

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA**



**BIOCOMPATIBILIDAD DE MEDICACIONES
INTRACONDUCTO**

No. de registro 2020-2

TESIS

**QUE PRESENTA
CD. JUDITH QUIÑONEZ CARRILLO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDODONCIA**

**DIRECTORES DE TESIS
DRA. GLORIA YOLANDA CASTRO SALAZAR
DRA. ROSA ALICIA GARCÍA JAU**

CULIACÁN ROSALES, SINALOA, ENERO 2020

I. DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es un orgullo y privilegio ser su hija, son los mejores padres que Dios me pudo haber brindado.

A mis hermanos por estar siempre presente, acompañándome, ayudándome y por el apoyo brindado a lo largo de esta etapa de mi vida.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito .

II. AGRADECIMIENTOS

Primeramente quisiera agradecer a mis padres por brindarme esta oportunidad de seguir mis sueños , además de siempre estar para mí con palabras de motivación y no permitiendo que me diera por vencida , siempre luchando con migo para poder lograrlo y mostrarme que todos los sueños son posibles si se pone empeño y que no hay obstáculo que no se pueda vencer , gracias por todos los sacrificios que han hecho para lograr estar culminando esta etapa , no hay palabras que me permitan agradecer todo su esfuerzo durante todos estos años , los amo .

A mis hermanos Jorge y Lourdes que siempre estuvieron conmigo en este tiempo apoyándome en todo momento brindándome consejos y auxiliándome en todo momento que necesitara no saben cuánto les agradezco todo lo que hicieron ambos por mí.

Luis Manuel Alfaro por estar conmigo en este proceso que fue difícil y enseñarme que siempre hay que estar luchando por lo que uno quiere, que las cosas no son fáciles, pero tampoco imposibles.

Alejandra Duarte por ayudarme en cada vez que lo necesite, brindándome también consejos, apoyo, además de abrirme siempre las puertas de su casa, lo agradezco mucho.

La Dra. Yolanda por haberme dado la oportunidad desde hace casi 4 años que fui por primera vez al posgrado para realizar mi servicio social y permitirme formar parte de la institución ahora como estudiante del posgrado, además de su gran labor como coordinadora del posgrado la cual no es cosa fácil, gracias por todo su esfuerzo y dedicación brindada al posgrado en todo este tiempo sin usted nadie estuviéramos aquí.

Dr. Alfredo Ayala gracias por todo su dedicación y esfuerzo que pone en el posgrado, además de todo el apoyo que me brindo para la realización de todo este trabajo asesorándome en cualquier duda que tuviera siempre, gracias por ser un gran maestro desde licenciatura.

Dra. Erika gracias a ambas por siempre dar lo mejor de usted durante todo este tiempo y siempre estar de apoyo para cualquier cosa que mis compañeros o yo necesitáramos sobre nuestro trabajo de tesis.

Dr. Geovanni Romero por siempre estar con la mejor disposición a orientar y ayudar sin importar nunca la hora, fecha, gracias por todo el apoyo que me dio para poder hacer este trabajo aun cuando yo no entendía nada o estaba completamente perdida sin saber qué hacer y usted siempre salía a mi rescate.

A los Drs. Omar, Itzel y Ilsa por ayudarnos en cada cosa en la clínica y siempre dar lo mejor de ustedes cada día, apoyarnos y por cada bonito momento que pasamos en todo este tiempo en casi 4 años, gracias por permitirme conocer esos grandes seres humanos que son y por cada anécdota que pasamos en clínica o fuera de ella.

A mis compañeros Elizabeth, Hugo, Nathalia, Alexis, Javier, Any y Elsy por ser mis compañeros de aventura durante este tiempo, quienes en este tiempo se convirtieron la mayoría en más que compañeros sino en grandes amigos con los que espero siempre contar, gracias por todo el tiempo que pasamos juntos risas, enojos, etapas de aprendizaje, pero siempre estar ahí para ayudarnos unos a otros.

De igual manera mis agradecimientos al plantel de profesores, del posgrado de endodoncia de la Universidad Autónoma de Sinaloa, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

Además de todo el plantel de trabajadores del posgrado de la Especialidad de Endodoncia.

Finalmente quiero agradecer a mis amigos de antes y a los que hice durante este proceso, por apoyarme cuando más las necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
INTRODUCCIÓN	1
1 MARCO TEÓRICO	2
1.1 Tratamiento Endodóntico	3
1.2 Medicación Intraconducto	3
1.3 Biocompatibilidad	4
1.3.1 Proliferación.....	5
1.3.2 Viabilidad	5
1.3.3 Citotoxicidad	6
1.3.4 Respuesta inmunológica	6
1.4 Sustancias naturales.....	7
1.4.1 Propóleo	7
1.4.2 Aloe Vera.....	10
1.4.3 Quitosano	12
1.4.4 Curcumina	14
1.5 Antibióticos.....	15
1.5.1 Pasta Triantibiótica	16
1.6 Hidróxido de Calcio	18
1.7 Clorhexidina	21
1.8 Antecedentes	23

2	JUSTIFICACIÓN	25
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo General	26
3.2	Objetivos Específicos	26
4	materiales y métodos	27
4.1	Metodología	27
4.2	Lugar de realización	27
4.3	Criterios de inclusión	27
5	RESULTADOS	28
5.1	Hidróxido de calcio	29
5.1.1	Biocompatibilidad.....	32
5.1.2	Citotoxicidad	32
5.1.3	Viabilidad	33
5.2	Clorhexidina	33
5.2.1	Biocompatibilidad.....	35
5.2.2	Respuesta inflamatoria	35
5.2.3	Citotoxicidad y Toxicidad	35
5.3	Antibióticos	36
5.3.1	Biocompatibilidad.....	39
5.3.2	Citotoxicidad	39
5.3.3	Viabilidad	40
5.3.4	Respuesta inflamatoria	41
5.4	Sustancias Naturales	41
5.4.1	Biocompatibilidad.....	44
5.4.2	Citotoxicidad	44
5.4.3	Viabilidad	45

5.4.4	Respuesta inflamatoria	45
6	CONCLUSIÓN	46
7	PROPUESTA	47
8	BIBLIOGRAFÍA	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del propóleo. Tomada de Moeller (47).....	8
Figura 2. Forma natural del propóleo, Tomada de google académico.	10
Figura 3. Forma natural del aloe vera, Tomada de Google académico.....	11
Figura 4. Estructura química del Aloe Vera. Tomada de Hamman (60).	11
Figura 5. Estructura química del quitosano. Tomada de El Knidri, Belaabed (66).	12
Figura 6. Forma natural del quitosano. Tomada de Google académico.....	13
Figura 7. Estructura química de la curcumina. Tomada de Nelson, Dahlin (74)...	14
Figura 8. Cúrcuma en su presentación natural y el extracto curcumina. Tomada de Google.....	15
Figura 9. Estructura química del Hidróxido de calcio Tomada de Mohammadi, Shalavi (101).	19
Figura 10. Mecanismo de acción del hidróxido de calcio. Adaptada de Mohammadi, Shalavi (101).....	20
Figura 11. Hidróxido de calcio en su presentación comercial, sustancia en polvo. Tomada de Google.....	21
Figura 12. Estructura de Chorexidina . Tomada de Hargreaves (84)	22
Figura 13. Presentación comercial de Clorhexidina al 2 %. Tomada de Google..	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Biocompatibilidad de Hidróxido de Calcio	30
Tabla 2. Biocompatibilidad de Clorhexidina	34
Tabla 3. Biocompatibilidad de Antibióticos	37
Tabla 4. Biocompatibilidad de Sustancias Naturales.....	42

RESUMEN

Introducción: el tratamiento endodóntico tiene como objetivo prevención y control de las infecciones pulpares y perirradiculares, el éxito radica en reducción o eliminación de la infección, es ahí donde la medicación intraconducto (MIC) tiene un papel fundamental en la desinfección de los conductos, sin embargo, estos medicamentos en ocasiones entran en contacto con los tejidos perirradiculares pudiendo desencadenar una respuesta inmunológica provocando inflamación y dolor por ello es muy importante conocer la biocompatibilidad de los MIC, la cual podemos definir como la capacidad que posee un material para crear una respuesta inmunológica del huésped. **Materiales y métodos:** realizamos una búsqueda de literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed, Science direct, Scielo, Conricyt y Scopus “Elsevier” utilizando las palabras clave “biocompatibility”, “intracanal medication”, “calcium hydroxide”, “cytotoxicity”, “chlorhexidine”, “propolis”, “aloe vera”, **Resultados** : encontramos 2050 artículos, y 38 cumplieron con los criterios de selección, las variables analizadas fueron, biocompatibilidad de los diversos medicamentos intraconducto en estudios *in vitro* o *in vivo*. **Conclusión:** la biocompatibilidad va depender del tipo MIC, de acuerdo a su concentración en bajas concentraciones presentaron mejores resultados, cuando se asocian a un vehículo puede aumentar o disminuir su citotoxicidad, en periodos cortos resultaban tóxicos y esta toxicidad disminuía a largo plazo.

Palabras clave: biocompatibility, intracanal medication, calcium hydroxide, cytotoxicity, chlorhexidine, propolis.

ABSTRACT

Introduction: endodontic treatment aims to prevent and control pulp and periradicular infections, success lies in reducing or eliminating the infection, that is where intra-duct medication (MIC) plays a fundamental role in the disinfection of the ducts, however, these medications sometimes come into contact with the periradicular tissues and can trigger an immune response causing inflammation and pain, so it is very important to know the biocompatibility of the MIC, which can define as the ability of a material to induce an immune response of the host.

Materials and methods: we conducted a literature search in the following databases: Pubmed, Science direct, Scielo, Conricyt and Scopus "Elsevier" using the keywords "biocompatibility", "intracanal medication", "calcium hydroxide", "cytotoxicity", "chlorhexidine", "propolis", "aloe vera". **Results:** we found 2050 articles, and 38 met the selection criteria, the variables analyzed were, biocompatibility of the various intra-duct medications in in vitro or in vivo studies.

Conclusion: the biocompatibility will depend on the MIC type, according to its concentration, in low concentrations they presented better results, when associated with a vehicle it can increase or decrease its cytotoxicity, in short periods they were toxic and this toxicity decreased in the long term.

Keywords: biocompatibility, intracanal medication, calcium hydroxide, cytotoxicity, chlorhexidine, propolis.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento endodóntico se dirige esencialmente hacia prevención y control de infecciones pulpares y perirradiculares de los dientes que presentan lesión periapical (1), el éxito consiste en reducción o eliminación de la infección intraradicular (2, 3). La preparación químico-mecánica es considerada una fase esencial en la desinfección del sistema de conducto radicular, sin embargo, no es suficiente para erradicar la infección ya que muchos microorganismos no solo se encuentran en el conducto radicular principal, sino que también se diseminan por todo el sistema de conductos (4) Por lo tanto, se indica el uso de medicación intraconducto para eliminar los microorganismos (5, 6). La actividad antimicrobiana y biocompatibilidad son características que debe mostrar la medicación intraconducto ideal. para evitar una reacción inflamatoria desencadenando dolor e inflamación en el paciente (7, 8).

La medicación intraconducto (MIC) tiene un impacto en la efectividad de la desinfección de los conductos radiculares (9). La compleja arquitectura radicular, de istmos y conductos laterales a los cuales el instrumental no es capaz de acaezar, justifica aún más el uso de una medicación, esta medicación puede salir a los tejidos periapicales y contribuir indirectamente a la regeneración ya sea de manera satisfactoria o afectarla (10).

Una de las propiedades más importantes de la MIC es ser biocompatible y bien toleradas por los tejidos perirradiculares. Algunas MIC presentan toxicidad, por lo cual es importante estudiar su biocompatibilidad para evitar dolor e inflamación después del tratamiento. Existen en el mercado diferentes medicaciones como hidróxido de calcio, clorhexidina, antibióticos, sustancias naturales como lo son propóleo, quitosano, aloe vera, cúrcuma y comino y de estas no es bien claro sus propiedades de biocompatibilidad.

1 MARCO TEÓRICO

El tratamiento de conductos su objetivo principal es la conservación de dientes que presentan patologías pulpares y periapicales para esto este tratamiento se realiza en diferentes fases, primero una diagnóstico pulpar y periapical para posteriormente realizar una preparación biomecánica y medicación intraconducto para su posterior obturación. La preparación biomecánica es insuficiente para erradicar la infección intraconducto y nos vemos en la necesidad de utilizar medicamentos intraconducto con propiedades antisépticas, Algunas de las propiedades importantes de estos medicamentos son: biocompatibilidad (11), no mutagénico (12) no citotóxico (13), fácil manipulación, acción prolongada, antimicrobiana, antifúngica y antiséptica.

En el mercado podemos encontrar diversos tipos de medicación intraconducto siendo el más popular el hidróxido de calcio que es generalmente aceptado como el medicamento de elección intraconducto (14), también se ha propuesto el uso de la clorhexidina como MIC. Se ha mencionado el uso de los antibióticos como medicación intraconducto, algunas medicaciones como lo son la pasta Triantibiótica que es una mezcla de metronidazol, ciprofloxacina y minociclina (15) entre otros antibióticos, son recomendados por su eficacia antibacterial (16, 17), ofrecen propiedades de desinfección en lesiones infecciosas, además de que puede ser usado en los tratamientos de Regeneración endodóntica.

Sin embargo, en los últimos años se han ido incorporando nuevos tipos de medicaciones, a base de plantas naturales gracias a su propiedad antifúngica, antiinflamatorias y actividad antimicrobianas (18-20), como el aloe vera y el propóleo, en el caso de éste se menciona que tiene propiedades antiinflamatorias (21) antimicrobianas (21, 22), antifúngicas (21, 23) además de propiedades cicatrizantes (21, 23, 24).

La medicación intraconducto es fundamental para lograr la desinfección del sistema de conductos radiculares y la reparación de los tejidos periapicales, por lo que su biocompatibilidad es de suma importancia para evitar daños en estos tejidos.

1.1 Tratamiento Endodóntico

El tratamiento endodóntico se puede dividir en tres etapas: la preparación biomecánica, control microbiano y obturación del conducto radicular. Cada una de estas etapas es importante para la regeneración de los tejidos de soporte del diente. De estas etapas la preparación biomecánica es probablemente la entidad individual más importante, debido que a medida que se amplía el conducto radicular, ayudamos a reducir el número de microorganismo que pueden estar presentes y lograr eliminar los residuos de éstos. A medida que logramos aumentar el diámetro interno del conducto radicular, también aumentamos el espacio disponible para lograr colocar un mayor volumen de medicamento intraconducto.

Esta fase del tratamiento ha sido enfatizada para lograr el éxito del tratamiento (25). El tratamiento endodóntico puede llegar a presentar tasas de éxito reportadas en un rango del 86 a 98 % (26). Sin embargo, en los casos que se presente un fracaso endodóntico puede deberse a un desbridamiento mecánico inadecuado, persistencia de bacterias en los conductos y en la porción apical, la calidad deficiente de la obturación, una extensión excesiva o insuficiente del material de obturación radicular y la falta de sellado coronal son algunas de las causas a las cuales se les atribuye el fracaso endodóntico. A pesar de la alta tasa de éxito del tratamiento endodóntico, los fracasos ocurren en un gran número de casos y la mayoría de estos fracasos pueden atribuirse a los factores ya mencionados anteriormente (27).

