1-68.
4. Parameter on plaque-induced gingivitis. *American Academy of Periodontology. J Periodontol.* 2000;71(5 suppl):851-852.
5. Lang NP, Schätzle MA, Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36(suppl 10):3-8.
6. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res.* 2013;92(7):592-597.
7. Rode SM, Gimenez X, Criado-Montoya V, et al. Daily biofilm control and oral health: consensus on the epidemiological challenge—Latin American Advisory Panel. *Braz Oral Res.* 2012;26(suppl 1):133-143.

8. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol.* 2000. 2012;60(1):15-39.

9. White DA, Tsakos G, Pitts NB, et al. Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *Br Dent J.* 2012;213(11):567-572.

10. Zimmermann H, Zimmermann N, Hagenfeld D, Veile A, Kim S, Bacher H. Is frequency of tooth brushing a risk factor for periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014;1-12.

11. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *JADA.* 2006; 137(12):1649-1657.

12. Van Leeuwen MP, Slot DE, Van der Weijden GA. Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *J Periodontol.* 2011;82(2): 174-194.

13. Menaker L, Ross NM. Efficacy of Listerine antiseptic and control for inhibiting the development of dental plaque and gingivitis (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1981. Research report 931-135, study 931-014.

14. Lamster IB, Alfano MC, Seiger MC, Gordon JM. The effect of Listerine antiseptic on reduction of existing plaque and gingivitis. *Clin Prevent Dent.* 1983;5(6):12-16.

15. Gordon JM, Lamster IB, Seiger MC. Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1985;12(8):697-704.

16. DePaola LG, Overholser CD, Meiller TF, Minah GE, Niehaus C. Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol.* 1989;16(5):311-315.

17. Overholser CD, Meiller TF, DePaola LG, Minah GE, Niehaus C. Comparative effects of 2 chemotherapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1990; 17(8):575-579.

18. Mankodi S, Ross NM, Charles CH. Efficacy of Listerine and Listerine Plus Mint in inhibiting the development of dental plaque and gingivitis (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1989. Research report 931-0780.

19. Charles CH, Mostler KM, Bartels LL, Makodi SM. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(10):878-884.

20. Mankodi S, Hovliaras CA, Kohut B. Efficacy of Cool Mint Listerine and Listerine antiseptic compared to a hydroalcohol control in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1991. Research report 931-0866, study 931-838.

21. Overholser CD, Charles CH, Vincent JW. Efficacy of Listerine minus methyl salicylate and Listerine antiseptic compared to a vehicle control in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1992. Research report 931-0899, study 931-938.

22. Mankodi S, Besselaar, Vincent JW, Hovliaras CA. Comparative efficacies of Listerine minus methyl salicylate, Listerine antiseptic and a vehicle control in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1993. Research report 931-0902, study 931-939.

23. Sharma N, Charles CH, Vincent JW. Efficacy of a reduced alcohol Listerine mouthrinse in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis when used as an adjunct to usual oral hygiene for 6 months (data on file). Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1997. Research report 931-1054, study 931-1176.

