

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA



BIOCOMPATIBILIDAD DE LOS IRRIGANTES
ENDODÓNTICOS

No. registro 2020-3

TESIS

QUE PRESENTA:

ELSY MARÍA HAM BELTRÁN

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDODONCIA

DIRECTORES DE TESIS

DRA. GLORIA YOLANDA CASTRO SALAZAR

DR. JUAN ÁNGEL MARTÍNEZ LOZA

CULIACÁN, SINALOA. ENERO 2020

Dedicado a mis padres, familiares y amigos que con paciencia me escuchan.
También dedicado a mis pacientes en el esfuerzo ético de brindarles una mejor atención.

Agradezco a dios por permitirme concluir y obtener este grado.

Gracias al apoyo de los doctores, a mi familia, por su apoyo moral y económico, por la paciencia de impulsarme a seguir creciendo, sin duda para mi unos gigantes, gracias a mis amigos por estar en los momentos difíciles, a mis compañeros de grado por que fueron parte del aprendizaje y a la vida que no me deja de sorprender, también gracias a mis pacientes por su confianza y cariño.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
INTRODUCCIÓN	1
1 MARCO TEÓRICO	3
1.1 TERAPIA ENDODÓNTICA	3
1.1.1 Importancia de la irrigación durante el tratamiento de conductos.....	3
1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS IRRIGANTES.....	3
1.1.1 Compuestos halgenos	3
1.2.1 Quelantes	4
1.2.2 Bisguanidas	4
1.2.3 Otros irrigantes	5
1.3 TIPOS DE SOLUCIONES UTILIZADAS COMO IRRIGANTES	5
1.1.2 Compuestos Halógenos	7
1.3.1.1 Hipoclorito de sodio.....	7
1.3.1.2 Yodo yoduro de potasio (IKI).....	11
1.1.3 Bisguanidas	11
1.3.2 Quelantes	13
1.3.3 Soluciones Naturales.....	15
1.3.4 Irrigantes Sintéticos	18
1.3.5 Soluciones Compuestas	19

1.3.6	Otros Irrigantes	22
2	JUSTIFICACIÓN	25
3	OBJETIVOS	26
3.1	OBJETIVO GENERAL	26
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	26
4	MATERIALES Y MÉTODO	27
5	RESULTADOS	28
5.1	TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS	28
5.2	BIOCOMPATIBILIDAD DE LOS IRRIGANTES ENDODÓNTICOS.....	30
5.3	CITOTOXICIDAD DE LAS SOLUCIONES IRRIGADORAS	30
5.3.1	Compuestos Halogenos	30
5.3.2	Bisguanidas	32
5.3.3	Quelantes	34
5.3.4	Soluciones Naturales.....	35
5.3.5	Irrigantes Sinteticos	36
5.3.6	Soluciones Compuestas	37
5.3.7	Otros Irrigantes	38
5.4	SUPERVIVENCIA CELULAR	40
5.4.1	Compuestos halogenos	40
5.5	DAÑO CELULAR	41
5.6	REACCIÓN INFLAMATORIA.....	41
5.7	REACCIÓN ALÉRGICA	41
5.8	INTERACCIONES DE LOS IRRIGANTES.....	42
6	CONCLUSIONES	45

7	PROPUESTAS.....	46
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
9	ANEXOS	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Soluciones irrigantes utilizadas en la práctica endodóntica	6
Figura 2. Hipoclorito de sodio en presentación comercial.	10
Figura 3. Ioduro de potasio en su presentación comercial.	11
Figura 4. Presentación comercial de clorhexidina.	13
Figura 5. EDTA en presentación comercial al 17%.	14
Figura 6. Ácido cítrico en su marca comercial.	15
Figura 7 Ilustración botánica de planta de jengibre.	17
Figura 8 Ilustración botánica de la planta de albahaca.	18
Figura 9. Ácido fosfórico en su presentación comercial.	19
Figura 10. QMiX en su presentación comercial.	20
Figura 11. Biopure presentación comercial.	21
Figura 12. Rc- Prep.	22
Figura 13. Hidróxido de calcio en su presentación comercial.	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Compuestos halógenos.....	7
Tabla 2. Quelantes endodónticos.....	13
Tabla 3. Irrigantes naturales.....	15
Tabla 4. Irrigantes compuestos.....	20
Tabla 5. Otros irrigantes endodónticos.....	23
Tabla 6. Irrigantes activados.....	24
Tabla 7. Células utilizadas en los estudios evaluados.....	28
Tabla 8. Irrigantes divididos según los artículos encontrados que evalúan la citotoxicidad.....	29
Tabla 9. Compuestos Halógenos que evaluaron citotoxicidad.....	30
Tabla 10. Comparación de bisguanidas como irrigantes endodónticos.....	32
Tabla 11. Citotoxicidad de Quelantes.....	34
Tabla 12. Citotoxicidad de soluciones naturales.....	35
Tabla 13. Citotoxicidad de Irrigantes Sintéticos.....	36
Tabla 14. Citotoxicidad de soluciones compuestas.....	37
Tabla 15. Citotoxicidad de otros irrigantes.....	39

RESUMEN

El éxito del tratamiento endodóntico depende de la combinación de una adecuada instrumentación e irrigación eficaz, así como la obturación hermética de los conductos radiculares. Los irrigantes tienen acción de arrastre o lavado mecánico y el objetivo principal de las soluciones utilizadas en el tratamiento endodóntico es lograr una limpieza completa de los conductos radiculares, la limpieza del sistema de conductos requiere el uso de irrigantes que disuelvan materia orgánica e inorgánica, los mismos que deben cumplir ciertos requisitos para ser utilizados en la práctica endodóntica, algunos de los requisitos son, tener acción amplia contra microorganismos, degradar restos de tejido orgánico e inorgánico, bloquear las endotoxinas, no ser tóxico, ser noble con los tejidos periodontales y no causar hipersensibilidad. Se realizó una consulta en las siguientes base de datos Pubmed, CONRICyT, Scielo, Science Direct, Wiley Online Library, ELSEVIER, Springer link, EBSCO, Scopus, con las diferentes palabras clave: biocompatibility, cytotoxicity, solution, irrigation, endodontics, cells, con un rango de fecha de publicación del 1999-2018. De la búsqueda realizada en las bases de datos se obtuvieron un total de 34 artículos, en los cuales se evalúa la viabilidad celular y citotoxicidad causada por diferentes irrigantes endodónticos en las siguientes líneas celulares: macrófagos, fibroblastos, células madre, glóbulos rojos, células mesenquimales, así como también células mononucleares en tejidos subcutáneo en ratas. El hipoclorito de sodio es el irrigante más citotóxico que desencadena una reacción de dolor e inflamatoria inmediata, seguida por clorhexidina, siendo los más biocompatibles EDTA y ácido cítrico así como los extractos naturales.

ABSTRACT

The success of endodontic treatment depends on the combination of adequate instrumentation and effective irrigation, as well as hermetic sealing of the root canals. Irrigants have a drag or mechanical wash action and the main objective of the solutions used in endodontic treatment is to achieve a complete cleaning of the root canals, the cleaning of the duct system requires the use of irrigators that dissolve organic and inorganic matter, these must meet certain requirements to be used in endodontic practice, some of the requirements are, have broad action against microorganisms, degrade organic and inorganic tissue debris, block endotoxins, not be toxic, be noble with periodontal tissues and not cause hypersensitivity. A query was made in the following databases Pubmed, CONRICyT, Scielo, Science Direct, Wiley Online Library, ELSEVIER, Springer link, EBSCO, Scopus, with the different keywords: biocompatibility, cytotoxicity, solution, irrigation, endodontics, cells, with a range of publication date from 1999-2018. From the search carried out in the data bases, a total of 34 articles were obtained, in which the cell viability and cytotoxicity caused by different endodontic irrigators in the following cell lines are evaluated: macrophage, fibroblasts, stem cells, red blood cells, mesenchymal cells, as well as mononuclear cells in subcutaneous tissues in rats. Sodium hypochlorite is the most cytotoxic irrigator that triggers an immediate pain and inflammatory reaction, followed by chlorhexidine, the most biocompatible being EDTA and citric acid as well as natural extracts.

INTRODUCCIÓN

El éxito del tratamiento endodóntico depende de la combinación de una adecuada instrumentación e irrigación eficaz, así como la obturación hermética de los conductos radiculares. Los irrigantes tienen acción de arrastre o lavado mecánico y el objetivo principal de las soluciones utilizadas en el tratamiento de conductos es lograr una limpieza completa de los conductos radiculares, actuar como auxiliar lubricante durante la instrumentación y tener acción contra los microorganismos que se alojan dentro de los túbulos dentinarios al eliminar el smear layer, lo cual es fundamental para el tratamiento endodóntico. La limpieza del sistema de conductos radiculares requiere el uso de irrigantes que disuelvan materia orgánica e inorgánica. Esta irrigación óptima se basa en el uso de varias soluciones químicas o naturales en una secuencia específica, para obtener los resultados deseados de una irrigación segura y efectiva durante el tratamiento de conductos. Sin embargo, hasta hoy no existe una solución que por sí sola cubra completamente las funciones que se desean de un irrigante, por esto se recomiendan alternar al menos dos para lograr una reducción de los microorganismos presentes en los conductos radiculares, así como la eliminación del smear layer.

Por las combinaciones de los irrigantes algo inevitable son las interacciones de los mismos al finalizar la preparación biomecánica, ya que es imposible enjuagar y secar por completo el conducto entre el uso de las soluciones, por esto es importante conocer la acción de los diferentes irrigantes y así evitar combinar en una misma cita aquellas soluciones que pueden formar precipitados tóxicos para el paciente.

Las soluciones irrigantes deben cumplir ciertos requisitos para ser utilizados en la práctica endodóntica, entre los cuales se encuentran tener acción amplia contra microorganismos, degradar restos de tejido orgánico e inorgánico, bloquear las endotoxinas, no ser tóxico, ser noble con los tejidos periodontales y no causar hipersensibilidad.

Todos los requisitos anteriormente mencionados son importantes, sin embargo, la biocompatibilidad es de vital importancia para determinar la cicatrización del tejido periapical, ya que todas las soluciones de irrigación presentan cierto potencial citotóxico dependiendo su concentración.

Por otra parte las soluciones irrigantes al ser extruidas a los tejidos externos del órgano dental, pueden causar dolor severo, ya que dañan las células del organismo, causando reacciones inmunológicas, las cuales pueden promover a las células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos así como mediadores químicos.

Es importante conocer las diferentes opciones que podemos utilizar durante el tratamiento de conductos ya que nos podemos enfrentar a diferentes iatrogenias como perforaciones, así como traumatismos, en los cuales encontraremos ápices incompletos, así como reabsorciones donde existe una comunicación a los tejidos periodontales y no podremos utilizar ciertos irrigantes convencionales.

Por lo que esta revisión a la literatura le brinda al operador información sobre las opciones de soluciones irrigadoras más biocompatibles y seguras para ser utilizadas en el tratamiento de conductos.

1 MARCO TEÓRICO

1.1 TERAPIA ENDODÓNTICA

1.1.1 Importancia de la irrigación durante el tratamiento de conductos

Según los estudios realizados se ha demostrado que tanto la instrumentación manual así como la rotatoria no logran una limpieza del conducto radicular, es por eso que debemos complementar el tratamiento endodóntico con sustancias químicas conocidas como irrigantes (1).

Los irrigantes son sustancias químicas utilizadas durante la terapia endodóntica. La irrigación juega un papel importante durante el tratamiento de conductos, se ha demostrado que al no utilizar soluciones irrigantes quedan más del 70% de restos adheridos a las paredes dentinarias(2), a su vez los irrigantes ayudan a la desinfección eliminando microorganismos, también aumenta la permeabilidad de los conductos radiculares, ya que estos actúan como lubricantes y agentes de limpieza, impidiendo así la acumulación de los mismos en el tercio apical(3).

