

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



ASOCIACIONES DE MEDICACIONES INTRACONDUCTO

No. de registro 2022-1

TESIS

**QUE PRESENTA
CD. DONAGI BOJORQUEZ SOTELO**

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

**DIRECTORES DE TESIS
DR. ROSALIO RAMOS PAYAN
DRA. MERCEDES BERMÚDEZ CORTÉS**

CULIACÁN ROSALES, SINALOA, ENERO 2022



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



FINANCIAMIENTO

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología No. de beca **747034**

DEDICATORIA

Llena de amor y esperanza, dedico este proyecto, a cada uno de mis seres queridos, quienes han sido mis pilares para seguir adelante.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros incluyendo este se los debo a ustedes, son la motivación de mi vida y mi orgullo de ser.

A mi novio por su apoyo; tu ayuda ha sido fundamental para este logro, has estado conmigo incluso en los momentos más complicados.

A mis hermanos que, en el día a día con su presencia, respaldo y cariño me impulsaron para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme concluir y obtener este grado.

Gracias a mis padres por apoyarme, a mi novio Luis German por creer en mi y a mis hermanos por impulsarme a ser una mejor persona.

A la Dra. Yolanda Castro por darme la oportunidad de ser parte del posgrado de endodoncia y al Dr. Alfredo Ayala por transmitirme el amor por la endodoncia y servir como ejemplo para mí.

Igualmente agradezco a el Dr. Geovanni, Dr. Rosalio, Dr. Ayala, Dra. Maribel y Dra. Mercedes, por asesorarme y guiarme en la realización de esta tesis.

Gracias a todos mis maestros por formarme y enseñarme todo lo que se y más que eso guiarme para ser una mejor persona tanto en la vida como profesionalmente.

También quiero agradecer a mis profesores de clínica, Dr. Omar, Dra. Adelina, Itzel, Ilsa, Irene y Erika por transmitirme todos sus conocimientos en la práctica.

Y finalmente a mis compañeros Denisse, Indira, Karina, Mariela, Emigdio, Paulina, Iliana y Ramses por los buenos momentos que hemos compartido y lo que hemos aprendido de nosotros mismos.

RESUMEN

El tratamiento endodóntico en dientes necróticos es complicado, debido a las bacterias residuales presentes dentro del sistema de conductos radiculares (SCR) después de la preparación biomecánica, en estos casos, el uso de agentes antimicrobianos como medicación intraconductos entre sesiones puede ayudar a reducir la carga bacteriana. Existen distintas opciones de antibacterianos como lo son hidróxido de calcio (CH), clorhexidina (CHX) y pasta triple antibiótica (TAP), sin embargo, en búsqueda de mejorar sus propiedades antimicrobianas y de biocompatibilidad se han sugerido asociaciones entre los medicamentos, es por ello que el objetivo de esta revisión es recopilar y revisar la evidencia que se tiene acerca de la eficacia antimicrobiana de las variadas asociaciones de los medicamentos más utilizados actualmente en endodoncia.

Palabras clave “intra canal medication” “calcium hydroxide” “association” “chlorhexidine” “mixed” “triple antibiotic paste” “doble antibiotic paste” “nanoparticle”.

ABSTRACT

Root canal treatment in necrotic teeth is complicated, due to residual bacteria present within the root canal system after biomechanical preparation, in these cases, the use of antimicrobial agents as intracanal medication between sessions can help reduce bacterial load. There are different options of antibacterials such as calcium hydroxide, chlorhexidine, and triple antibiotic paste, however, in search of improving their antimicrobial properties and biocompatibility have been suggested associations between medications, that is why the objective of this review is to collect and review the evidence that is available about the antimicrobial efficacy of the various associations of the most widely used medications currently in endodontics.

Keywords “intracanal medication” “calcium hydroxide” “association” “chlorhexidine” “mixed” “triple antibiotic paste” “doble antibiotic paste” “nanoparticle”.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ABREVIATURAS.....	xiv
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1. Tratamiento endodóntico.....	3
1.2. Microbiota.....	5
1.2.1. Bacterias.....	6
1.2.2. Hongos	10
1.3. Medicación intraconducto.....	10
1.4. Hidróxido de calcio	11
1.5. Yodoformo.....	13
1.6. Yodo.....	14
1.7. Extractos naturales.....	14
1.7.1. <i>Myrtus communis</i>	15
1.7.2. Aceite de orégano.....	16
1.7.3. <i>Aniba Roseaodora Ducke</i>	16
1.7.4. Propóleo	17
1.7.5. Quitosano	18
1.8. Antiinflamatorios	20
1.8.1. Diclofenaco sódico.....	21

1.8.2.	Ibuprofeno	21
1.9.	Paramonoclorofenol alcanforado	22
1.10.	Nanopartículas.....	23
1.10.1.	Nanopartículas de plata.....	24
1.10.2.	Nanopartículas de óxido de zinc	25
1.10.3.	Nanopartículas de cobre	26
1.11.	Clorhexidina	27
1.12.	Antibióticos.....	28
1.12.1.	Pasta triple antibiótica	29
1.12.2.	Pasta doble antibiótica	30
1.13.	Combinaciones de medicaciones intraconducto	31
2.	JUSTIFICACIÓN	33
3.	OBJETIVOS	34
3.1.1.	Objetivo general.....	34
3.1.2.	Objetivos específicos.....	34
4.	MÉTODOS	35
4.1.	Estrategia de estudio.....	35
4.2.	Criterios de inclusión	35
4.3.	Lugar de realización	35
5.	RESULTADOS	36
5.1.	Asociaciones hidróxido de calcio	38
5.1.1.	Hidróxido de calcio y clorhexidina.....	38
5.1.2.	Hidróxido de calcio asociado con yodo o yodoformo.....	41
5.1.3.	Hidróxido de calcio y extractos naturales	44

5.1.4.	Hidróxido de calcio y Paramonoclorofenol alcanforado	44
5.1.5.	Hidróxido de calcio y antiinflamatorios	48
5.1.6.	Hidróxido de calcio y nanopartículas	50
5.2.	Asociaciones clorhexidina	50
5.2.1.	Clorhexidina y extractos naturales.....	50
5.2.2.	Clorhexidina y nanopartículas.....	53
5.2.3.	Clorhexidina y antibióticos	53
5.3.	Asociaciones antibióticas	56
5.3.1.	Antibióticos e hidróxido de calcio.....	56
5.3.2.	Antibióticos y extractos naturales	56
5.3.3.	Antibióticos y antiinflamatorios	59
6.	CONCLUSION	61
7.	BIBLIOGRAFIA	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de bacterias por artículo.....	36
Tabla 2. Tipo de asociaciones por artículo.....	37
Tabla 3. Asociaciones de medicaciones intraconducto.....	37
Tabla 4. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> de asociación hidróxido de calcio y clorhexidina.....	39
Tabla 5. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> de asociación hidróxido de calcio y clorhexidina.....	40
Tabla 6. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> de asociación hidróxido de calcio con yodo - yodoformo.....	42
Tabla 7. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> de asociación hidróxido de calcio con yodo - yodoformo.....	42
Tabla 8. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación hidróxido de calcio y extractos naturales.....	45
Tabla 9. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación hidróxido de calcio y PMCA	46
Tabla 10. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación hidróxido de calcio y PMCA.....	47
Tabla 11. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación hidróxido de calcio y antiinflamatorios.....	49
Tabla 12. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación hidróxido de calcio y antiinflamatorios.....	49
Tabla 13. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación hidróxido de calcio y nanopartículas.....	51
Tabla 14. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación clorhexidina y extractos naturales.....	52
Tabla 15. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> de clorhexidina y nanopartículas.....	54

Tabla 16. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación clorhexidina y antibióticos.	55
Tabla 17. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación clorhexidina y antibióticos .	55
Tabla 18. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación antibióticos e hidróxido de calcio	57
Tabla 19. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación antibióticos e hidróxido de calcio	57
Tabla 20. Actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> asociación antibiótico y extractos naturales.....	58
Tabla 21. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación antibiótico y extractos naturales	58
Tabla 22. Actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> asociación antibióticos y antiinflamatorios	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del tratamiento de conductos.....	3
Figura 2. Prevalencia de bacterias detectadas en infecciones primarias de dientes con periodontitis apical crónica	8
Figura 3. Prevalencia de las bacterias detectadas en las infecciones primarias de dientes con periodontitis apical aguda.	9
Figura 4. Funcion de medicacion intraconducto	11
Figura 5. Combinaciones de medicaciones intraconducto	32

ABREVIATURAS

AINEs Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

ATP Adenosín trifosfato

CH Hidróxido de calcio

CHX Clorhexidina

DAP Pasta doble antibiótica

H Horas

O.D. Órgano dental

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

SCR Sistema conducto radicular

TAP Pasta triple antibiótica

UFC Unidades formadoras de colonias

INTRODUCCIÓN

La principal causa de afectación pulpar de un órgano dental son las infecciones producidas por microorganismos que logran ingresar al sistema de conductos radiculares (SCR), las principales vías de acceso de las bacterias comprenden la caries, fisuras y fracturas dentales (1).

Según estadísticas de prevalencia sobre la incidencia mundial de morbilidad (2), cerca de 3,500 millones de personas en el mundo sufren una enfermedad buco dental de las cuales la caries es la más frecuente. Se estima que 2,300 millones de personas en todo el mundo presentan la enfermedad en órganos dentales (O.D.) permanentes y más de 530 millones en órganos dentales temporales (3). En México de acuerdo a cifras del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (4), en 2012 se registró que la caries afecta al 90% de la población en este país.

En las primeras fases del proceso carioso la dentina es capaz de resistir la invasión bacteriana, pero a medida que avanza, la reacción inflamatoria desatada por los microorganismos restringe la circulación sanguínea pulpar, provocando la pérdida de su capacidad de defensa y por consecuencia un daño irreversible en la pulpa, que acabaría en una necrosis pulpar (5). Una vez que la enfermedad ha llegado a este punto, se requiere la extirpación y desinfección del SCR por medio de la instrumentación, irrigación y medicación (6, 7), siendo fundamental en estos pasos considerar el aspecto biológico sobre el mecánico (8).

La eliminación completa de bacterias de los conductos radiculares (CR) no siempre es posible, debido a la filtración de restauraciones temporales, el acceso limitado de soluciones irrigantes, la complejidad anatómica del SCR (9, 10) y las deficiencias de los instrumentos utilizados, que impiden la limpieza correcta de istmos, conductos accesorios y túbulos dentinarios (11).

El uso de medicación intraconducto entre sesiones ayuda a complementar la desinfección del SCR eliminando bacterias residuales y previniendo una reinfección (10), para ello, la elección de la medicación dependerá del diagnóstico del O.D. y

conocimiento profundo del tipo de agentes infecciosos involucrados, así como sus mecanismos biológicos (12).

En endodoncia, el hidróxido de calcio (CH), clorhexidina (CHX) y pasta triple antibiótica (TAP) han sido ampliamente utilizados como medicación intraconducto por su eficiencia antibacteriana.

El CH es un medicamento muy versátil, ya que puede usarse tanto en O.D. vitales como no vitales, es bactericida, osteogénico y tiene la capacidad de neutralizar los restos de tejido pulpar (13).

La CHX es un medicamento intraconducto con alta eficiencia antimicrobiana que ha surgido recientemente, el cual a bajas concentraciones presenta propiedades bacteriostáticas y en concentraciones altas propiedades bactericidas (14).

La TAP es una combinación de metronidazol, minociclina y ciprofloxacina, actúa contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, anaerobias y protozoos, lo que la hace eficaz contra microorganismos odontogénicos (15).

Con respecto a estos medicamentos, publicaciones recientes han estudiado a la CH, CHX y TAP mezclados con distintos compuestos, encontrando que estas asociaciones pueden aumentar ciertas propiedades como lo son; biocompatibilidad, desinfección y disminución del dolor postoperatorio. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue reunir evidencia publicada de las diferentes asociaciones de medicaciones intraconducto durante el tratamiento de conductos en dientes con necrosis pulpar.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Tratamiento endodóntico

Las bacterias y sus productos son considerados las principales causas de enfermedades pulpares y perirradiculares. Por lo tanto, el objetivo principal en la realización del tratamiento endodóntico es limpiar, desinfectar y sellar el sistema de conductos radiculares (SCR) de posibles fuentes de infección (Figura 1). El resultado del tratamiento depende en gran medida del grado de control microbiano, el correcto sellado y la prevención de la reinfección (16).

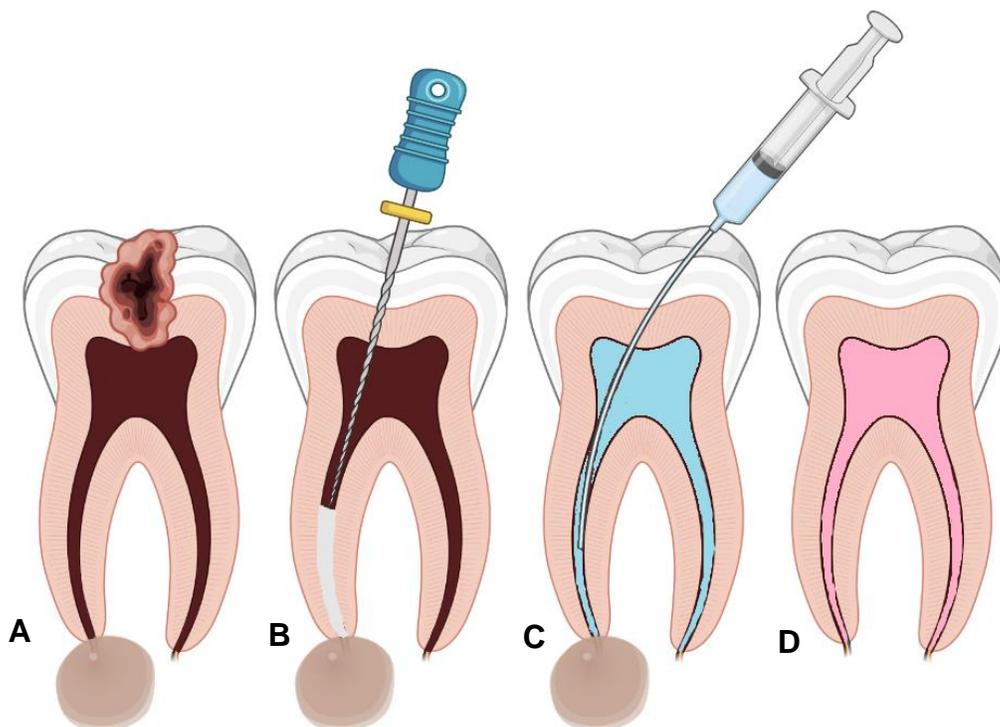


Figura 1. Fases del tratamiento de conductos. A Infección SCR. **B.** limpieza de CR. **C.** Desinfección del CR. **D.** sellado del SCR

El tratamiento endodóntico es un procedimiento que implica la preparación biomecánica del SCR, comenzando por agrandar el CR con instrumentos que permiten limpiar el espacio con desinfectantes químicos que eliminan tejidos vitales o necróticos remanentes; destruyen la biopelícula microbiana y eliminan los restos

de tejido duro acumulados formados durante la instrumentación (22). Los desinfectantes se pueden dividir en varias fases, a saber, irrigantes, enjuagues y medicamentos entre citas (23).

El tratamiento de conductos presenta tasas de éxito de entre el 86% y el 98%. El éxito o fracaso se evalúa mediante signos y síntomas clínicos, así como por los hallazgos radiológicos del O.D. tratado. Los signos y síntomas que definen el éxito son: ausencia de dolor, desaparición de inflamación y fístulas (en caso de existir antes del tratamiento), así como el mantenimiento funcional del diente sobre su alvéolo. Radiográficamente, se debe presentar la curación completa de la lesión ósea periapical existente y recuperar el aspecto normal de la lámina dura en un período de 6 a 24 meses. Histológicamente, debe producirse una reparación completa de las estructuras periapicales con ausencia total de células inflamatorias (26).

Los factores asociados al fracaso del tratamiento, son principalmente persistencia bacteriana (intra y extra radicular) ocasionado por una preparación quimiomecánica deficiente y un sellado inadecuado del SCR, obturaciones con falta de sellado apical, CR no tratados, iatrogenias y filtración de restauraciones (27).

Del mismo modo la presencia de patógenos persistentes incluso después de la instrumentación y el uso de agentes químicos ha sido el principal desafío en el tratamiento (17). La morfología del SCR es muy complicada y la preparación mecánica por sí sola no es suficiente para desinfectar los conductos accesorios y las anastomosis, por lo que se han sugerido numerosos enfoques para reducir el número de microorganismos del SCR, incluido el uso de diversas técnicas de instrumentación, regímenes de irrigación y medicamentos intraconductos entre citas (18, 19, 20, 28), este último dependerá del diagnóstico preciso, condición del diente, un conocimiento profundo del tipo de microorganismos involucrados y, finalmente, sus mecanismos de crecimiento y supervivencia (21).

1.2. Microbiota

La enfermedad endodóntica en la pulpa o el periápice es el resultado de la irritación por una compleja serie de microorganismos que normalmente pueblan la cavidad bucal. A pesar de ser comensal en condiciones normales, la composición de la microflora cambia en la pulpa necrótica y muchos de los microorganismos involucrados aumentan en abundancia y patogenicidad. La pulpa, a pesar de exhibir una respuesta inmunológica rápida, está claramente comprometida en su capacidad de defenderse contra el avance de la microbiota bucal, debido a su falta de circulación colateral y encierro dentro de la dentina y esmalte, por tanto, la pulpa pierde su vitalidad en estas condiciones a tasas que son más altas que cualquier otro tejido del cuerpo y responde produciendo una lesión periapical (29).

La principal causa de las infecciones endodónticas, es, como ya se ha dicho, la presencia de microorganismos aislados como bacterias planctónicas o biopelículas; estas últimas proporcionan a los patógenos un hábitat más favorable para vivir y una diversidad metabólica más productiva, además, estas comunidades funcionales coordinadas ofrecen protección a bacterias frente a otros microorganismos competitivos, agentes antimicrobianos y defensas del huésped, aumentando así su patogenicidad (24).

En estos microambientes las bacterias son capaces de producir estructuras de superficie celular (cápsula) o secreciones extracelulares (polisacárido extracelular). El polisacárido extracelular puede ofrecer protección a bacterias residentes de diversas tensiones ambientales, como cambios de pH, choque osmótico, radiación UV y desecación (30), también alivia el efecto de cualquier sustancia nociva que tenga difusión a través de la matriz de polisacárido extracelular antes de llegar a los microorganismos. La compartimentación interna organizada en la biopelícula permite que bacterias con diferentes requisitos de crecimiento sobrevivan en sus propios microambientes (25).

La microflora bacteriana del CR está dominada al inicio de la infección por aerobios y anaerobios facultativos (31), sin embargo a medida que avanza la enfermedad,

cambia la ecología y tipo de bacterias dentro del SCR (32), por tanto, se entiende que el tipo de microbiota bacteriana puede ser de dos tipos: primaria o secundaria.

La infección primaria implica inflamación pulpar e infección del CR, lo que eventualmente da como resultado inflamación de los tejidos de soporte, es decir, periodontitis apical (25); Este tipo de infección es polimicrobiana predominantemente *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Prophyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Treponema* y *Camphylobacter* (33).

