

Estudio de prueba de concepto sobre la eficacia de una pasta dental y un colutorio para hacer frente simultáneamente a gingivitis e hiperestesia dental

Javier Mira¹, MD; Fernando Vivancos², MD; Manel Porcar³, PhD; Javier Pascual⁴, PhD.

RESUMEN

Introducción: Las gingivitis y la hiperestesia dental no suelen producirse a la vez. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia conjunta de una pasta dental y un colutorio para hacer frente a ambas situaciones de forma simultánea.

Métodos: Estudio de prueba de concepto en el que 20 voluntarios con gingivitis e hiperestesia dental utilizaron durante 42 días una pasta dental y un colutorio que contienen, entre otros compuestos, o-cymen-5-ol, cloruro de zinc, glicirrizato potásico, nitrato potásico e ion fluoruro.

Resultados: A los 42 días de iniciarse el uso de los productos se produjo una disminución estadísticamente significativa del índice de placa (41%), el gingival (21%) y el de sangrado (70%). La hiperestesia táctil se redujo un 87% y la hiperestesia por aire un 52%. Ningún voluntario mostró alteración de encías, dientes o mucosa. La composición y diversidad del microbioma no se vieron afectadas. En general, tanto los investigadores como los voluntarios percibieron una mejoría respecto de la situación inicial.

Conclusiones: La combinación del dentífrico y el colutorio disminuyeron de forma significativa la placa, la inflamación gingival, el sangrado y la hipersensibilidad dental. Todo ello sin producir ningún acontecimiento adverso y preservando la microbiota de la boca.

Palabras clave: o-cymen-5-ol; gingivitis; hiperestesia; placa; microbioma.

ABSTRACT

Introduction: Gingivitis and dental hyperesthesia do not usually occur at the same time. The aim of this study is to evaluate the combined efficacy of a toothpaste and mouthwash to deal with both situations simultaneously.

Methods: A proof of concept study in which 20 volunteers with gingivitis and dental hyperesthesia used for 42 days a toothpaste and mouthwash containing, among other compounds, o-cymen-5-ol, zinc chloride, glycyrrhizinate dipotassium, potassium nitrate, and fluoride ion.

Results: 42 days after starting the use of the products, there was a statistically significant decrease in the plaque index (41%), gingival index (21%), and bleeding index (70%). Tactile hyperesthesia was reduced by 87% and air hyperesthesia by 52%. No volunteer showed alteration of gums, teeth or mucosa. The composition and diversity of the microbiome was not affected. Overall, both investigators and volunteers perceived an improvement from baseline.

Conclusions: The combination of toothpaste and mouthwash significantly decreased plaque, gingival inflammation, bleeding, and dental hypersensitivity, without producing any adverse event and preserving the microbiota of the mouth.

Keywords: o-cymen-5-ol; gingivitis; hyperesthesia; plaque; microbiome.

¹Director Médico. Lacer, S.A. Barcelona. javier.mira@lacer.es

²Asesor Médico. Lacer, S.A. Barcelona. fernando.vivancos@lacer.es

³Presidente de Darwin Bioprospecting Excellence, S.L. Paterna (Valencia). mporcar@darwinbioprospecting.com

⁴Director del Departamento Biotecnología Microbiana. Darwin Bioprospecting Excellence, S.L. Paterna (Valencia). jpascual@darwinbioprospecting.com

Correspondencia:

Javier Mira

Director Médico. Lacer, S.A.

Avda. Diagonal 605, 6ª planta – 08028 Barcelona, España

Tel.: +34 934 46 53 00

Correo electrónico: javier.mira@lacer.es

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales (principalmente la gingivitis y la periodontitis) son afecciones comunes que afectan a las estructuras dentales de soporte, como la encía, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar^{1,2}. La gingivitis es un proceso inflamatorio reversible de las encías caracterizado por enrojecimiento, hinchazón y sangrado gingival al cepillado provocado generalmente por la acumulación de placa bacteriana en el margen gingival³. Si no se trata, la gingivitis puede conducir a una periodontitis, una inflamación gingival

más grave e incluso irreversible acompañada de pérdida de tejido conectivo de soporte, incluyendo el ligamento periodontal y el hueso alveolar^{1,2}.

Se sabe que la placa dental es un precursor de la gingivitis y que la gingivitis puede revertirse de forma significativa mediante un control adecuado de la placa dental⁴. Sin embargo, la eliminación de esta placa dental únicamente mediante el cepillado dental, especialmente de aquellas zonas con dificultad de acceso, es técnicamente difícil y requiere su tiempo. Gracias al uso de compuestos antimicrobianos en los productos de higiene bucal, el control de la placa dental ha mejorado^{5,6}. Algunos de los compuestos más utilizados son el triclosán y las sales de zinc y estaño, todos ellos respaldados por una amplia evidencia científica^{3,7-9}.

