

CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DEL HIDROXIDO DE CALCIO Y METRONIDAZOL,  
CIPROFLOXACINA, MINOCICLINA (COMPONENTES DE LA PASTA  
TRIANITIBIOTICA) FRENTE A *Staphylococcus aureus*, REVISIÓN DE LA LITERATURA

ALIX KARIME DIAZ SANDOVAL  
LEIDY YOANA SÁNCHEZ BUITRAGO

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
SAN JOSÉ DE CÚCUTA

2020

CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DEL HIDROXIDO DE CALCIO Y METRONIDAZOL,  
CIPROFLOXACINA, MINOCICLINA (COMPONENTES DE LA PASTA  
TRIANBIBIOTICA) FRENTE A *Staphylococcus aureus*, REVISIÓN DE LA LITERATURA

ALIX KARIME DIAZ SANDOVAL

LEIDY YOANA SÁNCHEZ BUITRAGO

ASESORES

JESSICA ALEIDA ROLON BARROSO

ODONTÓLOGA – ESPECIALISTA ENDODONCIA

JESÚS ARTURO RAMIREZ SULVARAN

LIC. EN BIOLOGIA Y QUIMICA, MSC., DR. EN EDUCACIÓN

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SAN JOSÉ DE CÚCUTA

2020

### **Dedicatoria**

Este trabajo de grado se lo dedico a Dios por darme vida, por guiarme, por ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad, a mi madre Zenaida Sandoval de Diaz que desde el cielo siempre estuvo acompañándome a mi padre Reyes Alirio Diaz Beltrán, por ser un ejemplo a seguir a todos mis hermanas y hermanos que fueron fuente de luz por el apoyo que siempre he tenido de su parte y por creer en mi profesionalismo, dedicación y disciplina para lograr las cosas que me propongo. A Jesús Orlando Becerra Hernández por ese impulso que me ha dado para creer en mí y poder ver que cada día se pueden alcanzar más y mejores cosas como personas y como profesional. A mi amiga y compañera de tesis Leidy Yoana Sánchez Buitrago que me permitió ver que trabajando en equipo y unidos se pueden lograr grandes cosas. A las personas especiales que me acompañaron en algún momento de mi vida, que aportaron un granito de arena, ayudándome a trascender en mi proyecto de vida.

#### **Alix Karime Diaz Sandoval**

Esta tesis se la dedico primeramente a Dios, quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no rendirme, llenándome de sabiduría y entendimiento. A mis padres Edgar Ovidio Sánchez Peña y a mi madre Sonia Magnoly Buitrago Infante por el amor, apoyo incondicional, llenarme de aliento en este proceso, por su esfuerzo y dedicación, siendo un gran ejemplo de vida para motivarme a lograr mis metas. A mi hermano Carlos Mario Sánchez Buitrago por el amor y que a pesar de la distancia siempre me apoyo y creyó en mí. A ustedes mi familia les dedico todo mi esfuerzo, como reconocimiento del sacrificio que cada uno ha hecho para ver culminado este sueño.

A mi novio Víctor Adolfo Gutiérrez Casas por todo el amor y el apoyo incondicional en momentos de estrés, quien ha sido guía y calma a la vez en este proceso, alentándome y llenándome de motivación. A mi amiga María Camila Santoya Crisanchó por estar siempre para mí y alentarme a seguir adelante, y a mi amiga y compañera de tesis Alix Karime Díaz Sandoval por ser un gran apoyo y lograr este tan anhelado trabajo, fruto de mucho sacrificio, a mis demás amigos que siempre estaban presentes cuando más los necesitaba, por sus consejos y aportes en este trayecto.

**Leidy Yoana Sánchez Buitrago**

## **Agradecimientos**

Te damos las gracias Dios padre celestial por darnos sabiduría y las fuerzas para culminar con este trabajo, porque nos ayudaste cuando creíamos que no podíamos y nos levantaste, nos enseñaste lo valiosa que es la perseverancia para alcanzar nuestros objetivos y que todo de tu mano es posible. Agradecemos a nuestra asesora científica la Doctora Jessica Aleida Rolón Barroso, por ser nuestro apoyo incondicional, porque desde el primer día nos dijo que si, por creer en nosotras, acompañarnos y orientándonos en este proceso con sus conocimientos.

Un agradecimiento a nuestro asesor metodológico Jesús Arturo Ramírez Salvarán, por su paciencia y dedicación en cada momento, por brindarnos su conocimiento y colaboración, exigiéndonos siempre dar lo mejor.

Gracias a nuestros padres y familiares por su apoyo y acompañamiento a lo largo de nuestra carrera, por cada palabra de aliento y consejo recibido, también a nuestros amigos por que estuvieron alentándonos incondicionalmente.

## Resumen

Las bacterias persistentes dentro de los túbulos dentinarios son la razón más común para el resurgimiento de la periodontitis apical. El hidróxido de calcio se ha utilizado ampliamente como un medicamento endodóntico, su acción antibacteriana se basa en su capacidad para mantener un pH elevado en el conducto radicular. Se ha utilizado una mezcla de metronidazol, ciprofloxacina y minociclina, conocida como la pasta triantibiotica, como medicamento intraconducto para desinfectar el conducto radicular durante la regeneración tisular.

**OBJETIVO:** Determinar la capacidad antimicrobiana de hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiotica) frente a *Staphylococcus aureus* mediante una revisión de literatura.

**METODOLOGIA:** Se seleccionó la muestra basada en la revisión de 30 artículos, empleando 5 bases de datos para esta investigación desde el año Febrero del 2019 a septiembre del 2020 en un intervalo de publicación desde 1990 hasta el 2020 de revistas indexadas.

**RESULTADOS:** Se encontró que el hidróxido de calcio presento un efecto inhibitor el cual se consideró óptimo a las 24 horas observándose cierto crecimiento bacteriano del *S. aureus*. Se observó individualmente el comportamiento de ciprofloxacina, metronidazol, minociclina frente a *S. aureus* dando como deducción la resistencia de *S. aureus* especialmente a la ciprofloxacina y al metronidazol, la minociclina también presento un alto grado de sensibilidad *S.aureus*.

**CONCLUSION:** Se encontró que el *Staphylococcus aureus* era más susceptible a la acción bactericida de las preparaciones de hidróxido de calcio. El uso de minociclina puede proporcionar un efecto más adecuado contra *S. áureas*.

**PALABRAS CLAVE:** *Staphylococcus aureus*, hidróxido de calcio, minociclina, metronidazol, ciprofloxacina.

### **Abstract**

Persistent bacteria within the dentin tubules are the most common reason for recurrence of apical periodontitis. Calcium hydroxide has been widely used as an endodontic drug, its antibacterial action is based on its ability to maintain a high pH in the root canal. A mixture of metronidazole, ciprofloxacin, and minocycline, known as triantibiotic paste, has been used as an intracanal drug to disinfect the root canal during tissue regeneration.

**OBJECTIVE:** To determine the antimicrobial capacity of calcium hydroxide and metronidazole, ciprofloxacin, minocycline (components of the triantibiotic paste) against *Staphylococcus aureus* through a literature review.

**METHODOLOGY:** The sample was selected based on the review of 30 articles, using 5 databases for this research from February 2019 to September 2020 in a publication interval from 1990 to 2020 of indexed journals.

**RESULTS:** It was found that calcium hydroxide presented an inhibitory effect which was considered optimal at 24 hours, observing certain bacterial growth of *S. aureus*. The behavior of ciprofloxacin, metronidazole, minocycline against *S. aureus* was observed individually, giving as a deduction the resistance of *S. aureus*, especially to ciprofloxacin and metronidazole, minocycline also presented a high degree of sensitivity to *S. aureus*.

**CONCLUSION:** *Staphylococcus aureus* was found to be more susceptible to the bactericidal action of calcium hydroxide preparations. The use of minocycline may provide a more suitable effect against *S. aureus*.

**KEY WORDS:** *Staphylococcus aureus*, calcium hydroxide, minocycline, metronidazole, ciprofloxacin.

**Tabla de contenido**

Introducción	12
El problema	14
Planteamiento del problema	14
Formulación del problema	16
Objetivos	17
Objetivo general	17
Objetivos específicos	17
Revisión bibliográfica	18
Infección pulpar	18
Agentes causales	19
Tratamiento con antibiótico	21
Pasta triantibiotica	23
Hidróxido de calcio	25
Diseño metodológico	28
Tipo de investigación	28
Población y muestra	28
Población	28
Muestra	28
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	29
Variables	29
Variables independientes	29

VARIABLES DE ESTUDIO	30
MATERIALES Y MÉTODOS	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	31
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	58
BIBLIOGRAFÍA	59

**Lista de tablas**

<b>Tabla 1.</b> Capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio frente a <i>Staphylococcus aureus</i>	34
<b>Tabla 2.</b> Efecto antimicrobiano de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (Componentes de la pasta triantibiótica) sobre <i>Staphylococcus aureus</i>	44

Anexos

**Anexo A.** Diagrama de flujo, materiales y métodos

68

## Introducción

El objetivo más importante de la terapia endodóntica es la preparación químico-mecánica satisfactoria del sistema de conductos radiculares. Esta fase es realizada con instrumentos endodónticos y soluciones irrigadoras que promueven la limpieza de las paredes del conducto removiendo materia orgánica e inorgánica (Hofmann, 2014). La función de la irrigación es inactivar al biofilm bacteriano, erradicar bacterias, inactivar endotoxinas, disolver tejido vivo remanente y eliminar el barrillo dentinario producido durante el proceso de la instrumentación. Es importante tener en cuenta que hasta el mejor irrigante puede no ser útil si no penetra hasta la porción apical del conducto (Lima, 2019).

Las bacterias son la causa de la enfermedad pulpar y periapical. Se ha informado que las bacterias persistentes dentro de los túbulos dentinarios son la razón más común para el resurgimiento de la periodontitis apical. Por lo tanto, para un resultado exitoso después del tratamiento del conducto radicular, es necesario eliminar las bacterias del sistema del conducto radicular para promover la reparación de los tejidos perirradiculares. Durante la preparación del conducto radicular, se ha informado que los instrumentos no tocan el 35% de las paredes del conducto radicular debido a la complejidad anatómica del sistema de conductos radiculares. Otras dificultades para eliminar las bacterias están asociadas con la presencia de biopelículas y la estructura y composición de la dentina. Por lo tanto, los medicamentos intracanales juegan un papel clave en la reducción de las bacterias, que permanecen después del desbridamiento mecánico. En endodoncia, la clorhexidina (CHX) y el hidróxido de calcio (Ca (OH) 2) se han utilizado ampliamente como un medicamento intracanal (Davamani, 2019).

El hidróxido de calcio se ha utilizado ampliamente como un medicamento endodóntico. La acción antibacteriana del hidróxido de calcio se basa en su capacidad para mantener un pH elevado en el conducto radicular y en los túbulos dentinarios a través de la liberación de iones de Hidroxilo, el alto pH del hidroxilo de calcio destruye la membrana celular bacteriana y las estructuras proteicas (Mejía, 2014).

Recientemente, se ha utilizado una mezcla de metronidazol, ciprofloxacina y minociclina, conocida como la pasta triantibiótica, como medicamento intraconducto para desinfectar el conducto radicular durante la regeneración tisular. Metronidazol es un antibiótico bactericida de amplio espectro experimentos *in vitro* han demostrado que 10 µg/ml de metronidazol puede eliminar más del 99% de las bacterias encontradas en los conductos radiculares infectados. Por otro lado, el aumento de la concentración de metronidazol no pudo eliminar todas las bacterias, por lo tanto, para esterilizar el conducto radicular infectado, necesitamos otros antibióticos como ciprofloxacina y minociclina (Pawar, 2018).