La infección secundaria ocurre como una reinfección (adquirida o emergente), infección remanente (persistente) o infección recurrente (re-desarrollada en dientes después de una aparente curación) en dientes que han sido tratados previamente (25). La flora microbiana puede sobrevivir a condiciones adversas como un amplio rango de pH y condiciones limitadas de nutrientes; existe un contraste definido en fenotipos microbianos de infecciones primarias con infecciones secundarias, predominando esta última por bacterias Gram-positivas (34, 35), *Enterococci*, *Streptococci*, *Lactobacill*, *Actinomyces* y hongos como *Candida albicans* y en una alta proporción *Enterococcus fecalis* en casos de periodontitis apical persistente (18).

Los cambios fenotípicos de la microbiota ocurridos después de la desinfección del SCR pueden estar relacionados con la tensión de oxígeno cuando se abren los CR durante el tratamiento, el uso de agentes irritantes y los cambios en el pH debido al uso de diversos materiales (32).

1.2.1. Bacterias

En la cavidad oral de un sujeto podemos encontrar un gran número de especies bacterianas (entre 100 y 200), sólo una pequeña parte de ellas (entre 10 y 40) se seleccionan sistemáticamente para poder crecer y sobrevivir dentro de CR, lo que indica que están actuando determinantes ecológicos que eligen qué especies tendrán éxito en la colonización de este entorno antes estéril (36, 37).

Un CR con pulpa necrótica constituye un espacio que favorece la colonización bacteriana y proporciona a los microorganismos un entorno húmedo, caliente, nutritivo y anaerobio en el que están protegidas de las defensas del huésped, debido a la ausencia de una circulación sanguínea activa en el tejido. Además, las paredes del CR son superficies que presentan recovecos que permiten la persistencia y formación de comunidades complejas donde las principales fuentes de nutrientes son: a) pulpa necrótica, b) proteínas y glucoproteínas de líquidos tisulares y exudado que se embebe a través de los forámenes apicales y laterales, c) componentes de la saliva que penetran coronalmente y d) productos del metabolismo de otras bacterias (37).

Existen diferentes formas de periodontitis apical y más de 400 especies microbianas en muestras endodónticas, la mayoría de estos taxones se encuentran en infecciones primarias. Las bacterias endodónticas se dividen en 15 *Phylas*, y las especies representativas más comunes pertenecen a los *Phyla Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* y *Synergistes* (36).

Específicamente en las infecciones primarias, los microorganismos comúnmente aislados son bacilos Gram-negativos anaerobios (*Fusobacterium nucleatum*, *Cambylobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella* y *Porphyromonasspp.*), espiroquetas (*Treponema spp.*), cocos y bacilos anaeróbicos y Gram-positivos facultativos (*Propionibacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp* *Actinomyces spp.*, *Streptococo spp.*, *Lactobacillus spp.*) (5). En la figura 2 y figura 3 se presentan las especies con mayor frecuencia relacionadas con la periodontitis apical, la periodontitis apical aguda y crónica respectivamente, demostradas mediante los estudios de PCR.

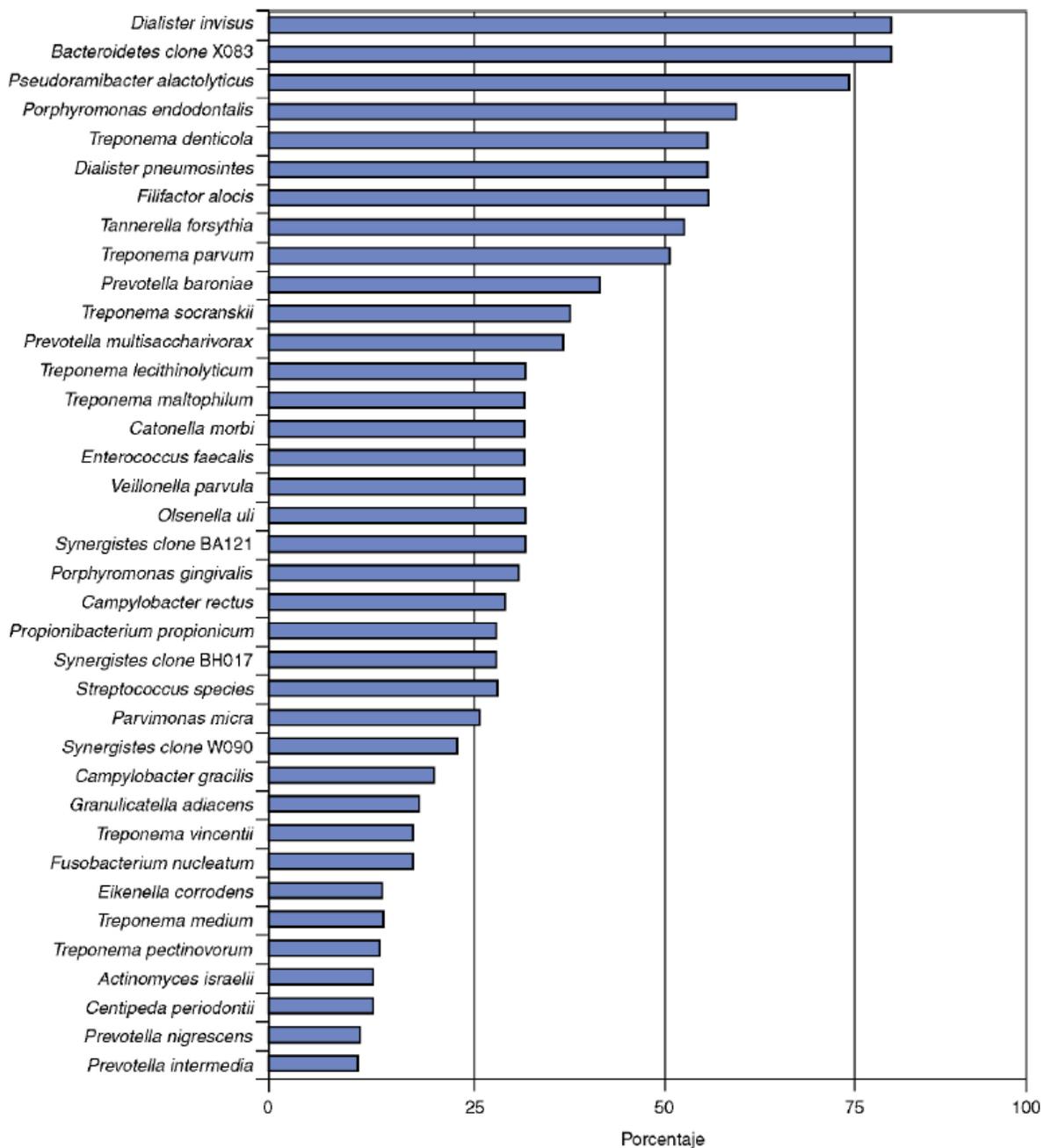


Figura 2. Prevalencia de bacterias detectadas en infecciones primarias de dientes con periodontitis apical crónica. Datos procedentes de estudios de los autores en que se han utilizado un protocolo de PCR anidad específica de taxones (37).

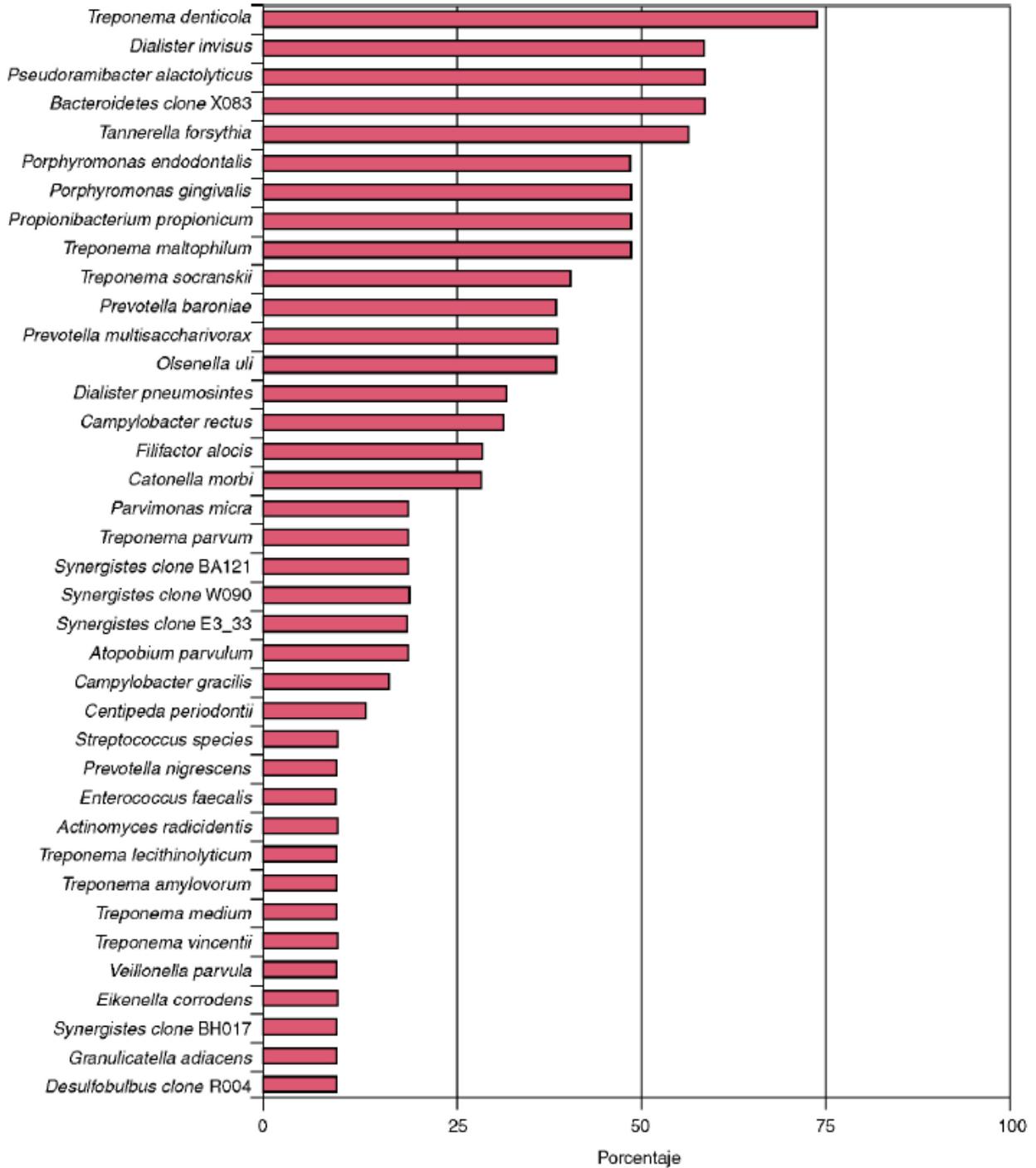


Figura 3. Prevalencia de las bacterias detectadas en las infecciones primarias de dientes con periodontitis apical aguda. Datos procedentes de estudios de los autores en que se ha utilizado un protocolo de PCR anidada específica de taxones (37).

1.2.2. Hongos

Además de las bacterias, se pueden encontrar otros microorganismos en las infecciones endodónticas como hongos y arqueas (36).

Los hongos son microorganismos eucariotas que pueden colonizar la cavidad oral, especialmente el género *Candida* (37), estos son encontrados ocasionalmente en infecciones intraradiculares y son más prevalentes en dientes previamente tratados (36), sin embargo, también se han detectado en infecciones endodónticas primarias (37).

En un estudio molecular se ha descrito la aparición de *C. albicans* en el 21% de las muestras de SCR con infección primaria (37). Del mismo modo una revisión sistemática y metaanálisis mostraron que *C. albicans* es el hongo más prevalente en CR infectados, seguido de *Candida tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii* y *Candida etchellsii* respectivamente (38).

1.3. Medicación intraconducto

Durante décadas se han usado gran variedad de sustancias antibacterianas como medicación intraconducto teniendo como fin el éxito del tratamiento (39), las sustancias más usadas a lo largo de los años han sido el CH, el paramonoclorofenol alcanforado (PMCA), formocresol y pastas medicadas a base de Metronidazol, Ciprofloxacina y Minociclina; En la actualidad se han propuesto nuevas alternativas de medicación a base de hierbas como el propóleo, quitosano, aloe, té verde, *morinda citrifolia*, *Ricinus communis* y otras sustancias químicas como el vidrio bioactivo, nanopartículas de plata, azul de metileno, concentrados de plaquetas autólogas, péptidos antimicrobianos, y combinaciones como el CH/yodoformo, CH/CHX (40).

La mediación intraconducto es colocada cuando el tratamiento no puede completarse en una cita, utilizada para reducir el recrecimiento bacteriano y eliminar

las bacterias supervivientes, además de minimizar el acceso a través de una restauración filtrante (Figura 4) (37).

En general podemos concluir que la medicación intraconducto se puede utilizar para: eliminar o destruir cualquier bacteria viable restante en el SCR después de la preparación quimiomecánica, reducir la inflamación perirradicular y, por tanto, el dolor, ayudar a eliminar exudado apical, prevenir o detener la reabsorción inflamatoria de la raíz y la reinfección del CR actuando como barrera química y física por si la restauración provisional se rompe (20).

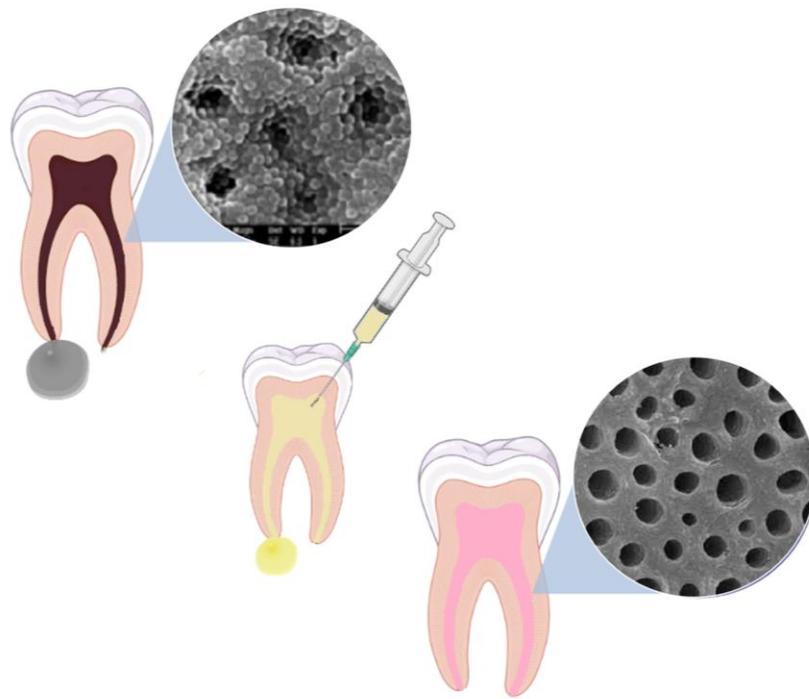


Figura 4. Función de medicación intraconducto. Tiene como finalidad desinfectar el CR

1.4. Hidróxido de calcio

El hidróxido de calcio fue introducido por primera vez en odontología como material de recubrimiento pulpar por Herman en el año 1920 (41, 42), hoy en día, en el

campo de la endodoncia es el medicamento más utilizado como medicación intraconducto (43), debido a que logra eliminar un gran número de microorganismos, además de poseer propiedades ideales de un medicamento intraconducto (44) y la capacidad de diluir tejidos (45).

Se presenta como un polvo blanco e inodoro, clasificado como una base fuerte por su pH de aproximadamente 12,5-12,8, lo que le permite que en contacto con fluidos acuosos logre una disociación de iones de calcio e hidroxilo (46); Los iones calcio ayudan a inducir formación dentinaria (47) mientras que los iones hidroxilo son mortales para las bacterias, dado que tienen la capacidad de eliminar microorganismos actuando sobre su membrana citoplasmática y ADN, además de desnaturalizar sus proteínas (48), otro de los mecanismos bactericidas que usa el CH es absorber dióxido de carbono logrando privar a las bacterias capnofílicas de este compuesto y llevándolas a su muerte, de igual manera su presencia física evita la entrada de bacterias, ya sea coronal o apicalmente (49).

Una de las preocupaciones más importantes al realizar tratamiento de conductos en pulpas infectadas es la presencia de bacterias Gram-negativas, sus subproductos y factores de virulencia como lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas, las cuales invaden tejidos adyacentes provocando reacciones inflamatorias y óseas (45)

En estos casos es indispensable utilizar CH debido a que es el único medicamento intraconducto capaz de eliminar LPS (50) por medio de hidrólisis de esta fracción lipídica, reduciendo así sus efectos (51), sin embargo tiene como desventaja no eliminar ciertos patógenos endodónticos, como lo son *E. faecalis* y *C. albicans* (52), permitiendo con ello reinfecciones, por lo que su capacidad para erradicar completamente las bacterias del conducto radicular ha sido puesta en duda (51), y se ha buscado ampliar propiedades antibacterianas asociándolo con otro tipo de sustancias (53).

Como es el caso de CHX usado para producir efectos sinérgicos y aumentar su espectro antimicrobiano, permitiéndole eliminar bacterias resistentes dentro del CR (43, 54, 55) como *E. faecalis*, un patógeno resistente con capacidad de penetrar los túbulos dentinarios y tolerar cambios críticos de ambiente (43), sin embargo, en

algunos estudios se encuentran resultados desfavorables de la combinación, explicado debido a que CHX es una biguanida catiónica estable con pH de 5.5-7.0 que en combinación con el pH alcalino de CH provoca una precipitación en las moléculas reduciendo significativamente la efectividad antimicrobiana del compuesto (46), sin embargo (49) evaluaron el pH antes y después de combinar CH+CHX concluyendo que la mezcla no modificaba el pH de las sustancias, descartando la teoría anterior.

1.5. Yodoformo

El yodoformo es un polvo triyodometano (I_3CH) empleado para el control de infecciones odontológicas debido a sus propiedades analgésicas y efectos antibacterianos, está compuesto de cristales hexagonales que se descomponen liberando yodo nascente (56), presenta una fuerte acción fungicida y bactericida demostrada en diversos estudios (57), su acción antimicrobiana es rápida incluso usada en concentraciones bajas y su método de acción se basa en atacar a proteínas, ácidos grasos y nucleótidos provocando la muerte bacteriana (49).

En la actualidad marcas comerciales como Vitapex®, Metapex® y Tegapex® son pastas premezcladas de CH con yodoformo 38% y aceite de silicona usadas como material de obturación temporal o permanente después de pulpectomías para desinfectar (9), en estas presentaciones el aceite de silicona asegura el recubrimiento completo de las paredes del conducto radicular permitiendo solubilizar al CH y lograr que permanezca activo dentro del conducto radicular (58), estas pastas tienen además, propiedades antiinflamatorias, una buena radiopacidad y fácil reabsorción cuando son extruidos a tejidos periapicales (59).

En un estudio reciente se demostró que CH con yodoformo tuvo una actividad antifúngica sobre *C. albicans* superior a CH solo (60) del mismo modo otro ensayo clínico sobre el tratamiento de lesiones periapicales de manera no quirúrgica demostró una mejor curación periapical con efectos de regeneración ósea utilizando la mezcla (58), sin embargo su utilización tiene como desventaja decoloración sobre la corona dental, limitando así su uso clínico (59).

1.6. Yodo

El yodo (I_2), como agente oxidante de esta sustancia, penetra la pared celular bacteriana y actúa bloqueando la unión hidrogeno en proteínas, oxida uniones sulfurillos y reacciona con los ácidos grasos alterando las propiedades de la membrana lipídica (16, 28, 61), destruyendo un amplio espectro de microorganismos, sin embargo, presenta una toxicidad relativamente baja con posibilidad de producir una reacción alérgica en algunos pacientes (37).