El o-cymen-5-ol es uno de los últimos compuestos destinados a combatir la placa dental. Varios estudios clínicos aleatorizados han demostrado que el uso de pastas dentífricas con un 0,1% de o-cymen-5-ol y un 0,6% de cloruro de zinc durante un periodo de 12 semanas permiten reducir de forma significativa ($p < 0,0001$), y respecto a pastas dentífricas convencionales formuladas con fluoruro de sodio/sílice, la placa dental (24,2%), la inflamación gingival (38,1%) y el sangrado gingival (37,8%)^{10,11}. En otro estudio reciente se describió que una pasta dental con o-cymen-5-ol y zinc mejoraba el índice de sangrado gingival de forma similar a otra con triclosán al 0,3% y zinc¹². Justo a estos beneficios, la combinación de o-cymen-5-ol y cloruro de zinc también proporciona otros beneficios adicionales, como una reducción drástica e inmediata de los compuestos volátiles del azufre relacionados con la halitosis⁹.

Otro de los problemas clínicos más frecuentes de la salud bucal, con una incidencia que oscila entre el 4% y el 74%, es la hipersensibilidad dentinaria o hiperestesia dental¹³⁻¹⁷. Clínicamente se describe como un dolor breve y agudo que surge de la dentina expuesta ante estímulos térmicos, táctiles, osmóticos o químicos, y que no puede atribuirse a ningún otro defecto o patología dental^{18,19}. Se origina por la exposición de la dentina al ambiente externo como consecuencia de la pérdida de la cobertura protectora debido a la pérdida de esmalte por desgaste, abrasión, erosión, abfracción y, frecuentemente, a una recesión gingival. Esta última también es un problema clínico común cuya etiología puede incluir una periodontitis crónica grave, una predisposición genética (es decir, dientes más grandes en arcadas dentales más pequeñas) y/o un cepillado dental excesivo y demasiado enérgico²⁰. Puesto que la hiperestesia dental presenta unas características similares a otras afecciones como las caries, fractura de esmalte/dentina, dolor por pulpitis o sensibilidad posterior al blanqueamiento dental^{21,22}, es importante hacer un diagnóstico diferencial. Debe hacerse un examen completo, incluyendo técnicas de

respuesta al dolor mediante estimulación táctil (percusión) de los dientes (para indicar pulpitis o compromiso periodontal) o a un chorro de aire frío^{23,24}. Para su tratamiento habitualmente se emplean agentes desensibilizantes que pueden presentarse en forma de pasta de dientes, enjuagues bucales y chicles²⁵. La mayoría de las pastas dentales contienen sales de potasio (nitrato de potasio, cloruro de potasio o citrato de potasio), fluoruro de sodio, cloruro de estroncio, citrato de sodio dibásico, formaldehído, monofluorofosfato de sodio y fluoruro de estaño. Las sales de potasio actúan por difusión a lo largo de los túbulos dentinarios y disminuyen la excitabilidad de las fibras nerviosas intradentales al bloquear la acción axónica^{26,27}. Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de las sales de potasio para controlar la hiperestesia dental^{28,29}. También han demostrado disminuir la sensibilidad dental el fluoruro de sodio o de estaño^{30,31}, y el oxalato de potasio³².

Bajo todas estas premisas, y con el objetivo de hacer frente a la gingivitis y la hiperestesia dental, se ha desarrollado una nueva formulación de pasta dentífrica y colutorio que incorpora entre sus ingredientes o-cymen-5-ol, cloruro de zinc, glicirrizato potásico, nitrato potásico e ion fluoruro. Previamente, estos productos se evaluaron frente a ambas afecciones, pero por separado, demostrando una alta eficacia en ambas^{12,28,29}. El presente estudio es el primero que analiza el uso conjunto de la pasta dental y el colutorio para el tratamiento simultáneo de la gingivitis y la hiperestesia bucal.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de prueba de concepto con control odontológico cuyo objetivo era determinar la eficacia de una pasta dental y colutorio de nueva formulación en voluntarios con gingivitis e hiperestesia clínica durante 42 días. Se inició entre el 10 septiembre de 2020 al 20 noviembre de 2020.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las condiciones generales de Zurko Research, establecidas para la ejecución de ensayos en humanos (*Structure and Content of Clinical Study Reports from ICH Harmonised Tripartite Guideline*, ICH Buenas Prácticas Clínicas; *Guideline for good clinical practice E6 [R2] of June 14th 2017*, EMA/CHMP/ICH/135/1995 of May 1st 1996, *European Parliament and Council Guideline 2001/20/CE of May 1st 2001*), así como de acuerdo con los principios éticos registrados en la última versión de la Declaración de Helsinki.

Cada voluntario participante en el estudio fue informado previamente sobre el tipo y los procedimientos del ensayo, firmando un consentimiento informado antes de su inclusión en el mismo.