1.2 Medicación Intraconducto

Podemos definir como medicamento intraconducto aquel agente antimicrobiano eficaz que se introduce dentro del conducto radicular entre citas del tratamiento para eliminar los microorganismos restantes y así evitar el crecimiento de cualquier otro microorganismo recién llegado (28).

El rol de la medicación intraconducto como apósito del conducto radicular se ha analizado en los casos de Pulpectomía y en algunos tratamientos de conducto donde aún hay presencia de tejido pulpar vital, en estos casos la MIC puede

utilizarse para disminuir el dolor entre citas y brindar un sellado coronal suplementario en restauraciones temporales

En los conductos que se encuentren infectados, la medicación intraconducto recomendada para (10):

- (i) Eliminar bacterias remanentes después de la instrumentación;
- (ii) Disminuir inflamación de los tejidos periapicales;
- (iii) Volver inertes el contenido del conducto y neutralizar los residuos tisulares;
- (iv) Servir como barrera contra las filtraciones del material temporal;
- (v) Ayudar a la hemostasia.

Otra propiedad indispensable es la biocompatibilidad ya que si el medicamento intraconducto no cumple con esta característica provocaría la necrosis de las células del periodonto desencadenando inflamación y dolor (10).

Actualmente, existe una gran variedad de MIC disponibles en el mercado que incluyen hidróxido de calcio (CH), clorhexidina, agentes antiinflamatorios, agentes antibióticos (9) y de origen natural. Sin embargo, cada una de las interacciones puede tener ciertas desventajas; por ejemplo las de a base de formaldehído y fenol no se recomiendan debido a su toxicidad y posibles efectos cancerígenos (29, 30).

Se debe de tener en cuenta que las MIC llegan a permanecer en contacto directo con los tejidos apicales y periapicales, por lo cual es fundamental evaluar la biocompatibilidad de las distintas MIC con las que contamos actualmente (31).

Cuando utilizamos materiales dentales en humanos, es imprescindible que cuenten con biocompatibilidad, por lo que debemos de realizar un análisis de manera detallada de su citotoxicidad, proliferación celular, además de alguna posible reacción inmunológica que pueda causar en los seres humanos. Es importante tener el conocimiento del significado de biocompatibilidad,

1.3 Biocompatibilidad

La MIC es fundamental para lograr la desinfección del sistema de conductos radiculares y la reparación de los tejidos periapicales, por lo que su biocompatibilidad es de suma importancia para evitar daños en estos tejidos.

Cuando se utilizan materiales dentales en humanos, la biocompatibilidad es fundamental por lo que debe de considerarse un análisis de su genotoxicidad y citotoxicidad antes de realizar una aplicación clínica. La biocompatibilidad se ha mencionado como la capacidad que tiene un material para funcionar con una respuesta apropiada del huésped en una situación específica (32).

Ratner define la biocompatibilidad como la capacidad de los materiales para desencadenar y guiar localmente la cicatrización normal, la reconstrucción y la integración de tejidos (11).

Una de las maneras de evaluar la biocompatibilidad puede ser determinando la reacción inflamatoria, además de la citotoxicidad, proliferación y la viabilidad los cuales son parámetros que permiten determinar la biocompatibilidad de algún material.

1.3.1 Proliferación

La podemos definir como aumento en el número de células al crecimiento y división celular. La evaluación de la proliferación celular es una parte clave en la investigación básica, clínica, así como también de las ciencias de la salud.

Es importante que los especialistas de la salud como los investigadores tengan una comprensión básica de proliferación celular y de los ensayos más comúnmente utilizados para medirla. Existen distintos métodos para medir la proliferación celular, y varían en función de la fase de crecimiento, división celular que analizan, el equipo y la experiencia requerida, si se puede llegar a realizar estudios adicionales en paralelo o en serie, el tipo de células / tejidos que pueden ser estudiados por ensayos (33).

1.3.2 Viabilidad

Se define como el número de células sanas que contiene una muestra, se llega a ver relacionada con diferentes métodos como por ejemplo proliferación celular la cual se vuelve un indicador vital para comprender los mecanismos en acción de ciertos genes, proteínas y vías involucradas en la supervivencia o muerte celular después de la exposición a agentes tóxicos (34).

La viabilidad aporta no solo información sobre el rendimiento del proceso y la reproducibilidad, también es una base para calcular los parámetros importantes

como la densidad celular viable. Mantener un perfil de viabilidad óptimo durante todo el proceso de cultivo celular se ha vuelto importante para mejorar la producción de proteínas. Aunque la importancia de la viabilidad celular está más allá del rendimiento de proteínas debido a que también es un parámetro crítico para mantener la calidad de proteínas (35). Para seleccionar el tipo de ensayo de viabilidad más óptimo, se debe de considerar en el tipo de célula las condiciones de cultivo aplicadas.

1.3.3 Citotoxicidad

Se refiere a los efectos tóxicos a nivel celular que comprende la muerte, cambios de permeabilidad de la membrana celular, inhibición enzimática, etc. La citotoxicidad se cuantifica como una disminución en la actividad metabólica de células expuestas al extracto de la muestra de aleación en comparación con el control.

La genotoxicidad se describe como una acción nociva sobre el material genético de la célula que afecta su integridad. Las sustancias genotóxicas son altamente mutagénicas, la cual puede causar un daño a la línea germinal, resultando en mutaciones en las generaciones futuras y también pueden inducir cáncer.

1.3.4 Respuesta inmunológica

Las diversas células y proteínas son responsables de la inmunidad del sistema inmunitario, su respuesta para defender de sustancias extrañas / no propias del cuerpo (antígenos) se conoce como la respuesta inmune. Cuando un antígeno ataca el sistema huésped, dos vías distintas pero interrelacionadas, del sistema inmune inmunitario se activan: la respuesta inmune inespecífica (innata) y la específica (adaptativa). Ambas vías poseen ciertos mecanismos fisiológicos, los cuales permiten al huésped reconocer materiales extraños para sí mismo y neutralizarlos, eliminarlos o metabolizarlos. La inmunidad innata representa el primer desarrollo de protección antigénica. La inmunidad adaptativa cuenta con dos ramas: humoral y la mediada por células. Cabe señalar que las inmunidades innatas y adaptativas no funcionan de forma independiente, la mayoría de las

respuestas inmunes conllevan actividad y la interacción de las ramas humorales y celulares del sistema inmunitario (36).

Las siguientes MIC estudiadas deben de ser capaces de no inducir ninguna reacción desfavorable en las células o tejidos estudiados, deben de ser capaces de producir una biocompatibilidad.

1.4 Sustancias naturales

Las plantas medicinales han estado formando parte fundamental dentro de la sociedad humana desde civilizaciones muy antiguas en las cuales ellos las utilizaban para combatir enfermedades y se les consideró una fuente valiosa y barata de fitoconstituyentes que se utilizan de manera considerable para desarrollo de fármacos contra distintas enfermedades (37, 38).

Los medicamentos y remedios hechos a base de plantas tienen una larga historia de uso para tratar problemas de encías y se ha comunicado que algunas pueden presentar actividades antibacterianas (38) entre otras.

1.4.1 Propóleo

Compuesto resinoso fuertemente adhesivo producido por abejas, significa el “guardián de la ciudad” y algunas referencias la llaman penicilina rusa (39) esta sustancia se obtiene de la miel recolectada de la resina de las flores, hojas de árboles y plantas después de que lo mezclan con su saliva (40, 41). El propóleo funciona para sellado de agujeros y grietas para reconstrucción de la colmena, además se usa para alisar la superficie interna de la colmena, reteniendo la temperatura interna (35 °C), evitando la meteorización e invasión de algunos depredadores. El propóleo generalmente se vuelve blando y pegajoso al calentarlo (42).

El propóleo es el tercer componente de los sub-productos, el componente principal es resina (50%), cera (30%), aceites esenciales (10%), polen (5%) y otros compuestos orgánicos (5%) (43). Los compuestos fenólicos, ésteres, flavonoides, terpenos, beta-esteroides, aldehídos y alcoholes son compuestos orgánicos importantes (44). Presenta 12 flavonoides diferentes, pinocembrina, acacetina, crisina, rutina, luteolina, kaempferol, apigenina, myricetin, catequina,

naringenina, galangin, y quercetina; dos ácidos fenólicos, ácido cafeico y ácido cinámico y un derivado de estilbeno llamado resveratrol ha sido detectado por electroforesis en zona capilar (Figura 1) (45). También presenta algunas vitaminas, como B1, B2, B6, C y E, y minerales como magnesio (Mg), calcio (Ca), potasio (K), sodio (Na), cobre (Cu), zinc. (Zn), manganeso (Mn) y hierro (Fe). Además enzimas como la deshidrogenasa succínica, la glucosa-6-fosfatasa, la adenosina trifosfatasa y la fosfatasa ácida, también está presentes en el propóleo (46).

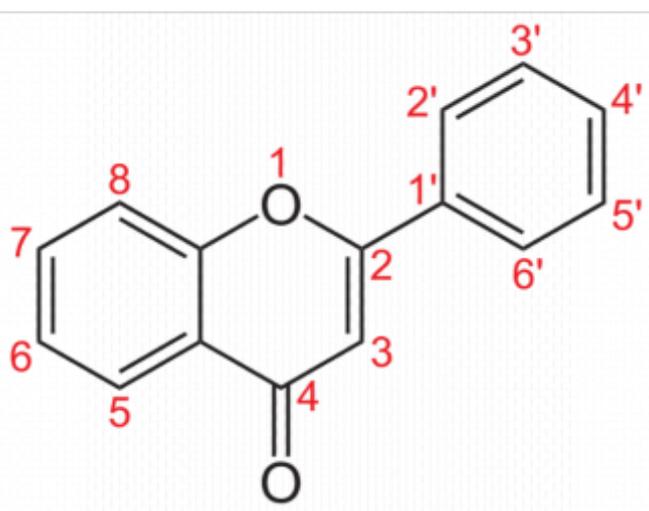


Figura 1. Estructura química del propóleo. Tomada de Moeller (47).

Los flavonoides son conocidos como compuestos de plantas que tienen antioxidantes, antibacterianos, antimicóticos, antivirales y propiedades antiinflamatorias (48, 49). El propóleo es bien conocido por sus propiedades antifúngica contra *C. albicans* (Figura 2) (50).

Se han realizado múltiples estudios, principalmente en animales para investigar el uso del propóleo en diferentes campos de la Odontología (51). Evaluando la respuesta de recubrimiento pulpar con propóleo en ratas sugiriendo que los flavonoides de propóleo pueden estimular formación de dentina reparadora y retrasar la inflamación de pulpar al estimular producción del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) y síntesis de colágeno por las células de la pulpa dental.

Otros estudios han demostrado que el propóleo puede restringir el desarrollo de la placa dentobacteriana y patógenos causantes de periodontitis debido a sus propiedades antibacterianas (52). Las soluciones de propóleo poseen una acción citotóxica más baja en los fibroblastos de la encía humana en comparación con CHX. Los enjuagues bucales que contienen propóleo han demostrado ser efectivos en la curación de heridas quirúrgicas (53).

La pasta dental o el enjuague bucal con propóleo se utilizan por su capacidad para reducir el crecimiento de la placa bacteriana y la microflora patógena que causa gingivitis y periodontitis. (52).

Actualmente el propóleo es considerado uno de los candidatos más prometedores para la reparación de quemaduras unido a la fibronectina, esta es importante en mecanismos de reparación de afecciones como degradación intensificada de las glucoproteínas. Esta condición puede evitar que la herida sane o inhibir el proceso de reparación. La acumulación de fibronectina en el espacio extracelular también modula la secreción de otros componentes reparadores como colágeno tipo I y tipo III, tenascina, laminina y fibrilina. El propóleo es un agente terapéutico que puede cambiar el metabolismo de la fibronectina al desarrollar una red fibrosa de matriz extracelular e inhibir la desintegración de la fibronectina. Sus componentes activos, como la quercetina y el resveratrol, inhibieron la biosíntesis de la fibronectina y la producción de fibronectina dependiente de TGF, respectivamente, en los mioblastos C2C12. Los dos componentes tienen un papel importante en la regulación de la expresión de las fibronectinas. Los estudios también han demostrado que la movilidad y la migración de las células epiteliales dependen del contenido reducido de fibronectina en la matriz extracelular. Cantidades reducidas de esta glicoproteína en propóleo trataron de manera eficaz las heridas y produjeron tejidos de granulación. Debido a esto, la influencia del propóleo en el metabolismo de la fibronectina puede alterar el mecanismo de curación de las heridas (54).



Figura 2. Forma natural del propóleo, Tomada de google académico.

1.4.2 Aloe Vera

Ha tenido una extensa historia con gran variedad de beneficios para la salud, ha llegado ser uno de los remedios herbales más utilizados alrededor del mundo. Existen más de 400 especies de aloe, pero la más popular y más utilizada es Aloe *Barbadensis Miller* (también conocida como aloe vero Linne, comúnmente llamada aloe vera). Aloe se deriva de la planta árabe alloeh que significa “sustancia amarga y brillante, y vera de la palabra latina “verdad” (Figura 3) (55, 56).

El aloe presenta ingredientes los cuales son farmacológicamente activos relacionados con actividades biológicas que incluyen efectos fungicidas, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorios, antimicrobianos, inmunomoduladores y anticancerígenos (57). Se ha utilizado como medicina tradicional en culturas china, árabe, egipcia, india , griega, japonesa, romana y coreana (58, 59). El extracto de la hoja entera de aloe vera, incluyendo el látex y el gel, contiene más de 200 sustancias químicas (55).



Figura 3. Forma natural del aloe vera, Tomada de Google académico.

La hoja de aloe en bruto se constituye de aproximadamente 98.5% de agua, el material sólido restante contiene una variedad de compuestos que incluyen nutrientes (ejemplo: carbohidratos, aminoácidos, vitaminas y minerales) y no nutrientes (ejemplo: ácidos orgánicos, ligninas, compuestos fenólicos, antraquinonas y fitosteroles). La composición química y la potencia de los diversos constituyentes están influenciados por diversos constituyentes y está influenciado por diversos factores, como la especies/subespecies, clima, la tierra y el riego, método de cultivo, la recolección, proceso de extracción y de almacenamiento (Figura 4) (55)

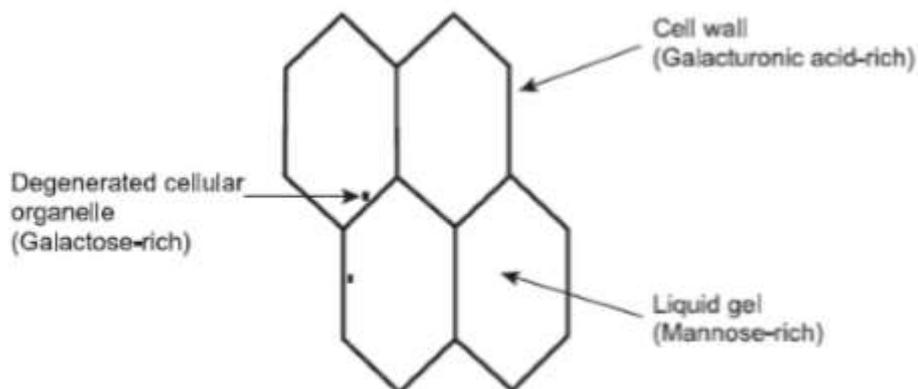


Figura 4. Estructura química del Aloe Vera. Adaptada de Hamman (60).