La búsqueda de una mejor alternativa de desinfección ha mezclado el CH con yoduro de potasio yodado (49) pero hasta la fecha se tienen pocos estudios comparando la acción antibacteriana de esta mezcla (62).

Estudios han demostrado que la combinación puede penetrar los túbulos dentinarios y eliminar *E. faecalis* complementando la actividad antimicrobiana del CH (49) además yodo por sí solo muestra una baja toxicidad con una duración de eficacia antibacteriana corta, aumentando con la mezcla su duración y penetración en los túbulos dentinarios (63), sin embargo, a menudo se mencionan las reacciones alérgicas y tinciones a la dentina, por lo cual esta mezcla no es muy usada clínicamente (61) ya que también puede ser causante de dolor postoperatorio entre sesiones (28).

1.7. Extractos naturales

Los medicamentos químicos están asociados con desventajas, como el uso excesivo e inadecuado de antibióticos que crean resistencias bacterianas, efectos secundarios, reacciones citotóxicas y alérgicas; Por el contrario, los productos a base de hierbas y extractos naturales se presentan con baja toxicidad, nula resistencia microbiana, pocos efectos secundarios, costos accesibles y fácil disponibilidad, lo que hace a estos productos muy populares actualmente en el mercado (64, 65, 66).

Hay informes prometedores de diferentes fitoquímicos naturales derivados de plantas y un interés creciente en explorar su potencial. Las plantas medicinales se han utilizado en todo el mundo para diversos fines, al igual que sus compuestos químicos activos utilizados para combatir diversas enfermedades (67). En endodoncia se han evaluado productos naturales como alternativas para combatir infecciones microbianas dentro del CR (68) en O.D. necróticos con periodontitis apical (62).

1.7.1. *Myrtus communis*

Mirto *Myrtus communis* L., *Myrtaceae* mejor conocido como arrayan o murta es una planta medicinal conocida que se ha utilizado en todo el mundo, la familia *Myrtaceae* incluye 100 géneros y 3000 especies. *Myrtus*, pertenece a una familia de arbustos o árboles pequeños de hoja perenne, que crecen espontáneamente hasta 5 m de altura (69). Es originaria del sur de Europa, norte de África y Asia occidental y también se distribuye en Sudamérica, el noroeste del Himalaya y Australia (70) contiene resina y 0,3% de tanino alcanfor, sus hojas exhiben propiedades antibacterianas y antifúngicas (65).

Las diferentes partes de esta hierba, como bayas, ramas, hojas y frutos, se han utilizado ampliamente como medicina popular. Estudios han indicado las propiedades antiinflamatorias del aceite de *M. communis* en modelos animales (71), al igual que el efecto antibacteriano contra bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*) y bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Campylobacter jejuni*) (72).

Del mismo modo se ha informado actividad antifúngica contra especies, como *C. albicans* (73) *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Paecilomyces variotii*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp*, dermatofitos antropofílicos y geofílicos *Floccosume de Epidermophyton Trichophyton mentagrophytes* y hongos fitopatógenos como *Rhizoctonia solani* Kuhn (72).

Se presume que la actividad antimicrobiana de la planta se debe a la liberación de ácidos fenólicos y taninos que inhiben cepas microbianas; por lo que se ha combinado con CH, sin embargo, la combinación no obtuvo los efectos deseados, debido a la inestabilidad que sufren los extractos al mezclarse ambas sustancias (65).

1.7.2. Aceite de orégano

El orégano es una hierba que pertenece a la familia *Lamiaceae* y su principal especie representativa es *Origanum Vulgarae*, el orégano ha sido un condimento muy extendido desde la antigüedad, y su aceite esencial es reconocido por ser antiséptico y tener efectos antiespasmódicos (74), se encuentra en la India, el sur de Irán y la región mediterránea (75).

La hierba libera hidrocarburos monoterpenos oxigenados y carvacrol (41%). Los monoterpenos inhiben la actividad de la adenosina trifosfatasa y aumentan la permeabilidad no selectiva de la membrana celular bacteriana, el carvacrol ha demostrado ser un fuerte antioxidante, por lo que los componentes han sido ampliamente probados como fuertes sustancias antimicrobianas (75).

Origanum vulgare en presentación de aceite esencial estimula la respuesta del sistema inmunológico (76, 74); *In vitro* ha demostrado ser inhibidor de *E. faecalis* en estado planctónico y de biopelícula (77), y combinado con pasta de CH ha demostrado un sinergismo capaz de disminuir el recuento bacteriano dentro de SCR (66).

1.7.3. Aniba Roseodora Ducke

Aniba rosaeodora Ducke, una especie de planta con flor de la familia de las *Lauraceae* se conoce como un árbol de gran tamaño que alcanza los 30 m de altura, con corteza amarillo-marrón (de ahí el nombre de palo de rosa) y crece en la región amazónica (67).

Todas las partes del árbol son fragantes, aunque solo la madera del tronco se cosecha y se hidrodestila para obtener aceite de palo de rosa, un valioso producto regional. El componente principal de la ósmosis inversa es el linalol, un alcohol monoterpénico que se utiliza habitualmente para una serie de productos en las industrias de los aromas y las fragancias. En menor porcentaje, el linalol es también un importante componente volátil en aceites esenciales y fragancias florales de muchas otras especies aromáticas (78).

Aniba Roseadora tiene su actividad antimicrobiana debido a sus componentes de alcoholes como terpénicos y linalol (77), cuando se usa mezclado con otros medicamentos como CH es altamente eficaz para eliminar bacterias (66).

1.7.4. Propóleo

La palabra propóleos es de origen griego y significa “la entrada de la ciudad” (79), es una mezcla de sustancias que utilizan las abejas para defender la colmena, esta protección consiste en rellenar cavidades en las paredes de la colmena, reducir la entrada durante días fríos y también momificar intrusos, evitando así su descomposición (80).

Las abejas recolectan resinas de brotes, exudados y otras partes de las plantas, las mezclan con sus propias enzimas salivales y cera de abejas que crean propóleos (81). Los diferentes continentes, regiones y especies de plantas que se utilizan para producir propóleos hacen que su composición sea diferente entre sí, sin embargo tienen propiedades similares como actividad antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitaria, antiinflamatoria, antiproliferativa y antioxidante (82).

En conclusión, la composición química del propóleo está estrechamente relacionada con resinas y bálsamos de fuentes vegetales que se utilizan para producirlo. Junto con el progreso de la investigación, se han identificado más de 300 componentes químicos del propóleo; los principales grupos de compuestos químicos que se encuentran presentes en el propóleo, excepto las resinas, son ceras, terpenoides y polifenoles (83).

La actividad antimicrobiana del propóleo debe considerarse en dos niveles: Primero, acción directa sobre el microorganismo, y segundo, estimulación del sistema inmunológico que activa las defensas naturales del organismo (84).

El mecanismo de acción por tanto es realizado por los flavonoides y compuestos cinámicos presentes en esta sustancia, los cuales alteran el potencial de membrana de bacterias, disipándola y provocando que la bacteria pierda la capacidad de sintetizar ATP, inhibiendo su motilidad e impidiendo el desarrollo de la infección y la patogénesis del microorganismo; los flavonoides del propóleo hacen interferencia en el metabolismo bacteriano ligando metaloenzimas, como fosfatasas e inhibiendo algunas de las enzimas que pueden hidrolizar la red de proteoglicanos (85).

Generalmente, se observa que la actividad antimicrobiana del propóleo es mayor en bacterias Gram-positivas que a en Gram-negativas, esto se explica por la estructura de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas que produce enzimas hidrolíticas que descomponen los ingredientes activos del propóleo (83).

El extracto etanólico de propóleo contiene altas concentraciones de kaempferida, artepilina-C, drupanina y ácido *p*-cumarico demostrando actividad antioxidante y antimicrobiana frente a *S. aureus* , *S. saprophyticus* , *Listeria monocytogenes* y *E. Faecalis* (86).

Para aumentar sus propiedades antimicrobianas el propóleo es mezclado con CH (87) y antibióticos como TAP y ciprofloxacino y de esta manera erradicar a *E. faecalis* y *C. albicans* (88 90).

1.7.5. Quitosano

Los polímeros antimicrobianos son considerados la nueva generación de antimicrobianos puesto que en diferentes estudios se ha encontrado que el quitosano tiene un efecto bacteriostático y bactericida (91).

El quitosano es un polímero natural biodegradable derivado de la quitina, no antigénico, y no tóxico con efectos beneficiosos para la salud, que incluyen actividades altamente antioxidantes y antimicrobianas (92).

Presenta una excelente biocompatibilidad, estabilidad física y procesabilidad. Ha sido ampliamente utilizado en el área de odontología como bioadhesivo, potenciador de la viscosidad con liberación prolongada del fármaco en la cavidad bucal y anticariogénico, también se utiliza para el tratamiento de enfermedades periodontales, candidiasis oral, movilidad dentaria y reducción de la formación de placa (93). Aunado a esto tiene una alta capacidad quelante para diferentes iones metálicos en condiciones acidas (94), propiedad confirmada por un estudio realizado por (95) donde encontró que el quitosano ha eliminado eficazmente la capa de frotis de los conductos radiculares después de la instrumentación.

El espectro de actividad antimicrobiana del quitosano y sus derivados incluye hongos filamentosos, mohos y levaduras, como *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Candida albicans*, *Phomopsis asparagi* sin embargo estas propiedades podrían ser fungistáticas en mayor medida que fungicidas, el quitosano también actúa sobre la germinación de esporas, inhibición del crecimiento de bacterias Gram-positivas como *Bacillus cereus*, *S. aureus*, *Bacillus megaterium*, *Lactobacillus plantarum*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus brevis*, y *Lactobacillus bulgaricus* y bacterias Gram-negativas como *Salmonella typhimurium*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterobacter aerogenes*, y *Vibrio cholera* (96, 97).

La actividad antifúngica del quitosano se da por inhibición del crecimiento micelial y germinación de esporas de hongos fitopatógenos, los mecanismos de acción antibacterianas funcionan por atracciones electrostáticas, con LPS de la membrana externa de bacterias Gram-negativas, desestabilizándola, altera su permeabilidad, tanto de la pared como de la membrana interna y favoreciendo la entrada y salida de componentes celulares esenciales. Asimismo, en bacterias Gram-positivas el polímero se une a los ácidos teicoicos y lipoteicoicos ubicados en la pared celular, lo que altera la interacción entre ésta y la membrana celular, induciendo la salida de componentes esenciales y el desequilibrio osmótico de la célula (96).

Se ha informado que es posible mezclar quitosano con CHX, CH y TAP para aumentar sus propiedades (90).

La combinación con CHX produce un efecto aditivo cuya acción antimicrobiana puede mantener la liberación de medicamento intraconducto por más tiempo (94, 98), del mismo modo, existe sinergismo entre CH y quitosano debido al mecanismo de acción del quitosano que posee los grupos NH_3^+ cargados positivamente y de la glucosamina que interactúa con los componentes cargados negativamente de la superficie bacteriana, lo que da como resultado, atracción, fuga de sustancias intracelulares y daño a las actividades bacterianas vitales, afectando microorganismos como *C. albicans* y *E. faecalis* (94).

1.8. Antinflamatorios

El potencial antimicrobiano de los no antibióticos se ha informado desde hace más de 100 años y hasta finales del siglo XX por la creciente necesidad de nuevas sustancias bactericidas, estos presentan una actividad antimicrobiana directa sobre bacterias y hongos, por ejemplo, efectos de membrana, alteraciones metabólicas, intercalación de ADN y supresión de adherencias, mientras que otros tienen una actividad antimicrobiana indirecta como compuestos auxiliares o como moduladores del sistema inmunológico (99).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos de uso común para el tratamiento del dolor y la inflamación en odontología, sin embargo, recientemente también han demostrado tener acción antibacteriana contra diferentes microorganismos (100).

La incorporación de AINEs al tratamiento de conductos como un componente en el apósito entre citas, tiene el potencial de utilizar efectos como acción antiinflamatoria, analgesia local, y posible acción antibacteriana (101), además al asociarse con TAP (102) y CH pueden mejorar sus propiedades antimicrobianas (103) y antiinflamatorias, debido a que la asociación presenta una acción tópica en el control de la inflamación, que podría reducir el dolor postoperatorio en pacientes después de una intervención endodóntica (104).

1.8.1. Diclofenaco sódico

El diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético, es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas. Se utiliza principalmente como sal de sodio para el alivio del dolor y la inflamación en algunos trastornos (105) como artritis reumatoide, osteoartritis, anquilosantes, espondilitis, gota, dismenorrea, espondilartritis, entre otras; Actúa inhibiendo las enzimas ciclooxigenasa (COX), esenciales en la biosíntesis de prostaglandinas al bloquear el efecto de las enzimas COX, ayudando a reducir la producción de prostaglandinas causantes del dolor y la inflamación (106).

Recientemente se encontró que el diclofenaco sódico posee propiedades antimicrobianas contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, actuando directamente sobre la síntesis del ADN bacteriano (104), en endodoncia es utilizado como medicación intraconducto en combinación con antibióticos (102) y CH, debido a que su efecto se potencializa cuando se asocia a otros fármacos (100).

1.8.2. Ibuprofeno

El ibuprofeno o ácido α -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético es el más antiguo de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos innovadores y, además, posee propiedades analgésicas y antipiréticas que lo han hecho ser usado ampliamente en enfermedades inflamatorias y dolorosas de origen reumático y no reumático (107).

El ibuprofeno presenta propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, siendo un inhibidor no selectivo de la COX (99); debido a que en las infecciones bacterianas aparecen dolor e inflamación se ha informado que el ibuprofeno podría tener propiedades antimicrobianas (107), estas propiedades se conocen desde hace más de 20 años, mencionada por primera vez por (Haikala y cols 1991) y (Sanyal y cols. 1993), respectivamente (108,109).

Algunos aspectos de la actividad antimicrobiana no se han explorado por completo (110) dado que la mayoría de los efectos antimicrobianos del ibuprofeno, así como

otros no antibióticos, suceden en concentraciones que están muy por encima de las que normalmente se alcanzan en la sangre del paciente a la administración de dosis terapéuticas, por lo que se cree el potencial radica en la aplicación tópica y tratamiento de otras infecciones localizadas (99).

Sin embargo en estudios se han propuesto mecanismos que incluyen la inhibición de síntesis de ADN bacteriano, deterioro de la actividad de la membrana, actividad anti-plásmido, alteración de genes que codifican proteínas de transporte/unión, síntesis de ADN y envoltura celular, regulación descendente de bombas de reflujo (111, 112) y reducción de la motilidad controlada por detección que conduce a una reducción de la biopelícula (103).

1.9. Paramonoclorofenol alcanforado

El PMCA es un compuesto fenólico ampliamente utilizado por si solo como desinfectante intrarradicular (113), su mecanismo de acción se debe a la ruptura de la pared celular bacteriana y precipitación de las proteínas celulares; consecuentemente, también ocurre por inactivación del sistema de enzimas esenciales bacterianas (114)

Distintos estudios han informado sobre la toxicidad de este compuesto *in vitro* e *in vivo* (115) sobre las células del ligamento periodontal, al inhibir la viabilidad y proliferación celular (113), por lo que es añadido en pequeñas cantidades con otra sustancia para hacerlo menos toxico (10), al combinarse con un medicamento como CH puede ocurrir un efecto desnaturalizante sobre el tejido conectivo impidiendo la penetración tisular de la sustancia (113), los fenoles liberados mantienen su efecto antimicrobiano por la producción de una sal débil (paraclorofenolato) estable que conserva su pH alto (10).

Los compuestos fenólicos tienen actividad antimicrobiana potente que elimina bacterias más rápido que las mezclas de CH con otros medicamentos (55). Diferentes grupos de investigación han encontrado que la asociación CMCP/CH con propilenglicol como vehículo presenta mejor desempeño antimicrobiano contra

S. aureus y *E. faecalis* que las mezclas de CH con CHX, solución salina o el compuesto individual (115). Asimismo se ha informado que la asociación promovió más halos de inhibición contra *C. albicans*, *H. streptococcus*, *E. Faecalis*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* comparado con otras asociaciones (116); estos resultados podrían explicarse por la capacidad que tiene CMCP para eliminar microorganismos en regiones distantes alrededor de la pasta, pudiendo penetrar en los túbulos dentinarios y así eliminar bacterias protegidas en las capas profundas de la dentina (10), además, de tener la ventaja de proporcionar a CH un efecto dual, debido a su pH alto con acción tóxica sobre las bacterias y la capacidad de mineralización de tejidos por la activación de la enzima hidrolítica fosfatasa alcalina (116)

Por otro lado también existen estudios donde no se ha encontrado diferencia en cuanto a la combinación de CMCP + CH (117) evaluando la acción antimicrobiana de la pasta Calen® (77) encontrando que a siete días la eficiencia para eliminar bacterias era insuficiente. La pérdida de actividad a largo plazo se pudiera atribuir a la sal débil formada al mezclar los medicamentos con la disociación de iones hidroxilo, también se puede adjudicar a que CMCP es un líquido volátil fácil de perderse en la pasta en poco tiempo, además la tendencia de la pasta a volverse pegajosa y fraguar rápidamente causa la pérdida de su acción a largo plazo, por lo que también (10) se rechazó que la adición de CMCP a CH podría superar el espectro bacteriano de CH solo.

1.10. Nanopartículas

El campo de la medicina ha introducido recientemente nanomateriales (118), que son utilizados en aplicaciones biomédicas como administración de fármacos-genes, ingeniería de tejidos y antimicrobianos (119).

Cuando se habla de nanopartículas se refiere a partículas sólidas de tamaños de 1 a 100nm (120) manipuladas a nivel anatómico con propiedades relacionadas al tamaño que las hace diferentes a otros materiales (121), poseen gran reactividad química que los hacen prometedores en las terapias antibacterianas (120), puesto que son capaces de adherirse y penetrar en las paredes celulares de las bacterias

Gram-negativas y Gram-positivas (122, 123), alterando su síntesis de proteínas, interactuando con el ADN bacteriano y previniendo su replicación (124).

En endodoncia las nanopartículas son usadas como irrigantes, medicamentos intraconducto y aditivos dentro de los selladores endodónticos (125). En este caso las nanopartículas metálicas son las más usadas debido a sus propiedades antibacterianas de amplio espectro sobre bacterias que han creado resistencia a medicamentos (118).

1.10.1. Nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata se han utilizado ampliamente en almacenamiento de alimentos, revestimientos textiles y usos ambientales, además, tienen aplicaciones importantes en el campo de la biología como agentes antibacterianos debido a que la plata exhibe una fuerte toxicidad para una amplia gama de microorganismos, por medio de los iones plata, que fluyen de las nanopartículas cuando se oxidan, son mortales para las bacterias demostrando ser efectivos contra bacterias aerobias y anaerobias en las cuales la plata logra precipitar proteínas celulares y bloquear el sistema de la cadena respiratoria microbiana (126).

En la terapia endodóntica las nanopartículas de plata han ganado popularidad por ser mezclada con diferentes medicamentos (127) para mejorar sus propiedades antibacterianas (128), la plata a granel es considerada inerte, pero cuando es ionizada con humedad se considera un material reactivo (129).