24. Mankodi S, Charles C, Vincent JW. Efficacy of a reduced alcohol Listerine mouthrinse in inhibiting the development of supragingival dental plaque and gingivitis when used as an adjunct to usual oral hygiene for 6 months. Morris Plains, NJ: Warner-Lambert (Pfizer); 1995. Research report 931-1065, study 931-1177.
25. Charles CH, Sharma NC, Galustians HJ, Qaqish J, McGuire JA, Vincent JW. Comparative efficacy of an antiseptic mouthrinse and an antiplaque/antigingivitis dentifrice. A six-month clinical trial. *JADA*. 2001; 132(5):670-675.
26. Charles C, Vincent J. Efficacy of Listerine antiseptic compared to floss as an adjunct to usual oral hygiene: a six month pilot study (data on file). Morris Plains, NJ: Warner Lambert; 1999. Research report 931-1136, study 931-1288.
27. Sharma NC, Charles CH, Qaqish J, Galustians HJ, Zhao Q, Kumar LD. Comparative effectiveness of an essential oil mouthrinse and dental floss in controlling interproximal gingivitis and plaque. *Am J Dent*. 2002;15(6):351-355.
28. Bauroth K, Charles CH, Mankodi SM, Simmons K, Zhao Q, Kumar LD. The efficacy of an essential oil antiseptic mouthrinse vs. dental floss in controlling interproximal gingivitis: a comparative study. *JADA*. 2003;134(3):359-365.
29. Sharma N, Charles CH, Lynch MC, et al. Adjunctive benefit of an essential oil-containing mouthrinse in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly: a six-month study. *JADA*. 2004; 135(4):496-504.
30. Charles C, Peng P. Antiplaque/antigingivitis effectiveness of an essential oil mouthrinse: a six month clinical trial (data on file). Morris Plains, NJ: Johnson & Johnson Consumer Companies; 2009. Study A6361003.
31. Charles C. Comparative antiplaque/antigingivitis effectiveness of an essential oil mouthrinse and a cetylpyridinium chloride mouthrinse: a six-month clinical trial (data on file). Morris Plains, NJ: Johnson & Johnson Consumer Companies; 2012. Study A6361009.
32. Santos S, Sharma N, Araujo MWB, Coelho JF, Lynch M, McGuire JT. Antiplaque/antigingivitis efficacy of essential-oil-fluoride mouthrinse and amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse. *J Dent Res*. 2006;85(Supplement B):abstract 35.
33. Santos SL, McGuire JA, Wu MM. Superior plaque and gingivitis efficacy of an essential oil-containing mouthrinse compared to a 0.07% cetylpyridinium chloride mouthrinse. *J Dent Hyg*. 2012;86(4):340-341.
34. Charles CA, McGuire JA, Qaqish J, Amini P. Increasing antiplaque/antigingivitis efficacy of an essential oil mouthrinse over time: an in vivo study [published correction appears in *Gen Dent*. 2013;61(2):75]. *Gen Dent*. 2013;61(1):23-28.
35. Sharma NC, Araujo MW, Wu MM, Qaqish J, Charles CH. Superiority of an essential oil mouthrinse when compared with a 0.05% cetylpyridinium chloride containing mouthrinse: a six-month study. *Int Dent J*. 2010;60(3):175-180.
36. Simmons K, Charles C, McGuire J, et al. Efficacy of BRUSH, FLOSS, & RINSETM regimen versus mechanical oral-hygiene. *J Dent Res*. 2010; 89(special issue A):abstract 168.
37. Cortelli SC, Cortelli JR, Wu MM, Simmons K, Charles CA. Comparative antiplaque and antigingivitis efficacy of a multipurpose essential oil-containing mouthrinse and a cetylpyridinium chloride-containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial. *Quintessence Int*. 2012;43(7):e82-e94.
38. Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, McGuire JA, Charles CA. Longterm management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial. *Am J Dent*. 2013;26(3):149-155.
39. Junker L, McGuire JT, Araujo M, McPherson D, Wajszczuk C. Determination of the antiplaque/antigingivitis effectiveness of mouthrinses in a 6 month study (data on file). Morris Plains, NJ: Johnson & Johnson Consumer Companies; 2012. Study FCLGBP0036.
40. Lynch M, McGure JT, Aquilina J. Comparative evaluation of the antiplaque/antigingivitis efficacy of mouthrinses: a six month clinical trial (data on file). Morris Plains, NJ: Johnson & Johnson Consumer Companies; 2014. Study FCFCPG0002.
41. Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, Costa R, Charles CA. Gingival health benefits of essential oil and cetylpyridinium chloride mouthrinses: a 6-month randomized clinical study. *Am J Dent*. 2014;27(3):119-126.
42. American Dental Association. ADA Seal of Acceptance, Product Category Information. Disponible en: [www.ada.org/en/science-research/adaseal-of-acceptance/product-category-information](http://www.ada.org/en/science-research/adaseal-of-acceptance/product-category-information). Último acceso el 4 de diciembre de 2014.
43. US Food and Drug Administration. Oral health care drug products for over-the-counter human use; antigingivitis/antiplaque drug products; establishment of a monograph; proposed rules. *Fed Regist*. 2003;68: 32232-32287.
44. Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent*. 1986;8(1):3-6.
45. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-551.
46. Turesky S, Gilmore ND, Glickman I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol*. 1970;41(1):41-43.
47. Lobene RR, Soparkar PM, Newman MB. Use of dental floss. Effect on plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent*. 1982;4(1):5-8.
48. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.
49. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(4):369-377.
50. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. Capítulo 8: Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versión 5.1.0 (actualizada en marzo 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Último acceso: 2 de diciembre de 2014.
51. Pan PC, Harper S, Ricci-Nittel D, Lux R, Shi W. In-vitro evidence for efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent*. 2010;38(suppl 1):S16-S20.
52. Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent*. 2010;38(suppl 1):S11-S15.
53. Gandini S, Negri E, Boffetta P, LaVecchia C, Boyle P. Mouthwash and oral cancer risk. Quantitative meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Agril Environ Med*. 2012;19(2):173-180.
54. Albert-Kiszely A, Pjetursson BE, Salvi GE, et al. Comparison of the effects of cetylpyridinium chloride with an essential oil mouth rinse on dental plaque and gingivitis—a six-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2007;34(8):658-667.
55. Beiswanger BB, McClanahan SF, Bartizek RD, Lanzalaco AC, Bacca LA, White DJ. The comparative efficacy of stabilized stannous fluoride dentifrice, peroxide/baking soda dentifrice and essential oil mouthrinse for the prevention of gingivitis. *J Clin Dent*. 1997;8(2 spec no):46-53.
56. Grossman E, Mechel AH, Issacs RL, et al. A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. *J Periodontol*. 1989;60(8): 435-440.