El aloe vera se ha considerado como un alimento seguro y funcional que se puede usar vía oral y tópica, se han identificado más de 75 ingredientes activos del gel interno, los efectos terapéuticos no se han relacionado bien con cada componente individual. Muchos de los efectos medicinales de los extractos del aloe vera se han atribuido a los polisacáridos encontrados en el tejido parenquimatoso de la parte interna de la hoja, aunque se cree que estas actividades biológicas deberían asignarse a una acción de sinergismo de los compuestos contenidos en ellos en lugar de una sola sustancia química.

Además, la actividad del gel de aloe vera contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas se ha demostrado por distintos métodos diferentes. Las antraquinonas asiladas del exudado de aloe vera han demostrado una amplia actividad antimicrobiana. Muchas antraquinonas han demostrado efectos antivirales o virucidas sobre virus envueltos (60).

En Odontología ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de úlceras orales, liquen plano, candidiasis oral, algunos dentífricos también contienen Aloe vera y como medicamento endodóntico (61).

En Endodoncia se ha utilizado para acelerar el proceso de Regeneración en el tratamiento endodóntico en dientes con periodontitis apical y radiolucidez, siendo interesante su uso (62, 63).

1.4.3 Quitosano

La quitina es un biopolímero natural, el segundo más ubicuo después de celulosa en la tierra; (Figura 5) es de tipo amino-polisacárido lineal que consiste en unidades β - (1 \rightarrow 4) unidas a 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranososa y parcialmente de 2-amino-2- unido a β - (1 \rightarrow 4) desoxi- β -D-glucopiranososa (64, 65).

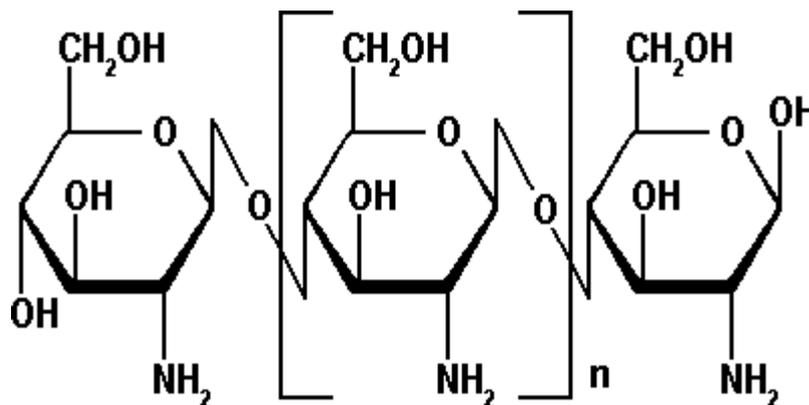


Figura 5. Estructura química del quitosano. Tomada de El Knidri, Belaabed (66).

Uno de los productos derivados más importantes de quitina es el quitosano obtenido por la destilación de quitina en condiciones alcalinas (67), compuesto por unidades N-acetil D-glucosamina y D-glucosamina (66).

Consta de múltiples grupos funcionales, como grupos hidroxilo y amino, en su cadena de polisacárido brinda flexibilidad para preparar polímeros con impresión molecular para modificaciones estructurales (68). Cada unidad de D-glicosamina contiene un grupo amino libre, y estos grupos pueden obtener una carga positiva que proporciona importantes propiedades del quitosano como solubilidad y propiedad antimicrobiana.

El quitosano se ha investigado su acción antibacteriana, la hipótesis más aceptada es su acción sobre bacterias que facilita la pérdida de sus componentes intercelulares. Esto conlleva un mecanismo en el cual, el quitosán cargado positivamente se adhiere a la membrana bacteriana provocando un cambio en la permeabilidad, provocando salida de sus componentes intercelulares y desencadenando muerte celular (69).

También se ha reportado que puede coadyuvar a remineralización de la dentina mediante unión, a la dentina cálcica en su grupo funcional fosfato. Como se mencionó anteriormente es agente antimicrobiano biodegradable, biocompatible de amplio espectro, sin embargo, su actividad antimicrobiana se ve afectada por su capacidad de solvente y peso molecular a valores de pH más bajos (70) (Figura 6). Sus nanopartículas, de un tamaño inferior a 100 nm han demostrado de amplio espectro (71).



Figura 6. Forma natural del quitosano. Tomada de Google académico.

1.4.4 Curcumina

La curcumina (diferuloilmetano) es pigmento de color naranja e insoluble en agua, extraído de la cúrcuma, el rizoma de cúrcuma longa, una especie de la familia Zingiberaceae. El polvo se obtiene de la raíz de la cúrcuma, el ingrediente en mayor cantidad es curry, contiene 2-5% de curcumina. Por sus propiedades químicas y biológicas, curcumina es llamados compuestos fitoquímicos, contiene moléculas biológicamente activas producidas por plantas con efectos beneficiosos para la salud, también incluye β -caroteno, licopeno, epigallocatequinacinato y quercetina (Figura 7)(72, 73).

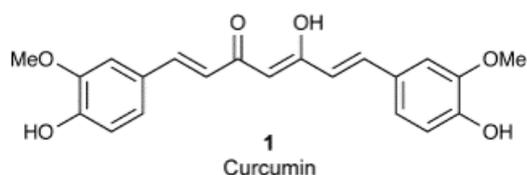


Figura 7. Estructura química de la curcumina. Tomada de Nelson, Dahlin (74)

Su uso terapéutico se remonta a medicina ayurvédica india, se usa como especia y colorante en cocina india y sudeste asiático. Se utiliza para dolencias en medicina china e india (75). Algunas preparaciones se aplican en heridas y hematomas recientes, contrairritante para las picaduras de insectos.

Se ha utilizado para formación de costras en varicela, enfermedades urológicas, enfermedades asociadas con respuestas inflamatorias / inmunológicas, como artritis reumatoide, pancreatitis también se ha descrito como remedio contra cáncer (76, 77).

En Odontología se ha utilizado como antiinflamatorio (78, 79), antioxidante y antimicrobiano (80, 81). También puede estimular la osteoblastogenesis e inhibir la osteoclastogénesis *in vitro*, por lo cual se sugiere en prevención de trastornos óseos (Figura 8) (82). Todas estas propiedades proporcionan una base

prometedora para aplicación de curcumina en Endodoncia en especial su biocompatibilidad y actividad antimicrobiana.



Figura 8. Cúrcuma en su presentación natural y el extracto curcumina. Tomada de Google.

1.5 Antibióticos

Son sustancias químicas capaces de inhibir crecimiento, producir eliminación de los microorganismos. Los podremos clasificar en bactericidas y bacteriostáticos.

Los bacteriostáticos son aquellos que intervienen en la síntesis de proteínas bacterianas. En las etapas en las que esto se lleva a cabo son 1: cuando se asocian espontáneamente el ribosoma con el RNA de transferencia con su primer aminoácido ARNt/ aa no. 1 y el ARN mensajero con la información genética.

Bactericidas son los que actúan en la formación de la pared celular bacteriana la cual tiene dos porciones: externa e interna o mureína.

a) Porción Externa o Responsable de su virulencia o Antigenicidad o se tiñen con Gram (+/-)

b) Porción Interna (mureína) Le da resistencia a la pared bacteriana; en ésta se unen un ácido murámico, un grupo glucosamino y una pentaglicina. Todo esto es unido por una enzima llamada transpeptidasa o endopeptidasa que une la pared celular bacteriana (83).

Algunas características del antibiótico ideal:

1. Ser selectivo y actuar de manera eficaz contra microorganismos sin lesionar al huésped
2. Eliminar a los microorganismos más que retardar su crecimiento,
3. No originar una resistencia bacteriana, conseguir rápidamente concentraciones bactericidas en el cuerpo
4. Sostenerlas por un largo periodo, tener los efectos adversos mínimos posibles.

Las infecciones odontogénicas, incluyen gran cantidad de microorganismos diferentes (84). Por ello se requieren combinaciones de antibióticos, para combatir la microbiota responsable de la lesión. Por eso muchos antibióticos han sido analizados, estudiados y utilizados para controlar y eliminar las infecciones dentales. El primer uso de un antibiótico en endodoncia fue en 1951 por Grossman con una fórmula de poli antibióticos conocida como PBSC (penicilina, bacitracina, estreptomina y capilato de sodio, con un vehículo de silicona) (85).

Actualmente se han reportado diferentes fórmulas en las cuales se mezclan diferentes antibióticos.

1.5.1 Pasta Triantibiótica

Las pastas triples antibióticas (PTA) fue desarrollada por Hoshino y cols en 1996 (86), quienes investigaron su efectividad en la eliminación de microorganismos de los conductos radiculares. contiene metronidazol, ciprofloxacina y minociclina en proporción 1:1:1 (84, 87), éstas se han sugerido como un medicamento intraconducto debido a su actividad antimicrobiana, también ha sido utilizada para protocolo de regeneración y revascularización y para tratamiento de los dientes de ápice abierto con pulpa necrótica.(88) Otros investigadores también han utilizado PTA *in vitro* para intentar desinfectar la dentina infectada con *Escherichia coli* (89).

Aplicaciones en endodoncia: 1) En protocolo de regeneración y revascularización de pulpa; 2) Como medicamento intraconducto para el tratamiento de lesiones periapicales; 3) Resorción inflamatoria externa de la raíz; 4) Fractura de la raíz; 5) Dientes primarios; 6) Como agente intraconducto para controlar los brotes; 7) Como un sellador de medicamento (para prevenir una posible re-infección); 8)

Como un aditivo para los conos de gutapercha en la obturación del conducto radicular (conocido como medicamentos de conos de gutapercha); 9) Como un medicamento intraconducto cargado en un andamio.

Actualmente, se ha introducido un nuevo enfoque basado en el protocolo de regeneración y revascularización, denominado sellador biológico "SealBIO" para tratar problemas pulpares y periapicales (90, 91). En este tratamiento la PTA sufre un cambio por la pasta triantibiótica modificada (PTAM), la cual es una combinación de metronidazol, ciprofloxacina y tetraciclina, la cual se han considerado eficaces en las capas más profundas de la dentina en el tratamiento de SealBIO.

Se ha mencionado que la decoloración de los dientes es una repercusión del uso de la minociclina como componente de la PTA como medicamento intraconducto y se menciona como uno de sus inconvenientes (92, 93).

A pesar de la sustitución de la minociclina de la PTA e intercambiándola en algunos casos por Cefaclor (pertenece a las cefalosporinas de segunda generación), la desfiguración de la clindamicina y amoxicilina aparecerá en algunos casos inmediatamente después del tratamiento y en algunos casos después.

Los estudios *in vitro* también han indicado que los casos en que se usa PTA en endodoncia regenerativa, se puede observar un mayor grado de desmineralización de la dentina y una reducción de la microdureza de la dentina debido a los cambios de la estructura química de la dentina superficial en comparación con el hidróxido de calcio (94, 95).

Otro efecto secundario negativo de la PTA es el acondicionamiento de la dentina radicular dado que parece ser que el efecto causado sobre las células madre de la papila apical (SCAP) y su supervivencia ha mostrado que el condicionamiento de la dentina en concentraciones de uso clínico (aproximadamente 1.000 mg / ml) evita la supervivencia de la SCAP, pero si se la concentración se modifica a 1 mg / ml, se puede evitar este efecto perjudicial.

Las concentraciones bajas (0,1 y 0,01 mg / ml) tampoco han mostrado un efecto en la SCAP, por lo tanto, parece que una concentración superior a 1 mg/ml puede

ser letal para las células madres (96). A diferencia del uso del hidróxido de calcio el cual promueve la supervivencia y proliferación de SCAP.

Algunas otras consideraciones a tomar en cuenta son las siguientes: a) La eliminación de la pasta PTA del conducto radicular, las técnicas de irrigación no pueden eliminar de manera efectiva la PTA ya que penetra y se adhiere a la estructura de la dentina. b) La PTA y su implementación en la operatoria dental no se limita a la Endodoncia debido a que las investigaciones han mostrado que el cemento de ionómero de vidrio que contiene PTA es bastante eficaz contra *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus casei*.

1.6 Hidróxido de Calcio

El uso del hidróxido de calcio (HC) se implementó originalmente en el campo de la endodoncia por parte de Herman como un agente de recubrimiento pulpar directo.(97) Es una sustancia del tipo alcalina, que tiene un pH aproximadamente 12.5 (1).

El hidróxido de calcio $[Ca(OH)_2]$ (Figura 9) es tal vez la medicación intraconducto empleada con mayor frecuencia en la endodoncia. Posee características positivas, como lo es su actividad antimicrobiana, la capacidad de inducir la formación de tejido duro y prevenir la reabsorción inflamatoria de la raíz (98), en recubrimientos pulpares directos o de manera indirecta, también ha sido utilizado en el tratamiento de la raíces perforadas, fractura de raíces y dientes reimplantados (99).

El HC consiste en un polvo blanco inodoro y un peso molecular de 74.08. Presenta una baja solubilidad que aumenta la temperatura (99). Se ha comprobado su coeficiente de disociación $Ca(OH)_2$ de 0.17 lo que le permite una liberación lenta y controlada de iones calcio e hidroxilo. Su baja solubilidad es una buena característica clínica, debido a que es necesario un lapso prolongado antes de que se vuelva soluble en fluidos tisulares cuando está en contacto directo con tejidos vitales (100).

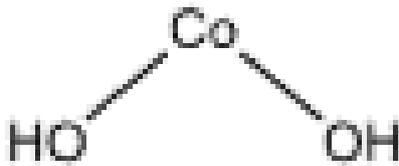


Figura 9. Estructura química del Hidróxido de calcio Tomada de Mohammadi, Shalavi (101).

Este material se puede clasificar químicamente como una base fuerte, debido a que sus principales acciones son la disociación iónica de iones Ca y OH⁻, y el efecto que causan sobre los tejidos vitales, logrando generar la inducción de los depósitos de tejidos duros y siendo antibacterianos. Rehman et al., mencionan que el HC se disocia en iones de calcio e hidroxilo en contacto con los fluidos acuosos, por lo tanto, se cree que los iones hidroxilo son responsables de la naturaleza altamente alcalina del HC y que sea bactericida.

Los iones de calcio juegan un rol importante en el inicio del proceso de remineralización y aunque los iones hidroxilo juegan un papel importante en estos efectos, es difícil aceptar que, producir un pH del tipo alcalino, sean los únicos iniciadores del proceso de ayuda (99).

