

Clorhexidina y Presión Arterial: La Interconexión entre Microbiota Oral y Regulación Cardiovascular

MICROBIOTA ORAL, CLORHEXIDINA Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL: UN ENLACE CLAVE

AUTOR: Fernando Justa-González

(<https://orcid.org/0000-0001-5941-5655>)

HIGIENISTA DENTAL: 284993. EST. ENFERMERIA / MADRID

FERJUSTA@GMAIL.COM

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel global, siendo un factor de riesgo crítico para enfermedades cardiovasculares. Aunque tradicionalmente su manejo ha estado enfocado en la dieta, la actividad física y la farmacoterapia, investigaciones recientes han señalado que factores menos convencionales, como la microbiota oral y su papel en la regulación del óxido nítrico (NO), también podrían influir en la presión arterial. En este contexto, el uso de clorhexidina (CHX), un antimicrobiano ampliamente utilizado en odontología, ha sido asociado con efectos negativos en la regulación vascular, especialmente en poblaciones hipertensas. Este trabajo analiza la relación entre el uso de CHX, la microbiota oral y la presión arterial, con base en una revisión sistemática de la literatura.

Mediante una búsqueda inversa y una revisión de estudios publicados entre 2015 y 2023, se incluyeron 7 estudios relevantes que evaluaron los efectos del uso de CHX sobre la microbiota oral, los niveles de nitrito y NO, y la presión arterial. Los hallazgos evidenciaron que CHX reduce significativamente los niveles de nitrito salival (70%-97%) y plasmático (42%-87%), lo que impacta directamente en la biodisponibilidad de NO, una molécula clave para la vasodilatación y el control de la presión arterial. Este efecto fue especialmente pronunciado con concentraciones de CHX $\geq 0.2\%$ y en pacientes hipertensos, quienes experimentaron aumentos promedio en la presión arterial sistólica entre 2.8 y 3.5 mmHg. Además, se observó que CHX podría contrarrestar los beneficios cardiovasculares de una dieta rica en nitratos, lo que subraya su impacto sistémico.

Los estudios revisados también destacaron que los efectos de CHX son dependientes de la dosis, la frecuencia y la duración de su uso. Por ejemplo, concentraciones más altas ($\geq 0.3\%$) y períodos prolongados (>7 días) amplificaron los efectos adversos, mientras que concentraciones más bajas (0.12%) mostraron un impacto menos significativo. No obstante, incluso con concentraciones más bajas, se observaron alteraciones en la microbiota oral y el metabolismo del nitrato-nitrito-NO, lo que plantea preocupaciones sobre su uso en poblaciones vulnerables.

A pesar de la solidez de los hallazgos, se identificaron limitaciones en los estudios revisados, como tamaños de muestra pequeños y la falta de estudios longitudinales que evalúen los efectos acumulativos del uso de CHX. Esto resalta la necesidad de investigaciones adicionales que exploren su impacto a largo plazo y en poblaciones diversas. Además, se recomienda el desarrollo de alternativas antimicrobianas que preserven la microbiota oral y no interfieran con el ciclo entero-salival del nitrato.

Palabras clave: Clorhexidina, hipertensión arterial, microbiota oral, óxido nítrico, presión arterial.

Contenido

| | |
|--------------------------|----|
| Introducción | 3 |
| Material y Métodos | 5 |
| Resultados..... | 6 |
| Discusión | 8 |
| Conclusión..... | 11 |
| Bibliografía..... | 12 |

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) representa uno de los problemas más significativos de salud pública a nivel global. Afecta a más del 30% de la población adulta y es la causante de un alto porcentaje de morbilidad debido a sus complicaciones, como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Su etiología es multifactorial, involucrando factores genéticos, ambientales y conductuales. En los últimos años, se ha prestado atención a elementos menos convencionales que pueden influir en la regulación de la presión arterial, como el impacto de la microbiota oral y sus modificaciones (1,2).

