

Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. Análisis crítico de la literatura

M^a Angeles Carretero Peláez ⁽¹⁾, Germán C. Esparza Gómez ⁽²⁾, Elena Figuero Ruiz ⁽¹⁾,
Rocio Cerero Lapidra ⁽³⁾

(1) Licenciada en Odontología

(2) Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid

(3) Profesora Asociada del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. España

Correspondencia:

M^a Angeles Carretero Peláez.

C/ José Bárcena 61, 1^ºB.

45600 Talavera de la Reina (Toledo).

Tif. 653226141

E-mail: mangelscarretero@hotmail.com

Recibido: 23-11-2002 Aceptado: 11-5-2003

Carretero-Peláez M^a A, Esparza-Gómez GC, Figuero-Ruiz E, Cerero-Lapidra R. Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. Análisis crítico de la literatura. *Med Oral* 2004;9:116-23.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Los colutorios se han usado durante siglos con el fin de proporcionar salud oral o beneficios cosméticos. Actualmente, en la mayoría de los países, existe una gran variedad de formulaciones disponibles para el público general en forma de productos que precisan prescripción o no.

El alcohol se emplea en los colutorios, en principio, como un disolvente de otros ingredientes y como un conservante de la preparación. Se han usado diferentes formulaciones de colutorios durante años, sin embargo, recientemente se ha expresado la preocupación sobre si su contenido de alcohol podría ser una amenaza para la salud. La elevada cantidad de alcohol en algunos colutorios, así como el hecho de que permanecen en contacto con la mucosa oral durante más tiempo que una bebida alcohólica, puede hacer pensar en un efecto nocivo a partir de un mecanismo local. El enjuague oral aumenta el tiempo de exposición de la mucosa al alcohol y se ha demostrado que colutorios con alto contenido en alcohol producen lesiones hiperqueratóticas tanto en hombres como en animales de estudio.

Actualmente y con los datos de que disponemos, no se ha podido establecer una relación causal entre el uso de colutorios con alcohol y el desarrollo de cáncer oral. Tampoco existen evidencias de que el alcohol aumente el efecto de los agentes antiplaca en los colutorios.

Palabras clave: Colutorios, enjuagues, alcohol.

INTRODUCCION

Colutorios: Definición y finalidad del alcohol en ellos.

Los colutorios son preparaciones líquidas destinadas a ser aplicadas sobre los dientes y las mucosas de la cavidad oral y faríngea con el fin de ejercer una acción local antiséptica, astringente o calmante (1, 2). El vehículo más comúnmente utilizado en los colutorios es el agua y los principios activos son numerosos, principalmente, antisépticos, antibióticos, antifúngicos, astringentes y antiinflamatorios.

Dependiendo de su composición y de los efectos deseados, los colutorios pueden considerarse cosméticos para la higiene bucal, que precisan un registro industrial o productos que necesitan un registro farmacéutico de dentífrico (Real Decreto 1599/1997, disposición adicional segunda: dentífricos y otros productos) (3).

El alcohol puede emplearse en los colutorios como disolvente de los principios activos. En las soluciones para uso externo, como es el caso de los colutorios, el alcohol añade a sus cualidades de solvente sus propiedades antisépticas, y además, se ha reconocido su uso como conservante activo al 10-12% (4).

La presencia de alcohol en proporción de hasta un 5 % en las formulaciones de clorhexidina parecía aumentar la efectividad del producto, posiblemente por la estabilización de la mezcla y la reducción del riesgo de contaminación del producto (5). Sin embargo, la formulación de la clorhexidina sin alcohol es igualmente efectiva en el control de la placa bacteriana y la reducción de la inflamación gingival (6). Por tanto, esta debería recomendarse en pacientes en los que el uso de alcohol está contraindicado: pacientes con mucositis, inmunocomprometidos,

irradiados en cabeza y cuello, pacientes sensibilizados al alcohol y en niños (7). Así mismo, en aquellos casos en los que existen lesiones orales ya que el alcohol puede provocar dolor (6).

Usos de los colutorios.

Los ingredientes activos en los colutorios, normalmente, son agentes antimicrobianos que tienen un efecto temporal reduciendo el total de los microorganismos presentes en la cavidad oral (8-10). Uno de los usos más extendidos de los colutorios es combatir la halitosis (11-13). En el tratamiento de gingivitis y periodontitis los colutorios empleados suelen contener clorhexidina y deben inhibir o disminuir las bacterias asociadas a la placa (14).

Los colutorios también se han utilizado como tratamiento sintomático de las úlceras aftosas, con resultados equívocos o con varias interpretaciones, como tratamiento de las infecciones por Cándida y como alivio del dolor y malestar causado por inflamación a nivel bucal (15-17).

Los colutorios de fluoruro sódico son recomendables en niños, cuyo esmalte es más poroso, y en adultos de alto riesgo de caries. Los principios más utilizados para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria son el nitrato potásico y el fluoruro sódico a diferentes concentraciones (18). Los agentes anticálcico que se emplean con más frecuencia son los pirofosfatos (19).

Efectos adversos del uso de colutorios.

Una elevada concentración de etanol, un valor bajo de pH y otros ingredientes de los colutorios como los edulcorantes y colorantes artificiales y los agentes saporíferos, constituyen irritantes potenciales, considerados individualmente y de modo sinérgico (20).