Durante el tratamiento de conductos es necesario tener una limpieza persistente sobre todo el tercio apical que es donde se va llevar a cabo la reparación(4). La frecuencia de irrigación y el volumen de la solución son factores importantes en la eliminación del debris, esta frecuencia debe incrementarse a medida en que los instrumentos se aproximan a la constricción apical, la cantidad apropiada es al menos 2 ml entre limas(5).

1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS IRRIGANTES

1.2.1 Compuestos halógenos

El uso del hipoclorito data desde la primera guerra mundial, utilizado al 0.5% con el fin de limpiar heridas las cuales estaban contaminadas, recomendado por el cirujano Alexis Carrel y el químico Henry Drysdale, el uso endodóntico fue hasta el año 1920 cuando se comenzó a utilizar como irrigante (6, 7).

Barret en 1917 introdujo el uso de la solución de Dakin en Odontología(8). Walker reconocido como uno de los pioneros, introdujo el uso del NaClO al 5% llamada soda clorada(2), en 1936 refiere su utilización como irrigante de los conductos radiculares en pulpas necróticas(9).

Grossman y Meinman en 1982 experimentaron con varios agentes químicos en la preparación de conductos radiculares, donde comprobaron que el hipoclorito de sodio fue el más eficaz para disolver tejido pulpar(10).

Ingle en 1965 propuso la irrigación alternada con agua oxigenada y propuso finalizar con hipoclorito de sodio para prevenir la formación de gases dentro de los conductos(11).

1.2.2 Quelantes

Ostby en 1957 utilizó por primera vez el ácido etilendiaminotetraacético(12). En 1970 Kotulo y Bordacova demostraron que el EDTA al 10% reducía notablemente la población bacteriana de los conductos radiculares a los 10 min de exposición(13).

En 1988 Goldman et. al., utilizaron el ácido cítrico como irrigante ya que actúa formando un quelato soluble aniónico sobre los metales y remueve la capa de desecho inorgánico similar al EDTA(14).

1.2.3 Bisguanidas

La clorhexidina se desarrolló en la década de los 40 en Inglaterra por la industria imperial chemical, por científicos que estudiaban la malaria, los investigadores desarrollaron un grupo de compuestos denominados polibisguanidas, estas demostraron tener un amplio espectro antimicrobiano así mismo se lanzó al mercado en 1954 como antiséptico de heridas en piel(15). Se comenzó a usar en cirugía tanto para el cirujano como para el paciente, en odontología inicialmente se utilizó como colutorio en boca y posteriormente en la endodoncia(16).

Parsons et. al., en 1980 utilizaron la clorhexidina como irrigante en el tratamiento endodóntico, por sus propiedades antibacterianas aun después de una semana de su aplicación(17).

1.2.4 Otros irrigantes

En 1893 Ingle and Taintor (11) utilizaban el potasio de sodio para eliminar el tejido necrótico de los conductos radiculares.

Grossman en 1941 empleo el peróxido de hidrógeno alternado con hipoclorito de sodio lo que le resultaba en una mayor limpieza debido a la efervescencia del oxígeno(18).

Steward et. al., en 1961 introducen un compuesto formado por peróxido de urea al 10% y un vehículo de glicerina conocido como glyoxide(19).

En 1969 steward et. al., proponen el EDTA al 15%, peróxido de urea al 10% y una base de carbowax comercialmente conocido como Rc-prep(20).

Morgan et. al., en 1991 Evaluaron la posibilidad de utilizar hidróxido de calcio como irrigante pero concluyen que no tiene acción para disolver(21).

1.3 TIPOS DE SOLUCIONES UTILIZADAS COMO IRRIGANTES

En el mercado existen diversas soluciones irrigantes, las cuales las podemos dividir por composición y modo de acción, cada una cumple su función durante el tratamiento endodóntico, ya que existen específicas para cada caso o diagnóstico . En la Figura 1 se muestran los irrigantes endodónticos que encontramos en el mercado divididos por composición.

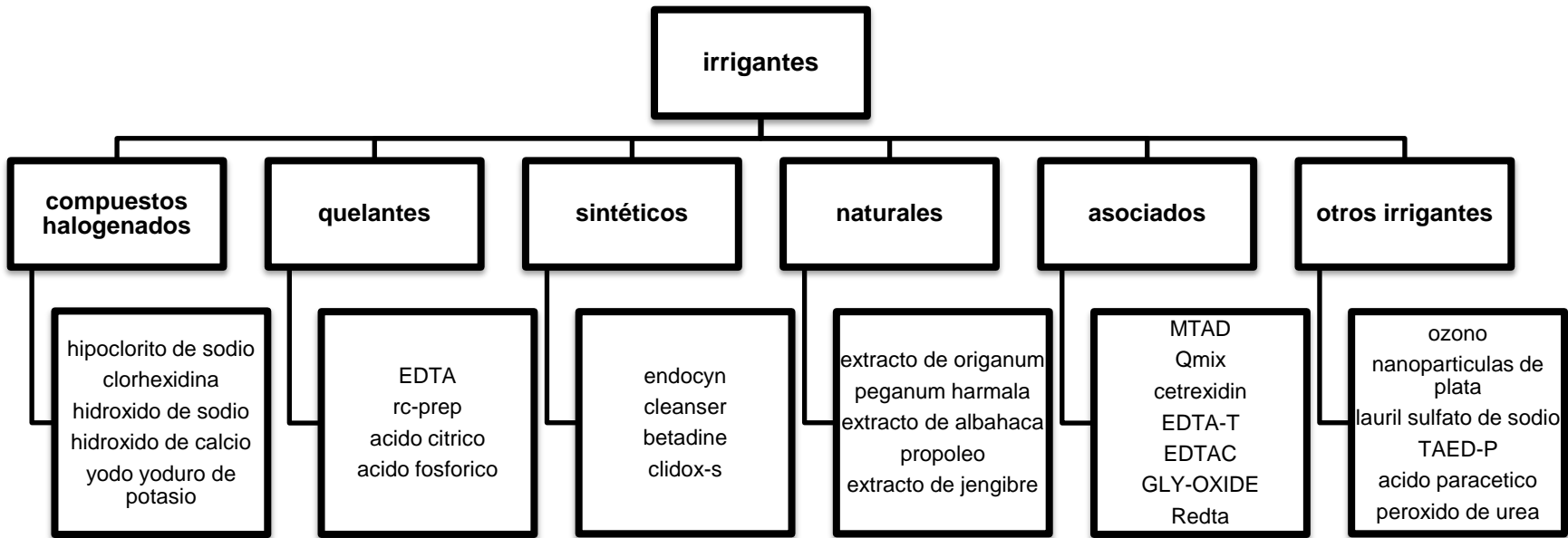


Figura 1. Soluciones irrigantes utilizadas en la práctica endodóntica

1.3.1 Compuestos Halógenos

En la Tabla 1 se describen los compuestos halógenos utilizados como irrigantes endodónticos, Uno de los mas utilizados en la practica endodóntica es el hipoclorito de sodio en sus diferentes porcentajes que van del 0.5% al 6%. Otra solución comúnmente utilizada principalmente en retratamientos es la clorhexidina por su acción contra microorganismos resistentes. Y el que no es tan común que sea utilizado por su alto índice de pigmentación pero no menos importante es el yodo yoduro de potasio conocido como (IKI), ya que es eficaz contra microorganismos.

Tabla 1. Compuestos halógenos

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
Hipoclorito de sodio	6%, 5.25%, 2.5%, 3%, 1.5%,0.5%	desinfectante bactericida neutralizante de productos tóxicos, disolvente de tejido orgánico
Clorhexidina	2%	antiséptico componente molecular catiónico de adhiere la membrana celular cargada negativamente y causa lisis celular
yodo yoduro de potasio (IKI)	2%, 5%	desinfectante, agente oxidante reacciona con grupos sulfhídrico libres en enzimas bacterianas que rompen los enlaces disulfuro

1.3.1.1 Hipoclorito de sodio

Luis Pasteur demostró su acción contra gérmenes y bacterias, extendiendo su uso para desinfección. Se utilizó durante la primera guerra mundial por Dakin, y en medicina se utilizó para limpiar heridas abiertas. Con el paso del tiempo Coolidge lo utilizó para lograr una limpieza y desinfección de los conductos radiculares(22).

Hoy en día es utilizado por ser eficaz para eliminar tejido orgánico y su acción antimicrobiana(23).

La asociación americana de endodoncia (AAE) definió el hipoclorito de sodio como un líquido claro, de color verde-amarillo, con un grado alto de alcalinidad y un aroma fuerte(24). El NaOCl es una solución química, resultante de la mezcla de cloro, hidróxido de sodio y agua con una alta alcalinidad, su pH se calcula entre 11 y 12,5, éste es un agente oxidante de proteínas y hemolítico y aun en concentraciones bajas es irritante y puede causar ulceraciones en piel así como en mucosas(25).

A lo largo del tiempo la concentración del NaOCl ha sido cuestionada, las cuales para su uso se extienden del 0,5% al 5,25% (Figura 2), y durante los últimos años al 10%(26).

De acuerdo a Trepagnier et. al. (1977) concluyeron que hipoclorito de sodio en una concentración de 5.0% actúa como potente disolvente del tejido y aun en concentraciones baja del 2.5% no modifica su acción de disolver(27), sin embargo el aumento de la temperatura corporal aumenta la eficacia del mismo, al igual que el tiempo también es clave, en 30 min. es capaz de eliminar todo el tejido pulpar(15).

La acción del hipoclorito de sodio puede ser modificada por tres factores, temperatura, pH y concentración, algunos investigadores concuerdan que en concentraciones mas altas es mas efectivo(16). El aumento de la temperatura del NaClO aumenta su capacidad bactericida, y su capacidad disolutoria del tejido como lo mencionamos anteriormente, también mejora el desbridamiento sin afectar la estabilidad química de la solución, la cual se mantiene estable por solo 4 horas(28). Así mismo consideran que la única concentración que remueve físicamente el biofilm y le quita la vitalidad las bacterias es al 6%. Algunos autores como Carson et. al. y Spano et. al., llegaron a la conclusión que el NaClO al 6 % era mejor que al 3% y que el mismo al 5% disuelve mas rápidamente tejido necrótico comparado con el 2.5% de la solución, sin embargo tanto Siqueria et. al., como Baumgartner y Cuenin demostraron que la concentración de la solución no

es tan importante como el recambio constante de la misma y el uso en cantidades significativas (16, 29).

El hipoclorito de sodio (NaOCl) se considera es la solución de irrigación más popular en endodoncia, se conoce por ser tóxico para los tejidos periapicales(30), al ser extruido, sin embargo es aun utilizada(31), por sus ventajas como eliminar materia orgánica, su gran poder antimicrobiano así como su bajo costo. El NaOCl se ioniza en agua, a pH ácido y neutro, el cloro existe predominantemente como ácido hipocloroso o conocido como cloro activo (HOCl), mientras que a un pH alto de 9, predomina el ion hipoclorito (OCl). La proporción de ácido hipocloroso a ion hipoclorito aumenta abruptamente a medida que el pH disminuye de pH 9.0 a c. pH 5.5 (32).

El ácido hipocloroso interrumpe varias funciones vitales de la célula microbiana, lo que resulta en la muerte celular(33). El hipoclorito de sodio es un compuesto que ataca por oxidación a muchas moléculas biológicas, como proteínas, cadenas de ácido grasos, carbohidratos y ácidos nucleicos(34). El modo de acción del hipoclorito de sodio es neutralizar los aminoácidos formando agua y sal (reacción de neutralización). Existe una salida de iones hidroxilo, esto lleva a una reducción del pH. El ácido hipocloroso, una sustancia presente en la solución de hipoclorito de sodio, cuando está en contacto con tejido orgánico actúa como disolvente y libera cloro, éste combinado con el grupo amino proteico, forma cloraminas (reacción de cloraminación) que interfieren en el metabolismo celular(35). Así mismo se ha reportado que el hipoclorito de sodio y las cloraminas generadas a partir de ellas inducen daño oxidativo del tejido, esto influye en el proceso de curación de heridas(36).