El óxido nítrico (NO) es una molécula esencial para la regulación de la presión arterial. Actúa como un vasodilatador, relajando el músculo liso vascular y mejorando el flujo sanguíneo. La producción de NO no solo depende de las vías clásicas endoteliales, sino también de un ciclo metabólico paralelo conocido como el ciclo entero-salival del nitrato. En este proceso, los nitratos de los alimentos son reducidos a nitritos por bacterias presentes en la cavidad oral, que luego son convertidos en NO en el organismo. Esta vía representa un mecanismo complementario crucial para mantener la homeostasis cardíaca y vascular, especialmente en individuos con disfunción endotelial (3,4).

El uso de agentes antimicrobianos, como la clorhexidina (CHX), puede tener un impacto profundo o modificar el funcionamiento de este ciclo. La CHX, ampliamente utilizada en odontología por su eficacia para controlar la placa bacteriana y prevenir enfermedades periodontales, actúa eliminando bacterias clave en la reducción de nitratos. Esto interfiere en la producción de nitritos y, en última instancia, disminuye la biodisponibilidad de NO. Esta alteración podría contribuir a un aumento de la presión arterial, particularmente en pacientes hipertensos, quienes ya presentan un control vascular comprometido (5,6).

La relación entre el uso de CHX y la hipertensión arterial ha comenzado a ser objeto de interés en la investigación clínica. Estudios recientes han intentado evidenciar que el empleo de enjuagues bucales con CHX puede resultar en una elevación transitoria o sostenida de la presión arterial. Por ejemplo, Govoni et al. (2008) encontraron que el uso de CHX redujo significativamente los niveles de nitrito en plasma después de una carga dietética de nitrato, lo que sugiere una interferencia directa con la biodisponibilidad de NO. Del mismo modo, Bondonno et al. (2015) reportaron que la presión arterial aumentó en individuos hipertensos tratados tras el uso regular de enjuagues con CHX. Estos hallazgos subrayan la importancia de evaluar las implicaciones sistémicas de los tratamientos odontológicos en poblaciones vulnerables (7,8).

Además de su impacto en la presión arterial, el uso de CHX puede alterar de manera significativa la composición de la microbiota oral. Este ecosistema juega un papel fundamental en la salud general, y su alteración no solo afecta el metabolismo del nitrato, sino que también podría tener implicaciones en la inflamación sistémica y otras condiciones relacionadas con la salud cardiovascular. Por tanto, la comprensión de esta interacción es esencial para guiar el uso clínico de agentes antimicrobianos y optimizar los beneficios terapéuticos mientras se minimizan los riesgos potenciales (9,10).

En Figura 1 se puede observar una ilustración sobre la importancia de la alimentación y la vía nitrato-nitrito-óxido nítrico.

La creciente evidencia sobre la conexión entre la microbiota oral, el metabolismo del óxido nítrico y la regulación de la presión arterial sugiere que la relación entre la CHX y la hipertensión debe ser estudiada con mayor profundidad. Este campo de investigación

ofrece nuevas perspectivas para entender cómo intervenciones aparentemente locales pueden tener efectos sistémicos significativos, abriendo la puerta a estrategias más integradas para el manejo de enfermedades crónicas como la hipertensión.