El alcohol tiene un efecto cáustico y, por tanto, destruye los tejidos en la cavidad oral. Alteraciones locales como desprendimiento del epitelio, ulceraciones en la mucosa, gingivitis y petequias, se han observado en personas que han usado colutorio con 25 % o más de alcohol. Se ha descrito la aparición de lesiones blancas asociadas al uso prolongado de colutorio con alcohol en mucosa oral humana y en animales de experimentación (21, 22).

El etanol, tanto en los colutorios comercializados como al mezclarlo con agua, puede inducir dolor oral. La intensidad de dolor percibida es directamente proporcional a la cantidad de etanol presente en el colutorio y a la duración del enjuague. Niveles de etanol por debajo del 10 % no suelen producir sensaciones dolorosas importantes (23).

A modo de ejemplo, en la tabla 1 aparecen los colutorios con alcohol comercializados en España y la concentración del mismo en cada uno de ellos (24).

Los colutorios pueden potencialmente iniciar reacciones alérgicas orales o sistémicas de tipo inmediato o tardío (17). Pueden modificar los tejidos duros, causando desmineralización y tinción del esmalte. Además, los colutorios pueden variar la dureza de los materiales de restauración, pero el contenido de alcohol no es el único factor implicado (25-27).

MATERIAL Y METODO

Entre los años 1979 y 1991 se publicaron siete estudios de casos y controles a propósito de la posible asociación entre el uso de colutorios y el desarrollo de cáncer oral (28-34). Elmore y Horwitz evaluaron la evidencia epidemiológica que existía hasta

el año 1995 (35). En el año 2001, Winn busca la asociación del empleo de colutorios con el riesgo de padecer cáncer oral y faríngeo (36) (ver tabla 2).

Colutorio (cantidad de alcohol) ----- <i>Mouthwash (amount of alcohol)</i>	Laboratorio ----- <i>Laboratory</i>
Colgate plax classic, menta suave y menta fresca (8,7 % de alcohol).	Colgate.
Elixir bucal lácer (desconocido).	Lácer.
Eludril solución n (42,75 ml de etanol)	Pierre Fabre
Emoform [®] aqua (22,850 g de alcohol etílico)	Laboratorios Inbisa
Listerine original (26,9 % de alcohol).	Pfizer.
Listerine mentol (22,7 % de alcohol).	“
Listerine menta fresca (22,7 % de alcohol).	“
Listerine plus (22,7 % de alcohol)	“
Oraldine clásico (5 % de alcohol).	“
Oraldine menta (5 % de alcohol).	“
Parodontax (desconocido)	Stafford – Miller
Parogencyl Bi- actif (9,23 V/V de etanol)	Synthelabo
Periogard clorhexidina (11,5 % de alcohol)	Colgate
Periogard enjuague sanguínea (11,5 % de alcohol)	“
Perio Aid (11,6 % de alcohol)	Dentaid
Perio Aid Mantenimiento (5 % de alcohol)	“

Tabla 1. Colutorios con alcohol comercializados en España. Actualización de los datos obtenidos del Vademecum de Higiene Oral de la Sociedad Española de Periodoncia (SEPA) de 2001 (24).

Table 1. Alcohol-containing mouthwashes commercialized in Spain. Updated according to the Vademecum of Oral Hygiene of the Spanish Society of Periodontology (SEPA) of 2001 (24).

Estudio: ----- <i>Study:</i>	Uso frecuente de colutorios: ----- <i>Frequent mouthwash use:</i>		OR:
	Casos: ----- <i>Cases:</i>	Controles: ----- <i>Controls:</i>	
Weaver, 1979.	91 % (10/11)	80 % (40/50)	1,14
Blot, 1983.	44 % (91/206)	42 % (149/352)	1,04
Wynder, 1983.	45 % (259/571)	36 % (205/568)	1,26
Mashberg, 1985.	43 % (41/95)	48 % (440/913)	0,89
Kabat, 1989.	29 % (36/124)	33 % (35/107)	0,89
Winn, 1991.	52 % (449/866)	44 % (551/1248)	1,17
Winn, 2001.	36 % (123/342)	41 % (214/521)	0,87

Tabla 2. Proporción de casos y controles que han usado colutorios. Presentación del riesgo de exposición (uso de colutorios) y enfermedad (cáncer).

Table 2. Proportion of cases and controls that have used mouthwashes. Risk of exposure (mouthwash use) and disease (cancer).

De un grupo de 200 individuos, Weaver, en 1979 (28) identificó 11 que no eran fumadores ni consumían alcohol y habían desarrollado cáncer en la cavidad oral. Diez (nueve mujeres) de estos once habían usado colutorios al menos dos veces al día durante más de veinte años. Sólo dos de ellos diluían el enjuague alguna vez y en la mayoría de los colutorios empleados la cantidad de alcohol era del 25 % (8 usaban la misma marca). La finalidad del uso del colutorio era combatir la halitosis.

A partir de un estudio de 206 mujeres con cáncer oral y faríngeo y 352 controles, Blot (29) concluyó que no existía un aumento significativo del riesgo en aquellos que usaban colutorios. En el grupo control, el uso de colutorios era más frecuente entre fumadores y pacientes portadores de prótesis.

En el año 1983, Wynder (30) estudió 571 pacientes, hombres y mujeres, con cáncer oral y faríngeo y 568 controles. Apuntó que muchos colutorios comerciales contenían agentes saporíferos y colorantes, así como cantidades elevadas de etanol. El uso frecuente de colutorios se separó en categorías según la duración del uso en años. El número de casos era pequeño, pero no se observó mayor riesgo al aumentar los años de uso. El mayor riesgo se detectó en aquellas mujeres que llevaban usando colutorios un período de 1 a 4 años. Este efecto a corto plazo podría deberse a que el colutorio se usó en respuesta a los síntomas de la enfermedad.