Otra acción del hipoclorito de sodio, mencionada por Estrela et. al., es la saponificación, donde éste actúa como un solvente orgánico, y dregada los ácidos grasos, formando sales y jabón, bajando de esta manera la tensión superficial, el cloro inhibe enzimas esenciales para las bacterias por medio de oxidación. La capacidad de disolución de tejido orgánico y su acción antimicrobiana puede ser modificada por la concentración, temperatura y pH(37).

Por otra parte algunas desventajas del hipoclorito de sodio es que tiene un mal olor y sabor, así como potencial corrosivo. De igual forma es citotóxico y si se inyecta en los tejidos perirapicales o se extruye puede ocasionar reacciones alérgicas(38), así como degradación celular, dolor, edema e inflamación aguda(39), ya que es una solución proteolítica, altamente citotóxica y deben utilizarse con precaución durante terapia endodóntica(40). Si bien se sabe que el NaOCl es tóxico en altas concentraciones, mientras que en bajas concentraciones es inefectivo contra microorganismos específicos(39). Algunos estudios mencionan que el NaClO al 5% es demasiado tóxico para su uso endodóntico, por lo cual se ha recomendado utilizarse en otras concentraciones como al 0.5%(41), sin embargo, NaClO al 6% así como al 3% han mostrado ser un agente antimicrobiano más efectivo en biopelículas intraconducto(42) lo cual es tema de debate y se recomienda utilizarse con precaución para evitar que pase al periápice (40, 43). Otra característica o ventaja del NaClO es la capacidad germicida, ésta se relaciona con la formación de ácido hipocloroso en contacto con bacterias y residuos orgánicos(41). NaOCl es no clasificable para carcinogenicidad por IARC y mostró resultados (

Figura 2) positivos en pruebas de mutagenicidad(44).



Figura 2. Hipoclorito de sodio en presentación comercial. Disponible en concentraciones del 2.5% y 5.25%, imagen tomada de CEDEN.

1.3.1.2 Yodo yoduro de potasio (IKI)

El 2% de yodo yoduro de potasio, es más de lo necesario para actuar contra microorganismos, esta solución es de corta duración y el efecto secundario es que puede llegar a pigmentar el órgano dental(31), por lo cual ya no es muy utilizado en la práctica endodóntica (Figura 3). Tiene actividad antimicrobiana contra *E. faecalis*(45).



Figura 3. Ioduro de potasio en su presentación comercial. Concentración del 15% solución antiséptica. Imagen tomada de MEDINA

1.3.2 Bisguanidas

La clorhexidina es una molécula catiónica y se compone de dos anillos simétricos 4 anillos clorofenilo y dos grupos bisguanida unidos por una cadena central de hexametileno, esta tiene un pH de 5 a 7(46). Esta bisguanida se encuentra disponible como una acetato, sales de clorhidrato y gluconato, se considera que es un antiséptico importante, bactericida y fungicida, la actividad antimicrobiana de la clorhexidina se reduce en presencia de agentes tensoactivos no iónicos, ésta también es incompatible con surfactantes aniónicos. Su actividad se neutraliza por la presencia de fosfolípidos(47). En algunos estudios la clorhexidina ha mostrado

baja toxicidad en comparación con el NaClO, en concentraciones del 0,1% al 2% (Figura 4), así como su efecto antibacteriano y sustentividad(48), característica que distingue a esta solución, la capacidad de seguir con su acción antimicrobiana a pesar del tiempo así como una ausencia relativa de toxicidad(30). La clorhexidina es utilizada como irrigante endodóntico del 0.12 al 2% y esta sigue liberando su acción 48 a 72 horas posteriores a la instrumentación(16).

La clorhexidina es un desinfectante antiséptico, tiene un pH de 5 y 8. Tiene acción sobre bacterias Gram positivas, Gram negativas, *Candida albicans* y algunos virus(49). Se ha considerado como agente terapéutico(50). Por otra parte la clorhexidina es una sustancia que se absorbe en la dentina, debido a sus propiedades catiónicas(29), así como en la superficie bacteriana cargada negativamente, penetra las células alterando las membranas citoplasmáticas, lo que ocasiona fuga de las membranas y muerte celular(51). Explicado de otra forma el pH fisiológico de la clorhexidina se disocia de esta forma la molécula cargada positivamente se libera, esta es capaz de unirse a la pared bacteriana cargada negativamente de esta forma altera su equilibrio osmótico. La clorhexidina absorbida se libera gradualmente entre las 12 y 24 hrs. lo que evita la colonización de bacterias a esto se le conoce como sustentividad, esta molécula esta compuesta por cristales incoloros e inodoros solubles en agua(29). A bajas concentraciones esta solución es bacteriostática las sustancias de bajo peso molecular, pasan a través de la membrana celular, pero en altas concentraciones es bactericida produciendo precipitación del citoplasma(29) a pesar de los estudios que muestran que la clorhexidina comparada con el hipoclorito de sodio es menos toxica, algunos autores han descrito a la misma como altamente mutagénica y carcinogénica por lo que se recomienda tomar precaución al realizar los protocolos de irrigación.



Figura 4. Presentación comercial de clorhexidina. Presentación en gel al 2%, imagen tomada de Dental link.

1.3.3 Quelantes

Se le llaman quelantes a las sustancias que tienen propiedad para fijar iones metálicos en un complejo molecular. Estos presentan moléculas libres en su extremo que se unen a los iones metálicos, a su vez sustraen los iones metálicos del complejo molecular fijándolos, a esta unión se le llama quelación(52). En la Tabla 2 se muestran los diferentes quelantes que se utilizan en la práctica endodóntica, divididos por porcentaje de concentración y modo de acción.

Tabla 2. Quelantes endodónticos

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
Acido fosfórico	5%	eficacia en la eliminación de la capa de frotis
EDTA	17%	acondicionador quelante específico para el ion calcio y en consecuencia para la dentina
ácido cítrico	6%, 15%	quelante que reacciona con los metales para formar un quelante soluble aniónico

1.3.3.1 Edta

Algunos autores definen al EDTA (Figura 5), como un agente quelante inorgánico, el cual es capaz de desmineralizar los tejidos dentarios, aumentando la permeabilidad de la dentina, el EDTA usa sus iones divalentes para eliminar el Ca, Mg, Mo, Fe, Cu, y Zn(53), se utiliza como complemento para eliminar la capa de smear layer(54). Este es una sustancia con un pH de 7,3 por lo cual se considera neutro, es utilizado en concentraciones de 10% y 17%(55).



Figura 5. EDTA en presentación comercial al 17%. Imagen tomada de HENRY SCHEIN.

1.3.3.2 Acido cítrico

El EDTA y el ácido cítrico (Figura 6), son quelantes comúnmente utilizados en la práctica endodóntica estos son compuestos químicos, grandes moléculas de forma compleja, que tienen la capacidad de unirse mediante radicales libres a iones metálicos como el calcio el cual se encuentra presente en los cristales de hidroxiapatita(56).



Figura 6. Ácido cítrico en su marca comercial. Presentación al 20%, imagen tomada de DENTAL GOOD DEAL.

En la literatura se encuentran diversas sustancias que se han utilizado como irrigantes de los conductos radiculares durante el paso del tiempo, como es el caso del acetato de bisdecualinio, el cual se toma en cuenta por su buena acción antimicrobiana y baja toxicidad así como su baja tensión superficial, por lo ya mencionado se ha utilizado como quelante(57).

1.3.4 Soluciones Naturales

Durante el paso del tiempo en el área de la salud se ha creado conciencia, sobre el uso de productos naturales. Desde el año 1977 la Organización Mundial de la Salud OMS promociona el desarrollo y el uso racional de medicina natural, por lo cual la practica endodóntica no hace la excepción, y se han están utilizando irrigantes orgánicos. La Tabla 3 se muestran algunas soluciones naturales que se utilizan en endodoncia como irrigantes.

Tabla 3. Irrigantes naturales

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
Extracto de origanum	0.5%, 4%, 5%	Antibacteriano, un efecto disolvente en el compuesto orgánico

Peganum harmala	10%	propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias, anti-fúngicas	vaso anti antibacterianas	relajantes protozoarias, y anti
-----------------	-----	--	---------------------------	---------------------------------

1.3.4.1 Propóleo

Como es el caso del propóleo, este es un producto natural con base resinosa, elaborado por la abeja *Apis mellífera*. El propóleo se conoce por sus más de 150 componentes, en el que destaca su alto contenido fenólico en un 50%. Las propiedades del propóleo que se han demostrado en diversas publicaciones son: su acción antibacteriano, antifúngico, anticancerígeno, antiviral, antiinflamatorio, antioxidante, hepatoprotector, antiulceroso, e inmunoestimulante.

Otra de las ventajas de este producto es su bajo costo eso y aunado sus propiedades ya mencionadas, lo hace prometedor como alternativa para utilizarse como irrigante de conductos(58).

Por otra parte algunos estudios han evaluado productos naturales como es el caso del aceite de jengibre, la planta mejor conocida como *Zingiber officinale* (Figura 7), es un tubérculo que se cultiva en tierras calientes originario de las regiones costeras de la India, los principales componentes del jengibre son: agua, proteínas, lípidos, almidón, celulosa, sustancias extractivas y oleorresina. Además de lo ya mencionado anteriormente, el jengibre contiene vitamina C y minerales como el manganeso, fósforo, silicio, zinc en un 3%. Los componentes del jengibre son los que le brindan las propiedades, como antiulceroso, antiespasmódico, antitusivo, antibacteriano y estimulante. Sin embargo, algunas sustancias orgánicas tienen un grado de toxicidad por lo que el jengibre no se recomienda su uso en mujeres embarazadas, durante la lactancia, en pacientes con gastritis severa, colitis ulcerosa, hepatopatías, epilepsias, Parkinson y enfermedades neurológicas. De igual forma no administrar en niños menores de 6 años ni en pacientes con alergias respiratorias, de igual forma puede aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes con la administración de anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios. Por lo mencionado anteriormente se ha comparado el

jengibre al 15% con el hipoclorito de sodio al 5.25%, el mismo ha mostrado inhibición en la actividad biológica de bacterias y hongos, principalmente su acción contra la bacteria Gram positiva *Enterococcus faecalis*. Otros microorganismos a los que se ha demostrado ser eficaz son: *E. coli*, *Staphylococcus aureus*. Es por esto que el extracto de aceite de jengibre al 15% puede ser una opción más para ser utilizado como irrigante durante la terapia endodóntica(53).



Figura 7 Ilustración botánica de planta de jengibre. Imagen tomada de flordeplanta.

1.3.4.2 Albahaca

Otro irrigante natural que se ha estudiado en la literatura es el extracto de albahaca, científicamente llamada *Ocimum basilicum* (Figura 8), los principales compuestos de esta planta son: agua, vitaminas, minerales y antioxidantes los mismos que le dan sus propiedades medicinales. Siendo más específicos la planta de albahaca contiene vitamina C, calcio, magnesio y betacarotenos. Los

flavonoides se encuentran en las hojas de la albahaca se considera que este le da propiedades antioxidantes y bactericidas. El mismo actúa sobre tejidos inflamados inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. El aceite de albahaca es utilizado para fortalecer el sistema inmunológico por su acción antibacteriana de amplio espectro, así como su efectividad en la inhibición de tumores. Por lo ya mencionado anteriormente se considera la opción de utilizarse como irrigante endodóntico al ya ser evaluado y comparado con el hipoclorito de sodio al 5.25%, el albahaca al 10% dio resultados similares en los estudios en halos de inhibición(59).



Figura 8 Ilustración botánica de la planta de albahaca. Imagen tomada de buscador Google.