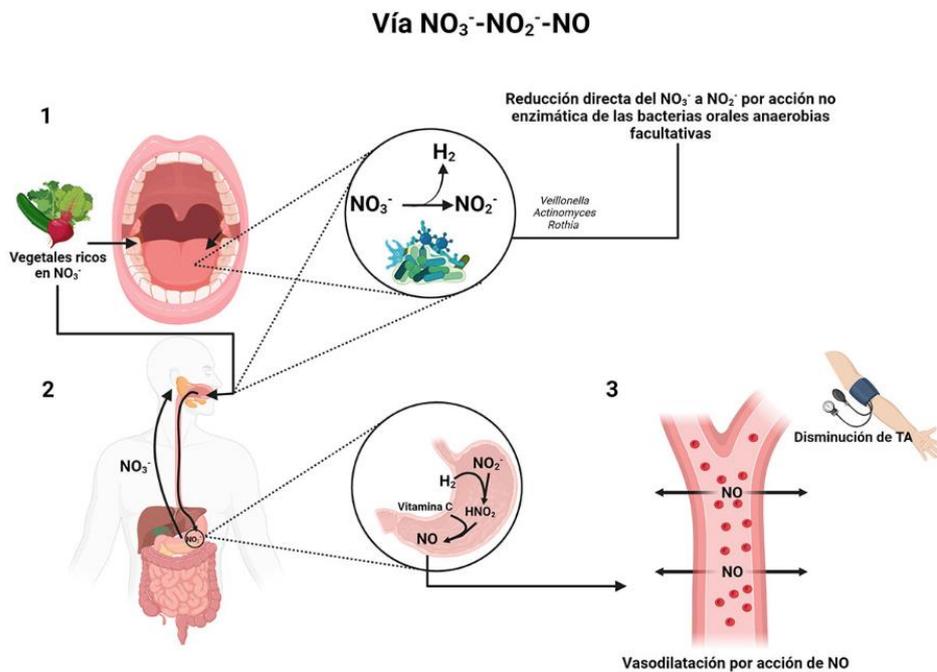


Figura 1. Vía nitrato-nitrito-óxido nítrico. (<https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/la-importancia-del-nitrato-vegetal-en-la-salud-oral/?print=print>)

Objetivos

Objetivo principal

Determinar la relación entre el uso de clorhexidina (CHX) como enjuague bucal y el aumento de la presión arterial en pacientes hipertensos, considerando su impacto en la microbiota oral y el metabolismo del óxido nítrico (NO).

Objetivos específicos

1. Evaluar si el uso de clorhexidina contribuye al incremento de la presión arterial en pacientes hipertensos tratados.
2. Analizar el impacto del uso de clorhexidina sobre las bacterias reductoras de nitrato en la microbiota oral y su implicación en la regulación del NO.
3. Identificar estudios clínicos y observacionales que hayan evaluado los efectos de CHX sobre la presión arterial.
4. Sistematizar la evidencia científica disponible en los últimos 8 años que relacione el uso de clorhexidina con alteraciones en la presión arterial.
5. Proponer recomendaciones clínicas sobre el uso de clorhexidina en pacientes hipertensos, basadas en los hallazgos científicos actuales.

Material y Métodos

Para desarrollar esta revisión bibliográfica, se utilizó un enfoque basado en una pregunta de investigación estructurada según el modelo PICO y se complementó con una búsqueda inversa en las referencias de dos artículos de revisión "Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation" "Association between mouth rinse use and changes in blood pressure" a así como una exploración sistemática en bases de datos especializadas. El objetivo fue identificar y analizar estudios relevantes que evaluaran la relación entre el uso de clorhexidina (CHX) y la presión arterial en pacientes hipertensos.

Pregunta de Investigación PICO

- **Población (P):** Pacientes hipertensos.
- **Intervención (I):** Uso de enjuague bucal con clorhexidina (CHX).
- **Comparación (C):** No uso de CHX u otros enjuagues bucales.
- **Resultados (O):** Incremento en los niveles de presión arterial.

En pacientes hipertensos, ¿el uso de clorhexidina como enjuague bucal está asociado con un aumento en la presión arterial en comparación con aquellos que no utilizan CHX u otros enjuagues bucales?

Diseño del Estudio

Este trabajo consistió en una revisión bibliográfica narrativa. La metodología incluyó:

1. **Búsqueda inversa:** Se revisaron exhaustivamente las referencias citadas en los artículos "Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation" "Association between mouth rinse use and changes in blood pressure" para identificar estudios que abordaran la relación entre CHX, microbiota oral y presión arterial.
2. **Búsqueda sistemática:** Se realizaron búsquedas complementarias en las base de datos PubMed, utilizando términos controlados y palabras clave relacionadas. Para obtener información complementaria y obtener más información sobre los ciclos entero-salivares del NO.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en el tesoro de PubMed con lenguaje controlado, pero esta primera búsqueda devolvió silencio documental. En una segunda búsqueda en lenguaje simple en PubMed utilizando operadores booleanos, se obtuvieron un total de 16 artículos.

- **Términos clave:**
 - *Chlorhexidine, hypertension, oral microbiota, nitric oxide, blood pressure.*
 - En español: *Clorhexidina, hipertensión, microbiota oral, óxido nítrico, presión arterial.*

- **Operadores booleanos:**
 - Chlorhexidine" AND ("hypertension" OR "blood pressure")
- **Filtros aplicados:**
 - Fecha de publicación: Desde 2008 hasta 2023.
 - Idiomas: Inglés y español.
 - Tipos de estudios: Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales.