Población

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes voluntarios debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad de 18-65 años; dentición completa al menos de los 10 dientes anteriores superiores y 10 inferiores, de los cuales 7 correspondan a los 4 incisivos, 2 caninos y 4 premolares; diagnóstico de gingivitis clínica según diferentes escalas (índice de placa [PI] ≥ 2 , índice gingival [GI] ≥ 2 , índice de reducción de sangrado por sondaje [BOP] ≥ 1) e hiperestesia clínica (táctil ≥ 2 , por aire ≥ 2); disponibilidad durante la duración del estudio; comprensión de la información suministrada sobre el objetivo y desarrollo del estudio; y firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: tener unas puntuaciones elevadas de todas las escalas utilizadas (PI ≥ 5 , GI ≥ 4 , BOP ≥ 3 , hiperestesia táctil < 2); padecer periodontitis; estar en tratamiento con antiinflamatorios, corticoides, antisépticos-antibióticos, antiepilépticos, ciclosporina, antagonistas del calcio o inhibidores de la hemostasia en los últimos 3 meses; haber sido sometido a cirugía gingival en los últimos 3 meses; ser fumador de más de 10 cigarrillos al día; ser portador de ortodoncia o implantes, o tener caries visibles; tener antecedentes de hipersensibilidad o alergia a los componentes del producto; padecer cáncer; estar participando en otro estudio clínico; presentar problemas de salud que puedan comprometer la adhesión al protocolo de estudio; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; y ser incapaz de cumplir con el protocolo del estudio.

Procedimientos

Durante todo el periodo del estudio (42 días) los voluntarios debían utilizar, al menos dos veces al día según el uso habitual de este tipo de productos, y solo en el área bucal, una pasta dentífrica y un colutorio con la siguiente composición: o-cymen-5-ol (0,1% para ambos), cloruro de zinc (0,6% y 0,1% respectivamente), glicirrizato potásico (0,2% y 0,05% respectivamente), nitrato potásico (5% y 1% respectivamente) e ion fluoruro (2500 ppm y 900 ppm respectivamente). Ambos fueron proporcionados por lo Laboratorios Lacer S.A. (Barcelona, España) en envases sin identificar para evitar su identificación por los voluntarios. Los voluntarios debían cepillarse los dientes con la pasta dentífrica al menos dos minutos, y enjuagar la boca con agua antes de usar 10 ml del colutorio sin diluir utilizando el tapón dosificador, manteniendo el líquido en la boca al menos un minuto sin necesidad de aclararla con agua a posteriori. Se pidió a los voluntarios que no utilizaran ningún otro producto durante el estudio.

Para hacer un correcto seguimiento, los voluntarios rellenaron en su domicilio una tabla o un cuaderno de notas (diario del paciente) en la que anotaron las horas a las que utilizaron los productos, así como cualquier molestia o acontecimiento adverso que pudieran acaecer.

Variables

Para valorar la eficacia, se llevaron a cabo las siguientes evaluaciones: 1) Índice de placa Turesky (PI), el día inicial antes de la aplicación de los productos (basal) y tras 7, 14 y 42 días de uso continuado (de 0, ausencia de placa, a 5, placa cubriendo un mínimo de 2/3 de la corona del diente); 2) Índice gingival Löe Silness (GI), el día inicial antes de la aplicación de los productos (basal) y tras 7, 14 y 42 días de uso continuado (de 0, ausencia de inflamación, a 4, inflamación grave, eritema marcado, edema y/o hipertrofia de la unidad gingival marginal o papilar); 3) Índice de reducción de sangrado por sondaje (BOP), el día inicial antes de la aplicación de los productos (basal) y tras 7, 14 y 42 días de uso continuado (de 0, ausencia de sangrado, a 3, sangrado abundante); 4) Hiperestesia dental táctil, previa a la aplicación de los productos (basal) y tras 7, 14 y 42 días de uso continuado (de 0, ausencia de dolor, pero se percibe el estímulo, a 3, dolor durante la aplicación del estímulo e inmediatamente después); y 5) Hiperestesia dental por aire, previa a la aplicación de los productos (basal) y tras 7, 14 y 42 días de uso continuado (de 0, ausencia de dolor, pero se percibe el estímulo, a 3, dolor durante la aplicación del estímulo e inmediatamente después).

La evaluación de la tolerancia se realizó el día 42 por el dentista y el investigador a cargo del estudio. Se evaluaron las alteraciones en encías (inflamación, sangrado, manchas, úlceras, y otras), en dientes (placa, coloración, erosión del esmalte y grietas), y en mucosa (úlceras, irritación, manchas y otros en una escala de cinco puntos: ausencia/muy leve/leve/moderada/grave), así como las anotaciones que hicieron los voluntarios en el diario del paciente. También se anotó si las alteraciones observadas pudieron estar relacionadas con el uso de los productos según una escala (no relacionado, improbable, posible, probable, seguro o no valorable). En el caso de la presencia de alteraciones, se cumplimentó un formulario estándar de notificación de efectos no deseados, acorde a los criterios de Karch-Lasagna³³.