1.3.5 Irrigantes Sintéticos

1.3.5.1 Acido fosfórico

El ácido fosfórico (Figura 9), se ha estudiado junto con otros ácidos por su acción demineralizante de la dentina, como el estudio realizado por Pérez Heredia et. al., donde evaluaron la capacidad desmineralizante de la dentina, por diferentes sustancias, como ácido cítrico al 15%, EDTA al 15, ácido fosfórico al 5% así como

NaOCl al 2.5% obteniendo como resultado mayor descalcificación del EDTA y ácido cítrico(60).



Figura 9. Ácido fosfórico en su presentación comercial. Imagen tomada de ULTRADENT.

1.3.6 Soluciones Compuestas

Durante el paso del tiempo algunas industrias odontológicas para ahorrar tiempo durante la practica endodóntica han lanzado al mercado soluciones compuestas como lo es QMix® (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Johnson City, TN, EE.UU.) este es un irrigante que tiene propiedades antimicrobianas así como de sustentividad esto lo aporta la clorhexidina, lo que se combina con la eliminación de la capa de frotis propiedad que aporta EDTA. Por otra parte, QMix® (Figura 10), contiene un detergente que baja la tensión superficial y ayuda en la humectación al momento de la preparación biomecánica. Otra aportación a esta solución es que algunos estudios recientes han demostrado que QMix® es un agente antimicrobiano, específicamente demostrado es eficaz contra a *Enterococcus faecalis*(61). En la Tabla 4 se describen algunos irrigantes compuestos que podemos encontrar en el mercado.

Tabla 4. Irrigantes compuestos

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
TAED-P	-	Desinfectante libera oxígeno
REDTA	EDTA 17 g. Trimetilamonibromuro 0.84 g. Solución de hidróxido de sodio .25 ml y agua destilada 100 ml	Antiséptico
EDTAC	EDTA 15%, cetrimida	compuesto de amonio cuaternario propiedades antibacterianas facilita la humectación de las paredes radicales
MTAD	3% doxiciclina 4,25% Ácido cítrico y detergente Tween 80	antibacteriano
RC- prep	EDTA 15%, Peróxido de urea 10%	Quelante acción efervescente
Qmix	bisguanida CHX al 2% y un agente quelante del calcio, ácido cítrico, poliaminocarboxílico, 17% EDTA	Antibacteriano
GLY-OXIDE	10% peróxido	actividad antimicrobiana compuesto en gel



Figura 10. QMiX en su presentación comercial. Composición de clorhexidina, edta y detergente, imagen tomada de Denstply sirona.

1.3.6.1 MTAD

Otra solución que se introdujo al mercado es MTAD (Figura 11), en el año 2003, por Torabinejad y Johnson(62), esta es una solución acuosa contiene doxiciclina al

3% (antibiótico de amplio espectro), ácido cítrico al 4,25% que es una agente desmineralizante y polisorbato al 0,5% que cumple la función de un detergente, se considera efectivo y biocompatible(21). Las características de esta mezcla de tetraciclina+ ácido cítrico y tween 80 es su acción antibacteriana, así como la capacidad de remover el barrillo dentinario y poseer sustentividad(21).



Figura 11. Biopure presentación comercial. Contenido de doxiciclina al 3, ácido cítrico al 4.25%y tween 80 al 0.5%, imagen tomada de tulsadental.com

1.3.6.2 RC-prep

En la práctica endodóntica otro irrigante muy utilizado es el EDTA junto con el peróxido de urea mejor conocido como Rc-Prep (Figura 12), desarrollado por Stewart en 1969(63). Esta solución contiene EDTA al 15% asociado con peróxido de urea al 10% y glicol como base. La urea es un compuesto aminado que forma solventes en forma de ureato de calcio, éste reacciona con los iones de calcio los cuales ya quelados por el EDTA, gracias a esto aumenta la permeabilidad de la dentina(52).

Algunos autores han considerado la acción antimicrobiana del RC-prep como Heling et. al., quienes mencionan que el peróxido de urea contenido en el mismo, es un ingrediente que produce radicales hidroxilos los cuales oxidan los grupos sulfidrilos, y por consiguiente las cadenas dobles proteicas, sus lípidos y la pared celular bacteriana de esta forma causa la muerte celular(20).



Figura 12. Rc- Prep. Contenido de EDTA al 15%, peróxido de urea al 10% y glicol, imagen tomada de DJL Dental.

1.3.6.3 EDTAC

Otra solución compuesta por EDTA es EDTAC, este quelante asociado con cetrimida, este derivado de un amonio cuaternario, posee propiedades antisépticas, reduciendo también la tensión superficial por la presencia de edta, el cual hace, más fluido el agente(64, 65).

Algunos autores como Goldberg et. al., mencionan que el EDTAC aumenta la permeabilidad de la dentina, de esta forma permite la eliminación de los microorganismos, ya que los irrigantes pueden llegar a donde la instrumentación mecánica ha sido deficiente, como en conductos accesorios así como foraminas(65).

1.3.7 Otros Irrigantes

Otra solución que se ha utilizado como irrigante en la práctica endodóntica es el agua de cal (hidróxido de calcio), algunos autores lo conocen como lechada de cal, éste es utilizado para neutralizar, así como para mantener un pH alcalino en las paredes del conducto radicular (Figura 13). El hidróxido de calcio se considera antibacteriano por su pH de 12 alcalino y ayuda a disolver materia orgánica(3).

Maisto y amadeo recomiendan como irrigante la solución saturada de hidróxido de calcio en agua, la misma que puede alternarse con agua oxigenada, utilizando como última solución de irrigación la lechada de cal, debido a su alcalinidad es incompatible con la viabilidad bacteriana, lo cual favorece a la reparación apical, recomendada en órganos dentales con ápices abiertos(5).

En la Tabla 5 podemos encontrar otros irrigantes utilizados en la práctica endodóntica.

Tabla 5. Otros irrigantes endodónticos

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
Lauril sulfato de sodio	5%, 10%, 20%, 50%	Detergente
Peróxido de urea	10%	actividad antimicrobiana
hidróxido de calcio	-	Daña la membrana citoplasma bacteriana, desnaturalización proteica y daño a su ADN
ácido paracético	1%	Mata microorganismos por oxidación subsecuente ruptura de su membrana celular mediante el radical hidroxilo
Endocyn	-	Solución súper oxidada fabricada a partir de agua pura y cloruro de sodio propiedades antimicrobianas
peróxido de hidrogeno	3%	Desinfectante
Calcinase slide TM	EDTA sódico al 15% y agua	Acción quelante



Figura 13. Hidróxido de calcio en su presentación comercial. Sustancia en polvo, imagen tomada de VIARDENT.

Con el paso del tiempo y conforme avanza la ciencia y tecnología, encontramos nuevas opciones de irrigantes o coadyuvantes que mejoran la calidad de nuestros tratamientos de conductos la Tabla 6. Irrigantes activados hace mención de los mismos.

Tabla 6. Irrigantes activados

Irrigante	Concentración del principio activo	Modo de Acción
Irradiación con láser y terapia fotodinámica	láser	Limpiar y desinfectar genera calor y produce la muerte bacteriana
Fotosan	Moléculas foto sensibilizadoras	Moléculas foto sensibilizadoras se adhieren a la membrana de la bacteria causando lisis celular
ozono	oxigeno	antimicrobiano contra bacterias, virus, hongos y protozoos molécula triatómica de oxigeno
nano partículas de plata	nano partículas de plata	Actividad antibacteriana se ha relacionado con la liberación de iones Ag ⁺ de la superficie de los AgNP

2 JUSTIFICACIÓN

El objetivo principal del tratamiento de conductos es limpieza y desinfección de los conductos radiculares. Durante este se busca debridar los conductos y eliminar los microorganismos para mantener la salud de los tejidos periapicales. La limpieza y conformación son las fases mas importantes para conseguir el éxito del tratamiento, sin embargo es difícil lograrlo, por la complejidad anatómica, como conductos accesorios, deltas apicales, e itsmos. Los irrigantes deben ser antibacteriano, tener baja toxicidad y limitar su uso dentro del conducto pero en la mayoría de los casos y mas en dientes con necrosis pulpar se extruye desencadenando inflamación y dolor, por lo cual la biocompatibilidad es una característica fundamental para su uso clínico.

Por lo mencionado anteriormente se considera importante realizar una revisión bibliográfica de los diferentes estudios publicados enfocados en biocompatibilidad de las diferentes soluciones de irrigación.

Los resultados de esta investigación les brindara a los futuros estudiantes de odontología, alumnos de posgrado y especialistas en general, tener material de consulta en base a la investigación, de esta forma poder elegir en base a su criterio y diagnóstico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática de literatura sobre biocompatibilidad de los irrigantes empleados durante el tratamiento endodóntico.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Consultar las bases de datos científicas con diferentes palabras claves.
- Evaluar las publicaciones realizadas durante el periodo comprendido de entre los años 1999 y 2018.
- Conocer el tipo de estudio y los diversos irrigantes utilizados.

4 MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una consulta en las siguientes base de datos Pubmed, CONRICyT, Scielo, Science Direct, Wiley Online Library, ELSEVIER, Springer link, EBSCO, Scopus, con las diferentes palabras clave: biocompatibility, cytotoxicity, solution, irrigation, endodontics, cells, con un rango de fecha de publicación del 1999-2018.

5 RESULTADOS

5.1 TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS

De la búsqueda realizada en las bases de datos se obtuvieron un total de 34 artículos, en los cuales se evalúa la viabilidad celular y citotoxicidad causada por diferentes irrigantes endodónticos en las siguientes líneas celulares macrófagos, fibroblastos, células madre, glóbulos rojos, células mesenquimales, así como también células mononucleares en tejidos subcutáneo en ratas.

Tabla 7. Células utilizadas en los estudios evaluados

Células	No. de artículos
Fibroblastos	23
Células mesénquimas	1
Glóbulos rojos	2
Células mononucleares	1
Células madre	5
Tejido de rata	2

En la tabla no. 7 se muestran el numero de artículos y las líneas celulares que se utilizaron en los diferentes artículos donde se evaluó la citotoxicidad.

Tabla 8. Irrigantes divididos según los artículos encontrados que evalúan la citotoxicidad

Tipos de irrigantes	No. de artículos
NaClO	30
EDTA	13
Clorhexidina	16
Ácido cítrico	18
Ácido paracético	1
EDTA-T	2
Lauril sulfato de sodio	1
Hidróxido de calcio	2
Qmix	1
Nano partículas de plata	1
Ácido fosfórico	1
IKI	1
ENDOCYN	1
Irrigantes naturales	2
EDTA en asociación con el perborato de sodio	1
Fotosan	1

En la tabla No. 8 se muestran los diferentes irrigantes utilizados en los estudios así como el número de artículos los cuales los evaluaron.

5.2 BIOCOPATIBILIDAD DE LOS IRRIGANTES ENDODÓNTICOS

La CHX como irrigante en concentraciones de 0.1, 0.2, 1 y 2% combinado con peróxido de hidrógeno al 3% (H₂O₂), comparado con hipoclorito de sodio en concentraciones de 5,25% y 2,5%, sobre en células del ligamento periodontal (PLD). Mostró mayor viabilidad celular al igual que el peróxido de hidrogeno en comparación con el hipoclorito de sodio al 5.25 o 2.5% (66).

5.3 CITOTOXICIDAD DE LAS SOLUCIONES IRRIGADORAS

5.3.1 Compuestos Halogenos

En la Tabla 9 se muestran los artículos de encontrados de los compuestos halógenos donde se evaluó la citotoxicidad, dividido por año, célula evaluada, irrigantes, así como periodo de tiempo.