## El problema

### Planteamiento del problema

El principal objetivo de la terapia endodóntica es el desbridamiento y limpieza a fondo de todo el sistema de conductos radiculares, que produce la extirpación del tejido de la pulpa infectada y necrótica, para recibir un relleno inerte, minimizando así la posibilidad de reinfección. Algunos microorganismos que colonizan el tejido necrótico de la pulpa causan una infección endodóntica primaria. Estos son de naturaleza polimicrobiana, dominadas por bacterias anaerobias obligadas. El éxito del tratamiento endodóntico depende de la erradicación completa de estos microorganismos. Esto no siempre se logra completamente debido a la complejidad anatómica y la limitación en el acceso al sistema del canal por instrumentos e irrigantes (Dedhia, 2018).

*El Staphylococcus aureus* es una de las bacterias que se han encontrado en lesiones después de un tratamiento endodóntico, aunque en menor frecuencia que *E. faecalis*. Son cocos Gram positivos, anaerobios, facultativos, que se caracterizan por sobrevivir en condiciones adversas durante periodos prolongados y por resistir a los cambios de temperatura y a la deshidratación. La mayoría de estas bacterias han sido capaces de desarrollar resistencia a los antimicrobianos. (Angarita, 2017,). Se observa en el 0,7% -15% de los casos de las infecciones (Dedhia, 2018).

El hidróxido de calcio ha sido frecuentemente utilizado en el tratamiento endodóntico, este componente tiene baja solubilidad en los fluidos tisulares, incluso cuando hay contacto directo con los tejidos vitales. Tiene un pH alcalino (aproximadamente 12,5–12,8), que se clasifica químicamente como una base fuerte. Este material tiene la capacidad de separarse rápidamente en

iones hidroxilo, iones de calcio, mantener un pH alto y provocar efectos bactericidas en el sistema del conducto radicular. El hidróxido de calcio controla la infección y disminuye la incidencia de síntomas desfavorables. También se usa en diversas situaciones clínicas como un medicamento intracanal, se ha demostrado que disminuye los patógenos asociados con la necrosis de la pulpa, y limita la reabsorción de la raíz y promueve la reparación de los tejidos periapicales (Mustafa, 2018).

El fundamento básico para la selección del medicamento antimicrobiano ideal, para combatir las infecciones presentes en el conducto radicular y los tejidos periapicales, consiste en conocer su mecanismo de acción. La neutralización de los focos de agresión microbiana había sido delegada a la fase de la preparación mecánica, se ha demostrado que la preparación aislada no garantiza la completa recuperación por lo que se necesita aplicar un medicamento. En la historia de la fase medicamentosa de la endodoncia, se ha reportado el empleo de numerosos fármacos y se ha determinado que el fármaco ideal es el hidróxido de calcio, por ser inocuo, antimicrobiano y reparador, (Muñoz, 2018).

La pasta triantibiótica es ampliamente empleada como medicamento intracanal. Consta de dos fases: líquido y polvo, el polvo está formado por una combinación de tres antibióticos, metronidazol, ciprofloxacina y minociclina en una proporción de 1:1:1; y la parte líquida está formado por una combinación de Macrogol y Propilenglicol, también en proporción 1:1, estos últimos actúan como vehículos de los antibióticos. El metronidazol es un compuesto que exhibe un amplio espectro de actividad contra protozoos y bacterias anaerobias. La minociclina es un

derivado semisintético de la tetraciclina con un espectro de actividad similar. La ciprofloxacina, es una fluoroquinolona sintética que tiene un modo de acción bactericida (Windley, 2005).

El uso de medicamentos intraconducto es de gran importancia en un tratamiento endodóntico sobre todo en dientes necróticos y con abscesos periapicales, ya que estos carecen de circulación sanguínea como resultado de esto, los antibióticos sistémicos han demostrado que no logran alcanzar el sitio de infección de estos, por lo tanto, se determinara el efecto antimicrobiano del hidróxido de calcio, Pasta triantibiotica frente al *Staphylococcus aureus* según una revisión de la literatura.

### **Formulación del problema**

La terapia endodóntica es un tratamiento que se realiza a nivel del conducto radicular, basado en la eliminación del proceso inflamatorio e infeccioso de la pulpa dental, un conducto radicular necrótico crea un espacio favorable para la acumulación de bacterias en un medio anaerobio, *Staphylococcus aureus* se ha identificado en varias ocasiones, como la especie más comúnmente encontrada en los canales con infecciones persistentes en conductos radiculares sometidos a tratamientos endodónticos con un porcentaje de 30%, investigaciones realizadas con el hidróxido de calcio, la pasta triantibiotica han mostrado lograr la erradicación de la bacteria. Debido a esto, nace la necesidad de realizar un estudio comparativo donde se determine ¿Cuál es la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiotica) frente a *Staphylococcus aureus* en una revisión de literatura?

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar la capacidad antimicrobiana de hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) frente a *Staphylococcus aureus* mediante una revisión de literatura.

### Objetivos específicos

Determinar la capacidad antimicrobiana de hidróxido de calcio sobre *Staphylococcus aureus* mediante una revisión de literatura.

Identificar el efecto antimicrobiano de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) sobre *Staphylococcus aureus* mediante una revisión de literatura.

## Revisión bibliográfica

### **Infección pulpar**

El dolor, generado a partir de estructuras dentarias o de tejidos adyacentes, es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la clínica estomatológica. Son varias las enfermedades que llevan a los pacientes a buscar ayuda profesional; la gran mayoría corresponde a procesos o estados inflamatorios pulpares y periapicales debido a la sintomatología dolorosa que los caracteriza (Correa, 2017).

Las infecciones de la pulpa en el diente se deben principalmente a la entrada de bacterias y la amplificación en los conductos radiculares y la cámara pulpar. Las infecciones en los dientes son enfermedades inflamatorias del sistema conducto radicular causadas por infecciones microbianas. La infección aguda o crónica se establece en el área de conducto radicular o perirradicular según la microbiología y la naturaleza del organismo presente. La identificación precisa y el cultivo de muchos microorganismos anaerobios son difíciles (Umapathy, 2019).

Los tratamientos de endodoncia son una de las terapias más importantes en la odontología. Permiten una función dental adecuada y mantienen la estructura dental en la cavidad bucal. Se han defendido diferentes métodos y estrategias, desde la técnica tradicional de preparación de pasos hacia atrás hasta los nuevos enfoques contemporáneos, los cuales han mostrado diversos grados de éxito y fracaso en los dientes con una variedad de afecciones periapicales pulpares. Poco a poco, y como complemento de los enfoques clínicos, los medicamentos del conducto radicular, en

particular los antibióticos, comenzaron a revelar su importancia indispensable y la regla fundamental para lograr resultados exitosos (Parhizkar, 2018).

La terapia endodóntica convencional se realiza a través de la preparación mecánica del conducto radicular con instrumentos rotatorios, siendo una de las terapias más importantes (Parhizkar, 2018). Esta es acompañada de limpieza química e irrigación del canal con irrigantes como la clorhexidina (CHX) y el hipoclorito de sodio (NaOCl), seguido de la aplicación de medicamentos como la pasta triantibiótica y el sellado de conductos radiculares (Pourhajibagher, 2018).

### **Agentes causales**

El *Staphylococcus aureus*, es un patógeno frecuente en humanos, causando una amplia gama de síndromes desde infecciones leves de piel y tejidos blandos hasta infecciones de rápido progreso que ponen en riesgo la vida del paciente como la neumonía necrotizante, sepsis severa y fascitis necrotizante. Es un microorganismo que posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos de uso clínico cuya diseminación es de gran importancia en salud pública. La flora oral contiene 300 especies de bacterias conocidas, además de organismos no cultivables que han sido descubiertos con técnicas moleculares, destacándose recientemente estudios de microbiota bucal por pirosecuenciación (Russomando, 2018).

Las infecciones que involucran cepas bacterianas que son resistentes a los antibióticos son especialmente preocupantes desde una perspectiva de salud pública *S. aureus* resistente a

la *meticilina* (MRSA) es un término utilizado para describir *las* cepas de *S. aureus* con resistencia adquirida a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, como la metilina, la oxacilina y las cefalosporinas. Estas bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos al adquirir el gen *mecA*. Dada su naturaleza ubicua y altamente comunicativa, las cepas MRSA son responsables de muchos casos de infección bacteriana y muerte adquirida en hospitales (Faden, 2018).

La especie más representativa en la cavidad bucal es el *S. aureus*, su presencia como un componente de la flora oral es controversial y puede estar asociada a infecciones endodónticas, periodontales, periapicales e infecciones supurativas de las glándulas salivares, debajo de prótesis y en pacientes inmunocomprometidos. Se ha aislado principalmente de saliva, y de la biopelícula supra y subgingival (Russomando, 2014).

Los tipos bacterianos observados en el Biofilm de origen endodóntico son, fundamentalmente, cocos, bacilos y filamentos, aunque ocasionalmente se han detectado espiroquetas. Las especies del género *Prevotella* son muy frecuentes debido a su capacidad de autoagregarse y coagregarse. El *Fusobacterium nucleatum* es el componente central de muchos de los biofilms en infecciones odontogénicas, gracias a su enorme capacidad de coagregación y de resistencia a biocidas e incluso algunos consideran el *F. nucleatum* la bacteria clave o “puente” para el desarrollo del Biofilm (Zambrano, 2016).

*S. aureus* es un comensal humano Grampositivo que coloniza persistentemente las narinas anteriores de aproximadamente el 20-25% de la población adulta sana, mientras que hasta el 60% está colonizado de forma intermitente, las infecciones que resultan son bastante diversas y pueden

incluir infecciones agudas, como bacteriemia y abscesos cutáneos. La matriz de biofilm de *S. aureus* es un complejo que encierra todas las células en la estructura madura, y se cree que está compuesta de factores del huésped, proteínas secretadas y derivadas de lisis, polisacáridos y ADNc. La contribución de cada uno de estos factores depende en gran medida del fondo de la cepa y de las condiciones ambientales. Además, la efectividad de muchos mecanismos de dispersión depende de la composición de la matriz (Lister, 2014).

### **Tratamiento con antibiótico**

La terapia con antibióticos se ha convertido en una parte inseparable de diversos tratamientos médicos y relacionados con la medicina, y actúa como uno de los principales frentes contra los microorganismos. Se utilizan diversos antibióticos con fórmulas divergentes, para la prevención y la profilaxis, para curar infecciones y enfermedades activas y agudas (Parhizkar, 2018).

Los agentes antimicrobianos se emplean con frecuencia dentro de los conductos radiculares en forma de líquidos, pastas o sólidos. Uno de los medicamentos es el hidróxido de calcio (CaOH), empleado ampliamente como medicamento intracanal en la terapia endodóntica. El alto pH de hidróxido de calcio destruye la membrana celular bacteriana y las estructuras de proteínas. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el hidróxido de calcio fue ineficiente contra *E.faecalis* y *Streptococcus sanguinis*, ya que permanecieron viables en los túbulos dentinales (Mozayeni, 2014).

El tratamiento odontológico busca disminuir cuantitativamente la población del inóculo, y está representado por: raspado y alisado radicular, exodoncia, desbridamiento de tejidos necróticos y drenaje de abscesos y del sistema de conductos infectado. El tratamiento antimicrobiano tiene como objetivo limitar y erradicar los agentes bacterianos responsables de la infección odontogénica de manera cuantitativa y cualitativa, mediante la administración sistémica de antibióticos o la aplicación tópica de agentes antisépticos o antimicrobianos. El tratamiento quirúrgico resulta imprescindible en casos complicados con invasión de los planos profundos de la cabeza y del cuello, siendo necesario para el drenaje de abscesos que causen obstrucción de la vía aérea, para el desbridamiento de tejidos en las celulitis difusas, para desbridamientos múltiples y para la colocación de tubos de drenaje, en casos necesarios. El tratamiento combinado busca complementar las estrategias terapéuticas antes mencionadas, para asegurar el éxito del tratamiento y evitar la reinfección de los tejidos, diseminación o complicación de la infección odontogénica (Moreno, 2012).