La determinación del microbioma oral se hizo mediante secuenciación masiva el día inicial antes de emplear los productos (basal) y tras 42 días de uso continuado. Para estudiar el cambio en la diversidad alfa a lo largo del tratamiento, se calcularon tres índices de diversidad alfa: riqueza, diversidad de Shannon y equitatividad. La riqueza representa el número de bacterias diferentes (OTU, *Operational Taxonomic Unit*) observadas en cada una de las muestras. El índice de Shannon es una medida de la diversidad que tiene en cuenta el número de taxones diferentes y sus abundancias relativas. La equitatividad cuantifica cómo se distribuyen las secuencias en cada uno de las OTU identificadas, de manera que un valor de 1 indica que todas las OTU poseen el mismo número de bacterias. Tras 7 días del primer uso se anotó la impresión clínica glo-

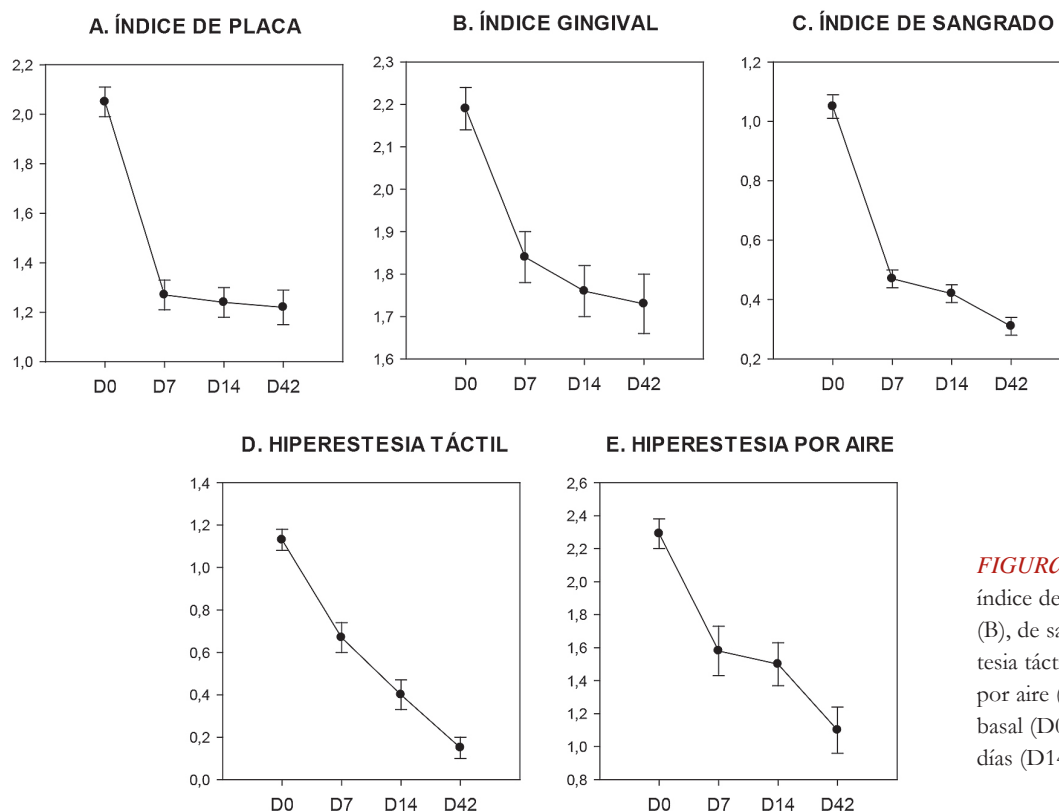


FIGURA 1. Evolución del índice de placa (A), gingival (B), de sangrado (C), hiperestesia táctil (D) e hiperestesia por aire (E) desde el momento basal (D0) a los 7 días (D7), 14 días (D14) y 42 días (D42).

bal por parte del investigador y del paciente. A los 14 y 42 días se preguntó si se notó una mejoría respecto al día 7 (escala de 0, no evaluado, a 7, empeoramiento grave).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de los parámetros biométricos a diferentes tiempos experimentales, incluyendo media, desviación estándar y representaciones gráficas. Los datos individuales fueron expresados en valores absolutos para cada tiempo experimental. Las evaluaciones tomadas a lo largo del tiempo (evaluaciones consecutivas para cada voluntario, tomadas a lo largo del tiempo) y, por tanto, correlacionadas entre sí, fueron tenidas en cuenta mediante la inclusión de efectos aleatorios en los niveles de voluntario y tratamiento anidado en voluntario, permitiendo que el intercepto variara aleatoriamente entre grupos dentro de cada nivel.

Se ajustó el Test de Wilcoxon para evaluar la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo. El efecto del tratamiento fue interpretado comparando cada tiempo de evaluación. El test de rangos de Wilcoxon compara si las diferencias de las medianas entre los pares de datos siguen una distribución simétrica en torno a un valor y, a partir de aquí, calcula el estadístico del t-test y el p-valor. Todas las diferencias se consideraron estadísticamente significativas respecto al tiempo inicial, con un p-valor inferior a 0,05 y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

En el estudio participaron 20 voluntarios. Todo ellos cumplían los criterios de inclusión. Ninguno tuvo que ser excluido por el investigador. Estos tenían una mediana de edad (min, max) de 31,5 (19-62) años y la proporción hombres:mujeres fue de 8:12.

Evaluación de eficacia clínica

Respecto del momento basal, se produjo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de todos los índices o escalas evaluados (figura 1). El promedio del índice de placa del tratamiento disminuyó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) un 38% a los 7 días, 38% a los 14 días y un 41% a los 42 días. El promedio del índice gingival se redujo un 16% a los 7 días, un 20% a los 14 días y un 21% a los 42 días. El índice de sangrado disminuyó un 55% a los 7 días, un 60% a los 14 días y un 70% a los 42 días. La hiperestesia táctil fue un 41% menor a los 7 días, un 65% a los 14 días y un 87% a los 42 días. Y la hiperestesia por aire, se redujo un 31% a los 7 días, un 35% a los 14 días y un 52% a los 42 días (figura 1).