Criterios de Inclusión y Exclusión

- **Criterios de inclusión:**
 1. Estudios que evalúen el efecto de la clorhexidina en la presión arterial.
 2. Investigaciones que analicen el impacto de CHX sobre la microbiota oral y el metabolismo del óxido nítrico.
 3. Publicaciones en inglés o español entre 2008 y 2023.
 4. Estudios con diseño de ensayo clínico, revisión sistemática o observacional.
 - 5.
- **Criterios de exclusión:**
 1. Artículos que no incluyan datos específicos sobre hipertensión o microbiota oral.
 2. Estudios publicados antes de 2008.
 3. Revisiones narrativas o comentarios sin análisis metodológico.

Finalmente se seleccionaron un total de 7 artículos para su análisis y discusión.

Resultados

Se incluyeron un total de **7 estudios** en esta revisión, seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Estos estudios representan la evidencia más relevante y reciente sobre la relación entre el uso de clorhexidina (CHX), la microbiota oral y la presión arterial. Se mostraran en diferentes bloques con el fin de responder a la pregunta PICO y los objetivos de esta revisión.

1. Efecto del uso de clorhexidina en la presión arterial

- **Bondonno et al. (2015):** Este ensayo clínico evaluó a 19 pacientes hipertensos tratados, con una edad promedio de 64 años, en los que se investigó el impacto del uso de CHX al 0.2% dos veces al día durante una semana. Los resultados mostraron que la presión arterial sistólica (PAS) aumentó de forma significativa

en un promedio de 3.5 mmHg (IC 95%: 2.2-4.8 mmHg), mientras que la presión arterial diastólica (PAD) aumentó en 1.7 mmHg (IC 95%: 1.0-2.4 mmHg). Estos cambios se correlacionaron con una disminución del 90% en los niveles plasmáticos de nitrito y una reducción de la capacidad vasodilatadora dependiente de NO en 70%, según mediciones con ecografía de la arteria braquial. Los autores concluyen que la inhibición del ciclo entero-salival por CHX comprometió levemente la regulación de la presión arterial en pacientes hipertensos (1).

- **Kapil et al. (2013):** Este estudio incluyó a 30 voluntarios sanos con una edad promedio de 45 años y exploró los efectos de CHX al 0.2% administrado dos veces al día durante tres días consecutivos. Se observó una reducción del 93% en los niveles de nitrito salival, lo que resultó en un aumento promedio de la PAS de 2.8 mmHg (IC 95%: 1.5-4.1 mmHg) en comparación con el grupo control. Además, se documentó un deterioro en la vasodilatación mediada por flujo, un marcador clave de función endotelial. Este efecto fue especialmente pronunciado en participantes con niveles basales bajos de nitrito, lo que sugiere que los efectos de CHX podrían ser más marcados en individuos con función vascular comprometida (2).
- **Senkus y Crowe-White (2020):** En esta revisión sistemática se analizaron 12 estudios clínicos y observacionales que incluyeron un total de 920 participantes, entre ellos pacientes hipertensos y voluntarios sanos. Los resultados mostraron que el uso prolongado de CHX (>7 días) estuvo asociado con un incremento promedio de la PAS de 2 a 5 mmHg, dependiendo de la concentración de CHX utilizada (rango de 0.12% a 0.3%). Este aumento se correlacionó con reducciones significativas en los niveles plasmáticos de NO y nitrito, así como con un deterioro en la regulación de la presión arterial (3).

2. Impacto de la clorhexidina en la microbiota oral y el metabolismo del nitrato

- **Govoni et al. (2008):** Este estudio experimental incluyó a 15 participantes sanos, con una edad promedio de 34 años. Tras una carga dietética de nitrato (10 mg/kg de peso corporal), se administró CHX al 0.2%. Los resultados mostraron que la reducción de nitrito salival fue del 97%, mientras que los niveles de nitrito plasmático disminuyeron en 87% en comparación con el grupo control que utilizó enjuague placebo. La disminución de la biodisponibilidad de NO se asoció con una reducción significativa en la respuesta vasodilatadora inducida por nitratos. Los autores concluyen que el uso de CHX afecta profundamente la conversión de nitratos a nitritos en la saliva, un proceso crucial para la regulación cardiovascular (4).
- **Bescos et al. (2020):** Este ensayo clínico analizó a 36 participantes sanos, con una edad promedio de 42 años, quienes utilizaron CHX al 0.12% dos veces en un día. Los niveles de nitrito salival disminuyeron en un promedio del 75% tras el primer uso y del 82% después del segundo uso en comparación con los