El HC en el agua tiene un comportamiento del tipo tixotrópico, lo que significa que será muy fluido cuando se agita. Cuando HC se expone al dióxido de carbono (CO₂) o los iones de carbonato (CO₃) en el tejido biológico, la disociación de la sustancia química lleva a la formación del carbonato de (CaCO₃) y un consumo generalizado de iones Ca₂⁺. Sin embargo, un estudio mostró que después de 30 días de exposición al dióxido de carbono, seis preparaciones HC aun mantenían un pH supuestamente bactericida en el conducto radicular (101).

La actividad antimicrobiana del hidróxido de calcio se encuentra relacionada con la liberación de iones hidroxilo en un ambiente acuoso. Sus efectos letales en las células bacterianas se deben tal vez a los siguientes mecanismos de acción: daño

a la membrana citoplasmática bacteriana, desnaturalización de las proteínas, y daños en el DNA (Figura 10).

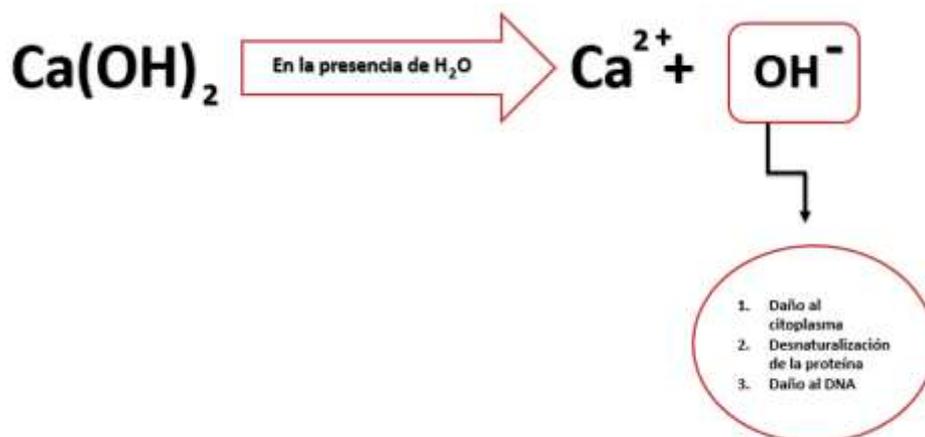


Figura 10. Mecanismo de acción del hidróxido de calcio. Adaptada de Mohammadi, Shalavi (101).

Aunque la evidencia científica nos menciona que los tres mecanismos pueden suceder es difícil establecer o determinar un sentido cronológico, de cuál es el principal mecanismo involucrado en la muerte de células bacterianas con exposición a un tipo de base fuerte.

La adaptación del pH intracelular está influenciada por distintos procesos celulares como: metabolismo celular, alteraciones de forma, movilidad, ajuste de transportaciones y polimerización de los componentes del cito esqueleto, activación de la proliferación y crecimiento celular, conductividad y transporte a través de la membrana y volumen celular osmótico. Por lo tanto, muchas de las funciones celulares pueden estar afectadas por el pH, incluidas enzimas que son fundamentales para el metabolismo celular (1).

El hidróxido de calcio posee efectos de actividad antimicrobiana, acción antiexudativa (102), capacidad para limitar la reabsorción de la raíz, estimula la reparación periapical, es capaz de disolver tejido orgánico (103) brinda tolerancia tisular (104), presenta la capacidad de inducir la formación de tejido mineralizado (105) además de ser capaz de disolver tejidos necrótico (103). Se ha mezclado con diferentes sustancias como agua destilada, solución salina, aceite de oliva, propilenglicol y clorhexidina (CHX) para preparar la pasta. Una vez que es

mezclado libera el ion hidroxilo el cual es capaz de inactivar endotoxinas (106, 107). En el caso de la mezcla del hidróxido de calcio en combinación con CHX es para buscar aumentar la actividad antibacteriana del hidróxido de calcio contra microorganismos resistentes (108, 109). La asociación de hidróxido de calcio y CHX puede ser ventajosa para el tratamiento endodóntico gracias a que puede haber un aumento del efecto antimicrobiano al haber una sinergia combatiendo a microorganismos resistentes (108, 110) en comparación con el hidróxido de calcio solo o con agua destilada (111). Sin embargo, la biocompatibilidad de esta asociación de ambas medicaciones no se ha investigado lo suficiente (Figura 11) (112).



Figura 11. Hidróxido de calcio en su presentación comercial, sustancia en polvo. Tomada de Google.

1.7 Clorhexidina

La clorhexidina al 2% se ha utilizado como medicación intraconducto con buenos resultados antibacterianos *in vitro* y demostrando una actividad superior a la del hidróxido de calcio o del paramonoclorofenol alcanforado (113). La CHX contiene un rango de actividad razonablemente amplio contra los microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, así como contra las especies de *Candida* (114). Muestra actividad contra microorganismos Gram positivos y negativos. La CHX se ha implementado como medicamento intraconducto y ha demostrado resultados contra patógenos endodónticos comunes como *E. faecalis*. (115).

La CHX presenta una propiedad de sustantividad la cual actúa en la dentina y puede producir efectos antimicrobianos residuales durante días o semanas (6).

La estructura de la clorhexidina consta de dos anillos simétricos de 4-clorofenilo y dos grupos biguanida conectados por una cadena central de hexametileno (Figura 12) (116).

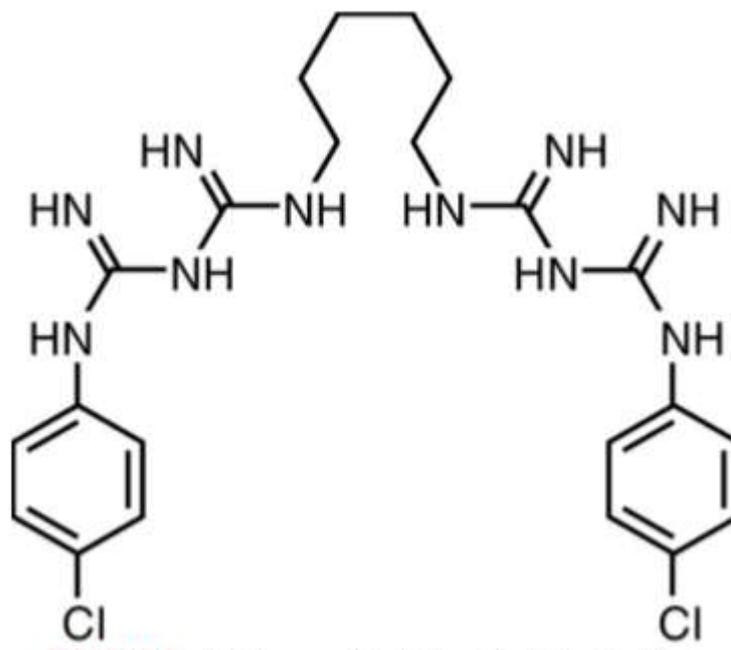


Figura 12. Estructura de Clorhexidina. Tomada de Hargreaves (84)

Es una molécula hidrófoba y lipófila con cargas positivas que interactúan con fosfolípidos y lipopolisacáridos en la membrana celular de las bacterias y posteriormente ingresa a la célula a través de algún tipo de mecanismo de transporte activo pasivo (114), su capacidad se debe a la interacción de la carga positiva de la molécula y los grupos de fosfato cargados negativamente en las paredes celulares microbianas, lo que altera el equilibrio osmótico de las células, aumentando la permeabilidad de la pared celular, lo que deja que la molécula CHX penetre en la célula bacteriana. (28) La CHX es una base capaz de ser estable como una sal. La preparación oral más común de CHX, es soluble en agua y un pH fisiológico, el cual puede disociarse fácilmente, liberando el

componente de CHX cargado positivamente (28). A concentraciones bajas (0.02%), se filtrarán sustancias de bajo peso molecular como potasio y fosforo.

La clorhexidina se ha propuesto como medicación intraconducto, es un detergente catiónico del grupo biguanidina que es casi insoluble en agua, se plantea su uso sobre todo para tratar infecciones secundarias gracias a que es capaz de erradicar *Candida albicans* y *Enterococcus faecalis*, además de contar con la propiedad de sustantividad. (117). Tiene una acción antibacteriana de amplio espectro en contra de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, microorganismos aerobios y anaerobios, contra levaduras y hongos (Figura 13) (118). Además, ha demostrado tener eficacia contra microorganismos que se encuentran de manera común en infecciones endodónticas aun cuando se utiliza en baja concentración (119).



Figura 13. Presentación comercial de Clorhexidina al 2 %. Tomada de Google.

1.8 Antecedentes

Sinha, Sinha (120), en un estudio sobre biocompatibilidad relata que es fundamental garantizar la salud de los pacientes. En este estudio analizaron artículos entre los años 1942-2014 y se incluyeron artículos sobre amalgama en la cual toxicidad se lo proporciona el mercurio, los composites no fueron tóxicos si se encuentra una capa de dentina protegiendo la pulpa, cerámicas causaron una leve supresión de la actividad de las mitocondrias, algunas eran tóxicas. Con estos resultados se les informo a los profesionales del área para que cada dentista logre determinar si los beneficios superan los riesgos para el paciente en el uso de cualquier material estudiado.

Autores como Pujar and Makandar (121), realizó un estudio de revisión bibliográfica del uso de hierbas en Endodoncia encontrando que su uso proporciona ventajas debido a su de fácil disponibilidad, rentabilidad, aumento de vida útil y sobre todo que contiene una baja toxicidad. Las observaciones in vitro a base de hierbas parecen prometedoras, sin embargo, que se deben de realizar más ensayos preclínicos y clínicos para evaluar aún más la biocompatibilidad.

En revisión de literatura sobre Clorhexidina Gomes, Vianna (122), menciona que tiene efectos citotóxicos en cultivos celulares con diferentes líneas mostrando efectos citotóxicos en fibroblastos gingivales, células del ligamento periodontal humano, células óseas alveolares humanas y célula osteoblásticas humanas, mientras que los mecanismos citotóxicos aún no están claros en cultivos celulares depende directamente de la dosis empleada , frecuencia y duración de exposición además de la composición del medio de exposición.

Hauman and Love (123), reportó en una búsqueda de literatura sobre la biocompatibilidad de los materiales que son utilizados intraconducto. En este artículo se realizó una revisión de la metodología de las pruebas de biocompatibilidad de sustancias como hipoclorito de sodio, ácido tetracético, hidróxido de calcio, antibióticos, antiinflamatorios y fenol los cual mostraron pueden tener efectos no deseables en los tejidos, por eso es importante considerar la propiedad de biocompatibilidad a la hora de seleccionar un medicamento intraconducto antes de usarlo.

2 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de conductos tiene como finalidad prevención, control de infecciones pulpares y perirradiculares, desarrollada por microorganismo. La preparación biomecánica no es suficiente para eliminar la infección del sistema de conductos y es necesario utilizar una medicación para eliminar los microorganismos, la mayoría de éstas tienen citotoxicidad y con ello provocan lisis células en el periápice desencadenando una respuesta inflamatoria provocando un dolor postoperatorio intenso es por ello que es importante tener el conocimiento de cual medicación intraconducto es biocompatible.

Por lo que se considera importante realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los diferentes estudios que se han publicado para evaluar la biocompatibilidad de las medicaciones intraconducto.

Los resultados de esta investigación permitirán a los futuros estudiantes de la Facultad de Odontología, alumnos de Posgrado de Endodoncia y Endodoncistas en general, que tengan información y de esta manera decidir cuál medicación intraconducto es adecuada para emplear en sus tratamientos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de literatura sobre biocompatibilidad de las medicaciones intraconducto empleados durante el tratamiento endodóntico

3.2 Objetivos Específicos

- Consultar las bases de datos científicas con diferentes palabras claves.
- Evaluar las publicaciones realizadas durante el periodo comprendido de entre los años 1999 y 2019.
- Conocer el tipo de estudio y las diversas mediaciones intraconducto utilizadas.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Science direct, Scielo y Conricyt, Scopus “Elsevier” utilizando las palabras clave “biocompatibility”, “intracanal medication”, “calcium hydroxide”, “cytotoxicity”, “chlorhexidine”, “propolis”, “aloe vera”.

4.2 Lugar de realización

Este trabajo se realizó en el edificio de la Facultad de Odontología en la Unidad de Posgrado, Especialidad en Endodoncia de la Universidad Autónoma de Sinaloa

4.3 Criterios de inclusión

Artículos que evalúan biocompatibilidad (citotoxicidad, respuesta inmunológica, proliferación y viabilidad celular) de las diferentes medicaciones intraconducto que se utilizan en el mercado.

5 RESULTADOS

Basado en nuestra estrategia de búsqueda, se encontraron 2050 artículos, de los cuales 38 fueron incluidos en este estudio, tomando como criterio de inclusión, aquellos que evalúan la biocompatibilidad de las distintas medicaciones intraconducto, en las siguientes líneas celulares macrófagos, fibroblastos, células madre, glóbulos rojos, células mesenquimales, así como también células mononucleares en tejidos subcutáneo en ratas (

Tabla 1). Por otra parte, en la

Tabla 2 se muestra el total de artículos obtenidos relacionados a biocompatibilidad de los irrigantes endodónticos.

Tabla 1. Tipo de células evaluadas por artículo.

Células	Número de artículos	Re
Fibroblastos	8	cue
Fibroblastos de ratón	1	nto
Fibroblastos de pulpa	1	de
Fibroblastos ginvaes humanos	1	cél
Fibroblastos L929	3	ula
Neutrófilos	2	s
Celulas polimorfonucleares	3	utili
Macrófagos	3	zad
Macrófagos murinos RAW 264.7	4	
Células de ligamento periodontal	2	
Células de la papila apical	6	
Células similar al odontoblasto de ratón (MDPC23)	1	

as en los diferentes estudios utilizados en la revisión de literatura.

Tabla 2. Tipo de medicación por artículo.

Tipo de Medicación	No. Artículos
Hidróxido de calcio	13
Clorhexidina	5
Antibióticos	12
Propóleo	4
Curcumina	1
Comino	1
Aloe Vera	1
Quitosano	1
Total	38

Se realizó un análisis de 38 artículos por medicación los cuales incluyeron en la revisión de la literatura sobre biocompatibilidad de la medicación intraconducto siendo la más analizada el Hidróxido de calcio.

5.1 Hidróxido de calcio

Es una de las MIC más utilizadas en la Endodoncia, identificamos diversos estudios donde se analiza el HC, con diferentes vehículos (CHX, paramonoclorofenol y alcanfor, IKI, HCT20, regaliz, Caseria sylvestris, propilenglicol, polietilenglicol, Cleanical + N-2-metil-pirrolidona, HICA, agua destilada), a diferentes concentraciones, así como diferentes marcas de HC, en líneas celulares de fibroblastos, macrófagos, células mononucleares, células de papila apical, entre otros. Encontrando que el vehículo que se seleccione puede aumentar o disminuir su citotoxicidad (Tabla 3).