Se ha informado que la plata dentro del CR es capaz de inactivar funciones importantes de las bacterias por su alta afinidad a las membranas, previniendo asimismo el crecimiento bacteriano y formación de biopelícula (130, 131), también, logra desenrollar el ADN interfiriendo la síntesis y división de la pared celular (132), logrando un fuerte efecto bactericida sobre bacterias Gram-positivas y negativas, incluso sobre bacterias multiterresistentes (133).

En busca de aumentar las propiedades contra bacterias radicales las nanopartículas de plata son mezcladas con CH (134) y se ha reportado que presentan un efecto inhibitorio sobre *E. faecalis* muy superior a CH solo (127, 135).

Sin embargo, se ha planteado preocupación con respecto al efecto adverso de utilizarlo dentro del CR ya que pudiera presentar toxicidad dependiente de las nanopartículas (135), sin embargo, pese a esto se ha demostrado que 47ppm de dispersiones de nanoplata son más biocompatibles que el NaOCl al 2.5% en tejido conectivo fibroso de ratas (136).

1.10.2. Nanopartículas de óxido de zinc

Las nanopartículas de óxido de zinc, como una de las nanopartículas de óxido metálico más importantes, se emplean popularmente en diversos campos debido a sus peculiares propiedades físicas y química, como oligoelemento existe en todos los tejidos corporales, debido a que el zinc participa en el metabolismo del cuerpo y desempeña un papel crucial en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, la hematopoyesis y la neurogénesis (137).

Este nuevo tipo de nanomaterial de bajo costo y baja toxicidad (138), ha atraído un gran interés en varios campos biomédicos, incluidas las actividades anticancerígenas, antibacterianas y antimicrobianas, antioxidantes, antidiabéticas y antiinflamatorias, así como para la administración de fármacos y la obtención de imágenes biológicas (139, 140).

Las nanopartículas de óxido de zinc por su tamaño de partícula pequeño, hace que el zinc sea más fácil de absorber por el cuerpo. Además, el óxido de zinc está clasificado como una sustancia "GRAS" (generalmente reconocida como segura) por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (141).

Informes anteriores habían sugerido que los principales mecanismos de toxicidad antibacteriana de las nanopartículas de óxido de zinc se basaban en su capacidad para inducir un exceso de generación de especies reactivas del oxígeno, como el

anión superóxido, los radicales hidroxilo y la producción de peróxido de hidrógeno (142, 143).

Actualmente, las nanopartículas de óxido de zinc son utilizadas como medicación intraconducto debido a que eliminan bacterias endodónticas Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Vibrio cholerae* y Gram-positivas como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis* (144).

Se ha informado la incorporación de nanopartículas de óxido de zinc a otras sustancias como el CH para mejorar su radiopacidad (145) y consistencia (146) sin interferir con otras propiedades como la liberación controlada de iones hidroxilo (147), Así mismo, las sustancias nanoparticulares pueden permitir una penetración mayor y más rápida en los túbulos dentinarios, favoreciendo el efecto químico y antimicrobiano del SCR (148).

1.10.3. Nanopartículas de cobre

El cobre y sus complejos han sido utilizados durante siglos como material eficaz para esterilizar líquidos, textiles y también tejidos humanos, por lo tanto, está establecido que las nanopartículas de cobre pueden ser un agente antibacteriano prometedor (149).

Conviene subrayar que previamente se ha informado que las nanopartículas de óxido de cobre ha mostrado una notable actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas como *B. subtilis* y *S. aureus* y Gram-negativas *E. coli* y *P. aeruginosa* (150, 151)

Sin embargo, para utilizarlos como sustituto de los antibióticos o como agente esterilizante antibacteriano, es necesario realizar investigaciones sobre los mecanismos moleculares de la destrucción de las células bacterianas (149), hipotéticamente se tienen tres mecanismos aceptados y reportados en la literatura: (152) acumulación y disolución de nanopartículas en la membrana bacteriana cambiando su permeabilidad, con posterior liberación de lipopolisacáridos,

proteínas de membrana y biomoléculas intracelulares y disipación de la fuerza motriz del protón a través de la membrana plasmática, generación de especies reactivas de oxígeno o/y sus correspondientes iones a partir de nanopartículas, con el consiguiente daño oxidativo de las estructuras celulares y (153) captación de iones metálicos derivados de nanopartículas o de nanopartículas en su totalidad en las células, seguida de disminución de la producción de ATP intracelular y alteración de la replicación del ADN (149).

Recientemente las nanopartículas de cobre han sido utilizadas en endodoncia como antimicrobiano intraconducto potente tanto en irrigación como en medicación (154), sin embargo pese a su eficacia antibacteriana también se combina con CH para aumentar sus propiedades, un estudio concluyo que es seguro utilizar nanopartículas de cobre en bajas concentraciones dentro del conducto radicular combinada con otro medicamento (128).

1.11. Clorhexidina

La CHX es un antimicrobiano de amplio espectro, capaz de eliminar bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (155), se presenta como una sustancia básica fuerte de color pajizo casi incolora e inodora (156) con formula estructural de dos anillos simétricos de 4-clorofenilo y dos grupos biguanida conectados por una cadena central de hexametileno (13).

En odontología es utilizada como enjuague bucal, irrigante endodóntico y medicación intraconducto en forma líquida o en gel (13), su uso en endodoncia se debe a su efecto antimicrobiano de larga duración (sustantividad) que se deriva de su tendencia a unirse a la hidroxiapatita (28, 93, 19), por ello el gel de CHX 2% tiene una excelente propiedad antimicrobiana que potencialmente puede desinfectar los túbulos dentinarios y las complejidades anatómicas durante la instrumentación (157) lo que lo hace un agente antibacteriano de amplio espectro dentro del conducto eficaz contra patógenos endodónticos resistentes como *E. faecalis* y *C. albicans* (158).

El mecanismo de acción con el cual opera la CHX es por medio de su componente molecular catiónico que se adhiere a la membrana celular cargada negativamente y causa la lisis celular (28).

Sin embargo CHX es incapaz de disolver restos de tejido necrótico y limpiar químicamente el SCR, además, es menos eficaz en bacterias Gram-negativas (28) por lo que se adiciona a otras sustancias antimicrobianas como CH (159), y extractos naturales de quitosano (96), que le confiere un efecto aditivo con mayor liberación del medicamento dentro del conducto y una mayor penetración dentro de los túbulos dentinarios (94).

CHX también es mezclada con nanopartículas de plata (160) debido al potencial bactericida del compuesto contra bacterias Gram-negativas y positivas resistentes a múltiples fármacos, la combinación ayuda a reducir la concentración haciéndola menos citotóxica y logrando la capacidad de ser fluida para poder ingresar a todas las ramas incluidas las colaterales del SCR con liberación sostenida (161).

Otro de los medicamentos asociados a CHX son los antibióticos (metronidazol) (162) debido a sus diferentes espectros de acción bacteriana los cuales logran un efecto aditivo de la combinación, dado que el metronidazol actúa mayormente sobre bacterias anaerobias y CHX sobre Gram-positivas (163).

1.12. Antibióticos

Los antibióticos se han aplicado en el tratamiento de endodoncia a nivel local desde 1951 cuando Grossman usó por primera vez la pasta poli antibiótica. Si bien los antibióticos sistémicos parecen ser clínicamente efectivos, su administración tiene el riesgo potencial de causar efectos sistémicos adversos, como reacciones alérgicas, toxicidad y desarrollo de cepas resistentes de microbios, por ello, el uso de antibióticos locales previene las consecuencias y complicaciones sistémicas, además, pueden utilizarse localmente en concentraciones más altas (164).

Desde hace siglos, la interacción microbiana ha influido en el resultado del tratamiento de endodoncia. El tratamiento endodóntico quirúrgico o no quirúrgico

consiste esencialmente en un desbridamiento quimiomecánico del conducto para interrumpir y eliminar este ecosistema microbiano asociado con el proceso de la enfermedad (165).

Como se comentaba anteriormente debido al riesgo potencial de efectos adversos después de la aplicación sistémica y la ineficacia de los antibióticos sistémicos en los dientes necróticos sin pulpa y los tejidos perirradiculares, la aplicación local de antibióticos puede ser un modo más eficaz de administración en endodoncia (166). Debido a la complejidad de la infección del conducto radicular, es poco probable que un solo antibiótico pueda resultar en una esterilización efectiva del conducto(167), lo más probable es que se necesite una combinación para abordar la diversidad de flora encontrada que consiste en metronidazol, ciprofloxacina y minociclina (168).

1.12.1. Pasta triple antibiótica

TAP fue usada localmente por primera vez en 1951 por Grossman (169) es utilizada como medicamento intraconducto para la desinfección de dientes necróticos inmaduros durante procedimientos de endodoncia regenerativa. La eficacia de esta mezcla contra los patógenos endodónticos comunes ha sido probada en diferentes estudios (167).

La pasta contiene antibióticos bactericidas (metronidazol y ciprofloxacina) y bacteriostáticos (minociclina) (170); el metronidazol es un compuesto de nitroimidazol que exhibe un amplio espectro de actividad contra protozoos y bacterias anaerobias (168), sin embargo no es capaz de eliminar todas las bacterias facultativas, por lo que es necesario utilizar otros medicamentos juntos para desinfectar la dentina de la raíz (171) La ciprofloxacina es una fluoroquinolona sintética que tiene un mecanismo de acción bactericida (168) y minociclina es un derivado semisintético de la tetraciclina con un espectro de actividad similar contra microorganismos tanto Gram-positivos como Gram-negativos (172).

Una de las preocupaciones al usar pasta triple antibiótica es que puede causar resistencia bacteriana y alergia, sin embargo, actualmente no hay ningún estudio sobre el efecto de la resistencia bacteriana de la pasta antibiótica en los CR, otro de los aspectos a tomar en cuenta es que la minociclina causa decoloración de los dientes por lo que actualmente se encuentra en desuso (170).

Para disminuir los efectos adversos de TAP es mezclada con otros medicamentos bajando su concentración; una de las sustancias más utilizadas como asociación es el CH (173), al mezclarse logran una consistencia de las pastas que fácilmente ingresan dentro del SCR, además de poder eliminar patógenos resistentes como *E. faecalis* (164), pese a esto, se ha informado la decoloración de la pasta al mezclar los medicamentos cambiando su color de blanco a amarillo brillante a los 30 días, pudiendo causar decoloración clínica en la corona de los órganos dentales (174), otro hallazgo ha sido que el CH puede hidrolizar los antibióticos eliminando su efecto antibacteriano (175).

Del mismo modo TAP ha sido asociada a extractos naturales como propóleo, logrando un excelente efecto antibacteriano sobre órganos dentales necróticos con ápices abiertos, siendo un medicamento biocompatible que puede usarse en regeneración dental (88).

1.12.2. Pasta doble antibiótica

La pasta antibiótica doble (DAP) es una combinación de metronidazol y ciprofloxacina (176), su uso como medicamento intraconducto se informó por primera vez en un caso clínico que utilizó principios contemporáneos de regeneración endodóntica, sin embargo, DAP ha surgido últimamente como el medicamento antibiótico de elección en endodoncia regenerativa debido a sus importantes propiedades antibacterianas frente a diferentes patógenos endodónticos, así como su potencial mínimo de decoloración dental en comparación con TAP (177).

Para que lleve a cabo su efecto bactericida y maximizar el uso beneficioso de antibióticos, DAP requiere un tiempo de contacto prolongado entre él y las bacterias, cabe señalar que ambos componentes de DAP (metronidazol y ciprofloxacina) se clasifican como antibióticos dependientes de la concentración en lugar del tiempo, sin embargo a mayor tiempo de contacto entre DAP y la dentina puede aumentar la cantidad de DAP adherido o absorbido a la dentina y mejorar el efecto antibacteriano residual (178).

DAP se ha sugerido en múltiples informes clínicos como un sustituto de los antimicrobianos de uso común durante la endodoncia, estudios *in vitro* recientes propusieron que DAP tiene propiedades antimicrobianas superiores a CH, además, se encontró que el DAP causaba una decoloración mínima o nula en los dientes en comparación con el TAP que contiene minociclina (179).

Se ha informado la mezcla de DAP con CH en algunos estudios (179) encontrando que al combinarse no altera los efectos del metronidazol y la ciprofloxacina (175). También DAP ha mostrado buenos resultados al combinarse con nanopartículas de plata donde, ha logrado eliminar *E. faecalis* de manera exitosa (180).

1.13. Combinaciones de medicaciones intraconducto

En búsqueda de mejorar propiedades antimicrobianas y disminuir toxicidad, actualmente se han estudiado un gran número de combinaciones de sustancias usadas como mediación intraconducto para desinfectar y eliminar microbiota endodóntica representadas en la (Figura 5).

Asociaciones hidróxido de calcio			
CHX			
Yodo / yodoformo			
Extractos naturales	Quitosano	<i>Aniba Roseadora</i>	<i>Zingiber officinale</i> (jengibre)
	Propóleo	Aceite de orégano	<i>Rosmarinus officinalis</i> (romero)
PMCA	<i>Myrtus communis</i>	Aceite de oliva	<i>Citrus bergamia</i> (bergamota)
		<i>Copaifera officinalis</i> (copaiba)	<i>Eucalyptus galbica</i> (eucalipto)
Antiinflamatorios	Diclofenaco sódico	Betametasona	Ibuprofeno
Nanopartículas	Nanopartículas plata	Nanopartículas cobre	
	Nanopartículas óxido de magnesio	Nanopartículas óxido de zinc	

Asociaciones clorhexidina		
Extractos naturales	Quitosano	
Nanopartículas	Nanopartículas plata	
Antibióticos	TAP	Metronidazol

Asociaciones antibióticas			
Antibióticos	TAP	DAP	Ciprofloxacino
Extractos naturales	Quitosano	Propóleo	
Antiinflamatorios	Diclofenaco sódico		

Figura 5. Combinaciones de medicaciones intraconducto. CH, CHX y antibióticos son las principales medicaciones intraconducto a las que se adicionan otras sustancias para mejorar sus propiedades.

2. JUSTIFICACIÓN

La necrosis pulpar, ocurre por la muerte de la pulpa después de un proceso que ha avanzado pasando por una inflamación pulpar sin resolución, el éxito del tratamiento de conductos en estos casos oscila entre el 77 y 95%, debido a factores como la riqueza y virulencia de la biopelícula microbiana de los conductos difíciles de eliminar incluso después de la instrumentación e irrigación con soluciones desinfectantes.

Para aumentar la tasa de éxito del tratamiento y desinfectar los CR es necesaria la medicación intraconducto, sin embargo, la mayoría de las sustancias utilizadas como medicación solas en endodoncia, tienen deficiencias en la desinfección de los conductos por tal motivo, se ha recomendado la asociación entre las medicaciones para potencializar la desinfección.

Sin embargo, se tiene poco conocimiento sobre su interacción, sinergismo, potencial bactericida y efectos sobre su eficacia. Por lo que se considera importante realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los diferentes estudios que se han publicado para evaluar asociaciones de las medicaciones.

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

3. OBJETIVOS

3.1.1. Objetivo general

Realizar una revisión sistemática de literatura de manera retrospectiva sobre la actividad antimicrobiana e interacción entre las asociaciones de medicaciones intraconductos.

3.1.2. Objetivos específicos

- Conocer las combinaciones de medicaciones intraconducto utilizadas como antimicrobianos actualmente en endodoncia.
- Determinar si existe sinergismo entre las asociaciones de medicación intraconducto.
- Analizar cuál de las asociaciones presenta la mayor eficacia antimicrobiana.

4. MÉTODOS

4.1. Estrategia de estudio

Se realizó una búsqueda exhaustiva bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Redib, Science direct, Scielo y Conricyt, Scopus “Elsevier” utilizando las palabras clave “intra canal medication” “calcium hydroxide” “association” “chlorhexidine” “mixed” “triple antibiotic paste” “doble antibiotic paste” “nanoparticle”.

4.2. Criterios de inclusión

Artículos *in vitro* e *in vivo* que evalúan actividad antimicrobiana contra patógenos endodónticos (bacterias y hongos) de las diferentes asociaciones de medicaciones intraconducto que se utilizan actualmente en la terapia de conductos, publicados de 1 de enero de 2011 a 1 de enero de 2021.

4.3. 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.

5. RESULTADOS

De la búsqueda realizada en las bases de datos se obtuvieron un total de 2050 artículos, de los cuales 66 fueron incluidos en este estudio, en ellos, se evalúa la actividad antimicrobiana de diferentes asociaciones de medicaciones intraconducto publicadas en estudios *in vivo* con ensayos clínicos y estudios *in vitro* realizados en órganos dentales inoculados y pruebas de difusión agar infectados con microorganismos como *E. faealis*, *F. nucleatum*, *C. albicans*, *P. gingivalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. mutans*, *K. pneumoniae*, entre otras (Tabla 1)

Tabla 1. Tipo de microorganismos por artículo.

Bacterias	No. de artículos
<i>Enterococcus faealis</i>	54
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1
<i>Candida albicans</i>	8
<i>Porphiromonas gingivalis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4
<i>Bacillus subtilis</i>	1
<i>Streptococcus mutans</i>	1
<i>Streptococcus hemophilus</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

Artículos y microorganismos que evaluaron actividad antimicrobiana.

Se realizó un análisis detallado de 66 artículos que evaluaban actividad antimicrobiana, los cuales fueron divididos en 3 principales medicaciones, siendo la más analizada el hidróxido de calcio (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo de asociaciones por artículo

Tipo de medicación	No. artículos
Hidróxido de calcio	47
Clorhexidina	11
Antibióticos	8

De los artículos revisados a partir de las 3 medicaciones principales, fueron distribuidos según la asociación con su medicación intraconducto correspondiente, dando como resultado 12 subtemas de combinaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Asociaciones de medicaciones intraconducto.

Tipo de asociación de medicación	No. Artículos
Hidróxido de calcio y clorhexidina	15
Hidróxido de calcio y yodo - yodoformo	6
Hidróxido de calcio y extractos naturales	7
Hidróxido de calcio y paramoclorofenol alcanforado	9
Hidróxido de calcio y antiinflamatorios	4
Hidróxido de calcio y nanopartículas	6
Clorhexidina y extractos naturales	3
Clorhexidina y nanopartículas de plata	4
Clorhexidina y antibióticos	4
Antibióticos e hidróxido de calcio	4
Antibióticos y extractos naturales	3
Antibióticos y antiinflamatorios	1

5.1. Asociaciones hidróxido de calcio

5.1.1. Hidróxido de calcio y clorhexidina

La combinación CH + CHX 2% no fue eficaz para eliminar *C. albicans* a los 7 días en O.D inoculados (181), tampoco *E. faecalis* y *F. nucleatum* a las 24 y 48 h en placas de agar (182), concluyendo que se obtienen mejores resultados utilizando CH (65) y CHX 2% por si solas (183) (Tabla 4).

En concordancia con estos resultados CH + CHX 2% no logro ser más efectiva que TAP contra *E. faecalis* en conductos inoculados a 7 días (184), sin embargo otro estudio encontró que CH + CHX 2% fue capaz de eliminarlo en 3 días, mientras que TAP requirió de 7 días (159) (Tabla 4).

En el caso de nanopartículas de CH y CHX 2%, la mezcla fue menos eficiente que nanopartículas de CH solas, presentando mayor desinfección sobre *E. faecalis* a los 7 días, sin embargo estos resultados se atribuyen al tamaño nanométrico del medicamento que penetra en los túbulos dentinarios más que la concentración y composición del medicamento (185) (Tabla 4).