El propósito fundamental de la terapia antibiótica sistémica en estomatología es erradicar la presencia de microorganismos capaces de mantener y diseminar un proceso infeccioso odontogénico, o bien, de generar infecciones sistémicas de gravedad como endocarditis infecciosa, ya que la persistencia de agentes patógenos en los tejidos dentoalveolares está relacionada no solo con el fracaso del tratamiento odontológico, sino también con la persistencia de procesos infecciosos capaces de destruir los tejidos de soporte periodontal, invadir tejidos cervicofaciales profundos, y diseminarse a tejidos u órganos a distancia, ocasionando infecciones graves e incluso mortales al paciente (Moreno, 2012).

## **Pasta triantibiotica**

Se han utilizado muchas formas de medicamentos intracanales, aparte de los antibióticos y el hidróxido de calcio como la combinación de antibióticos, llamada 'triple pasta antibiótica' (TAP), especialmente para el protocolo de regeneración y revascularización y el tratamiento de los dientes de ápice abierto con pulpa necrótica. Este material también ha mostrado otras aplicaciones en endodoncia como la eliminación de microorganismos de los canales radiculares, en la dentina careada y la pulpa infectada (Parhizkar, 2018).

La pasta triantibiotica es una combinación de ciprofloxacina, metronidazol y minociclina. El metronidazol, como un compuesto de nitroimidazol, es particularmente tóxico para los anaerobios y se considera un agente antimicrobiano contra los protozoos y las bacterias anaeróbicas. La minociclina es bacteriostática y muestra actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. También causa un aumento en la cantidad de interleucina-10, que es una citoquina inflamatoria. Además, la ciprofloxacina, como una fluoroquinolona sintética, posee una acción bactericida rápida y exhibe una alta actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram-negativas, mientras tiene una actividad limitada contra las Gram-positivas (Saghiri, 2016).

Muchas bacterias anaerobias son resistentes a la ciprofloxacina. Por lo tanto, a menudo se usa con metronidazol en el tratamiento de infecciones mixtas para compensar su alcance limitado. Por lo tanto, TAP puede afectar a las bacterias Gram-negativas, Gram-positivas y anaeróbicas, y esta combinación puede ser efectiva contra los microorganismos odontogénicos (Parhizkar, 2018).

Las investigaciones han confirmado el uso de la combinación de metronidazol, minociclina y ciprofloxacina para la esterilización de los sistemas de conductos radiculares y ahora son aceptables en la práctica clínica. Un estudio *in vitro* que probó la eficacia antibacteriana de estos fármacos solos y en combinación indicó que estos fármacos individualmente no podían eliminar completamente la contaminación bacteriana, sin embargo, la mezcla de estos antibióticos fue capaz de esterilizar constantemente todas las muestras (Saghiri, 2016).

El metronidazol es un compuesto de nitroimidazol que exhibe un amplio espectro de actividad contra los protozoos y las bacterias anaerobias. La minociclina es un derivado semisintético de la tetraciclina con un espectro de actividad similar. La ciprofloxacina es una fluoroquinolona sintética, tiene un modo de acción bactericida (Rangasamy, 2012).

El metronidazol es un fármaco bactericida muy activo frente a las bacterias anaerobias gramnegativas y las espiroquetas, pero con escasa actividad frente a cocos Gram-positivos anaerobios y aerobios orales. Suele administrarse asociado con otros antibióticos activos frente a bacterias aerobias Gram-positivas. Alcanza altas concentraciones alveolares y la actividad bactericida clínicamente se logra con la dosis habitualmente recomendada (Elías, 2009).

La ciprofloxacina, fluoroquinolona de segunda generación, su rango de efecto incluye la mayoría de las cepas de patógenos bacterianos responsables de infecciones gastrointestinales, respiratorias, urinarias y abdominales, incluidas *Escherichia coli*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, la meticilina es sensible, pero no al *Staphylococcus*

*aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pyogenes*. La ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas se están utilizando para este amplio espectro de actividades, su disponibilidad tanto en formulaciones orales como intravenosas y su excelente penetración en los tejidos (Mohammadi, 2018).

Aunque clínicamente exitosas para el tratamiento de la periodontitis apical, estas técnicas no ayudan a fortalecer la raíz y, en ausencia de un desarrollo continuo, las raíces permanecen delgadas y frágiles (bose, 2009) la eficacia antibacteriana de estos fármacos solos y en combinación contra las bacterias de la dentina infectada y lesiones periapicales. Por sí solo, ninguno de los medicamentos resultó en la eliminación completa de las bacterias. Sin embargo, en combinación, estos medicamentos fueron capaces de esterilizar todas las muestras de manera consistente (hoshino, 1996)

El inconveniente del uso de la pasta triantibiótica es que puede causar resistencia bacteriana. Además, la minociclina puede causar decoloración de los dientes (huang, 2008) thibodeau y Trope sugirieron cefaclor en lugar de la minociclina en la mezcla de la pasta triantibiótica (ikawa, 2001) la decoloración por la familia de la tetraciclina se piensa que es una reacción foto-iniciada. La minociclina se une a los iones de calcio a través de quelación para formar un complejo insoluble (tanase, 1998) la aplicación de esta pasta debe limitarse al canal radicular debido al riesgo potencial de decoloración de los dientes (kim, 2010)

## **Hidróxido de calcio**

El hidróxido de calcio es el material común para la eliminación de bacterias involucradas en patologías degenerativas. La propiedad antimicrobiana del hidróxido de calcio es atribuida a la liberación de iones hidroxilo y además proporciona un ambiente altamente alcalino con un valor de pH entre 12.5 a 12.8. Este es un polvo inodoro blanco con la fórmula  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (King, 2011).

El efecto antimicrobiano del hidróxido de calcio en ambientes acuosos muestra una dependencia de la liberación de iones hidroxilo, estos iones hidroxilo deben ser considerados como radicales libres con la capacidad de alta reacción con algunas de las biomoléculas. Esta reacción es indiscriminada, por lo que los radicales libres rara vez pueden difundirse lejos, y sus efectos bactericidas pueden deberse a la desnaturalización de algunas proteínas (Mohammadi, 2017).

El hidróxido de calcio demostró ser un excelente agente solvente de tejido y poseer acción antibacteriana, ha sido usado por largo tiempo en diferentes concentraciones como solución de irrigación durante la instrumentación biomecánica. En altas concentraciones es irritante para los tejidos periapicales (De la casa, 2009).

Se clasifica químicamente como una base fuerte, que se disocia en iones de calcio e hidroxilos, al entrar en contacto con una solución acuosa, sus principales propiedades se atribuyen al efecto de estos iones en tejidos vitales, como la inducción de la deposición de los tejidos duros y los iones hidroxilo son los responsables de su naturaleza altamente alcalina. Es utilizado ampliamente en

odontología para el tratamiento de dientes con desarrollo radicular incompleto, usado en tratamiento de fracturas radiculares, en luxaciones, avulsiones, perforaciones radiculares, reabsorción interna, lesiones endoperiodontales, recubrimientos pulpaes directos e indirectos y pulpotomías (Amaiz, 2010).

El hidróxido de calcio induce la remineralización de la dentina reblandecida, libera de gérmenes la cavidad, estimula la cicatrización, siendo tolerado perfectamente por el órgano pulpar. Por ello, y por otras ventajas este fármaco ha sido aceptado mundialmente como el precursor fundamental en la pulpotomía vital, recubrimiento pulpar directo e indirecto (Amaiz, 2010).

Es importante mencionar la alta toxicidad que posee, justamente de allí se desprende su utilidad. Al ser colocados en cercanía con la pulpa, hacen que ésta se retraiga formando como consecuencia dentina reparativa o esclerosada. En estudios recientes se confirmó el daño que puede ocasionar el uso excesivo o permanente de revestimientos; en algunos pacientes se observó pulpitis irreversible con sintomatología dolorosa, necrosis pulpar con la agravante de imágenes apicales, y reabsorciones internas tanto dentro de la cámara pulpar como en el trayecto de los conductos. Spanberg y col, en Connecticut, investigaron la citotoxicidad de algunos barnices y revestimientos cavitarios a base de hidróxido de calcio y determinaron que todos eran tóxicos (Amaiz, 2010).

Cupral es una pasta endodóntica utilizada en el tratamiento radicular y, más recientemente, también en la gingivitis y la cobertura indirecta de pulpa dental, con el objetivo de obtener una

mejora clínica. Aquí, proporcionamos nuevos conocimientos *in vitro* sobre la eficacia antimicrobiana de Cupral, demostrando su capacidad para afectar a *S. aureus*, *P. aeruginosa* y también *C. albicans*; el crecimiento de las células planctónicas se ve afectado, la formación de biopelículas se previene y se daña la biopelícula preformada, por lo tanto, nuestros resultados sugieren que Cupral, es un compuesto prometedor clínicamente utilizado, puede ser un buen candidato para el tratamiento de infecciones orales, incluyendo las asociadas a biopelículas, independientemente del hecho de que un Gra-positivo, Gram-negativo o células fúngicas sea el agente causal (Meto, 2019).

A pesar de sus efectos y características positivas, se debe mencionar que el hidróxido de calcio posee desventajas, como son: la alta solubilidad y baja resistencia mecánica, sobre todo, cuando se utiliza posterior a la colocación del mismo, algún sistema adhesivo a base de alcohol o acetona. Así mismo, los cementos a base de hidróxido de calcio puro no son adhesivos, esto se traduce a que, al utilizarlos en conjunto con sistemas resinosos, la contracción de polimerización puede ocasionar que se presente una desadaptación del mismo, provocando así una grieta en la interface con la dentina (Mohammadi, 2017).

## **Diseño metodológico**

### **Tipo de investigación**

La presente investigación es un estudio retrospectivo bibliográfico, ya que se basó en información obtenida de los artículos científicos, los cuales estuvieron relacionados con la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) sobre *Staphylococcus aureus*, de fuentes científicas publicadas recientemente.

### **Población y muestra**

La población de esta investigación estuvo constituida por 60 artículos que se consultaran en revistas indexadas en los buscadores: Pubmed, Science Direct, Google académico, Scielo, base de datos de la Universidad Antonio Nariño.

### **Muestra**

La muestra se constituyó por la selección de por lo menos de 30 artículos que se encontraron relacionados directamente con el objeto de estudio, en los buscadores como: Pubmed, Science Direct, Google académico, Scielo y base de datos de la Universidad Antonio Nariño, para la búsqueda se tomaron las siguientes palabras claves (*Staphylococcus aureus*, hidróxido de calcio, minociclina, metronidazol, ciprofloxacina) las cuales tienen relación con la temática capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina,

minociclina (componentes de la pasta triantibiotica) sobre *Staphylococcus aureus*, la consulta será a partir de 1990 hasta 2020.

### **Criterios de inclusión**

Artículos centrados en la capacidad antimicrobiana.

Artículos enfocados en el *Staphylococcus aureus*.

Artículos de revistas indexadas.

Artículos en un intervalo de tiempo de 1990 a 2020.

Artículos con textos completos.

Artículos en cualquier tipo de idioma.

### **Criterio de exclusión**

Artículos no indexados.

Artículos enfocados en otras bacterias.

Trabajos de monografías.

Trabajos de tesis de pregrado.