Tabla 3. Biocompatibilidad de Hidróxido de Calcio

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
1999	In vivo	Neutrófilos macrófagos, células epiteliales, Cel. Gigantes multinucleadas	Hidróxido de calcio con y sin paramonoclorofenol y alcanfor	Pasta Calen sola es más biocompatible.	Biocompatibilidad 6, 12 y 24 h y 2, 3, 5, 7 y 15 días.	Filho, Silva (124)
2004	In Vitro Método rojo neutro	Fibroblastos de ratón	Hidróxido de calcio, Con CHX o IKI	Mezcla de HC con IKI fue más toxica seguida de HC con CHX	Citotoxicidad 24 h, 1 a 7 días	Sirén, Haapasalo (125)
2005	In vitro	Tejido periapical y células inflamatorias	Hidróxido de calcio suspendido en HTC20 (contiene laurín sulfato de sodio 0.25% (v/v) e hidróxido de calcio al 0.16% en agua destilada) hidróxido de calcio Plus CMCP	Mezcla de HC con HCT20 ofrece mejor cicatrización ósea y biocompatibilidad.	Biocompatibilidad 30 días.	Cruz and Barbosa (126)
2008	Ensayo de MTT	Macrófagos murinos RAW 264.7	Hidróxido de calcio, HC asociada con CHX al 0.04%	El HC solo y asociado con CHX no presentó efectos citotóxicos.	Viabilidad 2 h.	da Silva, Leonardo (127)
2009	In vivo	Fibroblastos y Macrófagos	Pasta Calen mezclada con 0,4% de CHX Pasta UltraCal™ mezclada con CHX al 2%	Calen / CHX mostró biocompatibilidad en tejidos subcutáneo y con áreas de fibrosis.	Biocompatibilidad 7,21 y 63 días	Silva, Assed (128)
2011	In vitro	Fibroblastos de ligamento periodontal	Hidróxido de calcio Regaliz	El extracto de regaliz resultó en una viabilidad del 87%, combinado con HC en 60% e HC solo muerte del 100%.	Citotoxicidad 48 h	Badr, Omar (129)
2012	In vitro	Linfocitos y macrófagos	UltraCal XS Hydropast Calen como control.	UltraCal xs y Hydropast presentan una biocompatibilidad similar a Calen	Biocompatibilidad 7 y 30 días	Andolfatto, da Silva (130)
2015	In vivo	Células Mononucleares	HC+ CHX + óxido de zinc HC+ CHX	HC+ CHX + ZnO mostraron resultados favorables en biocompatibilidad, a corto plazo.	Biocompatibilidad 2,3,7 y 15 días	Soares, Prado (131)
2015	In vivo	Fibroblastos, Pmn	CHX al 0,4% en propilenglicol ,Casearia sylvestris Sw en PG e HC+ PG (grupo control)	Casearia sylvestris mostró resultados satisfactorios en respuesta antiinflamatoria.	Viabilidad 7, 14, 30 días	Midena, Garcia (132)

2016	In vivo	células de la papila apical	3Mix 0.39 mg / mL 3Mix 100 mg / mL 3Mix pasta HC 1 mg / ml HC1000 mg / ml	100 mg / ml de 3Mix tuvieron una viabilidad menor.	Viabilidad 7días	Kitikuson and Srisuwan (133)
2017	Ensayo de MTT	No especifica el tipo de cel.	CleaniCal usando N -2-metil-pirrolidona (NMP) ApexCal Calcipex II utilizan diferentes vehículos como polietilenglicol y propilenglicol	CleaniCal mostró citotoxicidad más alta que otras pastas.	Citotoxicidad 48 h	Lim, Jang (134)
2019	In vivo MTT	Fibroblastos	Hidróxido de calcio + 5% de diclofenaco sódico, ibuprofeno o amoxicilina	Las pastas de HC promovieron viabilidad celular. La asociación con diclofenaco fue más toxica.	Citotoxicidad y Biocompatibilidad 24, 48, 72 h ,7 y 30 días	da Silva, Cesário (31)
2019	In vitro	Fibroblastos de ligamento periodontal humano	Ácido 2 hidroxiiisocaproico (HICA) concentración (1, 2.5, 5, 10, 20 y 40 mg / ml) Hidróxido de calcio	El HC fue más citotóxico que HICA a las 24 y 48 horas	Citotoxicidad y genotoxicidad 24 y 48 h.	Selis, Pande (135)

5.1.1 Biocompatibilidad

El hidróxido de calcio (Calen) mostro ser más biocompatible en periodos de 6, 12 y 24 h y 2, 3, 5, 7 y 15 días en comparación con paramonoclorofenol alcanforado y Calasept (124). En otro estudio el HC con un vehículo de HCT20(contiene lauril sulfato de sodio 0.25% (v/v) e hidróxido de calcio al 0.16% en agua destilada) dio una mejor cicatrización ósea con pocas células inflamatorias y mejor biocompatibilidad en comparación con HC+CMCP en un tiempo de 30 días (126).

La Pasta Calen con 0,4% de CHX, Pasta UltraCal con CHX al 2% en periodos 7,21 y 63 días resultando que Calen / CHX mostró biocompatibilidad con los tejidos subcutáneo (128). UltraCal XS, Hydropast y Calen a 7 días, todos indujeron reacción inflamatoria en el tejido subcutáneo. En todos los grupos, se reducción el número de células inflamatorias a los 30 días. UltraCal xs y Hydropast presentaron biocompatibilidad similar a Calen (130). Se evaluaron pastas experimentales de (HC + CHX + ZnO), (HC + CHX) en tiempos de 2, 3, 7 y 15 días, en etapas iniciales mostraron inflamación. Después de 15 días se descubrió que HC+ CHX + ZnO mostro mejores resultados observándose áreas sin infiltrado inflamatorio, corroborando su la biocompatibilidad, a largo plazo(131).

El HC asociado con diclofenaco sódico al 5%, ibuprofeno o amoxicilina, se evaluó la viabilidad celular después de todos los períodos, sin embargo, la asociación de HC+ diclofenaco fue la que presento cierta toxicidad. Las pastas de HC mezcladas con los fármacos no eran citotóxicas y presentaban biocompatibilidad después de la implantación en tejidos subcutáneos (31).

5.1.2 Citotoxicidad

El HC, CHX y Yoduro de potasio(IKI), durante un periodo de 24 h, 1 a 7 días en fibroblastos, dio como resultado que CHX, IKI son más toxicas por separado que el HC, pero la mezcla de HC+CHX o HC+IKI fue casi similar al HC puro, mientras que la mezcla de HC con IKI fue la más toxica (125).

El HC + regaliz, a 48 hrs, el 60% del HC resultó en la muerte de fibroblastos. El extracto de regaliz, ya sea solo o mezclado con HC mantuvo la viabilidad y compatibilidad con los fibroblastos en cultivo de tejidos en comparación con el HC (129).

CleaniCal usando N -2-metil-pirrolidona (NMP) como vehículo, ApexCal, Calcipex II utilizando vehículos como el polietilenglicol y propilenglicol en un periodo de 48 hrs, en este tiempo CleaniCal mostró una citotoxicidad más alta que las otras pastas, NMP exhibió una viabilidad celular más baja en comparación con los otros vehículos (134).

El ácido 2-hidroxiisocaproico (HICA), HC utilizando fibroblastos a concentraciones de HICA (1, 2.5, 5, 10, 20 y 40 mg / ml). El hidróxido de calcio a 1 mg / ml fue más citotóxico que HICA a 1 mg / ml a las 24 y 48 h, mientras que no se observó diferencia en el daño, por lo tanto, HICA no es citotóxico y genotóxico a concentraciones <10 mg / ml. La concentración de 1 mg / ml, HICA menos citotóxico que HC (135).

5.1.3 Viabilidad

El HC asociado con CHX utilizando en macrófagos murinos RAW 264.7 en la cual la pasta con HC ni la pasta con HC asociada con CHX no tuvieron efectos citotóxicos en todas las concentraciones, excepto en $7.5 \cdot 10^{-6}$, $1.5 \cdot 10^{-5}$ y 3., que fueron estadísticamente similares a los controles, Calen asociado al 0,4 a CHX no trajo beneficios a la pasta basada en HC (127).

La CHX al 0,4% en propilenglicol (PG), *Casearia sylvestris* Sw + PG, HC + PG, en un periodo de 7, 14, 30 días en los cuales la CHX indujo una mayor respuesta inflamatoria que los otros grupos. El extracto de *Casearia sylvestris* Sw mostró resultados satisfactorios con la intensidad de la respuesta inflamatoria (132).

La 3Mix 0.39 mg / mL y a concentración de 100 mg / ml, además de combinada fueron expuestas a SCAP, en los cuales los 100 mg / ml de 3Mix tuvieron una viabilidad menor que el control. El tratamiento con 1 mg / ml o 1000 mg / ml de HC o con 0,39 mg / ml o 100 mg / ml de 3Mix no cambió la viabilidad (133).

5.2 Clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico que ha demostrado tener muy buen resultado utilizándola como MIC debido a que puede eliminar microorganismos que HC no puede eliminar, y se identificaron diferentes artículos en los cuales se analizó la

clorhexidina comparándolo con HC, además del empleo de diferentes concentraciones en periodos que podrían ir desde los 0 h, hasta 63 días, en células inflamatorias, fibroblastos gingivales humanos, células madre de papila apical (

Tabla 4).

Tabla 4. Biocompatibilidad de Clorhexidina

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedad y período de tiempo	Artículos
2008	In vivo	Células inflamatorias	CHX al 2% HC CHX al 2% (grupos de prueba) HC y agua destilada Agua destilada (grupos de control).	Todos los materiales mostraron una disminución de severidad con respecto a intervalos de tiempo más largos.	Biocompatibilidad 7, 15 y 30 días	Semenoff, Semenoff Segundo (136)
2011	In vivo	Células inflamatorias	Implante de chips de clorhexidina	No fue biocompatible.	Biocompatibilidad 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 días	Monteiro, Macedo (137)
2012	In vivo	Células inflamatorias	Calen 0.5% de CHX Calen+ CHX Gel de CHX Pasta de Calen (control).	Calen 0.5 % CHX y CHX gel, indujo respuesta inflamatoria persistente y más intensa.	Respuesta inflamatoria 7, 21 y 63 días	Pereira, Faria (138)
2016	In vitro	Fibroblastos gingivales humanos	Plasma sin equilibrio modificado con digluconato de clorhexidina	El plasma sin equilibrado modificado con CHX al 2% no influyó en viabilidad y el tratamiento de 1,5 minutos, y podría usarse de manera segura en el tratamiento del conducto radicular.	Citotoxicidad 0, 24 y 48 h	Chen, Shi (139)
2019	In vitro	Células madre de la papila apical	Clorhexidina	CHX presenta toxicidad temprana en los 15 minutos posteriores a la exposición.	Toxicidad 5 días	Widbillier, Althumairy (140)

5.2.1 Biocompatibilidad

La CHX al 2%, HC y CHX al 2% (grupos de prueba); HC y agua destilada y agua destilada (grupos de control), en tiempos de 7, 15 y 30 días. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los materiales probados; sin embargo, mostraron una disminución de la severidad en intervalos más largos (136).

En implantes de CHX en periodos de 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 días, se encontrando diferencias en el análisis de la respuesta inflamatoria a partir de 3 días y periodos posteriores. A partir de los 10 días se observó un área de degradación del chip y como resultado que no fue biocompatible (137).

Calen, 2% CHX y 2% CHX gel, que indujo una respuesta inflamatoria persistente, señalando la naturaleza agresiva de esta mezcla. Cuando se comparó Calen, 2% CHX y 2% CHX gel, este último indujo una respuesta inflamatoria más intensa.

5.2.2 Respuesta inflamatoria

Calen + 0.5% de CHX, Calen + 2% de CHX, gel de 2% de CHX y pasta de Calen (control). En periodos de 7, 21 y 63 días, en los análisis resultó que Calen + 0.5% CHX condujo a una respuesta tisular reparadora en contraste con Calen + 2% CHX y 2% CHX gel que produjeron una respuesta inflamatoria persistente, señalando la naturaleza agresiva de esta mezcla (138).

5.2.3 Citotoxicidad y Toxicidad.

El plasma sin equilibrado modificado (Se usó una mezcla de helio y oxígeno (He / O₂) como gas de trabajo y la velocidad de flujo se ajustó a 2 / 0.02 L / min mediante el control de un controlador de flujo másico, adicional con 2% de CHX recién preparado a partir de una solución madre del 20% (Sigma-Aldrich, E.U.A.) conectado al tubo de gas) con (CHX) en fibroblastos, durante 0 min (grupo control), 30 s, 1 min, 1.5 min, 3 min, 5 min y 10 min, 24, y 48 h. El plasma no equilibrado modificado con CHX al 2% no influyó en la viabilidad celular en el tratamiento de 1,5 minutos, y podría usarse de manera segura en el tratamiento del conducto radicular (139).

La CHX en exposición SCAP en un tiempo de 5 días , mostro durante 60 minutos a concentraciones de 10-2% de CHX o más dio como resultado una toxicidad temprana con un efecto máximo dentro de los 15 minutos posteriores a la exposición ; sin embargo, los efectos tóxicos se revirtieron por completo con el uso de neutralización con L- α -lecitina (140).

5.3 Antibióticos

Los antibióticos y las combinaciones TAP (metronidazol, ciprofloxacina, minociclina) DAP (metronidazol, ciprofloxacina) mTAP (metronidazol, ciprofloxacina y ceflaclor) CMC (metronizol, HC), Acetazolamide, colágeno cargado con amoxicilina) se analizaron en las líneas celulares estudiadas células polimorfonucleares, fibroblastos L929D, SCAP, DPSC, células de papila apical preparadas con ácido lipoteicoico (LTA), además de las combinaciones de antibiótico con analgésico y corticoesteroides, (clindamicina + dexametasona, diclofenaco + HC) ya sea en combinación o por separado, desde las 24 h hasta 63 días (Tabla 5).