Evaluación odontológica de la tolerancia

Según la evaluación del odontólogo, ningún voluntario mostró alteraciones tras 42 días de uso continuado de los productos. No hubo ninguna alteración de las encías (inflamación, sangrado, manchas, úlceras), de los dientes (placa, coloración, erosión del esmalte, grietas) o de la mucosa (úlceras, irritación, manchas, otros).

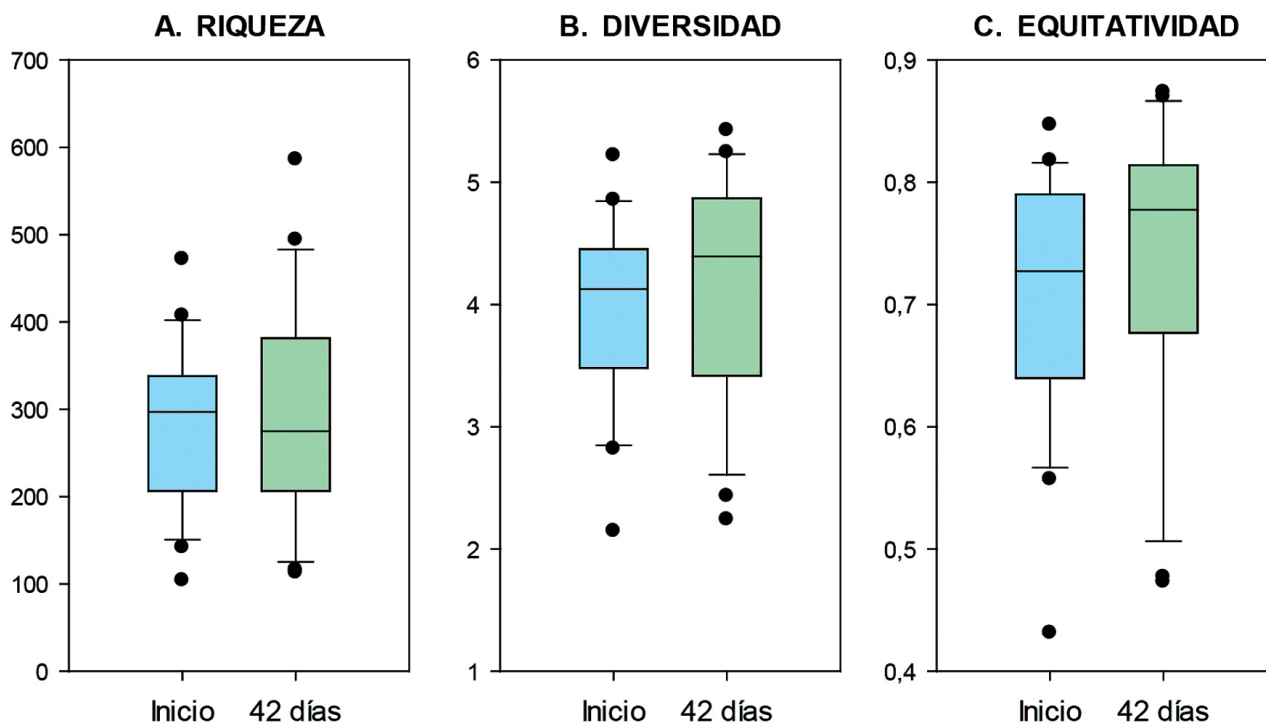


FIGURA 2. Boxplots de los valores de riqueza (A), diversidad de Shannon (B) y equitatividad (C) al inicio y a los 42 días.

Determinación del microbioma oral

La composición de la comunidad microbiana no se vio afectada de manera significativa tras los 42 días de tratamiento ($p > 0,05$). De igual manera, las comunidades microbianas tampoco mostraron diferencias significativas tras el tratamiento ($p > 0,05$).

Los microbiomas de los voluntarios mantuvieron constantes el número de bacterias diferentes (OTU) tras 42 días de uso de los productos (figura 2A). En concreto, pasaron de tener un valor de riqueza de 287,4 OTU al inicio a 293,2 OTU a los 42 días ($p > 0,05$). Por el contrario, los índices de diversidad de Shannon y equitatividad sí aumentaron de manera significativa como consecuencia del tratamiento ($p < 0,05$) (figura 2B y 2C). Aun así, no se detectó un aumento de bacterias de la clase *Saccharibacteria* (p -valor $\leq 0,05$), pero sí se produjo una disminución significativa ($p < 0,05$) de *Alloprevotella tannerae*.