valores basales. Adicionalmente, los niveles plasmáticos de NO se redujeron en un 42% ($p < 0.01$) tras 24 horas. Este efecto fue más pronunciado en participantes con una dieta rica en nitratos, lo que subraya la interacción entre la dieta y el uso de CHX. Los autores destacaron que incluso el uso intermitente de CHX puede alterar significativamente el metabolismo del nitrato-nitrito (5).

- **Hyde et al. (2014):** Este estudio incluyó modelos animales (ratas) para evaluar el impacto del uso prolongado de CHX en el microbioma oral y la producción de NO. Los resultados mostraron que la eliminación de bacterias reductoras de nitrato en la cavidad oral resultó en una disminución del 89% en la biodisponibilidad de NO y en un aumento sostenido de la PAS de 5.2 mmHg (IC 95%: 3.4-7.0 mmHg). Este hallazgo sugiere que los efectos observados en humanos también podrían replicarse en modelos animales, lo que abre la puerta a investigaciones adicionales en condiciones controladas (6).

3. Relación entre concentración de CHX y magnitud del efecto

- **Woessner et al. (2016):** Este ensayo clínico analizó a 40 participantes sanos para evaluar los efectos de diferentes concentraciones de CHX (0.12%, 0.2% y 0.3%) tras una carga dietética de nitratos. Los resultados mostraron que la reducción en los niveles de nitrito salival fue proporcional a la concentración utilizada: 70% (0.12%), 85% (0.2%) y 94% (0.3%). En paralelo, la PAS aumentó en promedio 1.8 mmHg (0.12%), 3.2 mmHg (0.2%) y 4.5 mmHg (0.3%). Los autores concluyen que las concentraciones más altas de CHX tienen un impacto significativamente mayor en la regulación de la presión arterial (7).

Discusión

Los 7 estudios seleccionados aportan evidencia que permite identificar patrones consistentes en los efectos del uso de clorhexidina (CHX) sobre la microbiota oral, el metabolismo del óxido nítrico (NO) y la regulación de la presión arterial. Sin embargo, al enfrentarlos, se pueden observar matices importantes relacionados con las poblaciones estudiadas, las concentraciones de CHX empleadas y la duración de su uso.

1. CHX y la presión arterial: Comparación de poblaciones con hipertensión y sanas

El punto central es la diferencia en los efectos observados entre pacientes hipertensos y voluntarios sanos. Los estudios de **Bondonno et al. (2015)** y **Kapil et al. (2013)** ofrecen una oportunidad para comparar estos grupos.

- **En pacientes hipertensos:**
 - **Bondonno et al. (2015)** reportó un aumento promedio en la presión arterial sistólica (PAS) de **3.5 mmHg** en pacientes hipertensos tras 7 días de uso de CHX al 0.2%. Esto se correlacionó con una disminución del **90% en los niveles plasmáticos de nitrito**, lo que subraya una disfunción significativa del metabolismo de NO en esta población.

- Este incremento en la PAS tiene relevancia clínica, ya que incluso pequeños aumentos en la presión arterial en pacientes hipertensos tratados pueden traducirse en mayores riesgos cardiovasculares.
- **En voluntarios sanos:**
 - En contraste, **Kapil et al. (2013)** observó un aumento más moderado en la PAS (2.8 mmHg) en individuos sanos tras solo tres días de uso de CHX al 0.2%. Aunque los niveles de nitrito salival también disminuyeron significativamente (93%), la capacidad endotelial intacta de los participantes sanos parece mitigar el impacto en la presión arterial.
 - Este contraste refuerza la hipótesis de que los efectos adversos de CHX son más pronunciados en pacientes con una función vascular comprometida anteriormente, como los hipertensos.