Mashberg (31) estudió el uso de colutorios y su asociación con el cáncer oral y faríngeo en una muestra de hombres fumadores y bebedores. Existía una proporción similar de casos (43 %) y controles (48 %) que usaban colutorios con frecuencia. Las diferencias entre estos porcentajes no eran estadísticamente significativas.

Kabat, en el año 1989, (33) consideró plausible que la exposición prolongada a ciertos ingredientes de los colutorios pudiera aumentar el riesgo de cáncer oral. Los casos no respondieron a una frecuencia superior de uso de colutorio en comparación a los controles. Las razones para usar los enjuagues estaban asociadas con la exposición al tabaco o alcohol.

Los datos del trabajo de Winn (34) relacionaron individualmente el uso de colutorios con cáncer en la faringe, la lengua y otras localizaciones orales. En un estudio más reciente (36), se mostró que una cuarta parte de los casos de cáncer oral en hombres y la mitad de los diagnosticados en las mujeres no eran atribuibles al abuso del tabaco ni al consumo de alcohol. La búsqueda de una explicación llevó a considerar otros factores de riesgo potenciales, incluyendo el uso de colutorios, enfermedades e infecciones de la cavidad oral, lesiones producidas por prótesis, higiene oral deficiente y mal estado de salud dental, insuficiencias alimenticias y bajos niveles de nutrientes presentes en el suero, como los carotenoides. Así como la posible intervención del virus del papiloma humano.

Con el fin de realizar una evaluación conjunta de los resultados obtenidos a partir de los estudios publicados, se ha realizado un análisis en el que se han valorado dos medidas, que son: odds ratio (OR) y el índice de asociación Phi (j). OR es un valor numérico que se interpreta como el riesgo de enfermar debido a una exposición determinada. El índice j se fundamenta en el número estadístico χ^2 y relaciona variables cualitativas dicotómicas (que presentan dos categorías) (37, 38).

RESULTADOS

Si valoramos la exposición a colutorios entre casos y controles mediante OR, obtenemos los resultados que se muestran en la tabla 2. El valor de OR tomado como referencia es 1, lo que significa que aquellos estudios cuyos datos aportan un OR mayor de 1 (28, 29, 30, 34) indican un riesgo de 1,14; 1,04; 1,26 y 1,17 veces más probabilidad de desarrollar cáncer debido al uso de colutorios. Los OR menores de 1 nos indican que no existe riesgo aumentado de padecer cáncer en relación al empleo de colutorios.

En la tabla 3 se recogen los resultados de la aplicación del índice j a la revisión de la literatura. Los valores obtenidos son tan próximos a cero que no se puede afirmar que exista una relación entre usar colutorios y padecer cáncer y entre no usar colutorios y no presentar cáncer. Los valores que indicarían una significativa relación entre las variables “usar colutorios” y “padecer la enfermedad” deberían situarse cercanos a +1.

Estudio ---- <i>Study</i>	Uso frecuente de colutorios ----- <i>Frequent mouthwash use</i>		Índice j ----- <i>j index</i>
	Casos ---- <i>Cases</i>	Controles ---- <i>Controls</i>	
Weaver, 1979	91 % (10/11)	80 % (40/50)	0,11
Blot, 1983	44 % (91/206)	42 % (149/352)	0,02
Wynder, 1983	45 % (259/571)	36 % (205/568)	0,10
Mashberg, 1985	43 % (41/95)	48 % (440/913)	-0,03
Kabat, 1989	29 % (36/124)	33 % (35/107)	-0,04
Winn, 1991	52 % (449/866)	44 % (551/1248)	0,07
Winn, 2001	36 % (123/342)	41 % (214/521)	-0,05

Tabla 3. Resultados.
Table 3. Results.

Los resultados del estudio de Weaver (28) deben valorarse teniendo en cuenta dos limitaciones del mismo; por un lado, el pequeño número de casos que no fumaban ni bebían, y por otro, la imposibilidad de comparar entre sí los casos y los controles. A partir de sus trabajos, Wey (39) pudo observar que el cáncer oral ocurría en una muestra significativa de la población que no bebía ni fumaba, y que la tendencia era en mujeres mayores que presentaban un estadio temprano de la enfermedad. Los resultados del estudio de Blot (29) indicaron que el riesgo de desarrollar cáncer aumentaba en mujeres que usaban colutorios y no eran fumadoras, pero no significativamente. No se apreció una tendencia definida en los subgrupos estudiados en cuanto a la frecuencia de uso del colutorio, el tiempo que se

retenía en boca o si se utilizaba sin diluir o diluido.

Wynder (30) concluyó que en los hombres, la duración del uso del colutorio era significativa pero se relacionaba inversamente con el cáncer oral (a mayor período de uso de colutorio, menor desarrollo de cáncer). En las mujeres, el uso frecuente de colutorios (a diario y ocasional) era significativo, pero la duración se relacionaba de nuevo de manera inversa con el cáncer. En el estudio de Mashberg (31) el cáncer no se asoció estadísticamente con el uso de colutorio en los pacientes fumadores ni en los que consumían alcohol. Tampoco se identificó dicha asociación entre la marca del colutorio y la enfermedad. Al igual que el estudio de Blot, se sugiere una relación positiva entre el uso de colutorios y cáncer faríngeo en pacientes no fumadores.