Impresión clínica global por parte del investigador y del voluntario

Tras 7, 14 y 42 días de uso continuado de los productos, el investigador encargado del estudio clasificó el grado de mejoría en los voluntarios, y estos últimos describieron su percepción de mejoría. Según el investigador, el porcentaje de voluntarios que experimentaron una mejoría moderada, mejoría mínima y sin cambios fue del 15%, 40% y 45% respectivamente a los 7 días, del 25%, 50% y 20% respectivamente a los 14 días, y del 10%, 60%

y 25% respectivamente a los 42 días. Solo un 5% empeoró a los 14 y 42 días según el investigador. Aunque entre los 7 y los 14 días no se vio un cambio significativo en la impresión clínica del investigador, tras 42 días de uso continuado de los productos se produjo una mejoría estadísticamente significativa del 33% ($p < 0,05$).

Según la impresión clínica de los voluntarios, las tasas de mejoría moderada, mejoría mínima y sin cambios fueron del 5%, 70% y 20% respectivamente a los 7 días, y del 30%, 65% y 5% respectivamente a los 14 días. Solo un 5% empeoró a los 7 días según apreciación de los voluntarios. A los 42 días, un 90% experimentó una mejoría moderada y un 10% una mejoría mínima. Estas mejorías en la impresión clínica global por parte de los voluntarios a los 42 días de uso continuado de los productos representan un aumento del 50% ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Mediante un estudio de prueba de concepto se ha evaluado la eficacia de una pasta dental y colutorio de nueva formulación para hacer frente de forma simultánea a la gingivitis y la hiperestesia dental. Tras 42 días de uso de ambos productos, y respecto de la situación inicial, se produjo una disminución significativa de los índices de placa, gingival y sangrado, así como de la hiperestesia por tacto y aire. La composición y diversidad del microbioma bucal no se vio alterada, la tolerabilidad a los productos fue buena y tanto los investigadores como los propios voluntarios percibieron una mejora.

Hasta la fecha, este es el primer estudio que se hace con la asociación de productos dirigidos al tratamiento simultáneo de la gingivitis y de la hiperestesia dental. Tanto la pasta dental como el colutorio utilizados contenían, entre otros ingredientes, o-cymen-5-ol, cloruro de zinc, glicirrizato potásico, nitrato potásico e ion fluoruro. La eficacia y tolerabilidad del o-cymen-5-ol (0,6%) y el cloruro de zinc (0,1%) en el tratamiento de la gingivitis han sido evaluados previamente de forma extensa con resultados muy positivos, con reducciones de placa, gingivitis y sangrado a las 6 semanas, y respecto a las pastas dentífricas convencionales formuladas con fluoruro de sodio/sílice, del 13,2%, 12,3% y 18,5% respectivamente^{9-12,34,35}. Aunque estas reducciones son inferiores a las conseguidas en nuestro estudio (41%, 21% y 70% respectivamente), es importante destacar que nuestras valoraciones se hicieron respecto de la situación inicial de los voluntarios antes de comenzar a usar el producto, no frente a otro producto.

Respectos a los compuestos utilizados para la hipersensibilidad, se ha visto que las pastas dentales que contienen un 5% de nitrato de potasio y un 0,454% de estaño reducen significativamente la hiperestesia dental. Además, se ha demostrado que las pastas dentales que contienen nitrato de potasio y fluoruros reducen la sensibilidad posterior al blanqueamiento^{36,37}. Los productos utilizados en nuestro estudio contenían nitrato potásico (5% en el dentífrico y 1% en el colutorio) e ion fluoruro (2500 ppm y 900 ppm respectivamente) y, tras 42 días de uso, se produjo una reducción muy notable de la hiperestesia por tacto o aire (87% y 52% respectivamente).

Parece claro que la asociación de una pasta dental a un colutorio para el tratamiento de la gingivitis y la hiperestesia dental ofrece datos más positivos que el uso de una pasta dental sin asociar a un colutorio, tal como se puede observar al comparar los resultados del presente estudio frente a los de estudios previos en los que solo se utilizó una pasta dental¹².

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%^{10,11,34,35}. En el presente estudio, y según la evaluación del odontólogo, ninguno de los voluntarios mostró alteración de las encías, dientes o mucosa como consecuencia del uso de los productos.

En estudios previos sobre el microbioma oral, el uso de una pasta dentífrica con o-cymen-ol y cloruro de zinc evidenció una clara disminución del microbioma patológico, como *Porphyromonas gingivalis* y *Alloprevotella tannerae*³⁸. En el presente estudio se valoró tanto los cambios disbióticos de los microorganismos odontopatógenos, como, de forma más focalizada, el respeto sobre el microbioma oral comensal, evaluando las variaciones totales de microorganismos.

El hecho de que no se haya observado una alteración de las comunidades microbianas comensales es beneficioso, ya que demuestra que el uso del dentífrico y del colutorio, independientemente de su formulación, no desencadenan una marcada disbiosis del microbioma oral sano. Interesantemente, los valores de riqueza obtenidos en el presente estudio (287,4 OTU al inicio y 293,2 OTU a los 42 días) coinciden con los obtenidos previamente por otros autores, donde la riqueza en la cavidad oral era de varios centenares de especies diferentes³⁹. Por el contrario, el incremento en el índice de diversidad y de equitatividad se interpreta como un aumento en la abundancia de especies que al inicio del tratamiento eran minoritarias, compensando sus abundancias con otras especies inicialmente dominantes. El aumento de abundancia de determinadas especies se ha asociado con una buena higiene bucal. Por ejemplo, un aumento del número de bacterias del género *Pseudopropionibacterium spp.* se asocia con un microbioma oral sano⁴⁰.