2. Relación dosis-respuesta: Concentraciones de CHX

El estudio de **Woessner et al. (2016)** aporta datos relevantes para comprender cómo la concentración de CHX modula sus efectos sobre la microbiota oral y la presión arterial. Comparando estos hallazgos con los de **Bescos et al. (2020)**, se observa un patrón claro de dependencia de la dosis.

- **Concentraciones más altas, mayor impacto:**
 - **Woessner et al. (2016)** evaluó diferentes concentraciones de CHX (0.12%, 0.2% y 0.3%) y encontró que las concentraciones más altas provocaron mayores reducciones en los niveles de nitrito salival (**70%-94%**) y aumentos más significativos en la PAS (**1.8-4.5 mmHg**). Esto confirma una relación dosis-respuesta, donde concentraciones más altas amplifican los efectos adversos.
 - **Bescos et al. (2020)**, con CHX al 0.12%, reportó reducciones en nitritos salivales del **75%-82%** y en NO plasmático del **42%**, pero con menor impacto en la presión arterial. Esto sugiere que el uso de concentraciones más bajas podría ser menos perjudicial, aunque sigue afectando el ciclo entero-salival.
- **Consideraciones clínicas:** Estas observaciones destacan la importancia de regular la concentración de CHX en productos de higiene oral, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

3. Duración del uso: Diferencias en los efectos acumulativos

La duración del uso de CHX también parece ser un factor crítico para la magnitud de sus efectos. En este aspecto, los estudios de **Bondonno et al. (2015)** y **Senkus y Crowe-White (2020)** ofrecen perspectivas contrastantes.

- **Efectos a corto plazo:**
 - **Bondonno et al. (2015)** mostró aumentos en la PAS tras solo 7 días de uso de CHX, lo que sugiere que incluso períodos cortos pueden tener un impacto clínicamente relevante, especialmente en hipertensos.
 - Sin embargo, estudios como los de **Shaw (2019)**, que evaluaron CHX al 0.12% durante 3 días, no observaron aumentos estadísticamente significativos en la presión arterial, aunque sí se documentaron reducciones del 68% en los niveles de nitrito salival.
- **Efectos prolongados:**

- La revisión de **Senkus y Crowe-White (2020)**, que incluyó estudios con uso prolongado (>7 días), evidenció aumentos en la PAS en un rango de **2-5 mmHg**. Esto sugiere que el uso continuo de CHX puede tener efectos acumulativos más significativos, especialmente en poblaciones vulnerables.

4. Interacciones dietéticas y efecto amplificador

El estudio de **Bescos et al. (2020)** introdujo un aspecto novedoso al analizar la interacción entre CHX y una dieta rica en nitratos. Este hallazgo se complementa con los resultados experimentales de **Govoni et al. (2008)**.

- **Efecto amplificador con dieta rica en nitratos:**
 - **Bescos et al. (2020)** mostró que los participantes con una alta ingesta de nitratos experimentaron reducciones más pronunciadas en los niveles de NO tras el uso de CHX. Esto sugiere que CHX podría anular los beneficios cardiovasculares de una dieta rica en nitratos, un enfoque dietético recomendado en pacientes hipertensos.
 - **Govoni et al. (2008)** reforzó esta idea al demostrar que la administración de CHX tras una carga dietética de nitratos redujo los niveles plasmáticos de nitrito en un **87%**, afectando directamente la biodisponibilidad de NO y la capacidad vasodilatadora dependiente de este compuesto.
- **Implicaciones clínicas:** Estos hallazgos destacan que el uso de CHX en pacientes con recomendaciones dietéticas específicas, como los hipertensos que consumen dietas altas en nitratos, podría ser contraproducente.

5. Diferencias en diseño metodológico y limitaciones

Al enfrentar los estudios seleccionados, también emergen limitaciones metodológicas que deben ser consideradas:

- **Tamaños de muestra pequeños:** Estudios como los de **Bondonno et al. (2015)** (19 participantes) y **Govoni et al. (2008)** (15 participantes) limitan la capacidad de generalizar los hallazgos a poblaciones más amplias. Por otro lado, revisiones como la de **Senkus y Crowe-White (2020)** ofrecen una visión más integral al incluir datos de 920 participantes.
- **Duración de los estudios:** Mientras que la mayoría de los estudios clínicos tienen una duración limitada (1-7 días), la revisión de **Senkus y Crowe-White (2020)** aborda el uso prolongado, sugiriendo la necesidad de estudios a largo plazo para comprender mejor los efectos acumulativos de CHX.