### **Variables**

#### **Variable independiente**

Tipos de antibióticos: hidróxido de calcio y los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes individuales de la pasta triantibiotica).

## **Variables de estudio**

Capacidad antimicrobiana de hidróxido de calcio sobre *Staphylococcus aureus* mediante una revisión sistemática de literatura científica.

Capacidad antimicrobiana de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) sobre *Staphylococcus aureus* mediante una revisión sistemática de literatura científica.

## **Materiales y métodos**

Inicialmente se realizó una búsqueda de artículos científicos en revistas indexadas de las bases de datos: Pubmed, Science Direct, Google académico, Scielo y base de datos de la Universidad Antonio Nariño. Estos artículos contenían el tema relacionado con capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) sobre *Staphylococcus aureus*. Las fuentes bibliográficas consultadas fueron publicadas a partir de 1990. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron relacionadas con el campo de odontología: *Staphylococcus aureus*, hidróxido de calcio, minociclina, metronidazol, ciprofloxacina, de revistas indexadas, utilizando algoritmos como and, or en la terminología Mesh y Decs, en los idiomas inglés, portugués y español. Luego realizo una selección de por lo menos 60 artículos, en esta selección se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionarán 30 artículos que garantizarán la aplicabilidad en nuestro estudio. De estos 30 artículos que fueron seleccionados para la investigación se tuvo en cuenta los que especificaban la capacidad antimicrobiana de cada medicamento sobre el *S. aureus*.

Una vez realizada la selección de la muestra se procedió a la lectura de los artículos y se identificó la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) sobre *Staphylococcus aureus*, de fuentes científicas publicadas entre 1990 y 2020 y así se elaboró la revisión bibliográfica como tal. Se presentaron los resultados y se realizó una discusión. Después se presentaron las conclusiones y recomendaciones del trabajo de revisión y finalmente se elaboró el informe final y se preparó la sustentación para los jurados (Anexo A).

### **Análisis estadístico**

Esta investigación es de tipo de revisión literaria, la cual se basó en la información obtenida de artículos científicos de la base de datos, luego se procedió a analizar la información y se presentó los resultados de forma organizada y en tablas en Word.

## Resultados

Los resultados de este trabajo de investigación fueron determinados por una revisión de literatura, la cual consistió en seleccionar 30 artículos entre el periodo de 1990 hasta el año 2020 de revistas indexadas, los buscadores empleados fueron Pubmed, Science direct, Google académico, Scielo y la base de datos de la Universidad Antonio Nariño. Para dar respuesta y determinar la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) frente a *Staphylococcus aureus* mediante una revisión bibliográfica, se encontraron 15 artículos que estudiaron la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio frente al *Staphylococcus aureus* y 15 artículos que estudiaron la capacidad antimicrobiana de metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) frente a *Staphylococcus aureus*.

### **Capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio frente a *Staphylococcus aureus***

El hidróxido de calcio es un material que se obtiene por calcinación del carbonato cálcico. Además, este polvo granular, amorfo y fino posee marcadas propiedades básicas, como un pH alcalino aproximadamente de 12,4, lo cual le confiere un gran poder bactericida. Al ser aplicado sobre una pulpa vital, su acción cáustica provoca una zona de necrosis estéril y superficial, con hemólisis y coagulación de las albúminas, quedando atenuada por la formación de una capa subyacente compacta, compuesta de carbonato de calcio debida al dióxido de carbono de los tejidos y de proteínas, producto de la estimulación dentinaria. Su densidad es de 2,1; puede disolverse ligeramente en agua y es insoluble en alcohol, con la particularidad de que al aumentar la temperatura disminuye su solubilidad (Yepes, 2013).

El hidróxido de calcio es un excelente medicamento con efecto antimicrobiano, sin embargo, se ha sugerido el empleo de numerosos vehículos para asociarlo, a fin de mejorar sus propiedades. Los factores que influyen la velocidad de disociación y difusión iónica son la hidrosolubilidad del vehículo empleado, las características de ácido-base, la permeabilidad dentinaria y el grado de calcificación. Mientras mayor es la velocidad de disociación y difusión de los iones hidroxilos de las pastas de hidróxido de calcio, mayor será el efecto antimicrobiano, lográndose esto con los vehículos hidrosolubles (Muñoz, 2018).

Tabla 1

*Capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio frente a Staphylococcus aureus.*

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Estudio</b>	<b>Resultados</b>
Romero et al.	1997	Demostraron una activación enzimática irreversible por el contacto directo del Hidróxido de Calcio sobre los túbulos dentinarios infectados con <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Fusobacterium nucleatus</i> , <i>Echerichia coli</i> ; y observó una inactivación enzimática reversible por su acción indirecta sobre ciertos microorganismos.	Estos autores demostrando también su total ineffectividad por su acción a distancia sobre <i>S. aureus</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Bacillus subtilis</i> . Estos resultados sugieren que el contacto directo con el Hidróxido de Calcio produce diferentes efectos, que aquellos con contacto indirecto. Sin embargo, el efecto prolongado y directo en condiciones extremas de ph, sugiere no sólo la destrucción de las bacterias, sino también la neutralización del

			efecto residual de los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas.
Figueiredo et al.	2002	<p>En el cual investigaron la actividad antimicrobiana del hidróxido de calcio en combinación con vehículos como, agua destilada estéril, solución salina estéril, solución anestésica (mepivacaína 3% sin vasoconstrictor), glicerina, polietilenglicol y paramonoclorofenol alcanforado contra algunos microorganismos comúnmente aislados de conductos radiculares infectados como las cepas <i>Candida albicans</i> NTCC 3736, <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 19659, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212, <i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 10556, <i>Streptococcus sobrinus</i> 6715, <i>Estreptococo mutans</i> OMZ 175, <i>Actinomyces naeslundii</i> M104, <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Porphyromonas endodontalis</i>, <i>Prevotella intermedia</i> / <i>nigrescens</i> y <i>Prevotella denticola</i>. La actividad</p>	<p>Los autores dieron como resultado que los vehículos acuosos y viscosos tales como agua, solución salina, anestésico, glicerina y polietilenglicol no tuvieron acción antimicrobiana. Por otro lado, el vehículo aceitoso como paramonoclorofenol alcanforado más glicerina mostraron zonas de inhibición promedio del crecimiento microbiano de 6,19 mm y 8,75 mm, respectivamente. Se varió la susceptibilidad de los microorganismos individuales a las pastas de hidróxido de calcio. Todos los microorganismos fueron más susceptibles al hidróxido de calcio preparado con vehículos aceitosos. <i>E. faecalis</i> fue más resistente (3,95 mm) seguido de <i>B. subtilis</i> (55,15 mm) y <i>A. naeslundii</i> M104 (5,6 mm), el <i>S. aureus</i> (8,2 mm), mientras que el anaeróbico <i>P. endodontalis</i> (15,6 mm), seguido de</p>

		<p>antimicrobiana la determinaron mediante el método de difusión en agar, todos los microorganismos fueron subcultivados previamente en medios de cultivo apropiados y en condiciones gaseosas para confirmar su pureza.</p>	<p>la <i>Porphyomonas gingivalis</i> (13,75 mm) y <i>Prevotella intermedia</i> / <i>nigrescens</i> (12 mm), fueron más susceptible a las pastas con vehículos aceitosos. Sin embargo, <i>B. subtilis</i> y <i>C. albicans</i> mostraron cierta susceptibilidad a todas las pastas de hidróxido de calcio.</p>
Geoffrey et al.	2005	<p>Evaluaron el efecto pH del hidróxido de calcio como medicamento intracanal con un colorante reactivo al calcio frente a <i>S. aureus</i>, utilizando la prueba de difusión por disco.</p>	<p>Estos autores revisaron a las 24 horas dando como resultado que la concentración de calcio y el pH aumentaron, y una solución de hidróxido de calcio 2 al 10% produjo un pH y una difusión de calcio más altos.</p>
Yasud, et al.	2008	<p>Compararon las actividades antimicrobianas de una resina selladora, el hidróxido de calcio y el MTA, frente a los microorganismos <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Streptococcus mutans</i>, y <i>Streptococcus sanguinis</i>. Prepararon los diferentes cultivos en agar BHI, los cuales se dejaron incubados 24 horas.</p>	<p>Dando como resultado una menor actividad antimicrobiana para el sellador a base de resina comparada con el hidróxido de calcio el cual presento actividad contra <i>S. aureus</i>, <i>C. albicans</i>, <i>S. mutans</i>, y <i>S. sanguinis</i>, pero no contra <i>E. faecalis</i>, por otra parte, el MTA mostró mayor actividad antimicrobiana contra <i>C. albicans</i> y <i>S. mutans</i>. Entre las bacterias, <i>E. faecalis</i> mostró la mayor</p>

			resistencia contra los selladores.
Kalchinov et al.	2009	Realizaron un estudio in vitro del efecto bactericida del hidróxido de calcio y el cresophene frente a <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Prevotella spp.</i> Utilizaron como medio de cultivo el agar BHI, en una prueba de difusión por disco.	Estos autores dieron como resultado mayor eficacia en el hidróxido de calcio con halos de inhibición de 6,5 mm para <i>E. faecalis</i> , 7 mm <i>S. aureus</i> y 10 mm para <i>Prevotella spp.</i> Por otra parte, el cresophene presento halos de inhibición de 17,5 para <i>E. faecalis</i> , 37 mm <i>S. aureus</i> y 38 mm <i>Prevotella spp.</i>
Gangwar	2011	Estudió la eficacia del hidróxido de calcio contra las bacterias aerobias y anaerobias que se encuentran comúnmente en las infecciones endodónticas, el autor tomó muestras de <i>S. aureus</i> y <i>E. fecalis</i> las cuales transportaron mediante técnicas estandarizadas y se aisló el crecimiento puro de cada bacteria. El autor preparó placas de Petri con el hidróxido de calcio para cada bacteria y las incubó.	Encontrándose que la bacteria más susceptible fue <i>S. aureus</i> y la menos susceptible fue <i>E. fecalis</i> .
Fernández et al.	2011	Evaluaron la actividad antibacteriana in vitro del hidróxido de calcio con vehículos como lidocaína al 2%, paramonoclo alcanforado fenol, propilenglicol y solución salina, contra	La combinación de hidróxido de calcio con los vehículos paramonoclo alcanforado fenol y propilenglicol eliminaron todos los microorganismos en 15 segundos. Por otra

		<p><i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Streptococcus mutans</i>. Realizaron una prueba de dilución de caldo, y se registró el tiempo que tardaban las diferentes pastas en erradicar las diferentes bacterias.</p>	<p>parte, se necesitaron 15 segundos para que el hidróxido de calcio con lidocaína al 2% produjeran segundos para eliminar <i>S. aureus</i> y <i>E. faecalis</i>, y 45 segundos, fue necesario para que el hidróxido de calcio más solución salina produjeran cultivos negativos de <i>E. faecalis</i>, <i>S. mubronceado</i> y <i>P. aeruginosa</i>. La resistencia microbiana a todas las sustancias probadas se puede clasificar de la más fuerte a la más débil de la siguiente manera: <i>E. faecalis</i> fue el más fuerte, seguido de <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>S. mutans</i>.</p>
Brito et al.	2016	<p>Por su parte realizaron una revisión de literatura de los cementos a base de hidróxido de calcio para determinar las propiedades biológicas y características físicas que poseen, estos autores destacaron que un factor muy importante es la biocompatibilidad, debido a que los cementos inadvertidamente pueden extravasarse a los tejidos periapicales.</p>	<p>Mostrando que los cementos a base de hidróxido de calcio son materiales con efectos antimicrobianos y presentaron una citotoxicidad que es menor comparada con otros grupos de cementos. También estudiaron las propiedades y aplicaciones clínicas del hidróxido de calcio en endodoncia, incluyendo la actividad antimicrobiana, actividad antifúngica,</p>