En los estudios de ensayos clínicos evaluando signos y síntomas no hubo diferencias significativas entre CH + CHX 2%, CH + propilenglicol (110) y CH + solución salina en cuanto a curación periapical en periodos de 3 y 12 meses (186) (Tabla 5).

De igual manera no hubo diferencias significativas entre CH y CHX 2% solas y en combinación, en reducción de UFC de *E. faecalis*, *C. albicans* y otros microorganismos anaerobios estrictos después de 1 y 2 semanas sin embargo, la mezcla demostró mayor efecto contra bacterias aerobias (187), Gram-negativas, Gram-positivas (47), anaerobias facultativas, *C. albicans* que CH solo (188) (Tabla 5).

Tabla 4. Actividad antimicrobiana *in vitro* de asociación hidróxido de calcio y clorhexidina

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2019	O.D. inoculados	<i>C. albicans</i>	CH+CHX 2% CHX 2% CH CH + solución salina	CH elimino 100% CHX 2% 60% CH + CHX 70% <i>C. albicans</i> .	** 7 días	(181)
2019	Difusión agar	<i>F. nucleatum</i> y <i>E. faecalis</i>	CH + CHX 2% CH + glicerina CH + povidona yodada CH + agua destilada	CH + glicerina, tuvo zona de inhibición más alta seguida de CH + povidona yodada, CH + agua destilada y CH + CHX 2%.	* 24 horas	(65)
2018	O.D. inoculados.	<i>E. faecalis</i>	CH + CHX 2% TAP	CH + CHX 2% fue eficaz en 3 días mientras que TAP lo realizo en 7 días.	* 12 h, 1, 3, 5 y 7 días	(159)
2015	Difusión agar O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + CHX 0,2% Nanopartículas de CH + CHX 0,2% CH + Agua destilada Nanopartículas de CH + Agua destilada	Nanopartículas de CH con agua destilada fue más eficaz seguida de nanopartículas de CH + CHX 0,2%, la más baja CH convencional + agua destilada.	* 7 días	(185)
2014	O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + CHX 2% CH + Agua destilada TAP + Agua destilada CH + NaOCl CH + colchicina + agua destilada	TAP fue más eficaz contra <i>E. faecalis</i> que los grupos con mezclas de CH.	* 7 días	(184)
2013	Difusión agar	<i>E. faecalis</i> , <i>C. albicans</i>	CH + CHX 2% CH + Clorhidrato de octenidina 0.1% CH + solución salina CH + MTAD	CH + octenidina aumento eficacia contra <i>E. faecalis</i> , pero no contra <i>C. albicans</i> , CH disminuyo eficiencia en MTAD para <i>E. faecalis</i> , pero aumento en <i>C. albicans</i> , CHX mostro mejor eficacia sola.	* ** 24 y 48 h	(182)
2012	O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + gel CHX 2% Gel metronidazol 10% Gel CHX 2%	Gel de CHX 2% solo mostró mejores resultados que en combinación con CH.	* 7 días	(183)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 5. Actividad antimicrobiana *in vivo* de asociación Hidróxido de calcio y clorhexidina

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2018	PCR	ADN bacteriano	CH + CHX 2% TAP	TAP mejoró la desinfección del conducto radicular y sus efectos fueron comparables con CH + CHX 2%.	* 7 a 10 días	(189)
2016	Recuento de UFC	<i>E. faecalis</i>	CH + CHX 2%	No hubo diferencias significativas entre los grupos (sin medicación y CH + CHX 2%) pero el número de bacterias anaeróbicas y aeróbicas fue menor en CH+CHX2%.	* 2 semanas	(187)
2015	Evaluación visual Rx y sintomática	Periodontitis apical	CH + CHX 2% CH + solución salina	No hubo diferencia significativas, CH + solución salina obtuvo 97,1% de curación apical, CH + CHX 2% 94,3% a 6 meses de revisión.	* *** 1 día, 1 semana, 3 y 6 meses	(186)
2015	Tablero ajedrez y cultivo microbiológico	Diferentes microorganismos	CH + CHX 2% CH + solución salina	No hubo diferencias significativas entre los grupos CH 99,98% y CH + CHX 2% 99,76% sin embargo CH + CHX2% actuó de mejor manera sobre bacterias gram negativas y positivas.	* 14 días	(47)
2014	Evaluación visual Rx y sintomática	Periodontitis apical	CH + CHX 2% CH + polietilenglicol	No hubo diferencias entre los grupos independientemente de la presencia de lesión.	* 30 días y 12 meses	(110)
2013	Difusión agar	Anaerobios estrictos, <i>C. albicans</i>	CH + CHX 2% CH CHX 2%	Los tres medicamentos fueron efectivos en la eliminación de anaerobios estrictos. CHX 2% y CH + CHX 2% mostraron un mayor efecto contra anaerobios facultativos y <i>C. albicans</i> en comparación con CH.	* ** 7 días	(188)
2012	PCR	<i>P. Gingivalis</i> , <i>E. Faecalis</i>	CH + CHX 2% CH + propilenglicol	No hubo diferencia significativa entre los dos grupos, fue más eficaz la preparación biomecánica para reducir el número de microorganismos	* 30 días	(190)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

En ensayos de reacción en cadena polimerasa (PCR), la mezcla de antibióticos (TAP) a 1mg/ml mejoro significativamente desinfección del SCR (189) mientras que CH + CHX 2% no demostró gran ventaja en eliminación de *P. gingivalis*, *E. faecalis* y bacterias residuales en 10 y 30 días (190) (Tabla 5).

5.1.2. Hidróxido de calcio asociado con yodo o yodoformo

En estudios sobre placas de agar Metapex® (CH + yodoformo) demostró una competente actividad antimicrobiana (*E. faecalis*) y antifúngica (*C. albicans*) (57), comparable con pasta Calen® (CH + PMCA) a las 24 y 48 h (62) (Tabla 6).

Vitapex® (CH + yodo) obtuvo resultados similares en las primeras 72 h con CH + linezolid (56), sin embargo, de 8 a 14 días la mezcla de CH con antibiótico demostró mejor eficacia antibacteriana contra *E. faecalis* (191) (Tabla 6).

Se comparo a CH + yodoformo, CH nanopartículas y CH convencional, encontrando que CH nanopartículas logro eliminar *E. faecalis* de manera más eficaz en placas de agar, seguido de CH convencional, siendo la mezcla con yodoformo significativamente menos competitiva (56) (Tabla 6).

Un estudio clinico evaluo la curacion periapical de 200 pacientes mediados con vitapex® o metapex®, despues de 120 dias, se encontro que ambas medicaciones tenian exito en cuanto al tratamiento en cualquiera de los tiempos analizados (58) (Tabla 7).

Tabla 6. Actividad antimicrobiana *in vitro* de asociación Hidróxido de calcio con yodo - yodoformo

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2018	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + Metapex® CH + PMCA (pasta calen) PMCA	Pasta calen presento la mayor eficacia antibacteriana, seguido de Metapex® y PMCA solo.	* 24 h	(62)
2017	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + yodoformo CH + Solución salina Ch nanopartículas + solución salina	CH nanopartículas mezclado con solución salina tuvo la zona de inhibición más grande en todos los periodos de observación seguido de hidróxido de calcio convencional.	* 1, 3 y 7 días	(56)
2014	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + Vitapex® CH 30% + linezolid 3% CH (Ultracal®) CHX 2% Linezolid	La máxima zona de inhibición a las 24 y 72 h. se logró con la mezcla de CH con linezolid, mientras que el mínimo fue con CH (Ultracal®)	* 24 y 72 h	(192)
2012	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CH + Vitapex® CH + linezolid CH (Ultracal®) Linezolid	A las 72 h. no hubo diferencia significativa sin embargo a los 8 y 14 días los grupos de linezolid y CH linezolid fueron significativamente menores en cuanto a UFC.	* 72 h 8 y 14 días	(191)
2011	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i> y <i>C. albicans</i>	CH + Metapex® a diferentes concentraciones (0.22gm/ml, 0.022gm/ml, 0.0022gm/ml)	A concentraciones altas Metapex® es eficaz para eliminar bacterias como <i>E. Faecalis</i> y hongos como <i>C. albicans</i> del SCR.	* ** 48 h	(57)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 7. Actividad antimicrobiana in vivo de asociación Hidróxido de calcio con yodo - yodoformo

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2018	Evaluación visual Rx, sintomatología	Periodontitis apical	CH + aceite de silicona + yodoformo Metapex® Vitapex®	1 de 20 pacientes obtuvo la curación apical completa a después de 40 días, el 35% después de 60 días, el 30% a los 90 días y el resto a los 120 días	* *** 10, 30, 60 y 120 días	(58)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

5.1.3. Hidróxido de calcio y extractos naturales

En difusión agar, se encontró que los extractos naturales mostraron mejor efecto antimicrobiano solos, que en combinación con CH, ya que las mezclas no produjeron ninguna zona de inhibición (193). los extractos naturales *Aniba roseadora* y *Origanum vulgare* no mostraron ser más efectivos contra *E. faecalis* que la mezcla de antibióticos TAP a las 72 h (77), de igual manera CH + aceite de oliva fue menos eficaz que CH + solución anestésica contra bacterias aisladas de un tratamiento endodóntico fallido (194) (Tabla 8).

Por el contrario CH + extracto de propóleo en conductos inoculados logro disminuir *E. faecalis* por 7 (195) y 30 días (10), sin embargo CH + nanopartículas de quitosano fue efectiva por 14 días (196) demostrando que combinaciones de CH con extractos naturales como quitosano, propóleo (195) y romero es más efectivo que CH solo (197) (Tabla 8).

5.1.4. Hidróxido de calcio y Paramonoclorofenol alcanforado

CH + PMCA demostró tener actividad antimicrobiana eficaz contra *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, (113) *S. mutans* (115) *S. aureus* y *B. subtilis* en estudios de difusión agar en 24 y 72 h (198) también en O.D. inoculados en periodos de 7 a 30 días (10) concluyendo que la mezcla fue más efectiva que los medicamentos separados, incluso que CH con propilenglicol, CHX 2%, propoleo, (10) Metapex® (114) u otosporin (198) (Tabla 9).

Tabla 8. Actividad antimicrobiana In vitro asociación Hidróxido de calcio y extractos naturales

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2019	Difusión agar	<i>E. faecalis</i>	CH + <i>Myrtus communis</i>L CH + <i>Eucalyptus galbie</i> CH + agua destilada CH + Metapex® <i>Myrtus communis</i> L <i>Eucalyptus galbie</i>	48 h después extractos naturales mostraron efecto antimicrobiano por sí solos, sin embargo, en combinación con CH no produjeron zona de inhibición	* 48 h	(193)
2019	Microdilución	<i>E. faecalis</i>	CH + <i>Zingiber officinale</i> (jengibre) CH + <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) CH + <i>Citrus aurantium bergamia</i> (bergamota) CH + <i>Copaifera officinalis</i> (copaiba) CH + agua destilada <i>Zingiber officinale</i> (jengibre) <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) <i>Citrus aurantium bergamia</i> (bergamota) <i>Copaifera officinalis</i> (copaiba)	Mayor eficacia antibacteriana CH con romero mientras que las otras sustancias con o sin mezcla fueron efectivas impidiendo el crecimiento bacteriano.	* 24 h	(197)
2018	Inoculación O.D. bovino	<i>E. faecalis</i>	CH + extracto de propóleo CH + agua destilada CH + propilenglicol CH + propilenglicol + CHX 2% CH + propilenglicol + PMCA	Todas las muestras disminuyeron contaminación, sin embargo, CH + propilenglicol + PMCA mostro menor porcentaje de bacterias vivas.	* 7, 15 y 30 días	(87)
2018	Difusión agar	<i>E. faecalis</i>	CH + <i>Aniba roseadora</i> CH + <i>Origanium vulgare</i> CH + agua destilada TAP	Todos los medicamentos fueron eficaces para eliminar <i>E. faecalis</i> , la mayor inhibición se logró con TAP seguido de CH + <i>Origanium vulgare</i> y CH + agua destilada.	* 72 h	(77)
2017	O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + extracto etanolico de propóleo CH + nanopartículas de quitosano CH	CH + nanopartículas de quitosano fueron efectivas a 7 y 14 días, mientras el extracto de propóleo fue efectivo solo 7 días	* 7 y 14 días	(196)
2016	Difusión agar	Bacterias de tx endodóntico fallido	CH + aceite de oliva CH + trietanolamina CH + solución anestésica	CH + trietanolamina produjo resultados similares al anestésico. Ambas combinaciones fueron superiores CH + aceite de oliva.	* 48 y 72 h	(194)
2012	O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + quitosano 25% CH + quitosano 50% CH + quitosano 100% CH + solución salina	CH + quitosano a cualquier concentración fue más eficaz que CH con solución salina.	* 1, 7 y 14 días	(195)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 9. Actividad antimicrobiana in vitro asociación Hidróxido de calcio y PMCA

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + PMCA (pasta Calen®) CH + yodoformo (Metapex®) PMCA	Pasta calen mostro la mayor eficacia antibacteriana, seguido de Metapex® y PMCA.	* 24 h	(114)
2018	Inoculación O.D. bovino	<i>E. Faecalis</i>	CH + propilenglicol + PMCA CH + agua destilada CH + propilenglicol CH + extracto propóleo CH + propilenglicol + CHX 2%	Todas las muestras disminuyeron la contaminación intratubular especialmente la pasta de CH + PMCA.	* 7, 15 y 30 días	(10)
2017	Difusión agar	<i>S. aureus, B. subtilis y E. faecalis</i>	CH + PMCA CH + agua destilada CH + propilenglicol CH + Otosporin®	La combinación de CH con Otosporin® y PMCA formaron la mayor zona de inhibición.	* 24, 48 y 72 h	(198)
2016	Bloques de dentina inoculadas	<i>E. Faecalis, P. Aeruginosa</i>	CH + polientilenglicol + PMCA CH + sol salina CH + polientilenglicol CH + CHX	CH + CHX mostro la mayor acción antimicrobiana, sin embargo, todas las combinaciones lograron tener eficacia antibacteriana.	* 7, 15 y 30 días	(117)
2014	Difusión agar	<i>S. Hemophilus, E. faecalis, S. aureus, P. aeuorginosa y C. albicans</i>	CH + monoclороfenol alcanforado CH+ propilenglicol CH+ agua destilada	CH + propilenglicol fue más eficaz para eliminar bacterias.	* ** 3 días	(116)
2012	Difusión agar	<i>E. faecalis, P. aeruginosa, S. aureus, E. coli</i>	CH + PMCA CH + PMCA + propilenglicol CH + agua destilada CH + CHX 0.2% CH + 1% CHX CH + 2% CHX CH + gel de CHX2% CH + propilenglicol CH + sol. anestésica	Las pastas mezcladas con PMCA presentaron las zonas de inhibición más grandes.	*	(113)
2011	O. D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + paramonoclorofenol (Calen®) PMCA + calen® CHX + calen®	Pasta Calen® combinado con PMCA y pasta Calen® combinado con CHX fueron más eficaces para erradicar <i>E. faecalis</i> .	* 7 y 14 días	(55)
2011	Dilución en caldo agar	<i>E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa, S. mutans</i>	CH+ PMCA y propilenglicol CH+ gel CHX 0.2% CH+propilenglicol CH+ sol salina	CH + PMCA y CH + propilengliol presentaron el mejor desempeño eliminando todas las bacterias.	* 15, 30, 45 y 60 segundos 5, 15 y 30 minutos 1 y 24 horas	(115)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 10. Actividad antimicrobiana in vivo asociación Hidróxido de calcio y PMCA

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2013	Recuento bacteriano	Bacterias anaerobias	CH + PMCA Gel de CHX 1%	CH + PMCA demostró eficacia antibacteriana sobre patógenos endodónticos anaerobios.	*	(199)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Otro estudio similar mezcló pasta Calen® + PMCA + hidróxido de calcio y pasta Calen® + CHX concluyendo que la desinfección aumentaba con la adición de CH o CHX a la pasta (55) (Tabla 9).

Sin embargo en otra investigación CH + PMCA no resultó ser más eficaz que CH + propilenglicol para eliminar bacterias como *S. hemophilus*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *P. aeuorginosa* y hongos como *C. albicans* (116) (Tabla 9).

En un estudio clínico se comparó el gel de CHX 1% y CH + PMCA sobre bacterias anaerobias, encontrando que la asociación con PMCA logró eliminar la mayoría de las bacterias (199) (Tabla 10).

5.1.5. Hidróxido de calcio y antiinflamatorios

Se evaluó eficacia antibacteriana de las mezclas de CH con diclofenaco sódico, ibuprofeno, CHX o ciprofloxacino en placas de agar (200) y O.D. inoculados con *E. faecalis*, se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes combinaciones en 24 h y 7 días (104) (Tabla 11).

Otra investigación evaluó CH + betametasona contra *E. faecalis* inoculada en placas de agar encontrando un mayor halo de inhibición a las 24 h (201) (Tabla 11).

Se examinó CH + propilenglicol, CH + ibuprofeno y CH + ciprofloxacina mediante análisis PCR, como resultados hubo reducción significativa de *E. faecalis* y especies de *Streptococcus* en 7 días, CH + ciprofloxacino mostró los valores más altos (202) (Tabla 12).

Tabla 11. Actividad antimicrobiana in vitro asociación hidróxido de calcio y antiinflamatorios

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + CHX + diclofenaco sódico CH + diclofenaco sódico CH + solución salina CH + CHX 2% CH + propilenglicol CH + solución salina + diclofenaco sódico	No hubo diferencias estadísticas en la actividad antimicrobiana para las diferentes combinaciones	* 24 horas	(200)
2017	Inoculación bloques dentina bovina	<i>E. Faecalis</i>	CH + propilenglicol + diclofenaco sódico 5% CH + propilenglicol + ibuprofeno 5% CH + propilenglicol CH + propilenglicol + ciprofloxacina	No hubo diferencias estadísticas en la actividad antimicrobiana	* 7 días	(104)
2015	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + betametasona CH + solución salina Ampicilina	La asociación de CH + betametasona tuvo mejor efecto antibacteriano que CH + solución salina	* 24 h	(201)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 12. Actividad antimicrobiana in vivo asociación hidróxido de calcio y antiinflamatorios

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Muestreo PCR	<i>E. faecalis</i> y especies de <i>Streptococcus</i> .	CH + ibuprofeno CH + propilenglicol CH + ciprofloxacina	Todos los grupos mostraron una reducción significativa del recuento bacteriano, sin embargo, CH + ciprofloxacina presentó los menores recuentos bacterianos	* 7 días	(202)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

5.1.6. Hidróxido de calcio y nanopartículas

CH + nanopartículas de plata demostró ser efectiva para *E. faecalis* en O.D. inoculados (135, 127) y pruebas de difusión agar (203), sin embargo otro estudio evaluó CH + nanopartículas de cobre y demostró mejores propiedades antibacterianas entre nanopartículas de plata, óxido de zinc y magnesio a las 24 h, además, la combinación de nanopartículas entre sí, aumento sus efectos desinfectantes (128) (Tabla 13).

Adición de CHX a la mezcla de micro y nanopartículas de óxido de zinc + CH favoreció a una mayor reducción bacteriana en dientes inoculados, concluyendo que las asociaciones mejoran las propiedades desinfectantes de las medicaciones (204), a pesar de estos resultados otras investigaciones afirman que la mezcla de medicaciones interaccionan negativamente en sus propiedades antibacterianas (205) (Tabla 13).