Sin embargo, en nuestro estudio no se detectó un aumento del número de bacterias de la clase *Saccharibacteria* (previamente conocida como TM7). Se trata de uno de los taxones más enigmáticos que existen debido a la dificultad para ser cultivado. Se caracteriza por ser un parásito obligado epibionte de otras bacterias orales patógenas, como *Actinomyces odontolyticus*, bacteria implicada en casos de periodontitis⁴¹. Recientes investigaciones han hipotetizado que esta bacteria también podría estar implicada en el desarrollo de gingivitis y periodontitis⁴². No obstante, hasta la fecha no se han obtenido resultados robustos que refuercen esta hipótesis debido a la falta de representantes cultivados *in vitro*.

Finalmente, y tal como se ha podido comprobar previamente³⁸, los productos empleados promovieron una reducción drástica de *Alloprevotella tannerae* (anteriormente llamada *Prevotella tannerae*), unos de los patógenos más importantes de la cavidad oral. En concreto, esta bacteria está implicada en infecciones endodónticas⁴³, en periodontitis subgingivales⁴⁴, en la formación de caries⁴⁵, así como en procesos tumorales⁴⁶.

La principal limitación de este estudio es su propio diseño como estudio de prueba de concepto, en el que las comparaciones se realizaron respecto a la situación inicial y no frente a un placebo u otro comparador. Sin embargo, gracias a los buenos datos obtenidos en él pueden plantearse estudios aleatorizados con un mayor número de sujetos.

CONCLUSIONES

Tanto el dentífrico como el colutorio empleados no solo consiguen disminuir de forma significativa la placa, la inflamación gingival y el sangrado, sino también reducir de forma significativa la hipersensibilidad dental de los voluntarios y disminuir el microbioma gingivopatógeno

con preservación de un microbioma oral sano. Todo ello sin producir ningún acontecimiento adverso. Gracias a los resultados de este estudio se asientan las bases para realizar estudios posteriores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Cristina Vilanova (directora científica, Darwin Bioprospecting Excellence, S.L. Paterna, Valencia), Lorena Bellas (responsable de estudios de eficacia, Zurko Research, S.L., Madrid), María Barbero (directora técnica, Zurko Research, S.L., Madrid) y María Denche (odontóloga, máster en cirugía bucal, implantología y periodoncia por la Universidad de León, Madrid).

Así mismo, también quieren agradecer a Zurko Research y a Fernando Sánchez Barbero, PhD, su ayuda en la preparación de este artículo.

FINANCIACIÓN

El estudio y la preparación del manuscrito fueron financiados por Lacer S.A. (Barcelona, España). El código del estudio es 07/CRT-VV_077-19-002.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Lacer S.A. se encargó de la preparación y el enmascaramiento de los productos empleados en el estudio: pasta dental *Lacer Oros Acción Integral*® y colutorio *Lacer Oros Acción Integral*®.

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med*. 1990;322(6):373-82.
- Laudenbach JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2014;98(6):1239-60.
- 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.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
- Hull PS. Chemical inhibition of plaque. *J Clin Periodontol*. 1980;7(6):431-42.
- Corbet EF, Davies WI. The role of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 1993;20(5):307-13.
- Brading MG, Marsh PD. The oral environment: the challenge for antimicrobials in oral care products. *Int Dent J*. 2003;53(6 Suppl 1):353-62.
- Eley BM. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque - a review. *Br Dent J*. 1999;186(6):286-96.
- Pizzey RL, Marquis RE, Bradshaw DJ. Antimicrobial effects of o-cymen-5-ol and zinc, alone & in combination in simple solutions and toothpaste formulations. *Int Dent J*. 2011;61(Suppl 3):33-40.
- Kakar A, Newby EE, Kakar K, Ghosh S, Targett D, Bosma ML. 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(Suppl 3):13-20.