---

			los efectos en el biofilm bacteriano, el sinergismo entre el hidróxido de calcio y otros agentes como como <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Prevotella bucallis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , y su toxicidad.
Malva et al.	2016	<p>Evaluaron el efecto potenciador de diferentes sustancias en la acción antimicrobiana del hidróxido de calcio, utilizando cuatro tipos de vehículos: digluconato de clorhexidina al 0,2%, malvaticina, paramonoclorofenol y propóleo, se evaluaron con relación a cepas estándar de <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Candida albicans</i>. Los autores realizaron la incubación en agar mediante el método de suspensión directa de colonias, a partir de cultivos entre 18 y 24 horas de crecimiento. Después de 24 horas de incubación realizaron una inspección de la presencia o ausencia de halos de inhibición del crecimiento microbiano.</p>	<p>Entre las sustancias, solo la solución salina y el anestésico no mostraron actividad antimicrobiana contra ninguno de los microorganismos. Por otro lado, la clorhexidina, el hipoclorito y el paramonoclorofenol tienen acción antimicrobiana contra todos los microorganismos ensayados, lo que confirmo la acción antimicrobiana de estas sustancias. Los otros dos vehículos probados, malvaticina y propóleos, fueron eficaces solo contra microorganismos específicos; la malvaticina actuó contra <i>S. aureus</i> y <i>E. faecalis</i> y propóleo que obtuvo mejor resultado que la malvaticina, actuó contra todos, excepto contra <i>E. coli</i>. También se notó pastas más eficaces</p>

---

---

			con malvaticina y paramonoclorofenol contra <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> y <i>E. faecalis</i> . Por <i>E. coli</i> , Los mayores halos de inhibición se encontraron en la pasta y el paramonoclorofenol clorhexidina.
De Araujo et al.	2017	Evaluaron la actividad antibacteriana del hidróxido de calcio contra microorganismos que se encuentran comúnmente en los conductos radiculares infectados, como el <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> . Estos autores prepararon las diferentes cepas con hidróxido de calcio, el cual tenía como vehículo el propilenglicol, cada cepa se inoculó en placas de Petri que contenían agar BHI (corazón cerebro).	Después del período de incubación, verificaron la presencia o ausencia de halos de inhibición y sus respectivos tamaños en tres momentos: 24 h, 48 h y 72 horas, dando como resultado que la susceptibilidad individual de los microorganismos a la pasta de hidróxido de calcio varió, con <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 es el más susceptible y <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 el más resistente.
Mohammadi et al.	2017	Realizaron una revisión de la literatura de la eficacia del hidróxido de calcio en combinación con la clorhexidina.	Los autores describieron que la combinación de clorhexidina más hidróxido de calcio como medicamento intraconducto es eficaz para disminuir el <i>Staphylococcus aureus</i> . Sin embargo, describieron un estudio en el cual la clorhexidina al 2% era

---

			el más eficaz contra <i>S. aureus</i> , mientras que el hidróxido de calcio era completamente ineficaz en un período de estudio de 1 mes.
Muñoz et al.	2018	Realizaron una revisión bibliográfica, en la cual describieron los efectos del hidróxido de calcio, los procedimientos clínicos en los cuales se utiliza y su aplicación en la terapia endodóntica.	Donde describieron que el hidróxido de calcio se utilizó con alta posibilidad predictiva en la terapia pulpar para preservar su vitalidad y lograr la acción de estímulo en la remineralización de los tejidos dentales, en condiciones clínicas tales como: recubrimientos pulpares, apexificación, reabsorciones internas, también describieron que el hidróxido de calcio presento una erradicación casi por completo de bacterias persistentes en el conducto radicular tales como <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Fusobacterium nuclatum</i> y <i>Streptococcus sanguis</i> . La mayoría de los autores refirieron resultados exitosos al aplicar este medicamento.
Meto et al.	2019	Estudiaron la actividad antimicrobiana de hidróxido de calcio, en la cual emplearon la	Estos autores encontraron una reducción de biomasa que osciló entre el 47

		<p>prueba de difusión en disco para determinar la sensibilidad de los agentes microbianos como <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i> y <i>Candida albicans</i>, frente al hidróxido de calcio.</p>	<p>y el 94% para <i>S. aureus</i>. El tratamiento con hidróxido de calcio redujo el número de células bacterianas vivas incrustadas en biofilms, en todos los casos, aunque alcanzando diferencias significativas solo en <i>S. aureus</i> en 6 horas.</p>
Basir et al.	2019	<p>Investigaron la actividad antimicrobiana del hidróxido de calcio frente a cepas bacterianas como el <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538), <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853), <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) y <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231), las cuales se incubaron en agar BHI. Posteriormente analizaron los resultados mediante pruebas de Kruskal-Wallis el cual es un método no paramétrico para probar si un grupo de datos proviene de la misma población; esta prueba mostro la actividad antimicrobiana durante 24 horas.</p>	<p>Dando como resultado halos de inhibición del hidróxido de calcio de 14 mm para <i>E. faecalis</i>, 17mm para <i>B. subtilis</i>, 20 mm para <i>P. aeruginosa</i> y <i>C. albicans</i>, presentando mayor inhibición en el <i>S. aureus</i> con 35 mm.</p>
Trisic et al.	2019	<p>Evaluaron la actividad antimicrobiana del</p>	<p>Los autores dieron como resultado zonas</p>

---

hidróxido de calcio de inhibición del frente a cepas certificadas como *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Enterococcus faecalis* (ATCC 14506) y bacterias aisladas como lo fueron *Rothia dentocariosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus vestibularis*, utilizando una prueba de difusión en agar.

---

La tabla 1 muestra el efecto antimicrobiano del hidróxido de calcio frente a *S. aureus*, según los diversos autores de artículos indexados. Autoría propia.

### **Capacidad antimicrobiana de metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiótica) frente a *Staphylococcus aureus***

La pasta triantibiótica es ampliamente empleada como medicamento intracanal en tratamientos endodónticos. Consta de un componente líquido y un componente polvo, este último está formado por una combinación de tres antibióticos los cuales son: metronidazol, ciprofloxacina y minociclina en una proporción de 1:1:1; y la parte líquida está formado por una combinación de Macrogol y Propylen Glicol, también en proporción 1:1, estos últimos actúan como vehículos transportadores de los antibióticos. El metronidazol es un compuesto de nitroimidazol que exhibe un amplio espectro de actividad contra protozoos y bacterias anaerobias. La minociclina es un

derivado semisintético de la tetraciclina con un espectro de actividad similar. La ciprofloxacina, es una fluoroquinolona sintética que tiene un modo de acción bactericida (Parhizkar, 2018).

La pasta triantibiótica tiene una característica especial al usarla como medicamento intracanal para la desinfección del canal de la raíz durante procedimientos regenerativos, es capaz de eliminar las bacterias de tejidos dentales infectados, por la capacidad que tiene de difundirse a través de los conductos radiculares hasta la zona periapical y ejercer su acción bactericida (Parhizkar, 2018).

Tabla 2

*Efecto antimicrobiano de los compuestos metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (Componentes de la pasta triantibiótica) sobre Staphylococcus aureus.*

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>estudio</b>	<b>resultado</b>
Rossney et al.	1994	Diseñaron un esquema de tipificación de antibiograma-resistograma (AR) que puede diferenciar simple y rápidamente los aislados de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA). La susceptibilidad a antibióticos y productos químicos se determinó mediante pruebas de difusión por disco. Se evaluaron tres métodos de difusión y tres cepas de control de <i>S. aureus</i>	Los autores encontraron en los resultados obtenidos con los tres métodos en comparación, las discrepancias se redujeron en un promedio de 6,3 % si se utilizara <i>S. aureus</i> ATCC 25923 en lugar de <i>S. aureus</i> NCTC 657. Aunque los resultados obtenidos con <i>S. aureus</i> ATCC 29213 y RN 4220 están correlacionados con los resultados con <i>S. aureus</i> ATCC 25923. Este último fue elegido para trabajos posteriores porque es un control de prueba de susceptibilidad de difusión por disco reconocido y no produce beta - lactamasa.

Figueroa et 2008 al.	<p>Evaluaron la actividad antibacteriana de dos derivados de pregnenolona sobre <i>S. aureus</i>, <i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>, utilizando el método de dilución y la concentración mínima inhibitoria (CMI). La actividad bacteriana de los derivados de pregnenolona se comparó con el efecto antibacteriano de cefotaxima, gentamicina y metilicina (controles).</p>	<p>Los resultados indican que el crecimiento bacteriano de <i>S. aureus</i> se inhibió con cefotaxima (CMI = 0,25 mg / ml, <math>5,23 \times 10^{-4}</math> mmol) y gentamicina (MIC = 0.0125 mg / ml, <math>2,68 \times 10^{-5}</math> mmol). Es importante mencionar que la ampicilina no inhibió el crecimiento bacteriano.</p>
Morales et 2012 al.	<p>Recolectaron setenta y cinco cepas y se determinó susceptibilidad a diferentes antibióticos por el método de Kirby Bauer. La producción de beta-lactamasa se verificó mediante la prueba del nitrocefin. La resistencia a la metilicina en <i>S. aureus</i> se realizó usando Mueller Hinton con 4% de NaCl y oxacilina 6 µg/mL. La resistencia inducible a clindamicina se tamizó mediante la prueba del D-Test, analizaron setenta y cinco muestras de estafilococos: 38% fueron estafilococos coagulasa negativos (SCN) y un 62% <i>S. aureus</i>.</p>	<p>Al analizar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana in vitro se pudo observar que el fenotipo de resistencia encontrado con mayor frecuencia fue la resistencia a penicilina con un 53%. Este se halló en 58% de cepas de <i>S. aureus</i> y en 42% de SCN. El segundo fenotipo sobresaliente fue la resistencia a metilicina, con una frecuencia de 47%: 61% en cepas de <i>S. aureus</i> y 39% en SCN.</p>
Castro et al. 2018	<p>En su estudio determinaron mediante el método de microdilución en caldo, el cual fue usado para la identificar la concentración mínima inhibitoria de 12 agentes antimicrobianos. Se estudió el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de acuerdo a la especie <i>Staphylococcus</i>, el</p>	<p>Se aislaron 1218 cocos grampositivos, de los cuales 42,7 % fueron <i>S. aureus</i> y 18,9 % <i>S. epidermidis</i>. El 47,5 % de <i>S. aureus</i> fueron resistentes a metilicina y se encontraron principalmente en secreciones (43,3 %); mientras que el 68,7 % de <i>S. epidermidis</i> fueron metilicina resistentes y aislados principalmente en</p>

		sitio de infección y el período de tiempo.	sangre (76,9 %). Se identificaron aislamientos clínicos de <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> con perfil de multirresistencia.
Kepa et al.	2018	El objetivo del estudio presentado fue evaluar el potencial antibacteriano del ácido cafeico (CA) solo y en combinación antibiótico-fitoquímico frente a cepas clínicas y de referencia de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas de heridas infectadas, todos los aislamientos analizados se clasificaron como miembros de la especie <i>Staphylococcus aureus</i> mediante métodos microbiológicos y moleculares clásicos.	La detección del gen <i>mecA</i> y los perfiles de resistencia fenotípica a meticilina, antibióticos ML y vancomicina se realizaron para todas las cepas analizadas. Quince de las 23 (65%) cepas de estafilococos examinadas fueron resistentes a la meticilina, según la presencia del gen <i>mecA</i> , y 11 (48%) demostraron el mecanismo constitutivo de resistencia a los antibióticos ML. Nueve cepas (39%) exhibieron perfil de resistencia a la meticilina y ML, y todas las cepas fueron sensibles a la vancomicina.
Chopra et al.	2015	Examinaron el efecto de la minociclina sobre la síntesis de beta-lactamasa en <i>Staphylococcus aureus</i> .	Se detectó cierta inhibición de la síntesis en organismos expuestos a 0,015 mg de minociclina por litro (0,15 de la CMI de una sola célula) y se observó una inhibición completa a 0,05 mg de fármaco por litro (0,5 CMI). Por el contrario, la síntesis de proteína celular total fue menos susceptible a la inhibición por minociclina. Estos autores observaron que la concentración mínima inhibitoria unicelular de minociclina para <i>S. aureus</i> 8325 fue de 01 mg por l. En cultivo líquido, la mitad de esta concentración de antibiótico causó una reducción de aproximadamente el 50% en la tasa de síntesis de proteína