Tabla 9. Compuestos Halógenos que evaluaron citotoxicidad.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	cita
2014	In vitro	Fibroblastos De ratas wistar	NaOCl 3% Clorhexidina 2% MTAD	Menos citotóxico clorhexidina	24, 48 y 72 hrs	(67)
2005	In vitro	Fibroblastos humanos	-Yodo -yoduro de potasio 2% -Hidróxido de calcio -Hipoclorito de sodio 5.25% -Betadinescrub 7.5% -clidox-s 28%	Yodo yoduro de potasio e hidróxido de calcio fueron menos citotóxicos en comparación con los otros irrigantes	24 hrs	(68)

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	cita
2001	In vitro	Células del ligamento periodontal humano de premolares extraídos	NaOCl 5.25% Clorhexidina 5%	Ambos fueron citotóxicos, clorhexidina mostro mayor citotoxicidad así como inhibición de síntesis de proteínas	3hrs 24hrs	(69)
2001	In vitro	Fibroblastos de piel humana	-NaOCl 0.1%, 0.08%, 0.04% y 0.01%. - Dicloroisocianurato de sodio 0.1%, 0.08%, 0.04% y 0.01%.	Mostro nula supervivencia celular a la exposición de NaDCC mayor al 0,02% un resultado similiar mostro la exposición a NaOCl al mismo porcentaje	48 hrs	(70)
2019	In vitro	Glóbulos rojos	-NaOCl 5.25% -clorhexidina 2% -MATD	NaOCl mostro mayor citotoxicidad	3min	(71)
1979	In vitro In vivo	Ratas	-yodo yoduro de potasio 2% y 4%	Altamente toxico e irritante	3 hrs	(72)

El efecto citotóxico del NaOCl al 3%, Clorhexidina al 2% y MTAD en fibroblastos del ligamento periodontal de rata a 1, 24, 48 y 72 horas, mostro que los tres irrigantes a concentración mayor eran altamente citotóxicos, sin embargo, clorhexidina mostro ser menos que NaOCl y MTAD(67).

El yodo yoduro de potasio al 2% (IKI), hidróxido de calcio (CaOH₂), hipoclorito de sodio al 5,25% (NaOCl), Betadinescrub al 7,5% (BS), Clidox-S 28% (SCD), se evaluaron sobre fibroblastos gingivales. IKI y Ca(OH)₂ fueron significativamente menos citotóxicos(68).

NaOCl al 5.25% y de clorhexidina al 5%, se evaluaron en células de ligamento periodontal humano cultivadas. Los resultados mostraron que tanto el NaOCl como el CHX fueron citotóxicos para las células PDL(69).

NaOCl y NaDCC (Dicloroisocianurato de sodio), se expusieron sobre tejido de fibroblastos de piel humana. Los resultados mostraron que, los fibroblastos no sobrevivieron en el cultivo después a la exposición a NaDCC en concentraciones superiores al 0,02%, un resultado similar mostró la exposición superior al 0,02% de NaOCl(70).

5.25% de hipoclorito de sodio, gluconato de clorhexidina al 2% y MTAD, se evaluaron sobre glóbulos rojos. El hipoclorito de sodio resulto ser más citotóxico seguido de MTAD y clorhexidina(71).

Larz SpSngberg et. al., concluyeron que IKI (yodo yoduro de potasio) es citotóxico e irritante en concentraciones del 2% al 4% (72). Por lo que se recomienda tomar precauciones al momento de ser utilizado.

5.3.2 Bisguanidas

La Tabla 10 nos muestra las bisguanidas, comparadas con otras soluciones, irrigantes endodonticos encontrados, los cuales evaluaron su citotoxicidad dividida por, año, tipo de estudio, irrigantes utilizados, porcentaje y tiempo.

Tabla 10. Comparación de bisguanidas como irrigantes endodónticos.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2016	In vitro	Fibroblastos de pulmón humano	-NaOCl 0.05%, 0.025%, 0.005% -CHX 0.1%, 0.01%, 0.005%, 0.003%, 0.002% -EDTA 0.5%, 0.25%, 0.05%, 0.005% independientes y combinados	0.01%, 0.0025%, 0.01%, 0.004%, 0.001% 0.025%, 0.025%	La combinación de los irrigantes no resulto citotóxico. Estos mostraron citotoxicidad en función de la dosis y tiempo. CHX fue mas citotóxico, seguido de NaOCl	6 y 24 hrs. (73)

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2015	In vitro	Células Balb	-NaOCl 1% y 2,5% Clorhexidina 2% -ácido cítrico 6% -EDTA 17%	Clorhexidina mostro menos potencial citotóxico así como EDTA	24 y 72 hrs.	(74)
2016	In vitro	Células madre de terceros molares humanos	-MTAD Cleanser -Qmix -EDTA 17% -Clorhexidina 2% -NaOCl 5.25%	Clorhexidina mostro menor citotoxicidad y no cambio con el tiempo	1, 5 y 15 min.	(75)
2017	In vitro	Fibroblastos de ratas 3T3	-NaOCl 6% - Clorhexidina 2%	Mostro citotoxicidad en una exposición mayor a 30 min	2, 3 y 30 min.	(76)

Los irrigantes, NaOCl en concentraciones de 0.05%, 0.025%, 0.01%, 0.005% y 0.0025%. CHX 0.1%, 0.01%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002% y 0.001% y EDTA 0.5%, 0.25%, 0.05%, 0.025% y 0.005%, independientes y combinados. En combinaciones de NaOCl / EDTA, NaOCl / CHX y EDTA / CHX. La citotoxicidad se probada a las 6 y 24 h. Los resultados mostraron que la acción combinada de los irrigantes no produjeron aumento de su toxicidad. Estos fueron citotóxicos en función de la dosis y el tiempo. CHX fue el mas citotóxico, seguido por NaOCl mientras que el EDTA fue el menos citotóxico. Dentro de las combinaciones EDTA/CHX mostró un efecto antagónico(73), por lo que se recomienda usarlo en la secuencia correcta para que no pierdan su efecto.

La citotoxicidad y genotoxicidad del hipoclorito de sodio al 1% y 2,5%, clorhexidina al 2%, ácido cítrico al 6% y EDTA al 17%, se evaluado sobre células Balb, todos los grupos tuvieron algún nivel de toxicidad. Sin embargo, la clorhexidina presentó menos potencial citotóxico así como el EDTA(74).

La citotoxicidad de BioPure MTAD Cleanser, QMix, EDTA al 17%, clorhexidina al 2%, así como hipoclorito de sodio al 5.25% se evaluaron sobre células madre de terceros molares humanos 1, 5 y 15 minutos de exposición. Clorhexidina tuvo

menor citotoxicidad comparado con EDTA, MTAD, QMix y NaOCl, dicha toxicidad no cambió con el tiempo como las otras soluciones(75).

El contacto del hipoclorito de sodio al 6% con la clorhexidina al 2%, sobre fibroblastos de ratón, a 2 y 3 minutos de exposición mostraron alta citotoxicidad a los 30 min. Se puede concluir que el efecto citotóxico de la mezcla podría atribuirse a la oxidación del hipoclorito de sodio en presencia de otras sustancias(76).

5.3.3 Quelantes

En la Tabla 11 se muestran los quelantes que se utilizan en la práctica endodóntica, de los cuales se ha evaluado su citotoxicidad, dividida por año, porcentaje, así como periodo de tiempo.

Tabla 11. Citotoxicidad de Quelantes.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2001	In vitro	Fibroblastos	-ácido cítrico 10% -EDTA-T	Ácido cítrico mostro mayor biocompatibilidad que EDTA-T	0, 6, 12, 24 hrs. y 1, 3, 5, 7 días	(77)
2005	In vitro	Fibroblastos	-EDTA 17% -ácido cítrico 10, 15, y 25%	Edta mostro mayor citotoxicidad	0, 6, 12 y 24 hrs. 1, 3, 5 y 7 días	(78)
2007	In vitro	Macrófagos murinos	-Ácido cítrico 15% --EDTA17%	Ácido cítrico mostro menor citotoxicidad	0, 6, 12, 24 hrs. y 1, 3, 5, 7 días	(46)

Las diluciones de ácido cítrico al 10% fueron más biocompatibles que EDTA-T sobre fibroblastos cultivados(77).

El EDTA AL 17% y el ácido cítrico a diferentes concentraciones 10, 15 y 25% evaluados sobre fibroblastos cultivados. Mostraron que las soluciones presentaron un porcentaje de viabilidad celular similar a la de células de control, excepto el

EDTA al 17%. La solución ácido cítrico no afectó el crecimiento celular y la viabilidad, este demostró no ser citotóxico *in vitro*(78).

La citotoxicidad del EDTA al 17% y el ácido cítrico al 15%, sobre macrófagos murinos, mostraron que la viabilidad de los macrófagos se redujo por EDTA, más que por el ácido cítrico, a pesar de que el EDTA como el ácido cítrico tuvieron efectos negativos, en la viabilidad celular, el ácido cítrico fue menos tóxico(46).

5.3.4 Soluciones Naturales

En la Tabla 12 se muestran las soluciones naturales que han sido evaluadas según su citotoxicidad, dividida por año, células evaluadas, porcentaje así como periodo de tiempo.

Tabla 12. Citotoxicidad de soluciones naturales.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2015	In vitro	Fibroblastos de ligamento periodontal	-Origanum 0.5% y 4.5% -clorhexidina 2% -NaOCl 5.25%	1% de organum y el 2% de clorhexidina fueron menos citotóxicos que el 5.25% de NaOCl	1, 24 y 72 hrs.	(79)
2017	In vitro	fibroblastos L929	-Peganum harmala -NaOCl 5.25%	El extracto de P. Harmala fue significativamente menos citotóxico que el 5.25% de NaOCl	1,24,72	(80)

El extracto de origanum (OES), en concentraciones de 0.5% y 4.5%, comparada con el gluconato de clorhexidina (CHX) al 2% y el 5.25% de hipoclorito de sodio (NaOCl), sobre fibroblastos del ligamento periodontal. Mostro que, el 1% de OES y el 2% de CHX fueron menos citotóxicos que el 5,25% de NaOCl(79).

La citotoxicidad de este extracto de *Peganum harmala*, se comparó con el NaClO, sobre fibroblastos L929. En los resultados se demostró que los efectos citotóxicos

de extracto de P. Harmala fueron significativamente inferiores al NaClO al 5,25%(80).

5.3.5 Irrigantes sinteticos

En la Tabla 13 se muestran los irrigantes sintéticos de los cuales se ha evaluado su citotoxicidad, dividida según las células evaluadas, porcentaje y periodo de tiempo.

Tabla 13. Citotoxicidad de Irrigantes Sintéticos.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2015	In vitro	células Balb	-ácido fosfórico 37% -EDTA 17% -ácido cítrico 10% -clorhexidina 2% -NaOCl 5.25%	37% de ácido fosfórico mostro citotoxicidad similar al 5.25% de NaOCl y 2% de clorhexidina, mientras que el 17% de EDTA y el 10% de ácido cítrico mostraron mayor viabilidad celular	4 hrs.	(81)
2017	In vitro	Fibroblastos L929	-Nanopartículas de plata (AgNPs-PVA) -Farnesol -NaOCl	AgNPs y FAR fueron menos citotóxicos comparado con el hipoclorito de sodio	3 min.	(82)
2011	In vitro	Fibroblastos humanos	-FotoSan -EDTA 17% -clorhexidina 2%	la citotoxicidad de FotoSan activos y no activos fueron mas bajos que los efectos mostrados en clorhexidina	24 hrs.	(83)

mientras que comparado con EDTA al 17% no se encontró diferencia significativa

Los efectos citotóxicos del ácido fosfórico al 37% sobre células Balb fueron similar a la del NaClO, y de clorhexidina al 2%, mientras que 17% de EDTA y 10% de ácido cítrico mostraron mayor viabilidad celular en comparación con otros irrigantes(81).

El poli alcohol vinílico recubierto de nanopartículas de plata (AgNPs-PVA) y farnesol (FAR), en Fibroblastos (L929 line) han mostrado menor citotoxicidad comparado con el hipoclorito de sodio(82).