- Kakar A, Newby EE, Ghosh S, Butler A, Bosma ML. 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(Suppl 3):21-7.
- Mira J, Denche M, Vivancos F, Zaldívar I. Eficacia frente al sangrado gingival de una pasta dental con o-cymen-ol. *Cient Dent*. 2020;14(1):41-8.
- Rees JS, Jin LJ, Lam S, Kudanowska I, Vowles R. The prevalence of dentine hypersensitivity in a hospital clinic population in Hong Kong. *J Dent*. 2003;31(7):453-61.
- Flynn J, Galloway R, Orchardson R. The incidence of 'hypersensitive' teeth in the West of Scotland. *J Dent*. 1985;13(3):230-6.
- Fischer C, Fischer RG, Wennberg A. Prevalence and distribution of cervical dentine hypersensitivity in a population in Rio de Janeiro, Brazil. *J Dent*. 1992;20(5):272-6.
- Irwin CR, McCusker P. Prevalence of dentine hypersensitivity in a general dental population. *J Ir Dent Assoc*. 1997;43(1):7-9.
- Taani DQ, Awartani F. Prevalence and distribution of dentin hypersensitivity and plaque in a dental hospital population. *Quintessence Int*. 2001;32(5):372-6.
- Addy M. Etiology and clinical implications of dentine hypersensitivity. *Dent Clin North Am*. 1990;34(3):503-14.
- Holland GR, Narhi MN, Addy M, Gangarosa L, Orchardson R. Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. *J Clin Periodontol*. 1997;24(11):808-13.
- Dababneh RH, Khouri AT, Addy M. Dentine hypersensitivity - an enigma? A review of terminology, mechanisms, aetiology and management. *Br Dent J*. 1999;187(11):606-11; discussion 3.
- Addy M, Mostafa P, Newcombe RG. Dentine hypersensitivity: the distribution of recession, sensitivity and plaque. *J Dent*. 1987;15(6):242-8.
- Minoux M, Serfaty R. Vital tooth bleaching: biologic adverse effects - a review. *Quintessence Int*. 2008;39(8):645-59.
- Dowell P, Addy M. Dentine hypersensitivity - a review. Aetiology, symptoms and theories of pain production. *J Clin Periodontol*. 1983;10(4):341-50.
- Gillam DG, Orchardson R. Advances in the treatment of root dentin sensitivity: Mechanisms and treatment principles. *Endod Topics*. 2006;13:13-33.
- Orchardson R, Gillam DG. Managing dentin hypersensitivity. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(7):990-8; quiz 1028-9.
- Markowitz K, Bilotto G, Kim S. Decreasing intradental nerve activity in the cat with potassium and divalent cations. *Arch Oral Biol*. 1991;36(1):1-7.
- Peacock JM, Orchardson R. Effects of potassium ions on action potential conduction in A- and C-fibers of rat spinal nerves. *J Dent Res*. 1995;74(2):634-41.
- Hodosh M. A superior desensitizer - potassium nitrate. *J Am Dent Assoc*. 1974;88(4):831-2.
- Frechoso SC, Menendez M, Guisasaola C, Arregui I, Tejerina JM, Sicilia A. Evaluation of the efficacy of two potassium nitrate bioadhesive gels (5% and 10%) in the treatment of dentine hypersensitivity. A randomised clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):315-20.

30. Morris MF, Davis RD, Richardson BW. Clinical efficacy of two dentin desensitizing agents. *Am J Dent*. 1999;12(2):72-6.
31. Leonard RH, Jr., Smith LR, Garland GE, Caplan DJ. Desensitizing agent efficacy during whitening in an at-risk population. *J Esthet Restor Dent*. 2004;16(1):49-55; discussion 6.
32. Pillon FL, Romani IG, Schmidt ER. Effect of a 3% potassium oxalate topical application on dentinal hypersensitivity after subgingival scaling and root planing. *J Periodontol*. 2004;75(11):1461-4.
33. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975;234(12):1236-41.
34. Payne D, Gordon JJ, Nisbet S, Karwal R, Bosma ML. A randomised clinical trial to assess control of oral malodour by a novel dentifrice containing 0.1% w/w o-cymen-5-ol, 0.6% w/w zinc chloride. *Int Dent J*. 2011;61(Suppl 3):60-6.
35. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol*. 2006;25(Suppl 1):29-127.
36. Schiff T, Zhang YP, DeVizio W, Stewart B, Chaknis P, Petrone ME, et al. A randomized clinical trial of the desensitizing efficacy of three dentifrices. *Compend Contin Educ Dent Suppl*. 2000(27):4-10; quiz 28.
37. Sowinski JA, Battista GW, Petrone ME, Chaknis P, Zhang YP, DeVizio W, et al. A new desensitizing dentifrice: an 8-week clinical investigation. *Compend Contin Educ Dent Suppl*. 2000(27):11-6; quiz 28.
38. Mira J, Porcar M, Vilanova C, Pascual J, Vivancos F. Microbioma oral como indicador clínico de la salud gingival: Estudio piloto 2021 [Citado el 15 diciembre 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/354277652_el_microbioma_oral_como_indicador_clinico_de_la_salud_gingival_estudio_piloto.
39. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721-32.
40. Caselli E, Fabbri C, D'Accolti M, Soffritti I, Bassi C, Mazzacane S, et al. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):120.
41. Vielkind P, Jentsch H, Eschrich K, Rodloff AC, Stingu CS. Prevalence of *Actinomyces* spp. in patients with chronic periodontitis. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):682-8.
42. Bor B, Bedree JK, Shi W, McLean JS, He X. *Saccharibacteria* (TM7) in the human oral microbiome. *J Dent Res*. 2019;98(5):500-9.
43. Xia T, Baumgartner JC, David LL. Isolation and identification of *Prevotella tannerae* from endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;15(4):273-5.
44. Chen C, Hemme C, Beleno J, Shi ZJ, Ning D, Qin Y, et al. Oral microbiota of periodontal health and disease and their changes after non-surgical periodontal therapy. *ISME J*. 2018;12(5):1210-24.
45. Espinoza JL, Harkins DM, Torralba M, Gómez A, Highlander SK, Jones MB, et al. Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease. *mBio*. 2018;9(6).
46. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The oral microbiota may have influence on oral cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:476.