			celular total comparado con controles libres de drogas.
Daum et al.	1990	determinaron la susceptibilidad a ciprofloxacina de cepas de MSSA y MRSA aisladas en 1989 y los compararon con la susceptibilidad de los aislamientos obtenidos de 1984 a 1985, cuando MRSA apareció por primera vez en nuestro país, demostraron la marcada aparición de resistencia al ciprofloxacino entre las cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> aislado en el Centro Médico de la Administración de Ann Arbor	Todos los aislados de <i>S. aureus</i> analizados desde 1984 hasta 1985 fueron susceptibles, mientras que el 55,1% de las cepas resistentes a la meticilina y el 2,5% de las sensibles a la meticilina de 1989 tuvo un alto nivel de resistencia a la ciprofloxacina.
Mendez et al.	1990	Observaron las susceptibilidades a meticilina y ciprofloxacina se probaron mediante técnicas de difusión en disco y microdilución en caldo. Estudiaron 83 aislados de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina obtenidos de diversas fuentes durante un período de 4 meses.	Se detectó resistencia a la ciprofloxacina (CMI, superior a 2 microgramos / ml) en 69 aislamientos (83%). Se informó el uso previo de ciprofloxacina en 24 de 69 pacientes con cepas resistentes a ciprofloxacina y 0 de 14 pacientes con cepas sensibles a ciprofloxacina. Para confirmar nuestra observación, las susceptibilidades a meticilina y ciprofloxacina se probaron mediante técnicas de difusión en disco y microdilución en caldo.
Kowalski et al.	2003	En retrospectiva, las CMI de 177 cepas de queratitis bacteriana se determinaron para CIP, OFX, LEV, GAT y MOX mediante pruebas <i>E</i> . Se realizó un análisis de susceptibilidad relativa para cada grupo bacteriano que incluía grupos bacterianos	Comparando las MIC, el antibiótico con las MIC más bajas tiene una mayor actividad antibacteriana. Para la mayoría de los aislados de queratitis, no hubo diferencias de susceptibilidad entre las cinco fluoroquinolonas. Sin embargo, las fluoroquinolonas de cuarta generación

	<p>separados que eran resistentes a las fluoroquinolonas de segunda generación. Los patrones de susceptibilidad NCCLS y los MIC se compararon estadísticamente.</p>	<p>demonstraron una mayor susceptibilidad a los aislados de <i>Staphylococcus aureus</i> que eran resistentes a CIP, LEV y OFX. En general, el CIP demostró las CIM más bajas para bacterias gramnegativas. Las CIM de las fluoroquinolonas de cuarta generación fueron estadísticamente más bajas que las de las fluoroquinolonas de segunda generación para todas las bacterias grampositivas analizadas. Al comparar las dos fluoroquinolonas de cuarta generación, MOX demostró MIC más bajas para la mayoría de las bacterias grampositivas, mientras que GAT demostró MIC más bajas para la mayoría de las bacterias gramnegativas.</p>
Hidalgo et al. 2008	<p>Realizaron la determinación de concentraciones inhibitorias mínimas frente a ciprofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino a 270 aislamientos clínicos de <i>S. pneumoniae</i>, 348 de <i>S. aureus</i>, 176 de estafilococos coagulasa negativa y 123 de enterococos. Para los aislamientos de <i>S. aureus</i> resistentes a la meticilina se determinó la concentración inhibitoria mínima frente a levofloxacino y para aislamientos de <i>S. pneumoniae</i> se realizó la prueba de difusión en agar con discos de ofloxacino y levofloxacino.</p>	<p>Observaron las prevalencias de resistencia para ciprofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino en los 348 aislamientos de <i>S. aureus</i> fueron 55,4%, 54,9% y 52,6%, y en <i>S. aureus</i> resistente a meticilina, fueron 92,3%, 91,3% y 87,5% y 91,8% para levofloxacino. En estafilococos coagulasa negativa y enterococos susceptibles a vancomicina se observaron tasas de resistencia entre 25,6% y 31,8%. Todos los aislamientos de enterococos resistente a vancomicina fueron resistentes a los compuestos evaluados.</p>
Perez et al. 2010	<p>Analizaron los resultados de los estudios microbiológicos</p>	<p>El 49,6 % de ellos (484) fueron clasificados como resistentes a</p>

	<p>de los pacientes con cultivo positivo para <i>S. aureus</i>. No se hizo ninguna intervención. La variable de estudio fue la resistencia a la meticilina y el desenlace, la resistencia a los antimicrobianos. Se tamizaron 29.451 estudios de microbiología y se encontraron 976 aislamientos de <i>S. aureus</i>, los cuales se analizaron para determinar su resistencia a los antibióticos por el método de microdilución en caldo.</p>	<p>la meticilina; se encontró un mayor grado de resistencia múltiple, especialmente para gentamicina (25,0% Vs. 2,9%), ciprofloxacina (25,1% Vs.2, 4%), clindamicina (29,4% Vs.4, 1%) y eritromicina (31,0% Vs.1,7%), y menor, para trimetoprim/sulfametoxazol (11,8% Vs.4,1%). Aunque era de esperarse que la resistencia simultánea para la vancomicina fuera muy baja, se encontraron algunas cepas intermedias y resistentes.</p>
<p>Oquendo et al. 2017</p>	<p>Realizaron un estudio descriptivo, con muestras clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos, en el año 2014. Para las 142 muestras clínicas analizadas, se estudió el servicio de procedencia, tipo de muestra y resistencia bacteriana. Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital. Para la detección de resistencia se emplearon discos de cefoxitín, por el método de difusión Kirby Bauer</p>	<p>El <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina se aisló con mayor frecuencia en pacientes ingresados en el hospital (55,0 %), causando fundamentalmente infecciones de piel y mucosas (50,6 %). Mostró mayor resistencia a eritromicina y azitromicina, tanto en pacientes hospitalizados como atendidos en consulta externa. Se obtuvieron 15 patrones de corresponsión, de los cuales el patrón azitromicina, eritromicina, ciprofloxacino, fue el más frecuente.</p>
<p>Siqueira et al 1997</p>	<p>Evaluaron las actividades antibacterianas de medicamentos que actúan por contacto, y no por liberación de vapor, frente a bacterias anaerobias obligadas y facultativas que se encuentran comúnmente en las infecciones endodónticas, Se utilizó una prueba de difusión en agar se</p>	<p>Los resultados revelaron que la pasta de hidróxido de calcio fue eficaz contra todas las cepas bacterianas probadas. La clorhexidina también inhibió todas las cepas. Fue tan eficaz como la pasta de hidróxido de calcio contra la mayoría de las cepas. El metronidazol también provocó la inhibición del crecimiento de todos los</p>

		registraron y compararon las zonas de inhibición bacteriana alrededor de cada medicamento.	anaerobios obligados analizados y fue más eficaz que el hidróxido de calcio contra dos cepas. El hidróxido de calcio mezclado con agua destilada o glicerina no mostró zonas de inhibición bacteriana, probablemente debido a las limitaciones de la prueba de difusión en agar.
Payasi	2014	En el presente estudio, aislados clínicos anaeróbicos de <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Yersinia enterocolitica</i> se obtuvieron de diferentes muestras clínicas y se sometieron a tipificación molecular para detectar el gen que codifica la resistencia al metronidazol en estos aislados. Se probó la actividad antibacteriana de los fármacos frente a los aislados clínicos seleccionados.	Un total de 53 aislados clínicos que involucran 18 bacterias anaerobias obligadas y 35 facultativas se recuperaron de muestras clínicas de 67 pacientes con sospecha de infección anaeróbica. Estos autores emplearon un método de difusión de disco para observar la resistencia al metronidazol entre estos aislados. De acuerdo al método de difusión en disco, de 53 aislamientos, se encontró que 21 aislamientos (39,6%) eran resistentes al metronidazol. Se utilizó el ensayo de PCR para detectar la resistencia al metronidazol.
Nalawade et al.	2016	Evaluaron la efectividad antimicrobiana relativa de estos medicamentos endodónticos y varios vehículos utilizando un ensayo de difusión de pozos de agar.	Encontraron que el valor mínimo de CIM de todos los medicamentos fue el de la clorhexidina y todos los organismos fueron resistentes al metronidazol. La combinación de ciprofloxacina con metronidazol mejoró la sensibilidad de <i>S. mutans</i> , <i>S. aureus</i> , y <i>P. gingivalis</i> , mientras que la combinación de amoxicilina clavulánico y metronidazol mejoró la susceptibilidad de <i>S. mutans</i> solamente. Todos los organismos seleccionados fueron susceptibles a la

---

combinación de fármacos y  
vehículos antimicrobianos

---

La tabla 2 muestra los antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina, minociclina) en los cuales

*Staphylococcus aureus* presentó inhibición, según los diversos autores de artículos indexados.

Autoría propia.

## Discusión

El objetivo primordial de la terapia pulpar es eliminar los microorganismos de los conductos radiculares y prevenir sus infecciones posteriores con ayuda de medicamentos (Basir, 2019), en este capítulo se discute con base en diferentes bibliografías encontradas, la capacidad antimicrobiana de hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiotica) frente a *Staphylococcus aureus*.

Brito et al. (2016), Basir et al. (2019), Trisic et al. (2019), Yasuda et al. (2008), Malva et al. (2016) y Geoffrey, et al (2005) concluyeron que el efecto inhibitor del hidróxido de calcio se consideró óptimo a las 24 horas observándose cierto crecimiento bacteriano. Sin embargo, Brito et al. (2016) sostienen que el tamaño de la zona de inhibición no indica el efecto absoluto antimicrobiano del hidróxido de calcio, ya que las zonas de inhibición pueden ser afectadas por la difusión del hidróxido de calcio a través del agar, la interacción de este con los componentes de los medios de cultivo y las condiciones microambientales, por lo que pueden mostrar diferentes efectos contra el *S. aureus*. Por lo anterior se evidencia que es necesario seguir investigando en este campo en el cual se deben realizar estudios con respecto a variables como la difusión del hidróxido de calcio, su interacción con los medios de cultivos y medios ambientales.

Gangwar (2011) y Geoffrey et al. (2005) evaluaron el efecto del cambio del pH de ácido a básico sobre el crecimiento *S. aureus*, consecuencia de la aplicación del hidróxido de calcio. Esto es debido a la disociación del hidróxido de calcio y estos iones a su vez ejercen un efecto letal sobre el *S. aureus*. Así mismo Muñoz et al (2018), corroboran que mientras mayor es la velocidad

de disociación y difusión de los iones hidroxilos de las pastas de hidróxido de calcio, mayor será el efecto antimicrobiano, lográndose esto con los vehículos hidrosolubles. Se evidencia que el hidróxido de calcio es un compuesto que cambia el pH, lo cual confiere propiedades letales sobre el *S. aureus*.