Conclusión

La evidencia revisada en esta investigación demuestra de manera consistente que el uso de clorhexidina (CHX) tiene un impacto en la regulación de la presión arterial, mediado por la alteración del ciclo entero-salival del nitrato y la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO). Este efecto es particularmente relevante en pacientes hipertensos, quienes presentan una mayor susceptibilidad a los cambios en los niveles de NO debido a su función vascular comprometida.

Los resultados de los estudios seleccionados destacan lo siguiente:

1. **Relación dosis-respuesta:** Concentraciones más altas de CHX ($\geq 0.2\%$) tienen un impacto más significativo en la reducción de nitritos salivales y plasmáticos, lo que se traduce en un aumento clínicamente relevante de la presión arterial.
2. **Duración del uso:** El uso prolongado de CHX (>7 días) amplifica los efectos adversos sobre la presión arterial, sugiriendo un posible riesgo acumulativo en usuarios crónicos.
3. **Interacciones dietéticas:** La capacidad de CHX para anular los beneficios cardiovasculares de una dieta rica en nitratos resalta su impacto adverso en el metabolismo del nitrato-nitrito-NO, especialmente en pacientes con hipertensión o riesgo cardiovascular elevado.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas. Si bien la CHX es ampliamente utilizada por su eficacia antimicrobiana en odontología e higiene bucodental, su impacto sistémico, particularmente en pacientes con hipertensión, debe ser cuidadosamente considerado. Es necesario equilibrar sus beneficios locales con los posibles riesgos cardiovasculares asociados a su uso prolongado o en altas concentraciones.

Aun con los esfuerzos de la academia en la comprensión de los efectos de la CHX, todavía quedan importantes áreas de investigación por explorar. Se recomienda realizar:

1. **Estudios a largo plazo:** Evaluar los efectos acumulativos del uso de CHX en la presión arterial y la salud cardiovascular en poblaciones amplias y diversas.
2. **Investigaciones sobre alternativas:** Desarrollar y evaluar agentes antimicrobianos que preserven la microbiota oral y no interfieran con el ciclo entero-salival del nitrato.
3. **Exploración de interacciones metabólicas:** Analizar en mayor profundidad cómo interacciones dietéticas, metabólicas y genéticas pueden modular los efectos de CHX en diferentes grupos poblacionales.

Bibliografía

1. Bondonno CP, Liu AH, Croft KD, Considine MJ, Puddey IB, Woodman RJ, et al. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *Am J Hypertens* [Internet]. 2014;28(5):572–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu192>
2. Kapil V, Haydar SMA, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013;55:93–100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.013>
3. Senkus KE, Crowe-White KM. Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(17):2874–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2019.1665495>
4. Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, Lundberg JO. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide* [Internet]. 2008;19(4):333–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.003>
5. Bescos R, Ashworth A, Cutler C, Brookes ZL, Belfield L, Rodiles A, et al. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):5254. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61912-4>
6. Woessner M, Smoliga JM, Tarzia B, Stabler T, Van Bruggen M, Allen JD. A stepwise reduction in plasma and salivary nitrite with increasing strengths of mouthwash following a dietary nitrate load. *Nitric Oxide* [Internet]. 2016;54:1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2016.01.002>
7. Shaw KA. The effects of antiseptic mouthwash use and sodium intake on systemic blood pressure regulation and salivary nitrate levels: A randomized controlled crossover trial. <https://core.ac.uk/reader/240228980>;
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* [Internet]. 2006;3(11):e442. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
9. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(4):223–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
10. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral microbiome and nitric oxide: The missing link in the management of blood pressure. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2017;19(4):33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0725-2>

11. Hyde ER, Luk B, Cron S, Kusic L, McCue T, Bauch T, et al. Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014;77:249–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.017>
12. Montenegro MF, Sundqvist ML, Nihlén C, Hezel M, Carlström M, Weitzberg E, et al. Profound differences between humans and rodents in the ability to concentrate salivary nitrate: Implications for translational research. *Redox Biol* [Internet]. 2016;10:206–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.011>