A pesar de ser un número relativamente pequeño de casos, los resultados del estudio de Kabat (33) no apoyaron una relación causal entre el uso de colutorios y el riesgo de cáncer. Aunque este estudio no pudo eliminar la posibilidad de que el uso crónico de colutorio contribuyera al riesgo de desarrollar cáncer oral en las mujeres, los resultados sostienen la hipótesis de que no hay tal efecto.

Los resultados de Winn (34) apoyan un aumento del riesgo (OR=1,17) de desarrollar la enfermedad asociada con el uso frecuente de colutorios. Este aumento era mayor en las mujeres que en los hombres, pero no era superior en el grupo de individuos que no bebían ni fumaban (36). El riesgo aumentaba conforme lo hacían la frecuencia y la duración del uso de colutorio. Con estos resultados, no queda claro si el uso de colutorios per se o factores relacionados con su uso intervienen en la asociación con el cáncer oral.

A menudo, los colutorios contienen agentes colorantes, saporíferos o edulcorantes, pero la asociación del riesgo aumentado con el uso de marcas comerciales con un contenido de alcohol igual o mayor al 25 %, sugirió que, al menos en parte, el alcohol fuera responsable. Winn consideró plausible una relación causal entre el alcohol presente en los colutorios y el desarrollo de cáncer oral, puesto que el alcohol es un factor de riesgo según los estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones. Aunque los efectos sistémicos del alcohol podrían contribuir, parece más probable que se trate de un mecanismo local, por el contacto directo del alcohol con la mucosa oral. Los efectos locales del alcohol pueden ser el resultado de su metabolismo en acetaldehído en el epitelio oral o por las bacterias orales, o de un aumento de la permeabilidad de la mucosa oral al tabaco y otros carcinógenos.

Las cifras de odds ratio para el uso de colutorios, no se encontraron elevadas entre individuos con cualquiera de los tres genotipos (genotipos 1-1 y 1-2, y genotipo de metabolismo lento 2-2) para la alcohol deshidrogenasa tipo 3.

Este último estudio reveló que, en conjunto, no existía asociación (OR = 0,87) entre el uso frecuente o habitual de colutorio y el cáncer oral o faríngeo. Más aún, no aumentó el riesgo al incrementarse la exposición al colutorio, lo cual se midió por la frecuencia y duración del uso, o por otras características, como el uso del enjuague diluido. El riesgo fue elevado, pero no significativamente, en el pequeño grupo de personas que no consumían alcohol ni tabaco. En este estudio, se detectó un

riesgo mayor de aparición de tumores en la lengua y el suelo de la boca, pero en ningún caso estadísticamente significativo.

Actualmente existe una tendencia a la comercialización de productos que contienen cantidades relativamente bajas de alcohol y a la formulación de colutorios sin alcohol.

DISCUSION Y POSIBILIDADES FUTURAS

Se han presentado ocho estudios de casos y controles que examinan la relación entre el uso de colutorios y el cáncer oral. Seis de ellos se basaban en pacientes hospitalizados, uno de ellos (29) incluía individuos identificados a partir de certificados de defunción. Los otros dos restantes, eran muestras tomadas de la población general.

La recopilación y el análisis de los datos variaba considerablemente entre los estudios. La metodología de un estudio de casos y controles debe considerar una muestra numerosa con una selección de casos y controles proveniente de la población general. La falta de consistencia entre los hallazgos de los estudios publicados que evalúan la relación entre el uso de colutorios y el riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo puede relacionarse con las variaciones metodológicas, las limitaciones en los tamaños de las muestras, las dificultades de medir las exposiciones y los niveles bajos de riesgo. A modo de ejemplo, se puede mencionar que en los estudios de Blot y Wynder, la asociación existía sólo entre mujeres. Mientras que Winn encuentra relación en ambos sexos. Del mismo modo, en algunos estudios la asociación se reservaba a las personas que no fumaban ni bebían, y en otros, a bebedores y fumadores (40, 41).

Cabe considerar que los pacientes no reflejaron las cifras reales de exposición al tabaco o al alcohol. Es una sugerencia posible ya que se sabe que los bebedores tienden a admitir que consumen una cantidad inferior a la real. Lo mismo ocurre con personas fumadoras. Sin embargo, no existen presiones sociales que motiven a falsear la información dada sobre el uso de colutorios (40).

También es posible que el uso de colutorios se correlacione con un factor de riesgo desconocido entre personas que no consumen alcohol ni tabaco.

Se debería considerar que el uso de colutorio podría ser una respuesta a la patología que ocurre en el cáncer oral y no una causa de la misma (42).

Se han identificado otros factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer oral, como son una cantidad considerable de pérdidas dentarias que no son repuestas o la dieta (42). A pesar de que no se haya demostrado un incremento del riesgo relacionado con el uso de colutorios en personas con genotipos de metabolismo rápido o lento para la alcohol deshidrogenasa tipo 3, estudios futuros de cáncer oral deberían incorporar la evaluación de los genes de susceptibilidad metabólica, siempre que sea posible.

El uso de marcadores genéticos o moleculares del metabolismo del alcohol o del tabaco puede ayudar a aclarar el mecanismo carcinogénico de dichos factores, así como el riesgo potencial asociado con el alcohol presente en los colutorios.

CONCLUSIONES

El tamaño y el análisis de las muestras de los estudios de casos y controles publicados carece de homogeneidad. Por lo tanto, los resultados de los estudios que evalúan la posibilidad de que el uso de colutorios con alcohol sea un factor de riesgo para desarrollar cáncer oral, son inconsistentes y a veces, contradictorios. Habría que tratar, en el futuro, de homogeneizar las muestras de los sujetos de estudio con el fin de obtener resultados concluyentes.