Figueiredo et al. (2002) dedujeron que el vehículo con el que se une el hidróxido de calcio juega un papel muy importante en la acción biológica, los vehículos acuosos están representados por agua estéril, solución salina estéril y solución anestésica, las cuales promueven una rápida liberación de iones. Por otra parte, los vehículos viscosos como la glicerina, polietilenglicol y el propilenglicol, son también sustancias solubles en agua que liberan iones, más lentamente durante períodos prolongados, siendo estos últimos más eficaces sobre el *S. aureus*. Además, Malvar et al. (2016), describieron que la malvaticina se presenta como sustancia prometedora para ser evaluada como vehículo en asociación con hidróxido de calcio en el tratamiento de endodoncia, sin embargo, no existen estudios sobre el uso de malvaticina en endodoncia. Se considera importante evaluar los diferentes vehículos para dar un óptimo resultado en los tratamientos intrarradiculares.

Por otra parte, para evaluar el efecto antimicrobiano de metronidazol, ciprofloxacina, minociclina, componentes de la pasta triantibiótica sobre el *S. aureus*. Rossney et al. (1994) y Chopra et al. (2015) concluyeron que la síntesis de beta-lactamasa fue inhibida por concentraciones bajas de minociclina, a su vez realizaron la combinación de bencilpenicilina y minociclina, lo cual no mostró un aumento en el efecto antimicrobiano frente a *S. aureus*, ya que la bencilpenicilina no influyó en la CMI de minociclina, en la mayoría de los casos, la minociclina mostró el mismo patrón, es decir, no alteró en general la CMI de penicilina. Se evidencia que la

minociclina inhibe la síntesis de beta-lactamasa en el *S. aureus* lo cual trae como consecuencia un efecto antimicrobiano también se encontró que la combinación de bencilpenicilina y minociclina no disminuyó la CMI del *S. aureus*.

Kepa et al. (2018), Figueroa et al. (2008), Castro et al. (2018) y Daum et al. (1990) estos autores encontraron que el efecto individual de la ciprofloxacina no posee un efecto antimicrobiano sobre *S. aureus*, debido a que *S. aureus* tiene el gen *mecA* resistente a los medicamentos. Sin embargo, Kepa et al. (2018) indican que la combinación de ácido cafeico con ciprofloxacina muestra una actividad sinérgica prometedora contra las cepas de *S. aureus* aisladas de infecciones de heridas intratables, lo que implica la necesidad de una mayor investigación centrada en los mecanismos de acción antimicrobiana de las interacciones del antibiótico CA. Se considera importante desarrollar estudios para las terapias endodónticas con las combinaciones de meticilina y CA.

Morales et al. (2012) y Pérez et al. (2010) encontraron que *S. aureus* presenta mayor resistencia a la fluorquinolona (ciprofloxacino) de 75,6% y a macrólidos (azitromicina y eritromicina), de 91% respectivamente. Los autores argumentan que posiblemente esto es debido al uso inapropiado y arbitrario de estos antimicrobianos; aunque otro factor a considerar sería la colonización de piel y mucosas por cepas resistentes de este microorganismo, o el empleo de estos antimicrobianos para tratar infecciones provocadas por otra bacteria resistente a ellos, lo que puede causar resistencia cruzada. Por consiguiente, se deduce que el *S. aureus* está creando resistencia frente a la ciprofloxacina.

Por su parte, Kowalski et al. (2003) y Oquendo et al. (2017) concluyeron que las concentraciones inhibitorias mínimas de fluorquinolona (moxifloxacino) de cuarta generación para los aislados de *S. aureus* es más resistente que la fluorquinolona (ciprofloxacino) de segunda generación. Esto es debido a la existencia de otros mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas e incluyen mecanismos de flujo, y posiblemente transferencia de resistencia mediada por plásmidos. Así mismo, Hidalgo et al. (2008) y Mendez et al. (1990) observaron las susceptibilidades a meticilina y ciprofloxacina mediante técnicas de difusión en disco y microdilución en caldo. Se detectó resistencia a la ciprofloxacina (CMI, superior a 2 microgramos / ml). Se evidencia en anteriores trabajos que la ciprofloxacina no presentó efecto inhibitorio sobre el *S.aureus*, tal vez esto es debido a que presenta resistencia este antimicrobiano.

Payasi (2014) concluyó que Mebatic es el agente antibacteriano más eficaz frente a *S. aureus*. La eficacia antimicrobiana mejorada de Mebatic contra estos aislados, puede deberse al efecto sinérgico del ofloxacino y el ornidazol junto con un adyuvante no antibiótico que mejoró la penetración del fármaco dentro de las células bacterianas. También estos autores encontraron que *S aureus* es resistente al metronidazol. Sin embargo, Nalawade et al. (2016) observaron que la combinación de ciprofloxacina con metronidazol mejoró la sensibilidad de *S. aureus*. En este sentido estos autores afirman que debe hacerse la identificación rápida de resistencia al metronidazol es esencial para el inicio temprano de terapia antimicrobiana y para limitar el uso inadecuado de agentes antibacterianos, también para dar una adecuada difusión a través de los túbulos dentinarios de estas nuevas combinaciones de medicamentos y vehículos endodónticos. Se evidencia que el metronidazol no mostró efecto antibacteriano sobre *S. aureus*, en cambio cuando se combina con ciprofloxacina posee un mejor efecto antibacteriano sobre *S. aureus*.

Siqueira et al. (1997) corrobora que el metronidazol fue eficaz contra el *S. aureus*, pero, no fue más eficaz que el hidróxido de calcio, algunos microorganismos pueden manifestar resistencia al metronidazol porque el metronidazol no mostró actividad antibacteriana superior a los medicamentos convencionales, como el hidróxido de calcio, se cree que su uso como apósito intracanal de rutina no se puede recomendar. Por lo tanto, se necesitan estudios más completos y precisos.

## Conclusiones

Se encontró que el *Staphylococcus aureus* era más susceptible a la acción bactericida de las preparaciones de hidróxido de calcio, debido a su amplio espectro de actividad antimicrobiana con acción prolongada; sin embargo, pueden tener sus propiedades biológicas alteradas dependiendo de la metodología utilizada y el tiempo de aplicación.

*S. aureus*, es una bacteria muy versátil con características que han venido evolucionando desde su descubrimiento, según la literatura encontrada reporta una alta resistencia antimicrobiana a metronidazol, ciprofloxacina entre otros. Por lo tanto, es capaz de modificarse asimismo y a su ambiente, garantizando su supervivencia en lugares de menor o mayor profundidad

La terapia antimicrobiana de selección para tratar infecciones dependerá de múltiples factores como lo son: el tipo cepa, tiempo de infección, tratamientos previos, entre otros. En la actualidad, *S. aureus* reporta susceptibilidad ante B-lactamasas como: minociclina. Pero no logra una erradicación completa debido a la aparición de nuevos aislamientos resistentes.

Los medicamentos de uso intracanal e irrigantes son de mucha importancia al realizar tratamientos endodónticos, ya que ayuda en el proceso de limpieza y desinfección, pero las desventajas que presenta cada uno hace que *S. aureus*, sobreviva y siga produciendo infecciones asociadas con los fracasos del tratamiento endodóntico. Es por esto que, se requiere de nuevos experimentos específicamente *in vivo* que su resultado sea totalmente eficaces y efectivo para una mayor penetración en los túbulos dentinales y lograr su erradicación.

## Recomendaciones

Se recomienda hacer estudios sobre los componentes de la pasta triantibiotica en conjunto sobre el *Staphylococcus aureus*.

Se recomienda realizar la experimentación in vitro de la capacidad antimicrobiana del hidróxido de calcio y metronidazol, ciprofloxacina, minociclina (componentes de la pasta triantibiotica) frente a *Staphylococcus aureus*.

Es conveniente realizar más investigaciones sobre cepas de *Staphylococcus aureus* extraídas a nivel odontológico expuestas a medicamentos específicos teniendo en cuenta múltiples variables como lo son: tiempo de infección, zona de extracción de la muestra como cámara pulpar y conducto radicular, diversidad de canales, tipo de cepa, tipo de resistencia y tratamiento endodóntico previo.

## Bibliografía

- Aida Meto, Bruna Colombari, Arianna Sala, Eva Pericolini, Agron Meto, Samuele Peppoloni y Elisabetta Blasi. (2019). Antimicrobial and antibiofilm efficacy of a copper/calcium hydroxide-based endodontic paste against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Dental Materials Journal*, Brasil, 34(3), 53-58.
- Amaiz Alejandro. (2010). Hidróxido de calcio y su aplicación en la terapéutica endodóntica, odontología/estomatología, aplicaciones del hidróxido de calcio en odontología. *Revista odontológica Cuba*, 34(4), 45-49.
- Angarita-Díaz MP, Forero-Escobar D, Gutiérrez NF, Yañez FT y Romero CA. (2017). Analysis of *Enterococcus Faecalis*, *Staphylococcus Aureus* and *Candida Albicans* in cast metal posts. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia*, 28(2), 292-301.
- Anurag payasi. (2014). Emerging metronidazole resistance in anaerobes and mapping their susceptibility behavior. *American journal of infectious diseases*, 10:56-63.
- AS Rossney, DC Coleman CT Keane. (1994). Antibigram-resistogram typing scheme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *journal of medical microbiology*, 41 (1994), 430-440. doi.org/10.1099/00222615-41-6-430.
- Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomez, Caio Cezar Randi Ferraz, Morgana Eli Vianna, Pedro Luiz Rosalen, Alexandre Augusto Zaia, Fabricio Batista Teixeira y Francisco José de Souza-filho. (2002). In Vitro Antimicrobial Activity of Calcium Hydroxide Pastes and their Vehicles Against Selected Microorganisms. *Braz Dent Journal*, 13(3),155-161.

Chiniforushnasim, shahabi sima. (2015). enfoque clínico de técnicas de alta tecnología para el control y la eliminación del microbiota endodóntico. *journal of lasers in medical sciences Iran*, 19(4), 567 – 572.

Cláudia Fernandes de Magalhães, Silveira un Rodrigo Sanches Cunha, Carlos Eduardo Fontana, Alexandre Sigrist de Martin, Brenda Paula Figueiredo de Almeida, Gomes C Rogério, Heládio Lopes Motta, Carlos Eduardo y Silveira Bueno. (2011). Assessment of the Antibacterial Activity of Calcium Hydroxide Combined with Chlorhexidine Paste and Other Intracanal Medications against Bacterial Pathogens. *European journal of dentistry*, 5(1), 1–7.

Davamani F, Nagendrababu V. (2019). Comparación de la eficacia antimicrobiana de la pediocina con clorhexidina e hidróxido de calcio como medicamentos intracanales contra infecciones persistentes del conducto radicular. *Journal of conservative dentistry*, 22(3), 241–247.

Diaz M, D.Escobar D, Gutierrez N, Yavez F y Romero C. (2017). Análisis de *enterococcus faecalis*, *staphylococcus aureus* y *candida albicans* en núcleos colados en metal base. *FacOdontol*, Villavicencio. universidad cooperativa de Colombia, 33(46), 34-45.

Dijana Trisic, Bojana Cetenovic, Nemanja Zdravkovic, Tatjana Markovic, Biljana Dojčinović, Vukoman Jokanović y Dejan Markovi. (2019). Antibacterial effects of new endodontic materials based on calcium silicates. *Vojnosanit Pregl*, 76(4), 365–372.

Elías R y Teresa R. (2009). Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter SistNac Salud*, 34(45), 43-56.