Tabla 5. Biocompatibilidad de Antibióticos

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedades y periodo de tiempo	Referencia
2009	In vivo	Cel. Inflamatorias Fibroblastos	Acetazolamida con solución salina Acetazolamida con propilenglicol	Se encontró que acetazolamida con solución salina es biocompatible.	Biocompatibilidad 7, 15 y 45 días	Mori, Moraes (141)
2011	In vivo	Fibroblastos L929d	Colágeno cargado con Amoxicilina (CL) y el complejo de CL con la póliza [(metil vinil éter) -co- (hidruo maleico)] (PVMMA), con o sin glutaraldehído (GTA) orthenaturalproductgen pin (GN).	Ninguna formulación alteró significativamente la viabilidad de las células	Biocompatibilidad 24 h, 4 y 7 días	Luzardo-Álvarez, Blanco-Méndez (142)
2012		Células madre humanas de la papila apical (SCAP)	Pasta antibiótica triple TAP, que contenía Metronidazol, Ciprofloxacina y Minociclina DAP, que contiene metronidazol y Ciprofloxacina en una proporción TAP modificado (mTAP) que contiene metronidazol, ciprofloxacina y Cefaclor. Ultracal	La concentración de 1 mg/ml, lo que resultó en un aumento del 68.3% ,15% en el número de SCAP viable	Viabilidad 3 días	Ruparel, Teixeira (143)
2013	In vivo	Fibroblastos gingivales humanos	Clindamicina 2g + fosfato de Dexametasona 0, Clindamicina en solución alcohólica Clindamicina en polietilenglicol 400 Paramonoclorofenol+ Dexametasona vehiculado en polietilenglicol 400 y solución salina	Clindamicina 2g asociado a dexametasona obtuvo los mejores resultados en los tres tiempos estudiados.	Citotoxicidad 24, 48 y 72 h	Salgado, Yamazaki (144)
2013	In vitro MTT	Células de pulpa dental humana Células de papila apical	TAP, una mezcla de minociclina, ciprofloxacina y metronidazol Para el antibiótico solo la minociclina, la ciprofloxacina y el metronidazol se prepararon por separado en las mismas concentraciones	Todos los medicamentos, TAP fueron más citotóxicos que los antibióticos individuales. La minociclina y la ciprofloxacina generaron menos del 90% de viabilidad.	Citotoxicidad 24 h y 7 días	Chuensombat, Khemaleelakul (145)
2014	In vivo	Células madre de la papila apical (SCAP)	TAP (Ciprofloxacina / Metronidazol / Minociclina) DAP (Ciprofloxacina / Metronidazol) Ca (OH) 2 (UltraCal)	La TAP como DAP no tuvieron efecto sobre la supervivencia de las células, el HC disminuyó supervivencia y proliferación	Viabilidad 7, 28 días	Althumairy, Teixeira (96)
2014		Células de la pulpa dental humana (DPC).	Hidróxido de calcio Triple Pasta antibiótica (TAP) Doble pasta antibiótica (DAP)	La concentración alta de HC y TAP causó una toxicidad	Citotoxicidad 24 h, 3, 7 días	Labban, Yassen (146)

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedades y periodo de tiempo	Referencia
2014	In vivo Pcr	Cel. Inflamatorias	Triple pasta antibiótica Hidróxido de calcio	La expresión de genes en la inflamación y la angiogénesis fue mayor en el grupo TAP.	Respuesta inflamatoria 7, 21, 63 días	Pereira, Rossi (15)
2015		Células madre de la pulpa dental humana	Triple pasta antibiótica doble (DAP) (0.125, 0.25, 0.5, 1 y 10 mg /	0.125 mg / ml, redujeron la viabilidad Las concentraciones de TAP (0.25 y 0.125 mg / ml) no eran tóxicos.	Citotoxicidad 3 días	Sabrah, Yassen (147)
2018	MTT	Células madre de la pulpa dental (DPSC)		1 mg/ml de hidrogeles de DAP fue más biocompatible 5 y 10 mg/ml de hidrogeles de DAP causaron citotoxicidad .	Citotoxicidad	McIntyre, Wu (148)
2019	In vivo MTT	Fibroblastos	Pasta de HC asociada con 5% de diclofenaco sódico, ibuprofeno o amoxicilina	A los 30 días, hubo una reducción en el número de células inflamatorias y aumento en fibroblastos en todos los grupos.	Citotoxicidad y Biocompatibilidad 24, 48, 72 h y 7 días.	da Silva, Cesário (31)
2019	In vitro MTT	Células de papila apical preparadas con ácido lipoteicoico (LTA).	Pasta antibiótica triple (mTAP - Ciprofloxacina, Metronidazol y Cefaclor a 1: 1: 1) Pasta de Ciprofloxacina, Metronidazol e hidróxido de calcio (CMC - 1: 1: 2) y CMC modificado (mCMC - 2: 2: 1)	mTAP mostró una citotoxicidad más alta que CMC y mCMC	Citotoxicidad 1, 3, 5 y 7 días .	Sipert, Oliveira (149)

5.3.1 Biocompatibilidad

La acetazolamida (AZ), ambas pastas contenían AZ como el componente principal en una concentración similar. El vehículo en la pasta experimental 1 era salino, mientras que la pasta experimental 2 se preparó con propilenglicol en 7, 15 y 45 días , Se encontró que EP1 (solución salina+ AZ) es biocompatible (150).

El colágeno cargado con amoxicilina (CL) y CL + poli [(metil vinil éter)-co-(anhídrido maleico)] (PVMMA), con o sin glutaraldehído o el producto natural genipina como agente de reticulación en 24 h, 4 y 7 días , mostraron que ninguna formulación alteró significativamente la viabilidad de los fibroblastos (142).

5.3.2 Citotoxicidad

Con cuatro diferentes grupos: control, Clorhidrato de Clindamicina 2g + fosfato de dexametasona 0,32g Clindamicina + en solución alcohólica ,Clindamicina + polietilenglicol 400, y NDP: paramonoclorofenol + fosfato de dexametasona 0,32g + PG 400 y solución salina en 24, 48 y 72 h dando como resultado que Clindamicina+dexametasona independiente del vehículo presentó mayor viabilidad que el paramonoclorofenol asociado a fosfato de dexametasona (151).

El HC, TAP o DAP en la supervivencia de las células de pulpa dental humana en un periodo de 3 días, dando como resultado que la concentración más alta (5 mg ml⁻¹) de HC y TAP causó una toxicidad en los DPC, mientras que cuatro concentraciones probadas de DAP (0.5, 1, 2.5 y 5 mg ml⁻¹) causaron una toxicidad significativa en las DPC. Concluyendo que las bajas concentraciones de medicamentos intraconductos probados en este estudio no fueron citotóxicas (146).

La TAP y DAP (0.125, 0.25, 0.5, 1 y 10 mg/ml) se probaron con DPSC, todas las diluciones de antibióticos excepto 0.125 mg/ml redujeron la viabilidad de DPSC durante tres días .Dando como resultado que las tres concentraciones más bajas probadas de DAP (0.5, 0.25, 0.125 mg / ml) y las dos concentraciones más bajas de TAP (0.25 y 0.125 mg / ml) no fueron tóxicas para DPSC, Mostrando que la DAP y TAP no tuvieron efectos citotóxicos en concentraciones bajas (147).

Los hidrogeles de metilcelulosa cargados con bajas concentraciones de e 1, 5 y 10 mg / ml DAP, así como el HC, solo 1 mg / ml de hidrogeles de DAP no tuvieron efectos negativos en la viabilidad de DPSC. Sin embargo, 5 y 10 mg / ml de hidrogeles de DAP causaron efectos negativos en la citotoxicidad de DPSC (148).

El HC + diclofenaco sódico al 5%, ibuprofeno o amoxicilina, se evaluó en osteoblastos e intervalos de tiempo de 24, 48, 72 h y 7 a 30, las pastas de HC promovieron la viabilidad, a los 7 días, tejido inflamatorio y a 30 días, hubo reducción de células inflamatorias y un aumento en los fibroblastos. Se observó un menor número de células y un mayor número de fibroblastos en las cápsulas con diclofenaco. Por lo tanto las pastas de HC asociadas con los fármacos no eran citotóxicas y presentaban biocompatibilidad después de la implantación (31).

La TAP modificada da (mTAP – Ciprofloxacina+ Metronidazol +Cefaclor) y pasta experimental utilizando HC + (Ciprofloxacina+ Metronidazol + HC) (CMC) y modificada CMC (mCMC) en SCAP preparadas con ácido lipoteicoico (LTA) durante 1, 3, 5 y 7 días, se encontró que la mTAP y CMC mostraron una citotoxicidad similar a la observada para las células no tratadas con LTA, mientras que mCMC se mostró citotóxico en 7 días solo para SCAP preparada con LTA. Comparando los medicamentos, mTAP fue más citotóxico que CMC y mCMC (149).

La 3Mix y cada componente antibiótico individual solo la minociclina, la ciprofloxacina y el metronidazol se prepararon por separado en las mismas concentraciones, durante de 24 h y 7 días. Dio como resultado que 3Mix tuvo una citotoxicidad mayor que los otros antibióticos individuales. La minociclina y la ciprofloxacina a 25.00, 6.25 y 1.56 mg / ml generaron menos del 90% de viabilidad (145).

5.3.3 Viabilidad

La TAP o DAP y HC se analizó su efecto sobre las SCAP, durante 3 días. La TAP a las concentraciones 1, 10 y 100 mg / ml resultó en una supervivencia. Por el contrario, las concentraciones más bajas de 0.1 y 0.01 mg / mL no tuvieron un efecto detectable en la viabilidad. Se observaron resultados similares para DAP,

mientras que la aplicación de HC no tuvo ningún efecto dañino sobre la SCAP. (143).

La TAP, DAP o el HC se analizó sobre la supervivencia de las SCAP durante 7 a 28 días, a una concentración la (aproximadamente 1000 mg / ml) altera la dentina de tal manera que previene la supervivencia de SCAP. Este efecto letal tanto de TAP como de DAP puede evitarse en gran medida si estos medicamentos se usan a una concentración de 1 mg / ml. Por el contrario, el acondicionamiento de la dentina con HC promueve la supervivencia y la proliferación de SCAP (96) .

5.3.4 Respuesta inflamatoria

La TAP e HC en un periodo de 7, 21 y 63 días, en los cuales mostró que la TAP indujo una respuesta inflamatoria y angiogénica exuberante, con un mayor número de células inflamatorias. En general, la expresión de genes implicados en la inflamación y la angiogénesis fue mayor en el grupo TAP (15).

5.4 Sustancias Naturales

Los usos del propóleo, aloe vera, curcumina, quitosano, piperina, aceite de comino son prometedores como MIC se analizaron artículos observando su propiedad de biocompatibilidad en células (PMN, fibroblastos, células similares a odontoblastos de ratón (MDPC23), macrófagos RAW (264.7), fibroblastos (L929), DSPC, por tiempos desde las 24 h hasta 50 días (Tabla 6).

Tabla 6. Biocompatibilidad de Sustancias Naturales

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedad y periodo de tiempo	Referencia
2013	In vivo	Neutrófilos Células polimorfonucleares	Extracto de propóleo verde Pasta de yodoformo, Extracto de propóleo verde + yodoformo Pasta de hidróxido de calcio con solución salina	Hidróxido de calcio indujo menor intensidad de respuesta inflamatoria.	Respuesta inflamatoria 24 h, 72 h y 7 días.	Esmeraldo, Carvalho (152)
2014	In vivo	Fibroblastos	Óxido de zinc y eugenol Pasta experimental preparada con 1 g de polvo de HC y 2 ml de propóleo	Pasta experimental probada fue biocompatible.	Biocompatibilidad 7, 14 y 30 días	Mori, Rodrigues (153)
2014	In vitro	Células similares a odontoblastos de ratón (MDPC23), macrófagos (RAW264.7)	Propóleo el cual disolvió, se purificó y se preparó a una concentración del 80% usando una solución de etanol al 0.4%	El propóleo suprime la respuesta inflamatoria inducida por LPS.	Respuesta inflamatoria	(Neiva, Catalfamo (154))
2011	In vitro	Fibroblastos	Extracto de propóleos: 30 g de la resina de propóleos en 100 ml de etanol al 96%, La solución sobrenadante de 3,0 ml. Pastas endodónticas basadas en hidróxido de calcio y propóleos	Ambas pastas presentaron reacción tisular satisfactoria en el tejido conectivo de ratas.	Biocompatibilidad 7, 21 y 42 días	Garcia, Cristiane (155)
2015	In vitro	Macrófagos RAW 264.7 Fibroblastos	Curcumina y piperina	Curcumina a concentraciones 10 mmol / L fue citotóxico La piperina mostró una citotoxicidad leve a 30 mmol / L	Citotoxicidad 72 h	Martins, Leyhausen (156)
2016	In vitro	Fibroblastos L929.	CHX gel 2% -Trimetoprim sulfametoxazol (cotrimoxazol 400/80 µg / MI) Aceite de comino (700 µg / ml.)	CHX fue la solución más citotóxica, aunque no hubo diferencias significativas	Citotoxicidad 24 h , 7 y 14 días	Abbaszadegan, Gholami (157)

Año	Tipo de estudio	Células	Medicación	Resultados	Propiedad y periodo de tiempo	Referencia
2018	In vitro	Fibroblastos de pulpa	Aloe vera con agua destilada; AL - Aloe vera con agua destilada y FTL; HA - hidróxido de calcio P.A. con agua destilada; HL - hidróxido de calcio P.A. con agua destilada y FTL; HAA - hidróxido de calcio P.A. con Aloe vera y agua destilada; HAL - hidróxido de calcio P.A. con Aloe vera, agua destilada y FTL	El aloe vera permitió una mayor viabilidad celular en presencia de hidróxido de calcio o con FTL por separado pero aumentó genotoxicidad en estas asociaciones.	Citotoxicidad 24 , 48 y 72 h.	Carvalho, Guedes (158)
2018	In vitro	Células de la pulpa dental humana	Quitosano Quitosano con hidróxido de calcio Quitosano con cloruro de calcio	Todas las pastas no indujeron daño celular	Viabilidad 50 días	(Flores-Arriaga, de Jesús Pozos-Guillén (159))

5.4.1 Biocompatibilidad

La pasta experimental (1 g de polvo de HC y 2 ml de propóleo no alcohólico al 11%), y ZnO de a 7, 14 y 30 días. El tejido conjuntivo presentó inflamación moderada a los 7 días cuando se puso en contacto con la pasta experimental, pero no fue significativo, fue leve a los 14 y 30 días, siendo la pasta experimental biocompatible después de 14 días de implantación subcutánea (153).

Las pastas en HC y propóleos empleando dos vehículos - Copaiba no fraccionada - resina oleosa y fracción volátil de Copaiba - resina oleosa en un tiempo de 7, 21 y 42 días. La reacción del tejido varió de leve (7/21 días) a ninguna inflamación (42 días) para el grupo de control por lo tanto ambas pastas presentaron reacción tisular satisfactoria en el tejido conectivo de ratas (155).

5.4.2 Citotoxicidad

La piperina parece mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, en osteoclastogénesis de macrófagos RAW 264.7, donde la curcumina a concentraciones 10 mmol / L fue citotóxico en todos los tipos de células, mientras que la piperina mostró una citotoxicidad leve a 30 mmol / L. Aunque la Curcumina causó efectos significativos, la combinación con piperina suprimió completamente la osteoclastogénesis(156).

El aceite esencial de *Cuminum cyminum* (comino), aceite con CHX y el cotrimoxazol en fibroblastos L929 durante 24 hrs, 7 y 14 días dando como resultado que CHX fue la solución más citotóxica, aunque no hubo diferencias significativas entre la citocompatibilidad de diferentes concentraciones de aceite esencial de comino y cotrimoxazol (157).

El Aloe vera asociado con la medicación endodóntica, con o sin fotobiomodulación láser (FTL) en los fibroblastos, fue analizado con ocho grupos; La citotoxicidad en 24, 48 y 72, siendo el aloe vera el que permitió una mayor viabilidad celular en fibroblastos en presencia de HC o con FTL por separado pero la genotoxicidad aumento al mezclase (158).