Con los datos de que disponemos, no se ha podido establecer una relación causal entre el uso de colutorios y el desarrollo de cáncer oral. Por otra parte, no parece existir evidencia que justifique el empleo de alcohol en los colutorios, y mucho menos en concentraciones elevadas.

ENGLISH

Alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. Critical analysis of literature

CARRETERO-PELÁEZ M^a A, ESPARZA-GÓMEZ GC, FIGUERO-RUIZ E, CERERO-LAPIEDRA R. ALCOHOL-CONTAINING MOUTHWASHES AND ORAL CANCER. CRITICAL ANALYSIS OF LITERATURE. *MED ORAL* 2004;9:116-23.

SUMMARY

For centuries, mouthwashes have been used in order to provide us with oral health or cosmetic benefits. Nowadays, in most countries, there is a variety of formulas available for the general public in the form of products which may require prescription or not.

Alcohol is used in mouthwashes as a solvent of other ingredients and as a preservative of the preparation. For years, different formulas of mouthwashes have been used, however, the question about its alcohol content being a threat for health or not has recently appeared. The high quantity of alcohol in some mouthwashes combined with the fact that they keep in contact with the oral mucosa for much more time than alcoholic drinks, can make us think about a harmful effect from a local mechanism. Mouthrinses increase the time of the mucosa being in contact with alcohol and it has been proved that those with a high content of alcohol do cause hyperkeratotic lesions both in human beings and laboratory animals.

At the moment and with the data we have, it has not been possible to establish a causal relationship between the use of alcohol-containing mouthwashes and the development of oral cancer. There is neither an evidence of the fact that alcohol increases the effects of antiplaque agents in mouthwashes.

Key words: *Mouthwashes, mouthrinses, alcohol.*

INTRODUCTION

Mouthwashes: Definition and purpose of alcohol in them.

Mouthwashes are liquid preparations intended for being applied on teeth and mucosa of the oral cavity and pharynx in order to exert an antiseptic, astringent and sedative local action (1, 2). The most commonly used vehicle in mouthwashes is water and the active principles are various, mainly, antiseptics, antibiotics, antifungals, astringents and anti-inflammatories.

Depending on its composition and the desired effects, mouthwashes can be considered as cosmetics for oral health which require an industrial registry or as products which require the pharmaceutical registry of dental product (Spanish Royal Decree 1599/1997, second supplementary provision: dental products and other) (3).

Alcohol can be used in mouthwashes as a solvent of the active principles. In solutions for external use, as in the case of mouthwashes, alcohol has qualities both as a solvent and an antiseptic, and moreover, it has been recognised as an active preservative to 10-12 % (4).

The presence of alcohol in a proportion until 5% in chlorexidine formulas seemed to increase the efficiency of the product, possibly due to the stabilization of the mixture and the decrease of the risk of contamination of the product (5). However, the formulas of the alcohol-free chlorexidine is equally effective in the control of the bacterial plaque and the reduction of the gingival inflammation (6). Therefore, this should be recommended in patients for whom alcohol is contraindicated, those with mucositis, immunocompromised, irradiated in the head and neck, those sensitive to alcohol, and in children (7). Likewise in cases of oral lesions because of the pain alcohol may cause (6).

The uses of mouthwashes.

Normally, the active ingredients of mouthwashes are antimicrobial agents which have a temporal effect of reducing the totality of the micro organisms of the oral cavity (8-10). One of the most common uses of mouthwashes is to fight against halitosis (11-13). Mouthwashes used in the treatment of gingivitis and periodontitis usually contain chlorexidine and must inhibit or diminish bacteria associated with plaque (14).

Mouthwashes have also been used as a symptomatic treatment for ulcerations, with ambiguous results or various interpretations, as a treatment of infection by *Candida* and as a relief for the pain and discomfort caused by oral inflammation (15-17).

Sodium fluoride-containing mouthwashes are recommendable for children, whose enamel is more porous, and in adults with high risk of suffering decay. The principles which are most commonly used for the treatment of dental hypersensitivity are potassium nitrate and sodium fluoride in different concentrations (18). The most frequently used antigallstones agents are the pyrophosphates (19).

Adverse effects of mouthwashes.

A high concentration of ethanol, a low value of pH and other ingredients of mouthwashes such as artificial sweeteners or flavouring agents, can be potential irritants, considered as individuals or in a synergic mode (20).

Alcohol has a caustic effect and, therefore, it destroys the tissues of the oral cavity. Local alterations such as epithelium detachment, mucosal ulcerations, gingivitis and petechias, have been observed in people who have used mouthwashes with 25% of alcohol or more. White lesions associated to long use of alcohol-containing mouthwashes have been observed in human oral mucosa and in laboratory animals (21, 22).

Ethanol, both in commercialized mouthwashes and mixed with water, can cause oral pain. The strength of the pain is directly proportional to the quantity of ethanol in the mouthwash and to the duration of the rinse. Ethanol levels under 10% do not usually cause important pain sensations (23).

As an example, we have in table 1 the alcohol-containing mouthwashes commercialized in Spain and the concentration of alcohol in each of them (24).

Mouthwashes may potentially cause immediate or late oral or systemic allergic reactions (17). They can also modify hard tissues causing enamel demineralization and dyeing. Moreover, mouthwashes may vary the hardness of the restoration materials, though their content of alcohol is not the only involved factor (25-27).