- Faden asmaa. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening of hospital dental clinic surfaces. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 32(43), 650-653.
- Gangwar A. (2011). Eficacia antimicrobiana de diferentes preparaciones de hidróxido de calcio. *Indian J Dent Res* 22: 66-70.
- Geoffrey H. Robert, Frederick R. Liewehr, Thomas B. Buxton, y James C. McPherson. (2005). Difusión apical de hidróxido de calcio en un modelo in vitro. *Asociación Estadounidense de Endodontistas*, 34(45), 456-463.
- Gloria Inés Morales, María Cecilia Yaneth y Katiuska Milena Chávez. (2012) Caracterización de la resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus spp.* En una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar entre enero y julio de 2009. *Rev. Cienc. Salud*, 10(2), 169-177.
- Hofmann María, Salcedo Raúl, González Ana y Vázquez Julio. (2014). Disinfection of the root canal. *Revista Endodoncia AcTual*, 9(3), 26-29.
- Ian Chopra y Maxine A. Anderson. (2015). Inhibition of  $\beta$ -lactamase synthesis in *Staphylococcus aureus* by minocycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 16(1), 17–21
- Israel Alexandre De Araujo, Isaac Jordão De Souza Araujo, Marquiony Marques Dos Santos y Isabela Pinheiro Cavalcanti Lima. (2017). Eficacia antibacteriana in vitro de diferentes formulaciones de pasta de hidróxido de calcio. *RGO. Rev. Gaúch. Odontol.* 23(77), 345-349.
- Jessica L. Lister y Alexander R. Horswill. (2014). *Staphylococcus aureus* biofilms: desarrollos recientes en la dispersión de biopelículas. *Front Cell Infect Microbiol*, 23(55), 456-460.

José F. Siqueira, Jr., DDS, MSc, y Milton de Uzeda. (1997). Intracanal medicaments: evaluation of the antibacterial effects of chlorhexidine, metronidazole, and calcium hydroxide associated with three vehicles. *National library of medicine*, 23(3),167-9. doi: 10.1016/S0099-2399(97)80268-3.

José P. Muñoz-Cruzatty, Shirley X. Arteaga-Espinoza y Alcira M. Alvarado-Solórzano. (2018). Observations about the use of calcium hydroxide in endodontics. *Revista científica dominio de las ciencias*, 4(1), 352-361.

King George. (2011). Eficacia antimicrobiana de diferentes preparaciones de hidróxido de calcio. *indian journal of dental*, 46 (35), 34-39.

Lauro Figueroa V.,Guillermo Ceballos R., Francisco Díaz Cedillo, María del Carmen López R, Rosa Ma. Escalante Magaña,Linda y V. García Fuentes. (2008) Evaluation and characterization of antimicrobial properties of pregnenolone-derivatives on *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Rev Latinoam Microbiol*, 50(1-2), 13-18.

Leika Basir, Mashallan Khanehmasjedi, Azardokht Khosravi y Sahameh Ansarifar. (2019). Investigating The Antimicrobial Activity Of Different Root Canal Filling Pastes In Deciduous Teeth, Clinical. *Cosmetic and Investigational Dentistry*, 2019:11 321–326.

Lima L, Rodríguez IL y Maso MZ. (2019). Eficacia de la técnica pasoatrás en tratamientos de endodoncia en una sesión. *Rev cubana Estomatol*, 56(1), 2-12.

Lins PD, Nogueira BC, Fagundes NC y Silva FR. (2015). Análisis de la efectividad de la eliminación de hidróxido de calcio con variación de técnica y vehículos solventes. *Indian indian journal of dental*, 36(50), 63-67.

- Lowman W. (2018). Minimum inhibitory concentration-guided antimicrobial therapy – the Achilles heel in the antimicrobial stewardship, *SAMJ. Revista médica de Sudáfrica* 2018, 108 (9), 710-716.
- Maria de Fatima Malvar Gesteira, Joseline Matos y Monica Franca. (2016). Evaluación del efecto antimicrobiano del hidróxido de calcio combinado con diferentes vehículos. *Revista Odonto Ciencia*, 45(35), 45-50.
- María Luisa de la Casa. (2009). Pastas de hidróxido de calcio preparadas con diferentes soluciones. Acción solvente. Trabajo parcialmente subsidiado por Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la Universidad Nacional de Tucumán. 32(47), 66-69.
- Małgorzata Kępa, Maria Mikłasińska-Majdanik, Robert D. Wojtyczka, Danuta Idzik, Konrad Korzeniowski, Joanna Smoleń-Dzirba, y Tomasz J. Wąsik. (2018). Antimicrobial Potential of Caffeic Acid against *Staphylococcus aureus* Clinical Strains. *BioMed Research International*, ID 7413504, 9 pages. doi.org/10.1155/2018/7413504.
- Mario Raviglione, JF Boyle, y P Mariuz, Ariel Pablos Méndez. (1990). Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute-care hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34(11), 2050-4 DOI: 10.1128/AAC.34.11.2050.
- Marylin Hidalgo, Jinnethe Reyes, Ana María Cárdenas, Lorena Díaz, Sandra Rincón, Natasha Vanegas, Paula Lucía Díaz, Elizabeth Castañeda y César A. Arias. (2008) Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos. *Biomédica*, 28:284-94.

- Mejia P y Monterrosa M. (2015). comparisonofthedegreeof coronal pigmentation in extracted premolars after the applicationofbi-antibiotic and tri-antibiotic pates. *journalof oral research*, 4(2), 116-123.
- Miralles Montero, Gonzalez Martin, Ezpeleta Alonso y Sanchez Jimenez. (2018). effectiveness and clinical implicati on sof the use oftocal antibiotics of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *International endodontic journal*, 51(9), 981-988. doi: 10.1111/iej.12913.
- Mohammad Z, Jafarzadeh H, Shalavi S, Sahebalam R y Kinoshita JI. (2017). Additive and reducing Effectsbetween Calcium Hydroxide and CurrentIrrigation Solutions. *J ContempDentPract*, 18(3), 246-249.
- Mustafa M, Alaajam W, A. Azeim, N. Alfayi, R. Alqobty y S.Alghannam. (2018). Difusión de hidróxido de calcio a través de los túbulos dentinales de los conductos radiculares retirados: un estudio in vitro. *European journal of dentistry*, 34(57), 56-60.
- Muñoz J, Arteaga S y Alcira A. (2018). Observaciones acerca del uso del hidróxido de calcio en la endodoncia. *Revista científica desarrollo de las ciencias*, 4(1), 352-361.
- Norton Pérez, Norma Pavas y Emma Isabel Rodríguez. (2010). Resistencia de Staphylococcus aureus a los antibióticos en un hospital de la orinoquia colombiana. *Infectio*, 14(3), 167-173.
- Parhizkarardavan, Nojehdehian, y asgarysaed. (2018). Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review, Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review. *restorative dentistry y endodontics*, 67(35), 87-93.
- Pawar M. (2018). Eficacia de *Andrographispaniculata* en comparación con *Azadirachta indica*, *Curcuma longa* e hipoclorito de sodio cuando se usan como irrigantes de canal de raíz

contra *Candidaalbicans* y *Staphylococcus aureus*: un estudio antimicrobiano in vitro. *Journalconservative dentistry*, 54(78), 54-58.

Pizarro Romero, M. Muñoz-Algarra, C. Fernández-Mateos, e I. Sánchez-Romero. (2011). Recidiva de empiema subdural postquirúrgico. *Neurocirugía*, 22,3.

Raimundo castro-orozco, Lucy villafañe-ferrer, Julio rocha-jiménez y Nelson alvis-guzmán. (2018). antimicrobial resistance in *staphylococcus aureus* and *staphylococcus epidermidis*: temporal tendencies (2010-2016) and multi-drug resistance phenotypes, cartagena (colombia). *Biosalud*, 17,2.

RecaiZan. (2015). Bactericidal effects of various irrigation solutions against *Staphylococcus aureus* in human root canal. *International endodontics journal*, 23(50), 34-39.

Regis p. kowalski, ms, [m]ascp, deepinder k. dhaliwal, md, lisa m. karenchak, bs, [m]ascp, eric g. romanowski, ms, francis s, david c. ritterband, md, and y jerold gordon, md. (2003). Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *national library of medicine*, 136(3), 500-505. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00294-0.

Saghiri M.A., Asatourian A., Orangi J y Gutmann J.L. (2016). The influence of antibiotics on the physical properties of endodontic cements. *societa italiana di endodonzia*, 84(45), 345-350.

Sinhanidhi, PatilSantosh. (2013). evaluación de la eficacia antimicrobiana de la pasta de hidróxido de calcio, el gel de clorhexidina y una combinación de ambos como medicamento intracanal: un estudio comparativo in vivo. *journal of conservative dentistry*, 98(3), 12-18.

Sumit Sabharwal, Shresth Kumar Bhagat, Kumar Shresth Gami, Abhishek Siddhartha, Kulwant Rai, y Yuvika Ahluwalia. (2019). Un estudio in vivo para comparar la actividad antimicrobiana de la pasta triantibiótica, el gel de clorhexidina al 2% y el hidróxido de calcio en microorganismos en el conducto radicular de los dientes inmaduros. *journal of international society of preventive y community dentistry*, 45(56), 76-83.

Tania Brito Fermín, Tulio Lorenzo Olano Dextre, Lucimara Teixeira das Neves, Claudia Ramos Pinheiro y Celso Kenji Nishiyama. (2016). Antimicrobial activity and biocompatibility of calcium hydroxide-based endodontic sealers. *Revidsta Medigraphic*, 73(2), 60-64.

Timothy e. daum, Dennis r. schaberg, Margaret s. Terpenning, william s. sottile, y carol a. kauffman. (1990). Increasing resistance of *Staphylococcus aureus* to ciprofloxacin. *American society for microbiology*, 34(9), 1862–1863. doi: 10.1128/aac.34.9.1862

Thomas Joseph y Shivaprasad Bilichodmath. (2019). Identificación de bacterias anaerobias específicas en infecciones endodónticas de dientes primarios: un estudio de PCR. *Umapathy Thimmegowda*. 46(40), 45-51.

Triveni M Nalawade, Kishore G Bhat y Suma Sogi. (2016). Antimicrobial Activity of Endodontic Medicaments and Vehicles using Agar Well Diffusion Method on Facultative and Obligate Anaerobes. *journal list int j clin pediatr dent*, 9(4); oct-dec 2016 pmc5233701.

V. Kalchinov, Sl. Dimitrov y M. Belcheva. (2009). Estudio in vitro del efecto bactericida de agentes antimicrobianos utilizados en endodoncia moderna. *Journal of IMAB*, 53(5), 54-59.

- Walter Ricardo y Akbarzadehnavid. (2015). efectos de la pasta endodóntica tri-antibiótica sobre la fuerza de unión de los adhesivos dentinarios a la dentina coronal. *restorative dentistry y endodontics*, 89(3), 98-103.
- Windley W, 3rd, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A y Trope M. (2005). Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod*, 65(42), 45-49.
- Ybelisse Romero Méndez y María Dolores Couto Caridad. (2018). *Revista de la facultad odontológica de Carabobo*, 32(57), 45-52.
- Yoshiyuki Yasuda, Arihide Kamaguchi y Takashi Saito. (2008). In vitro evaluación de la actividad antimicrobiana de una nueva resina sellador endodóntico a base de endodancia contra patógenos endodónticos. *Revista de ciencia oral*, 50(3), 309-313.
- Zahed Mohammadi, Hamid Jafarzadeh, Sousan Shalavi, Shapour Yaripour, Farid Sharifi y Jun-ichiro Kinoshita Irán Endod J. (2018). Una revisión sobre la triple pasta antibiótica como material adecuado utilizado en endodancia regenerativa. *Iranian endodontic journal*, 13(1), 1-6.

## Anexo A

## Diagrama de flujo, materiales y métodos