5.4.3 Viabilidad

El quitosano cargadas con HC o con cloruro de calcio (CC) en un periodo de 50 días, en este estudio la viabilidad mostró que todas las pastas no indujeron daño celular y no se notaron diferencias estadísticamente significativas entre las pastas analizadas (159).

5.4.4 Respuesta inflamatoria

El propóleo verde, pasta de yodoformo, extracto de propóleo verde + yodoformo y HC con solución salina. En periodos 24 horas, 72 horas y 7 días. Las sustancias que contienen propóleo verde y el yodoformo condujeron a la producción de un intenso infiltrado inflamatorio y necrosis en el tejido pulpar del conducto radicular en los análisis. En el grupo de HC, el infiltrado inflamatorio solo prevaleció en la evaluación de 72 horas. Entre los extractos probados, HC indujo la menor respuesta inflamatoria en el tejido pulpar del conducto radicular (152).

El propóleo para ver si este altera la respuesta inflamatoria de tres líneas celulares endodónticamente: células similares a odontoblastos de ratón (MDPC-23), macrófagos (RAW 264.7) y osteoclastos después de 6 y 24 h en el cual el propóleo fue eficaz para reducir la secreción de las citocinas inflamatorias inducidas por LPS (154).

6 CONCLUSIÓN

El hidróxido de calcio es citotóxico en periodos iniciales en todas las líneas celulares estudiadas, sin embargo, aumenta o disminuye dependiendo del vehículo (CHX, paramonoclorofenol y alcanfor, IKI, HCT20, regaliz, *Casaria sylvestris*, propielinglicol, polietelinglicol, Cleanical + N -2-metil-pirrolidona, HICA, agua destilada, corticosteroides), mostrando mayor citotoxicidad con CHX, paramonoclorofenol alcanforado y mejor biocompatibilidad con corticoesteroides.

La clorhexidina mostró citotoxicidad al contacto con células hasta por 21 días, ésta disminuye de acuerdo a la concentración (desde 0.04% hasta 2 %).

Los antibióticos y sus combinaciones son citotóxicos en periodos iniciales (1 - 7 días), esto va depender de la concentración, a baja presenta mejor biocompatibilidad (0.0125 mg a 1 mg) y en concentraciones mayores a 1mg/ml presenta citotoxicidad, la combinación de antibiótico con analgésico y corticoesteroides presento buena biocompatibilidad.

Las sustancias naturales presentan buena biocompatibilidad, excepto curcumina que presento citotoxicidad.

La biocompatibilidad es importante, ya que los medicamentos se encuentran en contacto con tejidos vivos, a pesar que ninguno de los materiales analizados alcanza el 100% de seguridad, el empleo de estos, se debe de tomar en cuenta riesgos y beneficios, en el tratamiento de los pacientes.

7 PROPUESTA

En base a los resultados obtenidos se sugiere realizar un meta-análisis sobre la citotoxicidad de MIC (conjunto de herramientas estadísticas, que son útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios).

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Siqueira Jr J, Lopes H. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International endodontic journal*. 1999;32(5):361-9.
2. Tronstad L. Recent development in endodontic research. *European Journal of Oral Sciences*. 1992;100(1):52-9.
3. Siqueira Jr JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *International endodontic journal*. 2001;34(1):1-10.
4. BYSTRÖM A, SUNDQVIST G. Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *European Journal of Oral Sciences*. 1981;89(4):321-8.
5. Faria G, Nelson-Filho P, Freitas ACd, Assed S, Ito IY. Antibacterial effect of root canal preparation and calcium hydroxide paste (Calen) intracanal dressing in primary teeth with apical periodontitis. *Journal of applied oral science*. 2005;13(4):351-5.
6. Siqueira Jr JF, Paiva SS, Rôças IN. Reduction in the cultivable bacterial populations in infected root canals by a chlorhexidine-based antimicrobial protocol. *Journal of Endodontics*. 2007;33(5):541-7.
7. Svensäter G, Bergenholz G. Biofilms in endodontic infections. *Endodontic topics*. 2004;9(1):27-36.
8. Walker R. Endodontic disease: development and treatment. *Primary dental care: journal of the Faculty of General Dental Practitioners (UK)*. 1996;3(2):53-6.
9. Madarati AA, Zafar MS, Sammani AM, Mandorah AO, Bani-Younes HA. Preference and usage of intracanal medications during endodontic treatment. *Saudi medical journal*. 2017;38(7):755.
10. Chong B, Ford TP. The role of intracanal medication in root canal treatment. *International endodontic journal*. 1992;25(2):97-106.
11. Ratner BD. The biocompatibility manifesto: biocompatibility for the twenty-first century. *Journal of cardiovascular translational research*. 2011;4(5):523-7.
12. McCoy GD, Rosenkranz HS, Klopman G. Non-mutagenic carcinogens are primarily hydrophobic. *Carcinogenesis*. 1990;11:1111-7.
13. Shiraishi R, Hirayama N. Cytotoxicity associated with prolonged room temperature storage of serum and proposed methods for reduction of cytotoxicity. *Journal of virological methods*. 2015;225:16-22.
14. Trope M, Moshonov J, Nissan R, Buxt P, Yesilsoy C. Short vs. long-term calcium hydroxide treatment of established inflammatory root resorption in replanted dog teeth. *Dental Traumatology*. 1995;11(3):124-8.
15. Pereira MSS, Rossi MA, Cardoso CR, da Silva JS, da Silva LAB, Kuga MC, et al. Cellular and molecular tissue response to triple antibiotic intracanal dressing. *Journal of endodontics*. 2014;40(4):499-504.
16. Windley III W, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of endodontics*. 2005;31(6):439-43.

17. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *International endodontic journal*. 1996;29(2):125-30.
18. Reynolds T, Dweck A. Aloe vera leaf gel: a review update. *Journal of ethnopharmacology*. 1999;68(1-3):3-37.
19. Das S, Mishra B, Gill K, Ashraf MS, Singh AK, Sinha M, et al. Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from Aloe vera leaf gel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2011;48(1):38-43.
20. Al-Waili N, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, Al-Attal Y, Salom K. Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. *International journal of medical sciences*. 2012;9(9):793-800.
21. Burdock G. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical toxicology*. 1998;36(4):347-63.
22. Madhubala MM, Srinivasan N, Ahamed S. Comparative evaluation of propolis and triantibiotic mixture as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *Journal of endodontics*. 2011;37(9):1287-9.
23. Al-Shaher A, Wallace J, Agarwal S, Bretz W, Baugh D. Effect of propolis on human fibroblasts from the pulp and periodontal ligament. *Journal of endodontics*. 2004;30(5):359-61.
24. Mori GG, Nunes DC, Castilho LR, Moraes IGd, Poi WR. Propolis as storage media for avulsed teeth: microscopic and morphometric analysis in rats. *Dental Traumatology*. 2010;26(1):80-5.
25. Stewart GG. The importance of chemomechanical preparation of the root canal. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1955;8(9):993-7.
26. Song M, Kim H-C, Lee W, Kim E. Analysis of the cause of failure in nonsurgical endodontic treatment by microscopic inspection during endodontic microsurgery. *Journal of endodontics*. 2011;37(11):1516-9.
27. Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *European journal of dentistry*. 2016;10(1):144.
28. Mohammadi Z, Shalavi S. Is chlorhexidine an ideal vehicle for calcium hydroxide? A microbiologic review. *Iranian endodontic journal*. 2012;7(3):115.
29. Sjögren U, Hägglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of endodontics*. 1990;16(10):498-504.
30. Huang TH, Ding SJ, Kao CT. Biocompatibility of various formula root filling materials for primary teeth. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2007;80(2):486-90.
31. da Silva GF, Cesário F, Garcia AMR, Weckwerth PH, Duarte MAH, de Oliveira RC, et al. Effect of association of non-steroidal anti-inflammatory and

antibiotic agents with calcium hydroxide pastes on their cytotoxicity and biocompatibility. *Clinical oral investigations*. 2019;1-7.

32. Willershausen I, Wolf T, Kasaj A, Weyer V, Willershausen B, Marroquin BB. Influence of a bioceramic root end material and mineral trioxide aggregates on fibroblasts and osteoblasts. *Archives of oral biology*. 2013;58(9):1232-7.

33. Romar GA, Kupper TS, Divito SJ. Research techniques made simple: techniques to assess cell proliferation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(1):e1-e7.

34. Adan A, Kiraz Y, Baran Y. Cell proliferation and cytotoxicity assays. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2016;17(14):1213-21.

35. Chen A, Leith M, Tu R, Tahim G, Sudra A, Bhargava S. Effects of diluents on cell culture viability measured by automated cell counter. *PloS one*. 2017;12(3):e0173375.

36. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Immunoinformatics: Springer*; 2014. p. 3-12.

37. Agarwal M, Sharma P, Kushwaha S. Antifertility efficacy of 50% ethanolic extract of *Calendula officinalis* in male rats. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(5):192-6.

38. Sheetal Grover, Ashutosh Dixit, Dixit. S. Evaluation of Antibacterial Efficacy of *Terminalia Chebula* Fruit Extracts against *Enterococcus Faecalis* *Annals of Prosthodontics and Restorative Dentistry*. 2016;2:1-4.

39. Ahangari Z, Naseri M, Vatandoost F. Propolis: Chemical composition and its applications in endodontics. *Iranian endodontic journal*. 2018;13(3):285.

40. Gupta S, Kundabala M, Acharya S, Ballal V. A Comparative evaluation of antibacterial efficacy of propolis. 3% Sodium Hypochlorite and 2% Chlorhexidine Gluconate against *E. Faecalis*; An in vitro study. *Endodontology*. 2007;19(2):31-8.

41. Marcucci M. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995;26(2):83-99.

42. Shehu A, Ismail S, Rohin MAK, Harun A, Aziz AA, Haque M. Antifungal properties of Malaysian Tualang honey and stingless bee propolis against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016;6(2):044-50.

43. Gómez-Caravaca A, Gómez-Romero M, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006;41(4):1220-34.

44. Huang S, Zhang C-P, Wang K, Li G, Hu F-L. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*. 2014;19(12):19610-32.

45. Volpi N. Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*. 2004;25(12):1872-8.

46. Lotfy M. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7(1):22-31.

47. Moeller T. *Química inorgánica: Reverte, Editorial S.A.*; 1981.

48. Ghisalberti E. Propolis: a review. *Bee world*. 1979;60(2):59-84.
49. Gopikrishna V, Baweja PS, Venkateshbabu N, Thomas T, Kandaswamy D. RETRACTED: Comparison of Coconut Water, Propolis, HBSS, and Milk on PDL Cell Survival. *Journal of Endodontics*. 2008;34(5):587-9.
50. Chua E, Parolia A, Ahlawat P, Pua A, Davamani F. Antifungal effectiveness of various intracanal medicaments against *Candida albicans*: an ex-vivo study *BMC oral health*. 2014:14-53.
51. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *Journal of ethnopharmacology*. 2005;101(1-3):110-5.
52. Pereira EMR, da Silva JLDC, Silva FF, De Luca MP, Lorentz TCM, Santos VR. Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: a phase II study. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2011;2011.
53. Jain S, Rai R, Sharma V, Batra M. Propolis in oral health: a natural remedy. *World J Pharm Sci*. 2014;2(1):90-4.
54. Olczyk P, Komosinska-Vassev K, Wisowski G, Mencner L, Stojko J, Kozma EM. Propolis modulates fibronectin expression in the matrix of thermal injury. *BioMed research international*. 2014;2014.
55. Rodríguez ER, Martín JD, Romero CD. Aloe vera as a functional ingredient in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010;50(4):305-26.
56. Guo X, Mei N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. 2016;34(2):77-96.
57. Panel CE. Final Report on the Safety Assessment of Aloe *Andongensis* Extract. 2007.
58. Grindlay D, Reynolds T. The Aloe vera phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *Journal of ethnopharmacology*. 1986;16(2-3):117-51.
59. Atherton P. Aloe vera: magic or medicine? *Nursing Standard (through 2013)*. 1998;12(41):49.
60. Hamman J. Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules*. 2008;13(8):1599-616.
61. Tanwar R, Gupta J, Asif S, Panwar R, Heralgi R. Aloe Vera and its uses in Dentistry. *Indian J Dent Adv*. 2011;3(4):656-8.
62. Kilic N. The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *Revue de médecine vétérinaire*. 2005;156(7):409.
63. Segundo AS, Bosco A, Maia D, Ribeiro RV, Aguiar E, Rocatto G, et al. Influência do Aloe vera e própolis na contração de feridas em dorso de ratos. *Rev Periodontia*. 2007;17(1):23-8.
64. Je J-Y, Kim S-K. Chitosan as potential marine nutraceutical. *Advances in food and nutrition research*. 65: Elsevier; 2012. p. 121-35.

65. Kumirska J, Czerwicka M, Kaczyński Z, Bychowska A, Brzozowski K, Thöming J, et al. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan. *Marine drugs*. 2010;8(5):1567-636.
66. El Knidri H, Belaabed R, Addaou A, Laajeb A, Lahsini A. Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan: A review. *International journal of biological macromolecules*. 2018.
67. Daraghmeh NH, Chowdhry BZ, Leharne SA, Al Omari MM, Badwan AA. chitin. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. 36: Elsevier; 2011. p. 35-102.
68. Wang Y, Wang E, Wu Z, Li H, Zhu Z, Zhu X, et al. Synthesis of chitosan molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction of methandrostenolone. *Carbohydrate polymers*. 2014;101:517-23.
69. Peña A, Sánchez NS, Calahorra M. Effects of chitosan on *Candida albicans*: conditions for its antifungal activity. *BioMed research international*. 2013;2013.
70. Xu Z, Neoh KG, Lin CC, Kishen A. Biomimetic deposition of calcium phosphate minerals on the surface of partially demineralized dentine modified with phosphorylated chitosan. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2011;98(1):150-9.
71. Samuel U, Guggenbichler J. Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004;23:75-8.
72. Shishodia S. Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors*. 2013;39(1):37-55.
73. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta medica*. 1991;57(01):1-7.
74. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*. 2017;60(5):1620-37.
75. Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George M. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer letters*. 1985;29(2):197-202.
76. Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*. 2014;2014.
77. Wu J, Zhang Y, Cai Y, Wang J, Weng B, Tang Q, et al. Discovery and evaluation of piperid-4-one-containing mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2013;21(11):3058-65.
78. Guimarães MR, de Aquino SG, Coimbra LS, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa Jr C. Curcumin modulates the immune response associated with LPS-induced periodontal disease in rats. *Innate immunity*. 2012;18(1):155-63.
79. Wang W, Sukamtoh E, Xiao H, Zhang G. Curcumin inhibits lymphangiogenesis in vitro and in vivo. *Molecular nutrition & food research*. 2015;59(12):2345-54.