MATERIAL AND METHOD

Between 1979 and 1991 seven studies of cases and controls were published about the possible association between mouthwash use and the development of oral cancer (28-34). Elmore and Horwitz evaluated the epidemiologic evidence existing until 1995 (35). In 2001 Winn looked for the association of mouthwash use and the risk of suffering oral and pharyngeal cancer (36) (see table 2).

Out of a group of 200 individuals, Weaver, in 1979 (28) found 11 who were not tobacco or alcohol consumers but had developed oral cancer. Ten (nine women) of these eleven had used mouthwashes at least twice a day for more than twenty years. Only two of them diluted the mouthrinse sometimes and in the majority of the mouthwashes used by them the quantity of alcohol was of 25% (8 of them used the same trademark). The purpose of the study was to fight against halitosis.

From a study of 206 women with oral and pharyngeal cancer and 352 controls, Blot (29) concluded that there was not an increased risk in those who used mouthwashes. In the control group the mouthwash use was more frequent among smokers and patients with prosthesis.

In 1983, Wynder (30) studied 571 patients, men and women, with oral and pharyngeal cancer and 568 controls. He pointed out that many commercial mouthwashes contained colouring and flavouring agents, as well as high quantities of ethanol. The frequent mouthwash use was separated in different categories depending on the duration of the use in years. The number of cases was low but no high risk was observed as the years of use increased. The highest risk was observed in those women who had been using mouthwashes for 1 to 4 years. This short-term effect may be due to the use of the mouthwash as a response to the symptoms of the disease.

Mashberg (31) studied the mouthwash use and its relation with oral and pharyngeal cancer in tobacco and alcohol consumers.

There was a similar proportion of cases (43%) and controls (48%) that used mouthwashes often. The differences among these percentages were not significant for statistics.

Kabat, in 1989, (33) considered admissible that the long exposure to certain ingredients of mouthwashes could increase the risk of oral cancer. Cases did not react to an increased frequency of mouthwash use in comparison to controls. The reasons for using mouthrinses were associated to the exposure to tobacco and alcohol.

The data of Winn's work (34) related individually the mouthwash use with cancer in pharynx, tongue and other oral parts. In a more recent study (36) it was shown that a fourth of the cases of oral cancer in men and half of the cases diagnosed to women are not related to tobacco or alcohol. The search for an explanation led to the consideration of other potential risk factors, including the mouthwash use, diseases and infections of the oral cavity, lesions caused by prosthesis, deficient oral hygiene and bad state of dental health, dietary deficiencies and low levels of nutrients present in serum, such as carotenoids, and also the possible intervention of the human papilloma virus.

In order to make a joint evaluation of the results obtained from the studies published, an analysis has been carried out in which two measurements have been taken into account, which are: odds ratio (OR) and the association index Phi (j). OR is a numeric value interpreted as the risk of getting a disease due to a certain exposure. The j index is based on the statistic number χ^2 and it relates qualitative dichotomic variables (with two categories) (37, 38).

RESULTS

If we evaluated mouthwash exposure between cases and controls by OR, we would obtain the results shown in table 2. The reference value of OR is 1, which means that the studies whose data provide an OR more than 1 (28, 29, 30, 34) show a risk of 1.14; 1.04; 1.26 y 1.17 times more probability of developing cancer due to the mouthwash use. OR less than 1 show that there is not an increased risk of suffering cancer because of the mouthwash use.

In table 3 appear the results of the application of the j index to the review of the literature. The values obtained are so close to zero that it cannot be affirmed that there is a relation between mouthwash use and the suffering from cancer or between not using mouthwashes and not suffering from cancer. The values that would indicate a significant relation between the variables "using mouthwashes" and "having the disease" should be close to +1.

The results of Weaver's study (28) must be valued bearing in mind two of its own limits; on the one hand, the low number of cases that did not smoke or drink alcohol, and on the other hand, the impossibility of making a comparison between cases and controls. From his studies, Wey (39) was able to observe that oral cancer occurred in a significant sample of the people who did not smoke or drink alcohol, and that the trend was in old women that showed an early stage of the disease.

The results of Blot's study (29) showed that the risk of developing cancer increased, but not significantly, in non-smo-

king women who used mouthwashes. There was not a defined trend in the observed subgroup as for the frequency of use of the mouthwash, the time it was hold in mouth or whether it was diluted or not.

Wynder (30) concluded that in men, the duration of the mouthwash use was significant but it was reversely related to oral cancer (the longer it was the mouthwash use, the less the cancer developed). In women, the frequent mouthwash use (daily and occasionally) was significant, but the duration was again related to cancer in reverse manner.

In Mashberg's study (31) cancer was not statistically associated to the mouthwash use in alcohol or tobacco consumers. Neither was the trademark of the mouthwash related to the disease. In the same way that in Blot's study, a positive relation between mouthwash use and pharyngeal cancer is suggested in non-smokers.

Despite being a relatively low number of cases, the results of Kabat's study (33) did not support a causal relation between mouthwash use and the risk of cancer. Although this study was not able to rule the possibility that the chronic mouthwash use contributed to the risk of developing oral cancer in women out, the results conclude that there is not such an effect.

Winn's results (34) support an increase of the risk ($OR=1.17$) of developing the disease related to the frequent mouthwash use. This increase was bigger in women than in men, but it was not bigger in the group of people who did not smoke or drink alcohol (36). The risk increase as it did the frequency and the duration of the mouthwash use. With these results, it is not clear if the mouthwash use per se or some factor related to their use are involved in its relation with oral cancer.