La citotoxicidad de FotoSan activos y no activos, sobre fibroblastos del ligamento periodontal, fue más baja que los efectos mostrados en clorhexidina mientras que comparado con EDTA al 17% no se encontró diferencia significativa(83).

5.3.6 Soluciones Compuestas

En la Tabla 14 se muestran las soluciones compuestas que se utilizan en la practica endodontica, dividida según el tipo de estudio, los irigantes evaluados así como el periodo de tiempo.

Tabla 14. Citotoxicidad de soluciones compuestas.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	cita
2014	In vitro	células madre de médula ósea humana	-QMix™ -NaOCl	QMix™ Fue menos citotóxico	2 hrs.	(84)
2014	In vitro	fibroblastos del ligamento periodontal	-CHX- 0.,2 y 2% -H ₂ O ₂ 1% y 3% Independiente	Clorhexidina al 0,2% combinado con H ₂ O ₂ fue menos citotóxico	15 min.	(66)

y combinado								
2017	In vitro	fibroblastos de ligamento periodontal así como en células de osteosarcoma de rata y células madre SCAP	de	-Endocyn -NaOCl 6% -EDTA 17% -clorhexidina 2%	Endocyn significativamente menos citotóxico	fue	10 minutos, 1 hora y 24 horas	(85)

La exposición a QMix™ presentó un porcentaje mayor de viabilidad celular que el NaClO, sobre células madre a las 2 h de exposición. Por otra parte, el análisis SEM mostró poco cambio morfológico al utilizar QMix™ a diferencia del NaClO en el cual no se observaba ninguna estructura celular. ambas soluciones fueron tóxicas para las células, la muerte inducida por QMix™ fue más lenta(84).

Todos los porcentajes de CHX-H₂O₂ (clorhexidina y peróxido de hidrogeno), independientes o combinados en fibroblastos del ligamento periodontal (PDL). fueron tóxicas para las células, sin embargo la combinación mas aceptable fue clorhexidina al 0,2% combinado con el peróxido de hidrogeno en sus diferentes porcentajes(86).

Endocyn en fibroblastos de ligamento periodontal así como en células de osteosarcoma de rata y células madre SCAP, Endocyn se comparó con las Endocyn fue significativamente menos citotóxico para las células del ligamento periodontal, células de osteosarcoma así como las células madre, en comparación con los otros irrigantes, al 10 minutos, 1 hora y 24 horas, comparado con hipoclorito de sodio al 6%, EDTA AL 17% y clorhexidina al 2%(85).

5.3.7 Otros Irrigantes

En la Tabla 15 se muestran otras opciones de irrigantes que se ha evaluado su citotoxicidad, que se encuentran en endodoncia para su práctica, dividida por tipo de estudio, resultados así como periodo de tiempo.

Tabla 15. Citotoxicidad de otros irrigantes.

Año	Tipo de estudio	Tipo de células	Irrigantes utilizados	Resultados	Periodo de tiempo	Cita
2010	In vitro	fibroblastos L929	-TAED + P EDTA en asociación con perborato de sodio al 2% -NaOCl 5%	TAED + P EDTA en asociación con perborato de sodio resulto menos citotóxico que NaOCl	2,4,6 y 24hrs.	(87)
2016	In vivo	tejido subcutáneo de 18 ratas Wistar macho	-hipoclorito de calcio (Ca(OCl) 2 -NaOCl 1% y 2.5%	el Ca (OCl) 2 mostro resultados favorables de viabilidad celular	2, 24 hrs y 14 días	(88)
2017	In vitro	fibroblastos de rata	-ácido paracético al 1% -NaOCl 2.5%	el ácido paracético al 1% fue mas citotóxico que el hipoclorito de sodio al 2.5%	10 min.	(89)
2019	In vitro	fibroblastos de ratón	-laurilsulfato de sodio 50%, 20% 10% y 5% -agua destilada estéril -hidróxido de calcio	hidróxido de calcio solo y en combinación con el laurilsulfato de sodio al 20%, 10% y 5% mostro resultados similares al grupo control -SLS si fue tóxico en todas las concentraciones evaluadas	4 y 24hrs.	(90)

TAED + P tetraacetiletilendiamina en asociación con perborato de sodio al 2% sobre fibroblastos L929, es menos citotóxico que NaOCl al 5%(87).

La citotoxicidad del Ca(OCl)₂ fue aceptable como una solución irrigante comparado con el NaClO al 1% y 2.5%, evaluados en tejido subcutáneo de rata(88).

El ácido paracético al 1% fue más citotóxico que el hipoclorito de sodio al 2.5%, sobre fibroblastos de rata(89).

El hidróxido de calcio y el laurilsulfato de sodio (SDS), ambas soluciones, solas y combinadas entre sí, diluidas en agua destilada estéril en concentraciones del 50%, 20% 10% y 5%. Expuestas sobre fibroblastos de ratón, todas las soluciones fueron tóxicas en un porcentaje del 50%, pero el hidróxido de calcio solo y en

combinación con el laurilsulfato de sodio al 20%, 10% y 5% mostró resultados similares al grupo control, SLS si fue tóxico en todas las concentraciones evaluadas(90).

5.4 SUPERVIVENCIA CELULAR

5.4.1 Compuestos halogenos

Durante la preparación biomecánica es vital utilizar diferentes soluciones de irrigación como lo son el hipoclorito de sodio y EDTA, sin embargo, estas soluciones pueden dañar las células más cercanas al foramen apical como las SCAP (células madre de la papila apical). En este estudio se evaluaron tanto el hipoclorito de sodio como el EDTA en diferentes concentraciones, NaOCl al 0.5%, 1,5% y 3% al igual que EDTA al 17%, sobre conductos simulados en dientes humanos extraídos.

Las células se cuantificaron mediante un ensayo de luminiscencia y expresión de sialofosfoproteína de dentina. Los resultados mostraron que la supervivencia al utilizar el hipoclorito de sodio fue significativa comparado con el grupo control, sin embargo, en concentraciones del 1.5% hubo expresión de DSPP. Por otra parte el grupo tratado con EDTA al17% tuvo un aumento en la supervivencia celular el mismo que revirtió parcialmente los efecto tóxicos del NaOCl(91).

Otro artículo que tuvo como finalidad evaluar si los diferentes protocolos de irrigación dañaban la supervivencia celular, de las células madre de la papila apical SCAP. Los protocolos se realizaron en dientes humanos extraídos y estandarizados, y las soluciones evaluadas fueron EDTA al 17%, NaOCl al 6%, clorhexidina al 2% así como alcohol. Los resultados mostraron que el porcentaje de células vivas al utilizar EDTA al 17 % fue del 89%, el protocolo donde se utilizó NaOCl mostró un 74% de células vivas a diferencia del porcentaje mostrado con clorhexidina donde carecía de células vivas(92).

5.5 DAÑO CELULAR

Si bien sabemos el hipoclorito de sodio es la solución más utilizada como irrigante en la práctica endodóntica, sin embargo, poco se ha estudiado el cambio morfológico que ocasiona. Roberto Arroyo et al., evaluaron la morfología alterada de los eritrocitos expuestos al hipoclorito de sodio al 5.25%, dentro de sus resultados observaron la alteración de los eritrocitos, la cual era tipo anisocitosis y poiquilocitosis, de igual forma se observaron cristales de NaClO(93).este mismo se ha reportado que al entrar en contacto con el tejido, provoca hemolisis e inhibe la migración de neutrófilos, dañando el endotelio así como a los fibroblastos y otras células(94).

5.6 REACCIÓN INFLAMATORIA

La sustancia irrigantes en contacto con el tejido periapical produce una respuesta inflamatoria aguda, cuyo objetivo es librar al organismo de la lesión inicial celular(95).

En la inflamación aguda existen algunas características, como son, aumento del calibre de los vasos sanguíneos , alteración de la microcirculación para permitir la salida y flujo de proteínas plasmáticas así como leucocitos. El aumento del flujo sanguíneo y calibre capilar de los vasos tiene acción rápida, esta vasodilatación principalmente afecta las arteriolas dando apertura a nuevos capilares, de esta forma se vuelven permeables permitiendo la salida de fluidos ricos en proteínas que van desde la circulación hasta la lesión periapical. Posteriormente hay una extravasación de leucocitos hacia el tejido intersticial, diapédesis y migración de estímulo quimiotactico(96).

5.7 REACCIÓN ALÉRGICA

Sabemos que no se puede realizar un tratamiento de conductos sin el uso de una solución de irrigación, también debemos tomar en cuenta las reacciones adversas

o efectos secundarios de las mismas en algunos casos, como lo es el yodo que se muestra menos citotóxico para los tejidos vitales que el hipoclorito y la clorhexidina, sin embargo, tiene mas probabilidad de causar una reacción alérgica(97).

Otras soluciones que han mostrado hipersensibilidad es la clorhexidina, esta ha sido reportada por Calnan en 1962 por vez primera(98). Aunque la hipersensibilidad se ha considerado rara, en ciertos casos tiene potencial para causar un shock anafiláctico, aunque ésta se subestima(49), teniendo una incidencia de 65 casos reportados(99). La anafilaxis a la clorhexidina se informó por primera vez en 1984(99), y en 1986 Ohtoshi demostró que se presentaban anticuerpos de IgE el suero de 8 pacientes, con anafilaxis por clorhexidina(100), y se ha confirmado como el agente causante de la hipersensibilidad de tipo I por pruebas intradérmicas (34). Hoy en día se sabe que la clorhexidina puede producir alergia, dermatitis de contacto (101), la dermatitis de contacto, predominantemente después de aplicación repetida(98)

así como fotosensibilidad(102). Otras reacciones alérgicas inmediatas que puede desencadenar son urticaria, edema o disnea de Quincke(103).

La solución irrigante que también ha mostrado reacciones adversas es el NaClO, se han mencionado reacciones respiratorias después de una exposición repetida y prolongada al hipoclorito, con una exposición más intensa a este agente(104).

El contacto accidental con tejido expuesto puede causar citotoxicidad, así como el contacto con tejido conjuntivo(97).

5.8 INTERACCIONES DE LOS IRRIGANTES

Algunas soluciones de irrigación interaccionan entre si ya sea con efecto antagónico o potencializador, algunas otras interacciones se han mencionado en la literatura como mutagenicas y carcinogénicas.

Kuruvilla et. al. informaron que la combinación de clorhexidina e hipoclorito de sodio resulta mas efectiva para la desinfección del conducto radicular, sin

embargo estudios posteriores demostraron que la combinación de estas sustancias produce un precipitado conocido como PCA (para-cloroanilina) (39), el mismo que podría ser carcinogénico y mutagénico en humanos(105), es por eso no se recomienda combinarlos.

Actualmente thomas et. al., estudiaron la molécula del precipitado por medio de resonancia magnética nuclear, ellos concluyen que en este no hay presencia de PCA (106). Por lo que Nowick et. al., confirman estos resultados concluyendo que el precipitado corresponde a la degradación de la clorhexidina, fragmentos derivados de la misma tales como paraclorofenilguanil-1,6- diguanil hexano (PCGH) y para-clorofenil urea (PCU) (107). Lo que coincide lo evaluado por Benavides et. al en el 2015 concluyen que el precipitado formado al mezclar hipoclorito de sodio al 5.25% y clorhexidina al 2% se presenta un patrón diferente al espectro que corresponde a la para cloroanilina y no hay presencia de la misma, por lo que sugieren realizar estudios posteriores para determinar su composición(106).

En algunos estudios se ha mencionado otra interacción de la clorhexidina con edta, da un resultado químico obstruyendo los tubulos dentinarios, este precipitado de color blanco lechoso no ha sido estudiado sin embargo se cree que el EDTA pierde propiedades de remoción del barrillo dentinario(108).