80. Moon H-J, Ko W-K, Han SW, Kim D-S, Hwang Y-S, Park H-K, et al. Antioxidants, like coenzyme Q10, selenite, and curcumin, inhibited osteoclast differentiation by suppressing reactive oxygen species generation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;418(2):247-53.
81. Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(3):511-46.
82. Yamaguchi M, Moore TW, Sun A, Snyder JP, Shoji M. Novel curcumin analogue UBS109 potently stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis: involvement in Smad activation and NF- κ B inhibition. *Integrative Biology*. 2012;4(8):905-13.
83. Smith EL. Antibiotics that interfere with bacterial protein synthesis. *Journal of endodontics*. 1976;2(11):339-42.
84. Hargreaves K. Cohen's pathways of the pulp tenth edition. Mosby Elsevier St Louis, Mo, USA. 2011.
85. Grossman LI. Polyantibiotic treatment of pulpless teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 1951;43(3):265-78.
86. Asgary S, Kamrani FA. Antibacterial effects of five different root canal sealing materials. *Journal of oral science*. 2008;50(4):469-74.
87. Yassen GH, Chu T-MG, Gallant MA, Allen MR, Vail MM, Murray PE, et al. A novel approach to evaluate the effect of medicaments used in endodontic regeneration on root canal surface indentation. *Clinical oral investigations*. 2014;18(6):1569-75.
88. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *Journal of endodontics*. 2004;30(4):196-200.
89. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *Journal of endodontics*. 2007;33(6):680-9.
90. Shah N, Jadhav GR, Mittal P, Logani A. Conservative management of dens evaginatus and attached supernumerary tooth/odontome in mandibular premolar with dual radiolucencies. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015;6(Suppl 1):S269.
91. Shah N, Logani A. SealBio: A novel, non-obturation endodontic treatment based on concept of regeneration. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2012;15(4):328.
92. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *Journal of endodontics*. 2011;37(4):562-7.
93. Rosen T, Hoffmann TJ. Minocycline-induced discoloration of the permanent teeth. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;21(3):569.
94. Yassen GH, Eckert GJ, Platt JA. Effect of intracanal medicaments used in endodontic regeneration procedures on microhardness and chemical structure of dentin. *Restorative dentistry & endodontics*. 2015;40(2):104-12.

95. Prather BT, Ehrlich Y, Spolnik K, Platt JA, Yassen GH. Effects of two combinations of triple antibiotic paste used in endodontic regeneration on root microhardness and chemical structure of radicular dentine. *Journal of oral science*. 2014;56(4):245-51.
96. Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of endodontics*. 2014;40(4):521-5.
97. Hermann B. Calcium hydroxid als mittelzurn, behandeln und fullen von wurzelkanalen [thesis]. Germany: University of Würzburg. 1920.
98. Abbaszadegan A, Sahebi S, Gholami A, Delroba A, Kiani A, Iraj A, et al. Time-dependent antibacterial effects of Aloe vera and Zataria multiflora plant essential oils compared to calcium hydroxide in teeth infected with *Enterococcus faecalis*. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2016;7(1):93-101.
99. Farhad A, Mohammadi Z. Calcium hydroxide: a review. *International dental journal*. 2005;55(5):293-301.
100. Spångberg LS, Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and root filling materials with emphasis on treatment outcome. *Endodontic Topics*. 2002;2(1):35-58.
101. Mohammadi Z, Shalavi S, Yazdizadeh M. Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam medical journal*. 2012;48(3):133-40.
102. Allard U, Strömberg U, Strömberg T. Endodontic treatment of experimentally induced apical periodontitis in dogs. *Dental Traumatology*. 1987;3(5):240-4.
103. Hasselgren G, Olsson B, Cvek M. Effects of calcium hydroxide and sodium hypochlorite on the dissolution of necrotic porcine muscle tissue. *Journal of Endodontics*. 1988;14(3):125-7.
104. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2007;12(3):258-66.
105. Almushayt A, Narayanan K, Zaki A, George A. Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts. *Gene therapy*. 2006;13(7):611.
106. Safavi KE, Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *Journal of endodontics*. 1993;19(2):76-8.
107. Tanomaru J, Leonardo M, Tanomaru Filho M, Bonetti Filho I, Silva L. Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *International Endodontic Journal*. 2003;36(11):733-9.
108. Basrani B, Ghanem A, Tjäderhane L. Physical and chemical properties of chlorhexidine and calcium hydroxide-containing medications. *Journal of endodontics*. 2004;30(6):413-7.
109. Schäfer E, Bössmann K. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and two calcium hydroxide formulations against *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*. 2005;31(1):53-6.

110. Zerella JA, Fouad AF, Spångberg LS. Effectiveness of a calcium hydroxide and chlorhexidine digluconate mixture as disinfectant during retreatment of failed endodontic cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;100(6):756-61.
111. Podbielski A, Spahr A, Haller B. Additive antimicrobial activity of calcium hydroxide and chlorhexidine on common endodontic bacterial pathogens. *Journal of endodontics*. 2003;29(5):340-5.
112. De Rossi A, Silva LA, Leonardo MR, Rocha LB, Rossi MA. Effect of rotary or manual instrumentation, with or without a calcium hydroxide/1% chlorhexidine intracanal dressing, on the healing of experimentally induced chronic periapical lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;99(5):628-36.
113. Vaghela DJ, Kandaswamy D, Venkateshbabu N, Jamini N, Ganesh A. Disinfection of dentinal tubules with two different formulations of calcium hydroxide as compared to 2% chlorhexidine: As intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2011;14(2):182.
114. Athanassiadis B, Abbott P, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian Dental Journal*. 2007;52:S64-S82.
115. Vasudeva A, Sinha DJ, Tyagi SP, Singh NN, Garg P, Upadhyay D. Disinfection of dentinal tubules with 2% Chlorhexidine gel, Calcium hydroxide and herbal intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*: An in-vitro study. *Singapore dental journal*. 2017;38:39-44.
116. Greenstein G, Berman C, Jaffin R. Chlorhexidine: an adjunct to periodontal therapy. *Journal of periodontology*. 1986;57(6):370-7.
117. Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J*. 2009;42(4):288-302.
118. Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CCR, de Souza-Filho FJ. 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.
119. Amorim CVGd, Aun CE, Mayer MPA. Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Brazilian oral research*. 2004;18(3):242-6.
120. Sinha DJ, Sinha AA, Vaudeva A, Jaiswal N. Biocompatibility: a review. *Indian Journal of Contemporary Dentistry [Artículo en línea]*. 2015;3(2):1-5.
121. Pujar M, Makandar SD. Herbal usage in endodontics-A review. *International journal of contemporary dentistry*. 2011;2(1).
122. Gomes BP, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JFA, Souza-Filho FJ, Ferraz CC. Chlorhexidine in endodontics. *Brazilian dental journal*. 2013;24(2):89-102.
123. Hauman C, Love R. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *International endodontic journal*. 2003;36(2):75-85.

124. Filho PN, Silva LB, Leonardo M, Utrilla LS, Figueiredo F. Connective tissue responses to calcium hydroxide-based root canal medicaments. *International Endodontic Journal*. 1999;32(4):303-11.
125. Sirén EK, Haapasalo MP, Waltimo TM, Ørstavik D. In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *European journal of oral sciences*. 2004;112(4):326-31.
126. Cruz RM, Barbosa SV. Histologic evaluation of periradicular tissues in dogs treated with calcium hydroxide in combination with HCT20 and camphorated P-chlorophenol. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;100(4):507-11.
127. da Silva RAB, Leonardo MR, da Silva LAB, Faccioli LH, de Medeiros AI. Effect of a calcium hydroxide-based paste associated to chlorhexidine on RAW 264.7 macrophage cell line culture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106(5):e44-e51.
128. Silva RABd, Assed S, Nelson-Filho P, Silva LABd, Consolaro A. Subcutaneous tissue response of isogenic mice to calcium hydroxide-based pastes with chlorhexidine. *Brazilian dental journal*. 2009;20(2):99-106.
129. Badr A, Omar N, Badria F. A laboratory evaluation of the antibacterial and cytotoxic effect of Liquorice when used as root canal medicament. *International endodontic journal*. 2011;44(1):51-8.
130. Andolfatto C, da Silva GF, Cornélio ALG, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Faria G, et al. Biocompatibility of intracanal medications based on calcium hydroxide. *ISRN dentistry*. 2012;2012.
131. Soares AdJ, Prado Md, Brazão MA, Gomes BPFdA, Zaia AA. The biocompatibility of a new endodontic paste used in dental trauma. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2015;44(4):232-8.
132. Midena RZ, Garcia RB, Cavenago BC, Marciano MA, Minotti PG, Ordinola-Zapata R, et al. Analysis of the reaction of subcutaneous tissues in rats and the antimicrobial activity of calcium hydroxide paste used in association with different substances. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(5):508-14.
133. Kitikuson P, Srisuwan T. Attachment ability of human apical papilla cells to root dentin surfaces treated with either 3Mix or calcium hydroxide. *Journal of endodontics*. 2016;42(1):89-94.
134. Lim M-J, Jang H-J, Yu M-K, Lee K-W, Min K-S. Removal efficacy and cytotoxicity of a calcium hydroxide paste using N-2-methyl-pyrrolidone as a vehicle. *Restorative dentistry & endodontics*. 2017;42(4):290-300.
135. Selis D, Pande Y, Smoczer C, Wheeler M, Alhabeil J, Paurazas S, et al. Cytotoxicity and Genotoxicity of a New Intracanal Medicament, 2-hydroxyisocaproic Acid—An In Vitro Study. *Journal of endodontics*. 2019;45(5):578-83.
136. Semenoff TADV, Semenoff Segundo A, Figueiredo JAPd. Biocompatibility of different intracanal medications in rat bucal submucosa tissue. *Journal of Applied Oral Science*. 2008;16(1):12-7.

137. Monteiro A, Macedo L, Macedo N-L, Feitosa F-A, Toyoshima T. Biocompatibility of a chlorhexidine local delivery system in a subcutaneous mouse model. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2011;16(2):e278-84.
138. Pereira MSS, Faria G, Bezerra Da Silva LA, Tanomaru-Filho M, Kuga MC, Rossi MA. Response of mice connective tissue to intracanal dressings containing chlorhexidine. *Microscopy research and technique*. 2012;75(12):1653-8.
139. Chen H, Shi Q, Qing Y, Yao Y-c, Cao Y-g. Cytotoxicity of modified nonequilibrium plasma with chlorhexidine digluconate on primary cultured human gingival fibroblasts. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2016;36(1):137-41.
140. Widbillier M, Althumairy RI, Diogenes A. Direct and indirect effect of chlorhexidine on survival of stem cells from the apical papilla and its neutralization. *Journal of endodontics*. 2019;45(2):156-60.
141. Mori GG, Moraes IGd, Nunes DC, Castilho LR, Poi WR. Biocompatibility of acetazolamide pastes in the subcutaneous tissue of rats. *Brazilian dental journal*. 2009;20(1):17-21.
142. Luzardo-Álvarez A, Blanco-Méndez J, Varela-Patiño P, Martín Biedma B. Amoxicillin-loaded sponges made of collagen and poly [(methyl vinyl ether)-co-(maleic anhydride)] for root canal treatment: preparation, characterization and in vitro cell compatibility. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2011;22(1-3):329-42.
143. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of endodontics*. 2012;38(10):1372-5.
144. Salgado RC, Yamazaki AK, Díaz Caballero A, Prokopowitsch I. Evaluation of the cytotoxicity of Clindamycin in cultures of gingival human fibroblasts. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2013;32(3):302-11.
145. Chuensombat S, Khemaleelakul S, Chattipakorn S, Srisuwan T. Cytotoxic effects and antibacterial efficacy of a 3-antibiotic combination: an in vitro study. *Journal of endodontics*. 2013;39(6):813-9.
146. Labban N, Yassen GH, Windsor LJ, Platt JA. The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dental Traumatology*. 2014;30(6):429-34.
147. Sabrah AH, Yassen GH, Liu W-C, Goebel WS, Gregory RL, Platt JA. The effect of diluted triple and double antibiotic pastes on dental pulp stem cells and established *Enterococcus faecalis* biofilm. *Clinical oral investigations*. 2015;19(8):2059-66.
148. McIntyre PW, Wu JL, Kolte R, Zhang R, Gregory RL, Bruzzaniti A, et al. The antimicrobial properties, cytotoxicity, and differentiation potential of double antibiotic intracanal medicaments loaded into hydrogel system. *Clinical oral investigations*. 2019;23(3):1051-9.
149. Sipert CR, Oliveira AP, Caldeira CL. Cytotoxicity of intracanal dressings on apical papilla cells differ upon activation with *E. faecalis* LTA. *Journal of Applied Oral Science*. 2019;27.

150. Mori GG, De Moraes IG, Nunes DC, Castilho LR, Poi WR, Capaldi MLPM. Biocompatibility evaluation of alendronate paste in rat's subcutaneous tissue. *Dental Traumatology*. 2009;25(2):209-12.
151. Cabrales Salgado R, Kanako Yamazaki A, Díaz Caballero A, Prokopowitsch I. Evaluación de la citotoxicidad de la Clindamicina en cultivos de fibroblastos gingivales humanos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2013;32(3):302-11.
152. Esmeraldo MRA, Carvalho MGFd, Carvalho RAd, Lima RdF, Costa EMMdB. Inflammatory effect of green propolis on dental pulp in rats. *Brazilian oral research*. 2013;27(5):417-22.
153. Mori GG, Rodrigues SdS, Shibayama ST, Pomini M, Amaral COFd. Biocompatibility of a calcium hydroxide-propolis experimental paste in rat subcutaneous tissue. *Brazilian dental journal*. 2014;25(2):104-8.
154. Neiva KG, Catalfamo DL, Holliday S, Wallet SM, Pileggi R. Propolis decreases lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in pulp cells and osteoclasts. *Dental Traumatology*. 2014;30(5):362-7.
155. Garcia L, Cristiane S, Wilson M, Soraya M, Lopes RA, Mônica R, et al. Biocompatibility assessment of pastes containing Copaiba oilresin, propolis, and calcium hydroxide in the subcutaneous tissue of rats. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2011;14(2):108.
156. Martins CA, Leyhausen G, Volk J, Geurtsen W. Curcumin in combination with piperine suppresses osteoclastogenesis in vitro. *Journal of endodontics*. 2015;41(10):1638-45.
157. Abbaszadegan A, Gholami A, Ghahramani Y, Ghareghan R, Ghareghan M, Kazemi A, et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of *Cuminum cyminum* as an intracanal medicament compared to chlorhexidine gel. *Iranian endodontic journal*. 2016;11(1):44.
158. Carvalho NC, Guedes SAG, Albuquerque-Júnior RLC, de Albuquerque DS, de Souza Araújo AA, Paranhos LR, et al. Analysis of Aloe vera cytotoxicity and genotoxicity associated with endodontic medication and laser photobiomodulation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2018;178:348-54.
159. Flores-Arriaga JC, de Jesús Pozos-Guillén A, González-Ortega O, Escobar-García DM, Masuoka-Ito D, del Campo-Téllez BIM, et al. Calcium sustained release, pH changes and cell viability induced by chitosan-based pastes for apexification. *Odontology*. 2019;107(2):223-30.