Frequently, mouthwashes contain colouring, flavouring or sweetening agents, but the association of the increased risk with the use of trademarks with a content of alcohol equal or greater than 25 %, suggested that, at least in part, alcohol was responsible. Winn considered acceptable a causal relation between alcohol contained in mouthwashes and the development of oral cancer, since alcohol is a risk factor according to the epidemiologic studies carried out in different populations. Although the systemic effects of alcohol could contribute to this fact, it seems more probable that it is due to a local mechanism because of the direct contact of alcohol with the oral mucus. The local effects of alcohol may be the results of its metabolism in acetaldehyde in the oral epithelium or because of the oral bacteria, or of an increase of the oral mucus' permeability towards tobacco or other carcinogens.

The odds ratio's figures for the mouthwash use where found not to be high in individuals of any of the three genotypes (genotypes 1-1 and 1-2, and slow metabolism genotype 2-2) for the alcohol dehydrogenase type 3.

This last study showed that, as a whole, there was not a relation ($OR = 0.87$) between the frequent or normal mouthwash use and pharyngeal or oral cancer. Moreover, the risk did not increase as the exposure to the mouthwash increased, fact that was measured for the frequency and duration of the use or for other characteristics, such as the use of the mouthwash diluted. The risk was high, but not significantly, in the small group of people who where not alcohol or tobacco consumers. In this

study, a higher risk of tumours in the tongue and the floor of the mouth was detected but this risk was not statistically significant in any case. Nowadays there is a trend to commercialize products with a relatively low amount of alcohol and to formulate alcohol-free mouthwashes.

DISCUSSION AND FUTURE POSSIBILITIES

Eight studies of cases and controls that examine the relation between mouthwash use and oral cancer have been presented. Six of them were based on hospitalized patients, one of them (29) included people identified from death certificates. The other two were samples of the general population.

The compilation and analysis of data varied considerably among studies. The methodology of a study of cases and controls must consider a numerous sample with a selection of cases and controls out of the general population.

The lack of consistency between the findings of the published studies that evaluate the relationship between mouthwash use and the risk of oral and pharyngeal cancer can be related to the methodological variations, the limitation in sizes of samples, the difficulties for measuring exposures and the low levels of risks. As an example, it can be mentioned that in the Blot's and Wynder's studies, the relation existed only among women, while Winn found relations in both genders. In the same way, in some of the studies the relation was only among people who were not alcohol or tobacco consumers and in some other, among alcohol and tobacco consumers (40, 41).

It is likely to bear in mind that patients are not a true reflection of the real figures of exposure to tobacco or alcohol. This is a possible suggestion since it is known that alcohol consumers tend to admit that they consume less than the real quantity they consume. The same occurs with smokers. Nevertheless, there are no social pressures that make people give untrue information about the mouthwash use (40).

It is also possible that the mouthwash use is related to a risk factor which is unknown in people who are not alcohol or tobacco consumers.

It should be considered that the mouthwash use may be a response to oral cancer and not its cause (42).

Other factors which have been identified as able to increase the risk of developing oral cancer are the diet or some considerable lost teeth which are not replaced (42).

Despite the fact that it has not been proved that there is an increased risk related to mouthwash use in people with show or fast metabolism genotype for the alcohol dehydrogenase type 3, future studies of oral cancer should take into consideration the evaluation of the metabolic susceptibility genes, as long as it is possible.

The use of genetic and molecular markers of the metabolism of alcohol and tobacco can help to clarify the carcinogenetic mechanism of those factors, as well as the potential risk associated to the alcohol contained in mouthwashes.

CONCLUSION

The size and the analysis of the samples of the published studies of cases and controls lack homogeneity. Therefore, the results

of the studies that evaluate the possibility of the mouthwash use being a risk factor for oral cancer are unconscious and sometimes contradictory. In the future it would be recommended to try to homogenize the samples of the subjects of the study in order to obtain conclusive results.