5.2. Asociaciones clorhexidina

5.2.1. Clorhexidina y extractos naturales

La combinación de CHX 2% + quitosano 2% fue utilizada como medicación intraconducto en O.D. que requerían retratamiento, en un periodo de 7 días, mediante PCR, se encontró que dicha asociación obtuvo un UFC de *E. faecalis* menor que las medicaciones por sí solas (206, 93) (Tabla 14).

Tabla 13. Actividad antimicrobiana in vitro asociación Hidróxido de calcio y nanopartículas

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Disco de dentina inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CH + nanopartículas de plata TAP CH + solución salina Nanopartículas de plata	CH + nanopartículas de plata mostro una eficacia similar a TAP la medicación más eficaz en el estudio.	* 2 y 4 semanas	(203)
2018	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CH + 1% y 2% nanopartículas de plata CH + 1% y 2% nanopartículas de cobre CH + 1% y 2% nanopartículas de óxido de magnesio CH + 1% y 2% nanopartículas de óxido de zinc CH + 2% nanopartículas de plata + 2% nanopartículas de óxido de zinc CH + 2% nanopartículas de plata + 2% nanopartículas de cobre CH + 2% nanopartículas de plata + 2% nanopartículas de magnesio CH CHX	Nanopartículas de cobre mostraron las mejores propiedades antibacterianas entre las nanopartículas de plata, cobre, óxido de magnesio y óxido de zinc en combinación con hidróxido de calcio. Además, la combinación del 1% de nanopartículas entre sí aumenta las propiedades antibacterianas.	* 24 h	(128)
2017	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CH + nanopartículas de óxido de zinc CH + micropartículas oxido de zinc CH + micropartículas de óxido de zinc + CHX CH + nanopartículas de óxido de zinc + CHX	Todas las mezclas promovieron la eliminación de bacterias, sin embargo, micropartículas o nanopartículas de óxido de zinc + CH + CHX promueven una mayor reducción bacteriana.	* 7 días	(204)
2017	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CH + nanopartículas de plata CH Nanopartículas de plata	El efecto antibacteriano de nanopartículas de plata fue menor que el CH y la combinación de ambos materiales.	* 7 y 14 días	(205)
2015	O.D. inoculados	<i>E. faecalis</i>	CH + nanopartículas de plata CH + CHX CH + solución salina	Durante los primeros días todos mostraron eficacia antibacteriana pero después de 7 días CH+ nanopartículas de plata fue más eficaz.	* 7 días	(127)
2013	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CH + nanopartículas de plata CH	El recuento de UFC fue menor en el grupo de CH + nanopartículas de plata que en el de CH solo.	* 1 y 7 días	(135)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 14. Actividad antimicrobiana in vivo asociación clorhexidina y extractos naturales

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2019	Prueba PCR	<i>E. faecalis</i>	Gel gluconato de CHX 2% + Gel quitosano 2% Gel gluconato de CHX 2% Gel quitosano 2%	La combinación de CHX 2% + quitosano 2% fue más eficaz.	* 7 días	(206)
2018	Prueba PCR	<i>E. faecalis</i>	CHX + quitosano 2% Gel gluconato de CHX 2%	La asociación de gel de CHX 2% + quitosano fue más eficaz para eliminar bacterias del conducto.	* 7 días	(93)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

5.2.2. Clorhexidina y nanopartículas

CHX 2% + nanopartículas de plata demostró tener propiedades antibacterianas (*E. faecalis*, *K. pneumoniae*) y especialmente antifúngicas (*C. albicans*), en estudios con métodos de difusión agar a las 24 h (207) y sobre O.D. inoculados a las 3 semanas (161), del mismo modo se encontró que la adición de CH a la mezcla de CHX 2% + nanopartículas mejoro significativamente los efectos antimicrobianos después de 1 semana (208), por el contrario una investigación demostró que CHX 2% fue más eficaz sola que en combinación con nanopartículas de plata (160) (Tabla 15).

5.2.3. Clorhexidina y antibióticos

Nisin combinado con propilenglicol, solución salina o CHX 2% mostro las zonas de inhibición más amplias para *E. faecalis* a las 24, 48 y 72 h. adjudicando la eficacia antimicrobiana a Nisin más que a las sustancias combinadas (112) (Tabla 16).

CHX 2% + metronidazol al 1.5 y 2% fue efectiva sobre *E. faecalis* en difusión agar y O.D. inoculados, sin embargo, fue más eficaz propóleo a los 5 días de medicación (163) y gel de CHX 2% sola a las 72 h (162) (Tabla 16).

Un estudio clínico en dentición decidua con exposición pulpar y radiolúcides perirradicular, observó una inhibición bacteriana máxima con la mezcla CHX 2% + TAP después de 7 días de medicación (209) (Tabla 17).

Tabla 15. Actividad antimicrobiana in vitro de clorhexidina y nanopartículas

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2021	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CHX 2% + Nanopartículas de plata Nanopartículas de plata CH + nanopartículas de plata CHX 2% + CH + nanopartículas de plata	El CH y CHX + nanopartículas de plata tuvo mejores efectos en comparación con nanopartículas solas-	* 24, 48 h y 1 semana	(208)
2018	Difusión agar	<i>E. faecalis, K. pneumoniae, y C. albicans</i>	CHX 2% + nanopartículas de plata CHX 2% Nanopartículas de plata Gentamicina	CHX + nanopartículas de plata mostró mayor eficacia en comparación con soluciones solas. Mostraron mayor eficacia contra <i>C. albicans</i> entre los tres organismos analizados	* ** 24 h	(207)
2018	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CHX 2% + nanopartículas de plata CH CHX 2%	El medicamento evaluado presento actividad antimicrobiana eficaz.	* 3 semanas	(161)
2017	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis y C. albicans</i>	CHX 2% + nanopartículas de plata CH CHX 2% Nanopartículas de plata CH + nanopartículas de plata	CHX 2% es mas eficaz en todos los tiempos contra <i>E. Faecalis</i> y <i>C. albicans</i> seguido de CHX 2% + nanopartículas de plata y CH + nanopartículas de plata	* ** 24 h, 7 y 14 días	(160)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 16. Actividad antimicrobiana in vitro asociación clorhexidina y antibióticos

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2019	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	TAP + CHX 2% CH + propilenglicol CH + sol salina TAP + propilenglicol TAP+ solución salina Nisin + propilenglicol Nisin + CHX Nisin + solución salina	Las zonas inhibitorias de nisina a las 24, 48 y 72 h fueron comparables al control positivo, por lo tanto, fue la medicación con mayor zona de inhibición.	* 24, 48 y 72 h.	(112)
2015	O.D inoculados	<i>E. Faecalis</i>	CHX 2% + metronidazol 1.5% Propóleo CH <i>Curcuma longa</i>	El propóleo produjo una mejor eficacia antimicrobiana seguido de la combinación de CHX + metronidazol, <i>Curcuma Longa</i> e CH.	* 1, 2 y 5 días	(163).
2014	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	CHX 2% + metronidazol 2% Propóleo CH Curcumina Gel CHX 2% Gel metronidazol 2%	CHX 2% demostró zona de inhibición más alta que no fue significativamente diferente de la curcumina y metronidazol.	* 0, 1, 24, 48 y 72 h.	(162)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 17. Actividad antimicrobiana in vivo asociación clorhexidina y antibióticos

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2017	Identificación UFC tinción	<i>E. Faecalis</i>	TAP + CHX 2% CH + agua destilada CH + CHX 2% TAP + agua destilada	Se observó una inhibición bacteriana máxima en el grupo TAP + CHX 2% y mínima en el grupo CH + agua destilada	* 7 días	(209)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

5.3. Asociaciones antibióticas

5.3.1. Antibióticos e hidróxido de calcio

TAP + CH presento mejor actividad antimicrobiana en placas agar inoculadas con *E. faecalis* a las 24 h (173, 164), sin embargo otro estudio demostró que la combinación disminuía las propiedades antimicrobianas de ambos medicamentos (210) (Tabla 18).

En un estudio clínico se encontró que CH + ciprofloxacino obtuvo valores más altos en cuando a la reducción de UFC de *E. faecalis* y especies de *Streptococcus* mediante PCR en 45 pacientes después de medicar por 7 días (202) (Tabla 19).

5.3.2. Antibióticos y extractos naturales

TAP + quitosano mostro sinergismo al eliminar *E. faecalis* y *C. albicans* en O.D. inoculados a los 2 y 7 días, produciendo mejores resultados que los medicamentos solos (89, 90) (Tabla 20).

Un estudio clínico evaluó 40 pacientes con ápice inmaduro, necróticos y lesión periapical medicados con TAP, ciprofloxacina + propóleo, ciprofloxacina + metronidazol y metronidazol + propóleo, a los 18 meses todos los casos presentaron curación periapical y desarrollo continuo de la raíz sin diferencia significativa entre todos los grupos (88) (Tabla 21).

Tabla 18. Actividad antimicrobiana in vitro asociación antibióticos e hidróxido de calcio

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	TAP + CH CH TAP	La combinación TAP + CH presento la mejor en comparación con CH y TAP solos	* 24 h	(173)
2016	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	TAP DAP DAP I (amoxicilina y metronidazol) + CH CH + solución salina CH + gel de CHX 2% DAP II (metronidazol y ciprofloxacina) + CH DAP II + oxido de zinc	TAP (metronidazol, ciprofloxacina y minociclina) mostro la mas alta zona de inhibición	* 24 y 48 h 7, 15 y 30 días	(210)
2013	Difusión agar	<i>E. Faecalis</i>	TAP + CH TAP	La combinación TAP + CH presento la mayor zona de inhibición	* 24 h	(164)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 19. Actividad antimicrobiana in vivo asociación antibióticos e hidróxido de calcio

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Muestreo PCR	<i>E. faecalis</i> y especies de <i>Streptococcus</i>	CH + ciprofloxacina CH + propilenglicol CH + ibuprofeno	Todos los grupos mostraron una reducción significativa de UFC, sin embargo, CH + ciprofloxacino mostro los valores más altos.	*	(202)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 20. Actividad antimicrobiana in vitro asociación antibiótico y extractos naturales

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	O.D. inoculados	<i>C. Albicans</i>	TAP + quitosano 3% TAP + macrogol propilenglicol CHX 2% + gutapercha Vitapex® Gel CHX 2% CH Solución salina	Gel de CHX 2% y TAP + quitosano al 3% mostraron una eficacia antifúngica superior contra <i>C. albicans</i> .	** 48 h	(89)
2014	O.D. inoculados	<i>E. Faecalis</i> y <i>C. albicans</i>	TAP + quitosano CH + quitosano TAP CH	Los dos grupos mezclados con quitosano produjeron mejores resultados en comparación con los medicamentos solos.	* ** 2 y 7 días	(90)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

Tabla 21. Actividad antimicrobiana in vivo asociación antibiótico y extractos naturales

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2019	Hallazgos clínicos y Rx		Propóleo + metronidazol Ciprofloxacina + propóleo Ciprofloxacina + metronidazol TAP	Todos los casos presentaron curación periapical y desarrollo continuo de la raíz, no hubo diferencia significativa entre todos los grupos durante el periodo de seguimiento.	* *** 18 meses	(88)

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

5.3.3. Antibióticos y antiinflamatorios

Un estudio clínico analizó un nuevo fármaco formado por nanopartículas de TAP y nanopartículas de diclofenaco comparándolo con TAP + diclofenaco regular y CH solo, a las 72 h nano TAP + nano diclofenaco logró una reducción significativa de UFC en comparación con TAP + diclofenaco y CH, atribuyendo los resultados al tamaño nanométrico de la medicación que permite mayor penetración y desinfección en los túbulos dentinarios (102) (Tabla 22).

Tabla 22. Actividad antimicrobiana in vivo asociación antibióticos y antiinflamatorios

Año	Tipo de estudio	Patógenos	Medicación	Resultados	Propiedad y tiempo	Referencia
2020	Recuento UFC	Bacterias endodónticas	Nano TAP + nano diclofenaco TAP + diclofenaco CH	Nano TAP + nano diclofenaco logró una reducción significativa del recuento bacteriano en comparación con la medicación TAP + diclofenaco y CH.	* 72 h	Nashaat 2020

Actividad antibacteriana 1*, actividad antifúngica 2*, curación apical 3*.

6. CONCLUSION

El CH en estudios *in vitro* mostro ser mas eficaz en propiedades antibacterianas y antifungicas cobinadas con nanoparticulas y PMCA, por otro lado la asociacion con yodo/yodoformo, extractos naturales o antiinflamatorios es igualmente eficiente que CH solo, sin embargo cuando se combina con CHX disminuye sus capacidades para disminuir la microbiota endodontica.

En estudios *in vivo* los pacientes tratados con CH combinado con PMCA, yodof/yodoformo, CHX o antiinflamatorios mostraron reparacion apical, cese de sintomatología y radiolucides periapical; sin embargo la combinacion con PMCA fue mas efectivo.

CHX demostro *in vitro* eliminar eficazmente patogenos como *E. faecalis*, *C. albicans* y *K. pneumoniae* al ser combinada con nanopartículas de plata, sin embargo, combinado con antibioticos disminuyo sustancialmente el efecto antimicrobiano. *In vivo* CHX asociada a quitosano o TAP es eficaz para eliminar microbiota endodontica.

Los antibioticos *in vitro* demostraron mayor sinergismo aumentando propiedades antimicrobianas combinados con extractos naturales mientras que con CH no fue eficiente. *In vivo* CH, AINEs o antiinflamatorios combinados con antibioticos mostró eficacia contra *E. faecalis*.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Gomes BPF de A, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res.* 2018;32:82–110.
2. OMS. Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2017;
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858.
4. (SIVEPAB) R del S de VE de PB. Secretaria de Salud, Subsecretaria de Prevencion y Promocion de la Salud. Cent Nac Programas Prev y Control Enfermedades. 2012;Nº3:c.30.
5. Sakko M, Tjäderhane L, Rautemaa-Richardson R. Microbiology of Root Canal Infections. *Prim Dent J.* 2016;5(2):84–9.
6. Riaz A, Maxood A, Abdullah S, Saba K, Din SU, Zahid S. Comparison Of Two Intracanal Medicaments In Resolution Of Apical Radiolucency. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018;30(3):320–4.
7. Louwakul P, Saelo A, Khemaleelakul S. Efficacy of calcium oxide and calcium hydroxide nanoparticles on the elimination of *Enterococcus faecalis* in human root dentin. *Clin Oral Investig [Internet].* 2017;21(3):865–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1836-x>
8. Abbott P. Endodontics -Current and future. *J Conserv Dent.* 2012;15(3):202–5.
9. Ahangari Z, Bidabadi MM, Asnaashari M, Rahmati A, Tabatabaei FS. Comparison of the antimicrobial efficacy of calcium hydroxide and photodynamic therapy against *enterococcus faecalis* and *candida albicans* in teeth with periapical lesions; An in vivo study. *J Lasers Med Sci [Internet].*

2017;8(2):72–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/jlms.2017.13>

10. Pereira TC, da Silva Munhoz Vasconcelos LR, Graeff MSZ, Ribeiro MCM, Duarte MAH, de Andrade FB. Intratubular decontamination ability and physicochemical properties of calcium hydroxide pastes. *Clin Oral Investig*. 2019;23(3):1253–62.
11. Madarati AA, Zafar MS, Sammani AMN, Mandorah AO, Bani-Younes HA. Preference and usage of intracanal medications during endodontic treatment. *Saudi Med J*. 2017;38(7):755–63.
12. Park H-B, Lee B-N, Hwang Y-C, Hwang I-N, Oh W-M, Chang H-S. Treatment of non-vital immature teeth with amoxicillin-containing triple antibiotic paste resulting in apexification. Vol. 40, *Restorative dentistry & endodontics*. 2015. p. 322–7.
13. Gomes BPFA, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JFA, Souza-Filho FJ, Ferraz CCR. Chlorhexidine in endodontics. *Braz Dent J*. 2013;24(2):89–102.
14. Punathil S, Moyin S, Bhat SS, Hedge S, Pai A, James J. Comparison of antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine and povidone-iodine against *Enterococcus faecalis* in dentinal tubules of human incisors: An in vitro comparative study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(5):S448–52.
15. Parhizkar A, Nojehdehian H, Asgary S. Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review. *Restor Dent Endod*. 2018 Aug;43(3):e28.
16. Abbaszadegan A, Khayat A, Motamedifar M. Comparison of Antimicrobial Efficacy of IKI and NaOCl Irrigants in Infected Root Canals: An In Vivo Study. *Iran Endod J*. 2010;5(3):101–6.
17. Zancan RF, Calefi PHS, Borges MMB, Lopes MRM, de Andrade FB, Vivan RR, et al. Antimicrobial activity of intracanal medications against both *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* biofilm. *Microsc Res Tech*. 2019;82(5):494–500.

18. Wang J, Jiang Y, Chen W, Zhu C, Liang J. Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis. *J Endod.* 2012 Jul;38(7):954–9.
19. Saatchi M, Shokrane A, Navaei H, Maracy MR, Shojaei H. Antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine on *Enterococcus faecalis*: A systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci.* 2014;22(5):356–65.
20. Murvindran V, Raj JD. Antibiotics as an intracanal medicament in endodontics. *J Pharm Sci Res.* 2014;6(9):297–301.
21. Park H-B, Lee B-N, Hwang Y-C, Hwang I-N, Oh W-M, Chang H-S. Treatment of non-vital immature teeth with amoxicillin-containing triple antibiotic paste resulting in apexification. *Restor Dent Endod.* 2015;40(4):322.
22. Siqueira JFJ, Rôças IN. Optimising single-visit disinfection with supplementary approaches: a quest for predictability. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2011 Dec;37(3):92–8.
23. Mohammadi Z, Shalavi S. Is chlorhexidine an ideal vehicle for calcium hydroxide? A microbiologic review. *Iran Endod J.* 2012;7(3):115–22.
24. Ricucci D, Siqueira JFJ. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *J Endod.* 2010 Aug;36(8):1277–88.
25. Neelakantan P, Romero M, Vera J, Daood U, Khan AU, Yan A, et al. Biofilms in Endodontics-Current Status and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug;18(8).
26. Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *Eur J Dent.* 2016;10(1):144–7.
27. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 May;24(3):e364–72.