Por otra parte algunas combinaciones nos pueden brindar un buen manejo en el arrastre mecánico del debris como el Rc-prep combinado con NaClO, la acción burbujeante generada por estas soluciones facilita el arrastre y aspiración del debris(109).

ya que el Rc-prep contiene peróxido de urea, la cual es un compuesto aminado que forma solventes como ureato de calcio, esto en reacción de los iones calcio quelados por el EDTA existente de su composición(63), facilitan el arrastre mecánico.

Algunos autores han mencionado la combinación de diferentes soluciones irrigantes que facilitan su preparación biomecánica, como es el caso del Stewart et. al., quienes combinaron el EDTA con peróxido de urea los cuales fueron

activados con NaClO al 5%. Esta combinación produjo una solución de anilina al 2%. Estos autores mencionan que la exposición durante 30 segundos de esta mezcla permite que la medicación pueda penetrar la dentina(109).

Otra combinación donde se menciona el NaClO es mezclado con EDTAC ya que provee una mejor condición antibacteriana, aumentando la permeabilidad dentinaria, por lo que algunos autores han concluido diversos protocolos de irrigación como es el caso de Abbott quien menciona en su estudio que el mejor régimen de irrigación es EDTA/ NaClO/ EDTAC(64).

6 CONCLUSIONES

El hipoclorito de sodio es el irrigante mas citotoxico que desencadena una reacci3n de dolor e inflamatoria inmediata, seguida por clorhexidina, siendo los mas biocompatibles EDTA y 1cido c3trico as3 como los extractos naturales. La citotoxicidad del hipoclorito de sodio vario seg3n su porcentaje sin embargo para poder realizar una buena desinfecci3n es necesario utilizarlo del 2.5% y 5.25%.

Dentro de los quelantes el 1cido c3trico mostro ser mas biocompatible que el EDTA desde las 24 h hasta los 7 d3as.

La clorhexidina ha mostrado su citotoxicidad en base a la dosis y el tiempo evaluada a 6 y 24 h.

Los cambios morfol3gicos que ocasiona el NaOCl en contacto con las c3lulas son evidentes al igual que los resultados mostrados con clorhexidina.

Por otra parte los irrigantes sint3ticos tambi3n mostraron citotoxicidad similar al hipoclorito de sodio.

En todas las comparaciones el hipoclorito de sodio mostro alta citotoxicidad comparada con los otros, esta citotoxicidad mostrada desde los 3 min de exposici3n, sin embargo hasta hoy no existe otro irrigante que cumpla todas sus funciones, por estos efectos adversos debemos tomar precauciones al momento de utilizarlo y limitarnos a la longitud de trabajo.

7 PROPUESTAS

Realizar un meta análisis exhaustivo en base a la citotoxicidad de los diferentes irrigantes endodónticos.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López LV. Irrigación en endodoncia. Faculdade Ciencias da Saude. 2012.
2. Siqueira Jr JF, Rôças IN, Santos SRLD, Lima KC, Magalhães FAC, de Uzeda M. Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *Journal of Endodontics*. 2002;28(3):181-4.
3. Intriago Molina MA. Irrigación activada en endodoncia: Universidad de Guayaquil. Facultad Piloto de Odontología; 2017.
4. Weine F. Tratamiento endodóntico. 1997 Madrid. Harcourt Brace, pág.
5. Bone C. Irrigación en endodoncia: Universidad de Guayaquil. Facultad Piloto de Odontología; 2011.
6. Marín Botero ML, Gómez Gómez B, Cano Orozco AD, Cruz López S, Castañeda Peláez DA, Castillo Castillo EY. Hipoclorito de sodio como irrigante de conductos. Caso clínico, y revisión de literatura. *Avances en Odontoestomatología*. 2019;35(1):33-43.
7. Adcock JM, Sidow SJ, Looney SW, Liu Y, McNally K, Lindsey K, et al. Histologic evaluation of canal and isthmus debridement efficacies of two different irrigant delivery techniques in a closed system. *Journal of endodontics*. 2011;37(4):544-8.
8. Barret MT. The Dakin-carrel antiseptic solution. *Dent Cosmos*. 1917;59(44):446-8.
9. Walker A. A definite and dependable therapy for pulpless teeth. *The Journal of the American Dental Association* (1922). 1936;23(8):1418-25.
10. Grossman Louis I, Benjamin W. Meiman. January 1982. Solution of pulp tissue by chemical agents *J Endod* Volume.8:S10-S2.
11. Ingle JI, Taintor JF. *Endodoncia 3ª Edic*: Ed. Interamericana, México; 1987.
12. Leonardo MR, Leal JM, Simoes Filho AP. *Endodoncia. Tratamiento de los conductos radiculares*”, Edit Panamericana SA, Buenos Aires. 1994:246-67.
13. Kotula R, Bordacova J. Effect of EDTA on the oral microflora. *J Stom Klinik*. 1970;15(1):31.
14. Goldman M, White RR, Moser CR, Tenca JI. A comparison of three methods of cleaning and shaping the root canal in vitro. *Journal of endodontics*. 1988;14(1):7-12.
15. Becerra A. ER: Desinfectantes y antisépticos usados en la práctica Odontológica y Hospitalaria: Tesis. Guadalupe, Zacatecas; 1993.
16. Bermúdez Quiroz I. Estudio comparativo entre el hipoclorito de sodio y la clorhexidina como agentes irrigadores bactericidas en el tratamiento de conductos radiculares en dientes in vitro: Universidad de Guayaquil. Facultad Piloto de Odontología; 2013.

17. Parsons GJ, Patterson SS, Miller CH, Katz S, Kafrawy AH, Newton CW. Uptake and release of chlorhexidine by bovine pulp and dentin specimens and their subsequent acquisition of antibacterial properties. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;49(5):455-9.
18. Villa López L. *Irrigación en Endodoncia*: [sn]; 2012.
19. Stewart GG, Cobe HM, Rappaport H. A study of a new medicament in the chemomechanical preparation of infected root canals. *The Journal of the American Dental Association*. 1961;63(1):33-7.
20. Heling I, Irani E, Karni S, Steinberg D. In vitro antimicrobial effect of RC-Prep within dentinal tubules. *Journal of endodontics*. 1999;25(12):782-5.
21. Miliani R, Lobo K, Morales O. Irrigación en endodoncia: Puesta al día. *Acta Bioclínica*. 2012;2(4):85-116.
22. Coolidge ED. The diagnosis and treatment of conditions resulting from diseased dental pulps. *The Journal of the National Dental Association*. 1919;6(4):337-49.
23. Zehnder M, Kosicki D, Luder H, Sener B, Waltimo T. Tissue-dissolving capacity and antibacterial effect of buffered and unbuffered hypochlorite solutions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002;94(6):756-62.
24. Cárdenas-Bahena Á, Sánchez-García S, Tinajero-Morales C, González-Rodríguez VM, Baires-Vázquez L. Hipoclorito de sodio en irrigación de conductos radiculares: Sondeo de opinión y concentración en productos comerciales. *Revista odontológica mexicana*. 2012;16(4):252-8.
25. Gómez Botia K, Quesada Maldonado E, Fang Mercado L, Covo Morales E. Accidente con hipoclorito de sodio durante la terapia endodóntica. *Revista Cubana de Estomatología*. 2018;55(2):1-7.
26. Siqueira Jr JF, Machado AG, Silveira RM, Lopes HP, De Uzeda M. Evaluation of the effectiveness of sodium hypochlorite used with three irrigation methods in the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal, in vitro. *International endodontic journal*. 1997;30(4):279-82.
27. Trepagnier CM, Madden RM, Lazzari EP. Quantitative study of sodium hypochlorite as an in vitro endodontic irrigant. *Journal of endodontics*. 1977;3(5):194-6.
28. Bairan EJ, Caldera MM. *Una Visión Actualizada del Uso del Hipoclorito de Sodio en Endodoncia*. Caracas; 2001.
29. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia médica*. 2007;38(2):149-58.
30. Kuruvilla JR, Kamath MP. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined, as endodontic irrigants. *Journal of Endodontics*. 1998;24(7):472-6.

31. Spangberg L, Engström B, Langeland K. Biologic effects of dental materials: 3. Toxicity and antimicrobial effect of endodontic antiseptics in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1973;36(6):856-71.
32. Coates D. Comparison of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate disinfectants: neutralization by serum. *Journal of Hospital Infection*. 1988;11(1):60-7.
33. Haapasalo M, Shen Y, Qian W, Gao Y. Irrigation in endodontics. *Dental Clinics*. 2010;54(2):291-312.
34. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Archives of Dermatology*. 1989;125(1):50-2.
35. Vainer D, Castro C. Reporte de Casos: Retención de Piezas Dentales por Odontomas. ULACIT.
36. Hidalgo E, Bartolome R, Dominguez C. Cytotoxicity mechanisms of sodium hypochlorite in cultured human dermal fibroblasts and its bactericidal effectiveness. *Chemico-biological interactions*. 2002;139(3):265-82.
37. Pinal FB. Soluciones para irrigación en endodoncia: hipoclorito de sodio y gluconato de clorhexidina. *Revista Científica Odontológica*. 2007;3(1):11-4.
38. Vianna ME, Gomes B, Ferreira P, Berber V, Zaia A, Ferraz C, de Souza-Filho F. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;97(1):79-84.
39. Basrani BR, Manek S, Sodhi R, Fillery E, Manzur A. Interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate. *Journal of endodontics*. 2007;33(8):966-9.
40. Pashley EL, Birdsong NL, Bowman K, Pashley DH. Cytotoxic effects of NaOCl on vital tissue. *Journal of Endodontics*. 1985;11(12):525-8.
41. Byström A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the effect of 0.5 percent sodium hypochlorite in endodontic therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1983;55(3):307-12.
42. Clegg MS, Vertucci FJ, Walker C, Belanger M, Britto LR. The effect of exposure to irrigant solutions on apical dentin biofilms in vitro. *Journal of endodontics*. 2006;32(5):434-7.
43. Gomes-Filho JE, Aurélio KG, Costa MMTdM, Bernabé PFE. Comparison of the biocompatibility of different root canal irrigants. *Journal of Applied Oral Science*. 2008;16(2):137-44.
44. Kwolek - Mirek M, Bartosz G, Spickett CM. Sensitivity of antioxidant - deficient yeast to hypochlorite and chlorite. *Yeast*. 2011;28(8):595-609.

45. Haapasalo HK, Sirén EK, Waltimo TMT, Orstavik D, Haapasalo MPP. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *International endodontic journal*. 2000;33(2):126-31.
46. Amaral KF, Rogero MM, Fock RA, Borelli P, Gavini G. Cytotoxicity analysis of EDTA and citric acid applied on murine resident macrophages culture. *International endodontic journal*. 2007;40(5):338-43.
47. Russell AD, Day MJ. Antibacterial activity of chlorhexidine. *Journal of Hospital Infection*. 1993;25(4):229-38.
48. Marchesan MA, Júnior BP, de Freitas Afonso MM, Sousa-Neto MD, Paschoalato C. Chemical analysis of the flocculate formed by the association of sodium hypochlorite and chlorhexidine. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;103(5):e103-e5.
49. Krauthaim AB, Jermann THM, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact dermatitis*. 2004;50(3):113-6.
50. Delany GM, Patterson SS, Miller CH, Newton CW. The effect of chlorhexidine gluconate irrigation on the root canal flora of freshly extracted necrotic teeth. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1982;53(5):518-23.
51. Espinel Pinzón ML, García Romero DC, Olarte Collazos AM, Barajas Villamizar I, Barrientos Sánchez S. Enterococcus faecalis removal after rotary canal instrumentation and irrigation with 5% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine gluconate with/without 1, 7% EDTA.
52. Fruttero A. Revisión actualizada de las soluciones irrigadoras endodóntica. 2003.
53. Jami G, Alexandra S. Efecto antimicrobiano del extracto, aceite esencial de jengibre (zingiber officinale) y el hipoclorito de sodio al 5, 25% sobre cepas de enterococcus faecalis. Estudio comparativo in vitro: Quito: UCE; 2017.
54. Pinzón MLE, Romero DCG, Collazos AMO, Villamizar IB, Sánchez SB. Remoción de Enterococcus faecalis después de preparación rotatoria e irrigación con hipoclorito de sodio al 5% y gluconato de clorhexidina al 2% con/sin EDTA al 1, 7%. *Universitas Odontológica*. 2009;28(60):39-43.
55. Weine FS, Bascones A. Tratamiento endodóncico1997.
56. Martinelli S, Strehl A, Mesa M. Estudio de la eficacia de diferentes soluciones de EDTA y ácido cítrico en la remoción del barro dentinario. *Odontoestomatología*. 2012;14(19):52-63.
57. Canalda Sahli C, Aguadè B. Endodoncia: Técnicas clínicas y bases científicas. Masson, 2006 8445816683.
58. Rodríguez JÁ, Sanabria MM, Izaguirre RAL, González HLS. Eficacia del propóleos como irrigante intraconducto en el tratamiento endodóntico. Playa 2014 Effectiveness of the propolis as irrigation inner conduct in the endodontic treatment. Playa 2014.