With the data we have, it has been impossible to establish a causative relation between mouthwash use and the development of oral cancer. In the other hand, it does not seem to be and evidence justifying the use of alcohol in mouthwashes, and even less in high quantities.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Barbé C, Halbaut L. Otras formas farmacéuticas de administración por vía bucofaringea, ocular, nasal y auricular. En: Faulí C, Trillo I, eds. Tratado de farmacia galénica. 1ª edición. Luzán 5, DL; 1993. p. 825-37.
- García Pola MJ. Formulación Magistral en Odontoestomatología. Smithkline Beecham; 1997.
- Real Decreto 1599/1997 de 17 de octubre sobre productos cosméticos. Página web del Ministerio de Sanidad y Consumo: <http://www.msc.es> (consultada en mayo de 2002)
- Sissons CH, Wong L, Cutress TW. Inhibition by Ethanol of the Growth of Biofilm and Dispersed Microcosm Dental Plaques. *Archs Oral Biol* 1996;41:27-34.
- Herrera D, Roldán S, Santacruz I, O'Connor A, Sanz M. Actividad antimicrobiana en saliva de cuatro colutorios con clorhexidina. *Periodoncia* 2001;11:193-202.
- Leyes JL, García L, López G, Rodríguez I, García M, Gallas M. Efficacy of Chlorhexidine Mouthrinses With and Without Alcohol: A Clinical Study. *J Periodontol* 2002;73:317-21.
- Eldridge KR, Finnie SF, Stephens JA, Mauad AM, Munoz CA, Kettering JD. Efficacy of an alcohol-free chlorhexidine mouthrinse as an antimicrobial agent. *J Prosthet Dent* 1998;80:685-90.
- Otomo-Corgel J. Over-the-Counter and Prescription Mouthwashes. An Update for the 1990s. *Compend Contin Educ Dent* 1992;13:1086-96.
- Wu CD, Savitt ED. Evaluation of the safety and efficacy of over-the-counter oral hygiene products for the reduction and control of plaque and gingivitis. *Periodontology* 2000 2002;28:91-105.
- Ciancio SG. Use of mouthrinses for professional indications. *J Clin Periodontol* 1988;15:520-3.
- Saura-Pérez M, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Diagnóstico y tratamiento de la halitosis. *RCOE* 2001;6:159-69.
- Kozlovsky A, Goldberg S, Natour I, Rogatky-Gat A, Gelernter I, Rosenberg M. Efficacy of a 2-Phase Oil:Water Mouthrinse in Controlling Oral Malodor, Gingivitis and plaque. *J Periodontol* 1996;67:577-82.
- Young A, Jonski G, Rölla G, Wåler SM. Effects of metal salts on the oral production of volatile sulfur-containing compounds (VSC). *J Clin Periodontol* 2001;28:776-81.
- Brex M, Netuschil L, Reichert B, Schreil G. Efficacy of Listerine, Meridol, and Chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. *J Clin Periodontol* 1990;17:292-7.
- Chadwick B, Addy M, Walker DM. Hexetidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83-7.
- Anil S, Ellepola ANB, Samaranyake LP. The impact of chlorhexidine gluconate on the relative cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans*. *Oral diseases* 2001;7:119-22.
- Gagari E, Kabani S. Adverse effects of mouthwash use. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:432-9.
- Curull C, Arias M. Dentífricos, geles y colutorios. ¿Por qué y para qué?. Revisión y actualización. *Periodoncia* 2001;11 5:61-70.
- Charles CH, Cronin MJ, Conforti NJ, Dembling WZ, Petrone DM, McGuire JA. Anticalculus efficacy of an antiseptic mouthrinse containing zinc chloride. *JADA* 2001;132:94-8.
- Kuyama K, Yamamoto H. A study of effects of mouthwash on the human oral mucosae: With special references to sites, sex differences and smoking. *J Nihon Univ Sch Dent* 1997;39:202-10.
- Moghadam BKH, Gier R, Thurlow T. Extensive Oral Mucosal Ulcerations Caused by Misuse of a Commercial Mouthwash. *Cutis* 1999;64:131-4.
- Bernstein ML, Carlsh R. The induction of hyperkeratotic white lesions in hamster cheek pouches with mouthwash. *Oral Surg* 1979;48:517-22.
- Bolanowski SJ, Gescheider GA, Sutton SVW. Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodont Res* 1995;30:192-7.
- Vademecum de Higiene Oral. Programa de Prescripción Facultativa de la Sociedad Española de Periodoncia. (CD-ROM) SEPA Dital Informática: Gijón, 2001.
- Gürkan S, Önen A, Köprülü H. *In vitro* effects of alcohol-containing and alcohol-free mouthrinses on microhardness of some restorative materials. *J of Oral Rehabilitation* 1997;24:244-6.
- Settembrini L, Penugonda B, Scherer W, Strassler H, Hittleman E. Alcohol-Containing Mouthwashes: Effect on Composite Color. *Operative Dentistry* 1995;20:14-7.
- Penugonda B, Settembrini L, Scherer W, Hittleman E. Alcohol-Containing Mouthwashes: Effect on composite Hardness. *J Clin Dent* 1994;5:60-3.
- Weaver A, Fleming SM, Smith DB, Park A. Mouthwash and oral cancer: carcinogen or coincidence?. *J Oral Surgery* 1979;37:250-3.
- Blot WJ, Winn DM, Fraumeni JF. Oral cancer and mouthwash. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:251-3.
- Wynder EL, Kabat GC, Rosenberg S, Levenstein M. Oral Cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:255-60.
- Mashberg A, Barsa P, Grossman ML. A study of the relationship between mouthwash use and oral and pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc* 1985;110:731-4.
- Young TB, Ford CN, Brandenburg JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network [abstract]. *Am J Otolaryngol* 1986;7:200-8.
- Kabat GC, Hebert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989;49:2803-6.
- Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Mouthwash Use and Oral Conditions in the Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res* 1991;51:3044-7.
- Elmore JG, Horwitz RI. Oral cancer and mouthwash use: Evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:253-61.
- Winn DM, Diehl SR, Brown LM, Harty LC, Bravo-Otero E, Fraumeni JF et al. Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control* 2001;12:419-29.
- Spiegel MR, ed. Estadística. Madrid: McGraw Hill; 1989. p. 201-16.
- Merino JM, Moreno E. Análisis de datos en Psicología. Madrid: UNED; 2001. p. 262-8.
- Wey PD, Lotz MJ, Triedman LJ. Oral Cancer in Women Nonusers of Tobacco and Alcohol. *Cancer* 1987;60:1644-50.
- Shapiro S, Castellana JV, Sprafka JM. Alcohol-containing Mouthwashes and Oropharyngeal Cancer: A Spurious Association due to Underascertainment of Confounders?. *Am J Epidemiol* 1996;144:1091-5.
- Ciancio SG. Alcohol in Mouthrinse: Lack of Association with Cancer. *Biol Ther Dent* 1993;9:1-3.
- Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J et al. Smoking, Alcohol, Dentition and Diet in the Epidemiology of Oral Cancer. *Oral Oncology Eur J Cancer* 1992; 28B:9-15.