28. Rahimi S, Janani M, Lotfi M, Shahi S, Aghbali A, Vahid Pakdel M, et al. A review of antibacterial agents in endodontic treatment. *Iran Endod J.* 2014;9(3):161–8.
29. Fouad AF. Endodontic Microbiology and Pathobiology: Current State of Knowledge. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2017;61(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.001>
30. Flemming H-C. EPS-Then and Now. *Microorganisms.* 2016 Nov;4(4).
31. Antunes HS, Rôças IN, Alves FRF, Siqueira JFJ. Total and Specific Bacterial Levels in the Apical Root Canal System of Teeth with Post-treatment Apical Periodontitis. *J Endod.* 2015 Jul;41(7):1037–42.
32. Provenzano JC, Siqueira JF, Rôças IN, Domingues RR, Paes Leme AF, Silva MRS. Metaproteome Analysis of Endodontic Infections in Association with Different Clinical Conditions. *PLoS One.* 2013;8(10).
33. Rôças IN, Siqueira JFJ. Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined reverse transcriptase-polymerase chain reaction and reverse-capture checkerboard approach. *J Endod.* 2010 Jan;36(1):45–52.
34. Anderson AC, Hellwig E, Vespermann R, Wittmer A, Schmid M, Karygianni L, et al. Comprehensive Analysis of Secondary Dental Root Canal Infections: A Combination of Culture and Culture-Independent Approaches Reveals New Insights. *PLoS One.* 2012;7(11).
35. Lins RX, de Oliveira Andrade A, Hirata Junior R, Wilson MJ, Lewis MAO, Williams DW, et al. Antimicrobial resistance and virulence traits of *Enterococcus faecalis* from primary endodontic infections. *J Dent.* 2013 Sep;41(9):779–86.
36. Jhajharia K, Parolia A, Shetty KV, Mehta LK. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(1):1–12.
37. Cohen S, Hargreaves KM. *Vías de la pulpa.* 10a edición [Internet]. Edición. Editorial Elsevier España. 2011. 620–627; 649–650; 842–852 p. Available

from:

https://www.academia.edu/32059031/Cohen_vias_de_la_pulpa_10ed_medilibros_com_1_

38. Mergoni G, Percudani D, Lodi G, Bertani P, Manfredi M. Prevalence of Candida Species in Endodontic Infections: Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2018 Nov;44(11):1616-1625.e9.
39. Del Carpio-Perochena AE, Bramante CM, Duarte MAH, Cavenago BC, Villas-Boas MH, Graeff MS, et al. Biofilm dissolution and cleaning ability of different irrigant solutions on intraorally infected dentin. *J Endod.* 2011 Aug;37(8):1134–8.
40. Pedraza Maquera KI. Medicación intraconducto frente al *Enterococcus faecalis*. *Rev Odontológica Basadrina.* 2020;3(2):49–55.
41. BW H. Calcium Hydroxide Left as a Mean for Treatment and Filling of the Root Canals. *Univ Würzbg.* 1920;
42. Kim D, Kim E. Antimicrobial effect of calcium hydroxide as an intracanal medicament in root canal treatment: a literature review - Part II. in vivo studies . *Restor Dent Endod.* 2015;40(2):97.
43. Taur S, Sugandhan S, Prabhakar A, Hadakar S. Comparison of Antibacterial Efficacy of Calcium Hydroxide Paste, 2% Chlorhexidine Gel and Turmeric Extract as an Intracanal Medicament and their Effect on Microhardness of Root Dentin: An in vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2013;6(3):171–7.
44. Digole VR, Dua P, Shergill SPS, Pathak P, Kumar V, Prakash P. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of calcium hydroxide, curcumin and aloe vera as an intracanal medicament: An in-vivo study. *IP Indian J Conserv Endod.* 2020;5(3):114–9.
45. P Lungkapinth PL. Reduction of Endotoxin from Human Root Canals by Calcium Hydroxide Nanoparticles. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2019;526(1).
46. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.*

2011;44(8):697–730.

47. Ferreira NS, Martinho FC, Cardoso FGR, Nascimento GG, Carvalho CAT, Valera MC. Microbiological profile resistant to different intracanal medications in primary endodontic infections. *J Endod.* 2015;41(6):824–30.
48. Ba-Hattab R, Al-Jamie M, Aldreib H, Alessa L, Alonazi M. Calcium Hydroxide in Endodontics: An Overview. *Open J Stomatol.* 2016;06(12):274–89.
49. Prabhakar A, Hadakar Gs, Raju O. Comparative evaluation of pH and antibacterial effect of various calcium hydroxide combinations on *E. faecalis* and its effect on root strength: An in vitro study. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(1):42.
50. Bhalla V, Chockattu S. Intracanal delivery of calcium hydroxide: A literature review. *Saudi Endod J.* 2021;11(1):1–6.
51. Kumar A, Tamanna S, Iftexhar H. Intracanal medicaments – Their use in modern endodontics: A narrative review. *J Oral Res Rev.* 2019;11(2):94.
52. Jacques Rezende Delgado R, Helena Gasparoto T, Renata Sipert C, Ramos Pinheiro C, Gomes De Moraes I, Brandão Garcia R, et al. Antimicrobial activity of calcium hydroxide and chlorhexidine on intratubular *Candida albicans*. *Int J Oral Sci.* 2013;5(1):32–6.
53. Signoretti FGC, De Almeida Gomes BPF, Montagner F, Tosello FB, Jacinto RC. Influence of 2% chlorhexidine gel on calcium hydroxide ionic dissociation and its ability of reducing endotoxin. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2011;111(5):653–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.11.016>
54. Xavier ACC, Martinho FC, Chung A, Oliveira LD, Jorge AOC, Valera MC, et al. One-visit versus two-visit root canal treatment: Effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable bacteria. *J Endod.* 2013;39(8):959–64.
55. Lima RKP, Guerreiro-Tanomaru JM, Faria-Júnior NB, Tanomaru-Filho M. Effectiveness of calcium hydroxide-based intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J.* 2012;45(4):311–6.

56. Elfaramawy M, Hussein S. the Anti Bacterial Effect of Different Formulations of Calcium Hydroxide Against E-Faecalis. *Egypt Dent J.* 2017;63(1):875–9.
57. Gautam S, Rajkumar B, Landge SP, Dubey S, Nehete P, Boruah LC. Antimicrobial efficacy of metapex (calcium hydroxide with iodoform formulation) at different concentrations against selected microorganisms--an in vitro study. *Nepal Med Coll J.* 2011;13(4):297–300.
58. Al khasawnah Q, Hassan F, Malhan D, Engelhardt M, Daghma DES, Obidat D, et al. Nonsurgical clinical management of periapical lesions using calcium hydroxide-iodoform-silicon-oil paste. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
59. Cassol DV, Duarte ML, Pintor AVB, Barcelos R, Primo LG. Iodoform Vs calcium hydroxide/zinc oxide based pastes: 12-month findings of a randomized controlled trial. *Braz Oral Res.* 2019;33:1–10.
60. Vaghela DJ, Kandaswamy D, Venkateshbabu N, Jamini N, Arathi G. 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. *J Conserv Dent.* 2011;14(2):182–6.
61. Basrani B, Haapasalo M. Update on endodontic irrigating solutions. *Endod Top.* 2012;27(1):74–102.
62. Tamura H. る in Vivo でのニューロプシンの役割 成熟マウス海馬および扁桃体のシナプス可塑性における in Vivo でのニューロプシンの役割. *2018;8(831):34–7.*
63. Lin S, Kfir A, Laviv A, Sela G, Fuss Z. The in vitro antibacterial effect of iodine-potassium iodide and calcium hydroxide in infected dentinal tubules in different time intervals. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10(2).
64. Pujar M MS. Herbal usage in endodontics – a review. *Int J Contemp Dent.* 2011;2:34–7.
65. Dewi SRP, Agung Santoso R, Sujatmiko B, Seto Wibowo I. Antibacterial

- activity of various calcium hydroxide solvents against *Fusobacterium nucleatum* and *Enterococcus faecalis*. *J Phys Conf Ser*. 2019;1246(1).
66. Benbelaïd F, Khadir A, Abdoune MA, Bendahou M, Muselli A, Costa J. Antimicrobial activity of some essential oils against oral multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* in both planktonic and biofilm state. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(6):463–72.
 67. Teles AM, Silva-Silva JV, Fernandes JMP, Calabrese K da S, Abreu-Silva AL, Marinho SC, et al. *Aniba rosaeodora* (Var. *amazonica* Ducke) Essential Oil: Chemical Composition, Antibacterial, Antioxidant and Antitrypanosomal Activity. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2020 Dec;10(1).
 68. Poma-Castillo L, Espinoza-Poma M, Mauricio F, Mauricio-Vilchez C, Alvítez-Temoche D, Mayta-Tovalino F. Antifungal Activity of Ethanol-extracted *Bixa orellana* (L) (Achiote) on *Candida albicans* , at Six Different Concentrations. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(10):1159–63.
 69. Sumbul S , Ahmad MA , Asif M AM. *Myrtus communis* Linn- A review. *Indian J Nat*. 2016;2(March):395–402.
 70. Sumbul S, Ahmad MA, Asif M, Akhtar M, Saud I. Physicochemical and phytochemical standardization of berries of *Myrtus communis* Linn. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(4):322–6.
 71. Amira S, Dade M, Schinella G, Ríos J-L. Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin. *Pak J Pharm Sci*. 2012 Jan;25(1):65–72.
 72. Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents. *Phyther Res*. 2014;28(8):1125–36.
 73. T Najib – Zadeh, MH Yadegari , H Naghdi Badi AS. Antifungal Efficacy of *Myrtus communis* Essential Oils on Oral Candidiasis in Immunosupressed Rats. *J Med Plants*. 2011;
 74. Sakkas H, Papadopoulou C. Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme

- essential oils. *J Microbiol Biotechnol.* 2017;27(3):429–38.
75. Janani K, Teja KV, Ajitha P, Sandhya R. Evaluation of tissue inflammatory response of four intracanal medicament - An animal study. *J Conserv Dent.* 2020;23(3):216–20.
 76. Sarrazin S, Oliveira R, Maia J, Mourão R. Antibacterial Activity of the Rosewood (*Aniba rosaeodora* and *A. parviflora*) Linalool-rich Oils from the Amazon. *European J Med Plants.* 2016;12(2):1–9.
 77. Tiwari G, Patil S, Bondarde P, Khadke S, Gakhare R. Antimicrobial efficacy of commercially available plant essential oils with calcium hydroxide as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*: An in-vitro study. *J Dent Med Sci.* 2018;17(6):19–24.
 78. Sampaio LDFS, Maia JGS, De Parijós AM, De Souza RZ, Barata LES. Linalool from rosewood (*Aniba rosaeodora* Ducke) oil inhibits adenylate cyclase in the retina, contributing to understanding its biological activity. *Phyther Res.* 2012;26(1):73–7.
 79. Wagh VD. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci.* 2013;2013:308249.
 80. Zabaïou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, et al. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids.* 2017 Oct;207(Pt B):214–22.
 81. Silva JC, Rodrigues S, Feás X, Estevinho LM. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food Chem Toxicol an Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2012 May;50(5):1790–5.
 82. Franchin M, Cólón DF, Castanheira FVS, da Cunha MG, Bueno-Silva B, Alencar SM, et al. Vestitol Isolated from Brazilian Red Propolis Inhibits Neutrophils Migration in the Inflammatory Process: Elucidation of the Mechanism of Action. *J Nat Prod.* 2016 Apr;79(4):954–60.
 83. Sforcin JM. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytother Res.* 2016 Jun;30(6):894–905.

84. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol.* 2011 Jan;133(2):253–60.
85. Muñoz Rodríguez L, Linares Villalba S, Narváez Solarte W. Propolis Properties As Funtional Natural Additive on Animal Nutrition. *Biosalud.* 2011;10(2):101–11.
86. Seibert JB, Bautista-Silva JP, Amparo TR, Petit A, Pervier P, Dos Santos Almeida JC, et al. Development of propolis nanoemulsion with antioxidant and antimicrobial activity for use as a potential natural preservative. *Food Chem.* 2019 Jul;287:61–7.
87. Pereira TC, Vasconcelos LR, Sirlene M, Graeff Z, Cristina M, Ribeiro M, et al. Intratubular decontamination ability and physicochemical properties of calcium hydroxide pastes Intratubular decontamination ability and physicochemical properties of calcium hydroxide pastes. 2019;(February).
88. Abdelrahman MYT, El-Ashry S, El-Batoty K, El-Hady S. Efficiency of Triple Antibiotic Mixture and Propolis as Intracanal Medication in Revascularization process in immature apex: A clinical study. *Glob J Med Clin Case Reports.* 2019;6(2):019–25.
89. Srikumar GP V, Kumar RS, Bardia S, Geojan NE, Nishad G, Bhagat P. Eficacia antifúngica de diversos medicamentos intracanal contra *Candida albicans* : Un in vitro Estudio. 2020;0.
90. Shaik J, Garlapati R, Nagesh B, Sujana V, Jayaprakash T, Naidu S. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of triple antibiotic paste and calcium hydroxide using chitosan as carrier against *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2014 Jul;17(4):335–9.
91. Matica MA, Aachmann FL, Tøndervik A, Sletta H, Ostafe V. Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):1–34.
92. Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K. Chitosan as a

bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2017;105:1358–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>

93. M K, A S, S L, B S, R V, S A. Comparative Evaluation of Chlorhexidine and its Combination with Chitosan as Intracanal Medicaments on *Enterococcus faecalis* in Endodontic Retreatment. *Dentistry*. 2018;08(07):8–11.
94. Jaiswal N, Sinha DJ, Singh UP, Singh K, Jandial UA, Goel S. Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis* biofilm: An in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(9):e1066–74.
95. Silva P V., Guedes DFC, Nakadi F V., Pécora JD, Cruz-Filho AM. Chitosan: A new solution for removal of smear layer after root canal instrumentation. *Int Endod J*. 2013;46(4):332–8.
96. Verlee A, Mincke S, Stevens C V. Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2017;164:268–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.001>
97. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Shafi ME, Zabermaawi NM, Arif M, Batiha GE, et al. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. *Int J Biol Macromol*. 2020;164:2726–44.
98. Kapadia M, Srirekha A, Lekha S, Savitha B, S VRA. Evaluación comparativa de clorhexidina y su combinación con quitosano como medicamentos intracanal en *Enterococcus faecalis* en retratamiento endodóntico. 2018;8–11.
99. Obad J, Šušković J, Kos B. Antimicrobial activity of ibuprofen: New perspectives on an “old” non-antibiotic drug. *Eur J Pharm Sci*. 2015;71(October):93–8.
100. Salem-Milani A, Balaei-Gajan E, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Zakeri-Milani P, et al. Antibacterial Effect of Diclofenac Sodium on *Enterococcus*

faecalis. J Dent (Tehran) [Internet]. 2013;10(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724199><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3666061>

101. Stomatologia DI. I n d e x e d i n P u b M e d C e n t r a l N N A L I D I STOMATOLOGIA A Journal of Odontostomatologic Sciences [Internet]. Available from: www.annalidistomatologia.com
102. Nashaat YM. Evaluation of the Antibacterial Efficacy of Newly. Egypt Dent J. 2020;66:2815–24.
103. Ulusoy S, Bosgelmez-Tinaz G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the production of quorum sensing regulated virulence factors and swarm in motility in human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* [corrected]. Drug Res (Stuttg). 2013;63(8):409–13.
104. de Freitas RP, Greatti VR, Alcalde MP, Cavenago BC, Vivian RR, Duarte MAH, et al. Effect of the Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory and Antibiotic Drugs on Antibiofilm Activity and pH of Calcium Hydroxide Pastes. J Endod. 2017;43(1):131–4.
105. Swain RP, Nagamani R, Panda S. Formulation, in vitro characterization and stability studies of fast dispersing tablets of diclofenac sodium. J Appl Pharm Sci. 2015;5(7):94–102.
106. Padma R, Yalavarthy PD. Screening of Diclofenac for Antibacterial activity against Pathogenic Microorganisms. Int J Adv Pharmacy, Biol Chem. 2015;4(3):554–8.
107. Vijayashree Priyadharsini J. In silico validation of the non-antibiotic drugs acetaminophen and ibuprofen as antibacterial agents against red complex pathogens. J Periodontol. 2019;90(12):1441–8.
108. Haikala VE, Heimonen IK, Vuorela HJ. Determination of ibuprofen in ointments by reversed-phase liquid chromatography. J Pharm Sci. 1991;80(5):456–8.
109. Sanyal AK, Roy D, Chowdhury B, Banerjee AB. Ibuprofen, a unique anti-inflammatory compound with antifungal activity against dermatophytes. Lett

- Appl Microbiol. 1993;17(3):109–11.
110. Gondim JO, Moreira Neto JJS, Gomes DAS, Azevedo ER, Jeremias F, Giro EMA. In Vivo study of an intracanal dressing of calcium hydroxide/chlorhexidine in necrotic primary teeth. *Brazilian J Oral Sci.* 2014;13(1):70–5.
 111. Riordan JT, Dupre JAM, Cantore-Matyi SA, Kumar-Singh A, Song Y, Zaman S, et al. Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of diclofenac. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2011;10(1):30. Available from: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/10/1/30>
 112. Rezk A, elbaz alaa, abu naeem fatma. Comparison of the Antibacterial Efficacy of Ibuprofen Versus Triple Antibiotic Paste Against *Enterococcus Faecalis* in Single Rooted Teeth. *Egypt Dent J.* 2021;67(2):1693–700.
 113. Pacios MG, Silva C, López ME, Cecilia M. Antibacterial action of calcium hydroxide vehicles and calcium hydroxide pastes. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(4):264–70.
 114. Jara M, Salcedo-Moncada D, Ayala G, Watanabe R, Alvítez-Temoche D, Mayta-Tovalino F. Antibacterial Efficacy of Calcium Hydroxide with Iodoform versus Calcium Hydroxide with Camphorated Paramonochlorophenol as Intrachannel Pastes on an *Enterococcus faecalis* Biofilm: A Comparative In Vitro Study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020;10(5):555–60.
 115. Silveira CFDM, Cunha RS, Fontana CE, Gomes BPFDA, Motta RHL, Bueno CEDS. Assessment of the antibacterial activity of calcium hydroxide combined with chlorhexidine paste and other intracanal medications against bacterial pathogens. *Eur J Dent.* 2011;5(1):1–7.
 116. Ganesh M, Masamatti VK, Mujeeb A, Jhamb A, Agarwal J, Chaurasia V. In vitro evaluation of antibacterial efficacy of calcium hydroxide in different vehicles. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(1):56.
 117. Zancan RF, Vivan RR, Milanda Lopes MR, Weckwerth PH, de Andrade FB,

- Ponce JB, et al. Antimicrobial Activity and Physicochemical Properties of Calcium Hydroxide Pastes Used as Intracanal Medication. *J Endod*. 2016;42(12):1822–8.
118. Song W, Ge S. Application of antimicrobial nanoparticles in dentistry. *Molecules*. 2019;24(6):1–15.
119. Vimbela G V, Ngo SM, Frazee C, Yang L, Stout DA. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:3941–65.
120. Fernandes GL, Delbem ACB, Do Amaral JG, Gorup LF, Fernandes RA, Neto FNDS, et al. Nanosynthesis of silver-calcium glycerophosphate: Promising association against oral pathogens. *Antibiotics*. 2018;7(3):1–11.
121. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Lett [Internet]*. 2015;7(3):219–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>
122. Cao W, Zhang Y, Wang X, Chen Y, Li Q, Xing X, et al. Development of a novel resin-based dental material with dual biocidal modes and sustained release of Ag⁺ ions based on photocurable core-shell AgBr/cationic polymer nanocomposites. *J Mater Sci Mater Med [Internet]*. 2017;28(7):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-017-5918-3>
123. Cao W, Zhang Y, Wang X, Li Q, Xiao Y, Li P, et al. Novel resin-based dental material with anti-biofilm activity and improved mechanical property by incorporating hydrophilic cationic copolymer functionalized nanodiamond. *J Mater Sci Mater Med [Internet]*. 2018;29(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-018-6172-z>
124. Chen R, Han Z, Huang Z, Karki J, Wang C, Zhu B, et al. Antibacterial activity, cytotoxicity and mechanical behavior of nano-enhanced denture base resin with different kinds of inorganic antibacterial agents. *Dent Mater J*. 2017;36(6):693–9.

125. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *J Endod*. 2016;42(10):1417–26.
126. Abbasi E, Milani M, Aval SF, Kouhi M, Akbarzadeh A, Nasrabadi HT, et al. Silver nanoparticles: Synthesis methods, bio-applications and properties. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):173–80.
127. Afkhami F, Pourhashemi SJ, Sadegh M, Salehi Y, Fard MJK. Antibiofilm efficacy of silver nanoparticles as a vehicle for calcium hydroxide medicament against *Enterococcus faecalis*. *J Dent* [Internet]. 2015;43(12):1573–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2015.08.012>
128. Yousefshahi H, Aminsobhani M, Shokri M, Shahbazi R. Anti-bacterial properties of calcium hydroxide in combination with silver, copper, zinc oxide or magnesium oxide. *Eur J Transl Myol*. 2018;28(3):274–9.
129. Chladek G, Mertas A, Barszczewska-Rybarek I, Nalewajek T, Zmudzki J, Król W, et al. Antifungal activity of denture soft lining material modified by silver nanoparticles-a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2011;12(7):4735–44.
130. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016;7(NOV):1–17.
131. Borlina SC, De Souza V, Holland R, Murata SS, Gomes-Filho JE, Dezan Junior E, et al. Influence of apical foramen widening and sealer on the healing of chronic periapical lesions induced in dogs' teeth. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2010;109(6):932–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.01.028>
132. Melo MAS, Guedes SFF, Xu HHK, Rodrigues LKA. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends Biotechnol* [Internet]. 2013;31(8):459–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.05.010>
133. Wu D, Fan W, Kishen A, Gutmann JL, Fan B. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *J Endod*

- [Internet]. 2014;40(2):285–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2013.08.022>
134. Zhang F, de Ridder H, Fleming RW, Pont S. MatMix 1.0: Using optical mixing to probe visual material perception. *J Vis.* 2016;16(6):1–18.
 135. Javidi M, Afkhami F, Zarei M, Ghazvini K, Rajabi O. Efficacy of a combined nanoparticulate/calcium hydroxide root canal medication on elimination of *Enterococcus faecalis*. *Aust Endod J.* 2014;40(2):61–5.
 136. Gomes-Filho JE, Silva FO, Watanabe S, Angelo Cintra LT, Tendoro KV, Dalto LG, et al. Tissue reaction to silver nanoparticles dispersion as an alternative irrigating solution. *J Endod.* 2010;36(10):1698–702.
 137. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres T V, Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol reports.* 2017;4:245–59.
 138. Mishra PK, Mishra H, Ekielski A, Talegaonkar S, Vaidya B. Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications. *Drug Discov Today* [Internet]. 2017;22(12):1825–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.08.006>
 139. Xiong HM. ZnO nanoparticles applied to bioimaging and drug delivery. *Adv Mater.* 2013;25(37):5329–35.
 140. Hatamie A, Khan A, Golabi M, Turner APF, Beni V, Mak WC, et al. Zinc Oxide Nanostructure-Modified Textile and Its Application to Biosensing, Photocatalysis, and as Antibacterial Material. *Langmuir.* 2015;31(39):10913–21.
 141. Rasmussen JW, Martinez E, Louka P, Wingett DG. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010 Sep;7(9):1063–77.
 142. Zhang ZY, Xiong HM. Photoluminescent ZnO nanoparticles and their biological applications. *Materials (Basel).* 2015;8(6):3101–27.

143. Jiang Y, Zhang L, Wen D, Ding Y. Role of physical and chemical interactions in the antibacterial behavior of ZnO nanoparticles against E. coli. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2016;69:1361–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.044>
144. Jiang J, Pi J, Cai J. The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications[1] J. Jiang, J. Pi, and J. Cai, “The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications,” vol. 2018, 2018. *Bioinorg Chem Appl*. 2018;2018:18.
145. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2013;65(13–14):1803–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
146. Narayanan PM, Wilson WS, Abraham AT, Sevanan M. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Zinc Oxide Nanoparticles Against Human Pathogens. *Bionanoscience*. 2012;2(4):329–35.
147. Aguiar AS, Guerreiro-Tanomaru JM, Faria G, Leonardo RT, Tanomaru-Filho M. Antimicrobial Activity and pH of Calcium Hydroxide and Zinc Oxide Nanoparticles Intra canal Medication and Association with Chlorhexidine. *J Contemp Dent Pract*. 2015;16(8):624–9.
148. Palanikumar L, Ramasamy SN, Balachandran C. Size-dependent antimicrobial response of zinc oxide nanoparticles. *IET Nanobiotechnology*. 2014;8(2):111–7.
149. Chatterjee AK, Chakraborty R, Basu T. Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles. *Nanotechnology*. 2014;25(13).
150. Azam A, Ahmed AS, Oves M, Khan MS, Memic A. Size-dependent antimicrobial properties of CuO nanoparticles against Gram-positive and -negative bacterial strains. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:3527–35.
151. Raffi M, Mehrwan S, Bhatti TM, Akhter JI, Hameed A, Yawar W, et al. Investigations into the antibacterial behavior of copper nanoparticles against *Escherichia coli*. *Ann Microbiol*. 2010;60(1):75–80.

152. Rakhmetova AA, Alekseeva TP, Bogoslovskaya OA, Leipunskii IO, Ol'khovskaya IP, Zhigach AN, et al. Wound-healing properties of copper nanoparticles as a function of physicochemical parameters. *Nanotechnologies Russ.* 2010;5(3):271–6.
153. Chatterjee AK, Sarkar RK, Chattopadhyay AP, Aich P, Chakraborty R, Basu T. A simple robust method for synthesis of metallic copper nanoparticles of high antibacterial potency against *E. coli*. *Nanotechnology.* 2012;23(8).
154. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomater Res.* 2020;24(1):1–8.
155. de Lucena JMVM, Decker EM, Walter C, Boeira LS, Löst C, Weiger R. Antimicrobial effectiveness of intracanal medicaments on *Enterococcus faecalis*: Chlorhexidine versus octenidine. *Int Endod J.* 2013;46(1):53–61.
156. Jaju S, Jaju PP. Newer root canal irrigants in horizon: a review. *Int J Dent.* 2011;2011:851359.
157. Singh RD, Khatter R, Bal RK, Bal CS. Intracanal medications versus placebo in reducing postoperative endodontic pain - A double-blind randomized clinical trial. *Braz Dent J.* 2013;24(1):25–9.
158. Tirukkolluru C. intracanal contra *Streptococo spp . y Enterococcus faecalis* en pacientes con diabetes mellitus tipo II : ensayo clínico aleatorizado Sujetos y métodos : Sujetos y métodos. 2021;3–9.
159. Ghabraei S, Bolhari B, Sabbagh MM, Afshar MS. Comparison of Antimicrobial Effects of Triple Antibiotic Paste and Calcium Hydroxide Mixed with 2% Chlorhexidine as Intracanal Medicaments Against *Enterococcus faecalis* Biofilm. *J Dent (Tehran)* [Internet]. 2018;15(3):151–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30090115><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6079187>
160. Chandra A, Yadav RK, Shakya VK, Luqman S, Yadav S. Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles with and without Different Antimicrobial Agents against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. 2017;

161. Zheng T, Huang X, Chen J, Feng D, Mei L, Huang Y, et al. A liquid crystalline precursor incorporating chlorhexidine acetate and silver nanoparticles for root canal disinfection. *Biomater Sci.* 2018;6(3):596–603.
162. Marickar RF, Geetha R V., Neelakantan P. Efficacy of contemporary and novel intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;39(1):47–50.
163. Saha S, Nair R, Asrani H. Comparative evaluation of propolis, metronidazole with chlorhexidine, calcium hydroxide and curcuma longa extract as intracanal medicament against *E.Faecalis*– an invitro study. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(11):ZC19–21.
164. Kusgoz A, Ozcan E, Arslan I, Inci M. Antibacterial activity of calcium hydroxide combined with triple antibiotic paste against *enterococcus faecalis*; An in vitro study. *Cumhur Dent J.* 2013;16(1):25–30.
165. Rodríguez-Benítez S, Stambolsky C, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D, Segura-Egea JJ. Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis Using Triantibiotic Paste and Platelet-rich Plasma: A Radiographic Study. *J Endod.* 2015;41(8):1299–304.
166. Dhillon J, Gill B, Ratol S, Saini S, Amita, Bedi H. Healing of a large periapical lesion using triple antibiotic paste and intracanal aspiration in nonsurgical endodontic retreatment. *Indian J Dent.* 2014;5(3):161.
167. Adl A, Shojaee NS, Motamedifar M. A Comparison between the Antimicrobial Effects of Triple Antibiotic Paste and Calcium Hydroxide Against *Entrococcus Faecalis*. *Iran Endod J.* 2012;7(3):149–55.
168. Vijayaraghavan R, Mathian V, Sundaram A, Karunakaran R, Vinodh S. Triple antibiotic paste in root canal therapy. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(6):230.
169. Bansal R, Jain A. Overview on the current antibiotic containing agents used in endodontics. *N Am J Med Sci.* 2014 Aug;6(8):351–8.
170. Wang HJ, Chen YHM, Chen KL. Conservative treatment of immature teeth with apical periodontitis using triple antibiotic paste disinfection. *J Dent Sci*

[Internet]. 2016;11(2):196–201. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2013.02.029>

171. Taneja S, Kumari M. Use of triple antibiotic paste in the treatment of large periradicular lesions. *J Investig Clin Dent*. 2012;3(1):72–6.
172. Adl A, Hamed S, Shams MS, Motamedifar M, Sobhnamayan F. The ability of triple antibiotic paste and calcium hydroxide in disinfection of dentinal tubules. *Iran Endod J*. 2014;9(2):123–6.
173. M AHS, Anjaneyulu K, Muralidharan NP. Antimicrobial Efficacy of Calcium Hydroxide and Triple Antibiotic Paste Combination on *E . faecalis* Biofilm- An in vitro Study. 2020;32(18):120–6.
174. Nagata JY, Soares AJ, Souza-Filho FJ, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFA, et al. Microbial evaluation of traumatized teeth treated with triple antibiotic paste or calcium hydroxide with 2% chlorhexidine gel in pulp revascularization. *J Endod*. 2014 Jun;40(6):778–83.
175. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod*. 2013 Jan;39(1):138–44.
176. Devaraj S, Jagannathan N, Neelakantan P. Antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, triple and double antibiotic paste, 2% chlorhexidine and calcium hydroxide against *Enterococcus fecalis* in vitro. *Sci Rep*. 2016;6(April):6–11.
177. Arslan H, Gok T, Saygili G, Altintop H, Akçay M, Çapar ID. Evaluation of effectiveness of various irrigating solutions on removal of calcium hydroxide mixed with 2% chlorhexidine gel and detection of orange-brown precipitate after removal. *J Endod*. 2014;40(11):1820–3.
178. Jenks DB, Ehrlich Y, Spolnik K, Gregory RL, Yassen GH. Residual antibiofilm effects of various concentrations of double antibiotic paste used during regenerative endodontics after different application times. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2016;70:88–93. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.06.006>

179. 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. *Clin Oral Investig*. 2019;23(3):1051–9.
180. Ghahramani Y, Yaghoobi F, Motamedi R, Jamshidzadeh A, Abbaszadegan A. Effect of endodontic irrigants and medicaments mixed with silver nanoparticles against biofilm formation of enterococcus faecalis. *Iran Endod J*. 2018;13(4):559–64.
181. Alsalleeh F, Almohaimeed A, Almoqbel A, Allahem Z. The effectiveness of calcium hydroxide paste mixed with 2% chlorhexidine solution against *Candida albicans*-infected human roots: An ex vivo study. *Endodontology*. 2019;31(1):13.
182. Tirali RE, Gulsahi K, Cehreli SB, Karahan ZC, Uzunoğlu E, Elhan A. Antimicrobial efficacy of octenidine hydrochloride, MTAD and chlorhexidine gluconate mixed with calcium hydroxide. *J Contemp Dent Pract*. 2013;14(3):456–60.
183. Krishna JN, Raghu R, Bolla N, Muddanna K. An in vitro comparative evaluation of the antibacterial efficacy of 10 % metronidazole gel , 2 % chlorhexidine gel , and a combination of calcium hydroxide and 2 % chlorhexidine gel against *Enterococcus faecalis*. 2012;4(1):2–7.
184. Shokraneh A, Farhad AR, Farhadi N, Saatchi M, Hasheminia SM. Antibacterial effect of triantibiotic mixture versus calcium hydroxide in combination with active agents against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Dent Mater J*. 2014;33(6):733–8.
185. Omid Dianat, Sara Saedi, Majid Kazem MA. Antimicrobial Activity of Nanoparticle Calcium Hydroxide against *Enterococcus Faecalis* : An In Vitro Study. 2015;10(1):39–43.
186. Menakaya IN, Adegbulugbe IC, Oderinu OH, Shaba OP. The Efficacy of

- Calcium Hydroxide Powder mixed with 0.2% Chlorhexidine Digluconate or mixed with Normal Saline as Intracanal Medicament in the Treatment of Apical Periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(8):657–64.
187. Donyavi Z, Ghahari P, Esmailzadeh M, Kharazifard M, Yousefi-Mashouf R. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide and chlorhexidine mixture for treatment of teeth with primary endodontic lesions: A randomized clinical trial. *Iran Endod J.* 2016;11(4):255–60.
 188. Sinha N, Patil S, Dodwad PK, Patil AC, Singh B. Evaluation of antimicrobial efficacy of calcium hydroxide paste , chlorhexidine gel , and a combination of both as intracanal medicament : An in vivo comparative study. 2013;(March).
 189. Arruda MEF, Neves MAS, Diogenes A, Mdala I, Guilherme BPS, Siqueira JF, et al. Infection Control in Teeth with Apical Periodontitis Using a Triple Antibiotic Solution or Calcium Hydroxide with Chlorhexidine: A Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2018;44(10):1474–9.
 190. Gondim JO, Avaca-crusca JS, Valentini SR, Zanelli CF, Spolidorio DMP, Giro EMA. Effect of a calcium hydroxide / chlorhexidine paste as intracanal dressing in human primary teeth with necrotic pulp against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis*. 2012;9–11.
 191. Pavaskar R, De Ataide IDN, Chalakkal P, Pinto MJ, Fernandes KS, Keny R V., et al. An in vitro study comparing the intracanal effectiveness of calcium hydroxide- and linezolid-based medicaments against *enterococcus faecalis*. *J Endod* [Internet]. 2012;38(1):95–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.09.031>
 192. Pavaskar R, Chalakkal P, Krishnan R, Sirikonda S, Vasepalli M, Venkataramana P. Study comparing the effectiveness of chlorhexidine, calcium hydroxide and linezolid based medicaments against *Enterococcus faecalis*. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(3):240–2.
 193. Raouf M, Khaleghi M, Siasar N, Mohannadalizadeh S, Haghani J, Amanpour S. Antimicrobial Activity of Methanolic Extracts of *Myrtus Communis L.* and

- Eucalyptus Galbica and their Combination with Calcium Hydroxide Powder against *Enterococcus Faecalis*. *J Dent (Shiraz, Iran)*. 2019;20(3):195–202.
194. Junior JS, Machado R, Stiz R, Figueiredo C, Vansan LP, Ferrari CH, et al. Antimicrobial activity of calcium hydroxide associated with a new vehicle (Triethanolamine). *Brazilian Dent Sci*. 2016;19(1):43.
195. Elsaka SE, Elnaghy AM. Antibacterial activity of calcium hydroxide combined with chitosan solutions and the outcomes on the bond strength of RealSeal sealer to radicular dentin. *J Biomed Res*. 2012;26(3):193–9.
196. del Carpio-Perochena A, Kishen A, Felitti R, Bhagirath AY, Medapati MR, Lai C, et al. Antibacterial Properties of Chitosan Nanoparticles and Propolis Associated with Calcium Hydroxide against Single- and Multispecies Biofilms: An In Vitro and In Situ Study. *J Endod*. 2017;43(8):1332–6.
197. Silva S, Alves N, Silva P, Vieira T, Maclel P, Castellano LR, et al. Antibacterial Activity of *Rosmarinus officinalis*, *Zingiber officinale*, *Citrus aurantium bergamia*, and *Copaifera officinalis* Alone and in Combination with Calcium Hydroxide against *Enterococcus faecalis*. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
198. SENA IADA, ARAÚJO IJDS, SANTOS MM Dos, LIMA IPC. Antibacterial effectiveness in vitro of different formulations of calcium hydroxide paste. *RGO - Rev Gaúcha Odontol*. 2017;65(4):293–8.
199. Lima RA, De Carvalho CBM, Ribeiro TR, Sá Roriz Fonteles C. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol on infected primary molars: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int (Berl)*. 2013;44(2):113–22.
200. BUOSI, SOUZA, REZENDE J. THE INFLUENCE OF THE VEHICLES USED IN CALCIUM HYDROXIDE PASTE ASSOCIATED WITH DICLOFENAC SODIUM OVER *ENTEROCOCCUS FAECALIS*. 2020;3(6):1–7.
201. Tabrizzadeh M, Rasti M, Ayatollahi F, Mossadegh MH, Zandi H, Dehghan F, et al. Antimicrobial activity of calcium hydroxide and betamethasone on *Enterococcus faecalis*; an in vitro assessment. *Iran Endod J*. 2015;10(3):184–

7.

202. Karataş E, Baltacı M, Uluköylü E, Adıgüzel A. Antibacterial effectiveness of calcium hydroxide alone or in combination with Ibuprofen and Ciprofloxacin in teeth with asymptomatic apical periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Int Endod J*. 2020;53(6):742–53.
203. Balto H, Bukhary S, Al-Omran O, BaHammam A, Al-Mutairi B. Combined Effect of a Mixture of Silver Nanoparticles and Calcium Hydroxide against *Enterococcus faecalis* Biofilm. *J Endod* [Internet]. 2020;46(11):1689–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.001>
204. GUERREIRO-TANOMARU JM, SOUZA AGUIAR AP, CHÁVEZ-ANDRADE GM, BERNARDI MIB, TANOMARU-FILHO M. Antibacterial activity of intracanal medications based on calcium hydroxide and zinc oxide micro- or nanoparticles: an ex vivo study. *Rev Odontol da UNESP*. 2017;46(3):153–7.
205. Alabdulmohsen Z, Saad A. Antibacterial effect of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. *Saudi Endod J*. 2017;7(1):29–35.
206. Savitha A, SriRekha A, Vijay R, Ashwija, Champa C, Jaykumar T. An in vivo comparative evaluation of antimicrobial efficacy of chitosan, chlorhexidine gluconate gel and their combination as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis* in failed endodontic cases using real time polymerase chain reaction (qPCR). *Saudi Dent J* [Internet]. 2019;31(3):360–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.03.003>
207. Charannya S, Duraivel D, Padminiee K, Poorni S, Nishanthine C, Srinivasan MR. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of silver nanoparticles and 2% chlorhexidine gluconate when used alone and in combination assessed using agar diffusion method: An in vitro study. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(6):S204–9.
208. Pranav Nayyar, Achla Sethi, Divyangana Thakur, Sanjana Khullar, Sunya Gayati KA. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticle Gel as an Intracanal Medicament in Combination with Other Medicaments against *Enterococcus*

faecalis: An In vitro Study. J Pharm Bioallied Sci. 2021;7(10):1–5.

209. Das D, Samir P, Verma RK, Singh N. Evaluation of Antimicrobial Efficacy of various Intracanal Medicaments in Primary Teeth: An in vivo Study . Int J Clin Pediatr Dent. 2017;10(3):267–71.
210. Maniglia-Ferreira C, de Almeida-Gomes F, Pinto MMN, de Sousa Barbosa FT, de Farias Filho DM, Albuquerque NLG. In vitro evaluation of the antimicrobial effects of different intracanal medications in necrotic immature teeth. Eur Arch Paediatr Dent. 2016;17(4):251–5.