59. Tigasi Tocumbe JB. Efecto antimicrobiano del aceite esencial, extracto de albahaca (*ocimum basilicum*) y el hipoclorito de sodio al 2.5% sobre cepas de *enterococcus faecalis* estudio comparativo in vitro: Quito: UCE; 2017.
60. Canalda Sahli C, Pumarola Suñé J, Berástegui E. Actualización en Endodoncia 2008. *Endodoncia*, 2009, vol 27, num 3, p 139-157. 2009.
61. Gruending GL, Montagner F, Scarparo RK, Vier-Pelisser FV. QMix® irrigant reduces lipopolysaccharide (LPS) levels in an in vitro model. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(4):431-5.
62. Singla MG, Garg A, Gupta S. MTAD in endodontics: an update review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112(3):e70-e6.
63. Stewart GG, Kapsimalas P, Rappaport H. EDTA and urea peroxide for root canal preparation. *The Journal of the American Dental Association*. 1969;78(2):335-8.
64. Abbott PV, Heijkoop PS, Cardaci SC, Hume WR, Heithersay GS. An SEM study of the effects of different irrigation sequences and ultrasonics. *International endodontic journal*. 1991;24(6):308-16.
65. Goldberg F, Abramovich A. Analysis of the effect of EDTAC on the dentinal walls of the root canal. *Journal of Endodontics*. 1977;3(3):101-5.
66. Mirhadi H, Abbaszadegan A, Ranjbar MA, Azar MR, Geramizadeh B, Torabi S, et al. Antibacterial and toxic effect of hydrogen peroxide combined with different concentrations of chlorhexidine in comparison with sodium hypochlorite. *Journal of Dentistry*. 2015;16(4):349.
67. Bajrami D, Hoxha V, Gorduysus O, Muftuoglu S, Zeybek ND, Küçükkaya S. Cytotoxic effect of endodontic irrigants in vitro. *Medical science monitor basic research*. 2014;20:22.
68. Barnhart BD, Chuang A, Dalle Lucca JJ, Roberts S, Liewehr F, Joyce AP. An in vitro evaluation of the cytotoxicity of various endodontic irrigants on human gingival fibroblasts. *Journal of endodontics*. 2005;31(8):613-5.
69. Chang Y-C, Huang F-M, Tai K-W, Chou M-Y. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(4):446-50.
70. Heling I, Rotstein I, Dinur T, Szwec-Levine Y, Steinberg D. Bactericidal and cytotoxic effects of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate solutions in vitro. *Journal of endodontics*. 2001;27(4):278-80.
71. Shetty KP, Satish SV, Kilaru K, Ponangi KC, Venumuddala VR, Ratnakar P. Comparative evaluation of the cytotoxicity of 5.25% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine and mixture of a tetracycline isomer, an acid and a detergent on human red blood corpuscles: An in-vitro study. *Saudi Endodontic Journal*. 2014;4(1):1.

72. Spångberg L, Rutberg M, Rydinge E. Biologic effects of endodontic antimicrobial agents. *Journal of Endodontics*. 1979;5(6):166-75.
73. Vouzara T, Koulaouzidou E, Ziouti F, Economides N. Combined and independent cytotoxicity of sodium hypochlorite, ethylenediaminetetraacetic acid and chlorhexidine. *International endodontic journal*. 2016;49(8):764-73.
74. Botton G, Pires CW, Cadoná FC, Machado AK, Azzolin VF, Cruz IBM, et al. Toxicity of irrigating solutions and pharmacological associations used in pulpectomy of primary teeth. *International endodontic journal*. 2016;49(8):746-54.
75. Mollashahi NF, Saberi E, Karkehabadi H. Evaluation of cytotoxic effects of various endodontic irrigation solutions on the survival of stem cell of human apical papilla. *Iranian endodontic journal*. 2016;11(4):293.
76. Nocca G, Ahmed HMA, Martorana GE, Callà C, Gambarini G, Rengo S, et al. Chromographic analysis and cytotoxic effects of chlorhexidine and sodium hypochlorite reaction mixtures. *Journal of endodontics*. 2017;43(9):1545-52.
77. Scelza MFZ, Daniel RLDP, Santos EM, Jaeger MMM. Cytotoxic effects of 10% citric acid and EDTA-T used as root canal irrigants: an in vitro analysis. *Journal of endodontics*. 2001;27(12):741-3.
78. Malheiros CF, Marques MM, Gavini G. In vitro evaluation of the cytotoxic effects of acid solutions used as canal irrigants. *Journal of endodontics*. 2005;31(10):746-8.
79. Ok E, Adanir N, Hakki S. Comparison of cytotoxicity of various concentrations organum extract solution with 2% chlorhexidine gluconate and 5.25% sodium hypochlorite. *European journal of dentistry*. 2015;9(1):6.
80. Tabrizzadeh M, Kazemipoor M, Hakimian M, Maleksabet M, Kazemipoor M, Zandi H, et al. Effects of a *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) preparation for root canal disinfection. *Phytotherapy research*. 2018;32(4):672-7.
81. Prado M, Silva EJNLd, Duque TM, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFAd, et al. Antimicrobial and cytotoxic effects of phosphoric acid solution compared to other root canal irrigants. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(2):158-63.
82. Chávez-Andrade GM, Tanomaru-Filho M, Rodrigues EM, Gomes-Cornélio AL, Faria G, Bernardi MIB, et al. Cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial activity of poly (vinyl alcohol)-coated silver nanoparticles and farnesol as irrigating solutions. *Archives of oral biology*. 2017;84:89-93.
83. Gambarini G, Plotino G, Grande NM, Nocca G, Lupi A, Giardina B, et al. In vitro evaluation of the cytotoxicity of FotoSan™ light-activated disinfection on human fibroblasts. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(3):MT21.
84. AlKahtani A, Alkahtany SM, Mahmood A, Elsafadi MA, Aldahmash AM, Anil S. Cytotoxicity of QMix™ endodontic irrigating solution on human bone marrow mesenchymal stem cells. *BMC oral health*. 2014;14(1):27.

85. Scott li MB, Zilinski GS, Kirkpatrick TC, Himel VT, Sabey KA, Lallier TE. The effects of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla, including Endocyn. *Journal of endodontics*. 2018;44(2):263-8.
86. Mirhadi H, Azar MR, Abbaszadegan A, Geramizadeh B, Torabi S, Rahsaz M. Cytotoxicity of chlorhexidine-hydrogen peroxide combination in different concentrations on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dental research journal*. 2014;11(6):645.
87. Simbula G, Dettori C, Camboni T, Cotti E. Comparison of tetraacetylenediamine+ sodium perborate and sodium hypochlorite cytotoxicity on L929 fibroblasts. *Journal of endodontics*. 2010;36(9):1516-20.
88. Blattes GBF, Mestieri LB, Böttcher DE, Fossati ACM, Montagner F, Grecca FS. Cell migration, viability and tissue reaction of calcium hypochlorite based-solutions irrigants: An in vitro and in vivo study. *Archives of oral biology*. 2017;73:34-9.
89. Viola KS, Rodrigues EM, Tanomaru - Filho M, Carlos IZ, Ramos SG, Guerreiro - Tanomaru JM, et al. Cytotoxicity of peracetic acid: evaluation of effects on metabolism, structure and cell death. *International endodontic journal*. 2018;51:e264-e77.
90. Barbosa SV, Barroso CMS, Ruiz PA. Cytotoxicity of endodontic irrigants containing calcium hydroxide and sodium lauryl sulphate on fibroblasts derived from mouse L929 cell line. *Brazilian dental journal*. 2009;20(2):118-21.
91. Martin DE, De Almeida JFA, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of endodontics*. 2014;40(1):51-5.
92. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of endodontics*. 2011;37(8):1109-15.
93. Cervantes RA, Macedo SIC, Rojas BMC, Zaragoza DER, Reyes HR. Proposal for experimental in vitro model to assess morphological alterations in erythrocytes exposed to 5.25% NaOCl. *Revista Odontológica Mexicana*. 2016;20(4):e241-e5.
94. Gatot A, Arbelle J, Leiberman A, Yanai-Inbar I. Effects of sodium hypochlorite on soft tissues after its inadvertent injection beyond the root apex. *Journal of Endodontics*. 1991;17(11):573-4.
95. Caviedes J, Fajardo T. Respuesta de los tejidos periapicales a los irrigantes usados en la terapia endodontica. *Articulo de Revision Pontificia Universidad Javeriana*. 2011.
96. Campuzano R, Marleth A, ValdÉS J, Itzel B. ACCIDENTE POR INFILTRACIÓN DE HIPOCLORITO DE SODIO: REPORTE DE CASOS.
97. Zehnder M. Root canal irrigants. *Journal of endodontics*. 2006;32(5):389-98.

98. Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, Matthieu L. Contact allergic dermatitis and life-threatening anaphylaxis to chlorhexidine. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;101(1):128-9.
99. Odedra KM, Farooque S. Chlorhexidine: an unrecognised cause of anaphylaxis. *Postgraduate medical journal*. 2014;90(1070):709-14.
100. Nishioka K, Doi T, Katayama I. Histamine release in contact urticaria. *Contact Dermatitis*. 1984;11(3):191-.
101. Ljunggren B, Möller H. Eczematous contact allergy to chlorhexidine. *Acta dermato-venereologica*. 1972;52(4):308-10.
102. Shoji A. Contact dermatitis from chlorhexidine. *Contact Dermatitis*. 1983;9(2):156-.
103. Torricelli R, Wüthrich B. Life - threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clinical & Experimental Allergy*. 1996;26(1):112-.
104. Hostynek JJ, Patrick E, Younger B, Maibach HI. Hypochlorite sensitivity in man. *Contact dermatitis*. 1989;20(1):32-7.
105. Basrani BR, Manek S, Mathers D, Fillery E, Sodhi RNS. Determination of 4-chloroaniline and its derivatives formed in the interaction of sodium hypochlorite and chlorhexidine by using gas chromatography. *Journal of endodontics*. 2010;36(2):312-4.
106. Benavides M, Hernández E, Tellini VHS. Análisis espectroscópico del precipitado formado por la mezcla de hipoclorito de sodio y clorhexidina utilizando resonancia magnética nuclear. *Odovtos-International Journal of Dental Sciences*. 2015;17(3):55-60.
107. Nowicki JB, Sem DS. An in vitro spectroscopic analysis to determine the chemical composition of the precipitate formed by mixing sodium hypochlorite and chlorhexidine. *Journal of endodontics*. 2011;37(7):983-8.
108. Guerrero BEF, Callire LYG. Interacciones entre soluciones irrigantes durante el tratamiento de endodoncia. *Revista Médica Basadrina*. 2017;11(1):56-9.
109. Stewart GG. Gaining access to calcified canals. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995;79(6):764-8.

9 ANEXOS