

M.E. MARLENY CARLIN CASTRO

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA DE LA CÚRCUMA CONTRA *E. FAECALIS* COMO MEDICAMENTO INTRACONDUCTO EN COMPARACIÓN CON
HIDRÓXIDO DE CALCIO Y PASTA TRIPLE ANTIBIÓTICA

2024



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA DE LA CÚRCUMA
CONTRA *E. FAECALIS* COMO MEDICAMENTO INTRACONDUCTO
EN COMPARACIÓN CON HIDRÓXIDO DE CALCIO Y PASTA TRIPLE
ANTIBIÓTICA”

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA

Presenta:

M.E. Marleny Carlin Castro

Dirigido por:

L.O.E.E. Luciano Tinajero Bueno

Querétaro, Qro. a febrero 2024

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Endodoncia

“Evaluación de la eficacia antimicrobiana de la cúrcuma contra *E. faecalis* como medicamento intraconducto en comparación con hidróxido de calcio y pasta triple antibiótica”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la
Especialidad en Endodoncia

Presenta:

M. E. Marleny Carlin Castro

Dirigido por:

L.O.E.E. Luciano Tinajero Bueno

Dr. Luciano Tinajero Bueno
Presidente

Dr. Rubén Abraham Domínguez Pérez
Secretario

Dra. Rosa Martha Pérez Serrano
Vocal

Dr. Miguel Ángel Almanza Vega
Suplente

Dr. Irak Osiris Villarreal Vera
Suplente

Centro Universitario,
Querétaro, Qro. Febrero 2024
México

Resumen

Introducción: El tratamiento endodóntico está esencialmente dirigido a la prevención y control de infecciones pulpares y perirradiculares. Dada la relevancia de los microorganismos para crear lesiones periapicales, es claro que el resultado de la terapia endodóntica depende de su reducción o eliminación. Esto requiere el uso de un medicamento intraconducto efectivo que ayudará a la desinfección.

Objetivo: Determinar que medicamento intraconducto muestra mayor zona de inhibición de *E. faecalis*, el hidróxido de calcio con solución fisiológica, el Ultracal XS, la cúrcuma con solución fisiológica, la cúrcuma con propilenglicol o la pasta triple antibiótica.

Material y métodos: Estudio de diseño experimental *in vitro* donde se evaluó la eficacia antimicrobiana utilizando 10 placas de agar inoculadas con suspensión microbiana de *E. faecalis* obtenido por aislamiento clínico y de característica multirresistente obtenido del cepario del Laboratorio de Investigación Odontológica Multidisciplinaria y sensidiscos de papel estériles de 6mm de diámetro impregnados con los medicamentos. Se midieron las zonas de inhibición formadas sobre la placa para determinar la eficacia antimicrobiana de los medicamentos utilizados. Para el análisis estadístico se realizó una prueba de ANOVA y una prueba de Tukey. Se estableció significancia estadística cuando $P < 0.05$.

Resultados: La pasta triple antibiótica muestra una mayor zona de inhibición, seguida de la clorhexidina, mientras que el Ultracal XS, la cúrcuma con propilenglicol, la cúrcuma con solución fisiológica y el hidróxido de calcio con solución fisiológica presentaron zonas de inhibición similares entre sí y muy por debajo de los resultados mostrados por la pasta triple antibiótica y la clorhexidina.

Conclusión: La pasta triple antibiótica muestra una mayor zona de inhibición y por lo tanto resulta en una mayor eficacia antimicrobiana contra la cepa de *E. faecalis* utilizada en esta investigación a diferencia del hidróxido de calcio con solución fisiológica, el Ultracal XS, la cúrcuma con solución fisiológica y la cúrcuma con propilenglicol medicamentos que no muestran eficacia antimicrobiana.

(Palabras clave: Medicamento intraconducto, cúrcuma, pasta triple antibiótica, *E. faecalis*)

Summary

Objective: The aim of this study was to determine which intracanal medicament shows more inhibition zone of *E. faecalis*, calcium hydroxide with saline solution, ultracal XS, turmeric with saline solution, turmeric with propyleneglycol or triple antibiotic paste.

Materials and methods: *In vitro* experimental design study where the antimicrobial efficacy was evaluated using 10 agar plates inoculated with microbial suspension of *E. faecalis* obtained by clinical isolate with multiresistant feature from the Laboratorio de Investigación Odontológica Multidisciplinaria and impregnated sterile paper discs of 6mm diameter with the medicaments. The zone of inhibition formed on the plate was evaluated to determine the antimicrobial efficacy among the medications used. For statistical analysis, an ANOVA test and Tukey's test were performed. Statistical significance was established when $P < 0.05$.

Results: The triple antibiotic paste showed a zone of inhibition greater, demonstrating greater antimicrobial efficacy followed by chlorhexidine, while Ultracal XS, curcumin with propylene glycol, curcumin with saline solution and calcium hydroxide with saline solution showed inhibition zones similar to each other and well below those shown by the triple antibiotic paste and chlorhexidine.

Conclusion: The triple antibiotic paste shows a larger zone of inhibition and therefore a greater antimicrobial efficacy against the strain of *E. faecalis* used in this investigation unlike calcium hydroxide with saline solution, Ultracal XS, turmeric with saline solution and turmeric with propylene glycol medications that do not show antimicrobial efficacy.

(Key words: Intracanal medicament, tumeric, triple antibiotic paste, *E. faecalis*.)

Dedicatorias

A mis Padres.

Oscar y María Isabel.

Quienes me enseñaron a luchar por cumplir mis metas y que todo es posible con el esfuerzo adecuado, por su amor incondicional y su apoyo en cada paso que doy.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Querétaro.

A mi director de tesis Dr. Luciano Tinajero Bueno por sus consejos durante todo este proceso, por el apoyo en todo momento.

Al Dr. Rubén Abraham Domínguez por su ayuda dentro del laboratorio y su orientación en todo momento.

Índice

Contenido	Página
Resumen	I
Summary	II
Dedicatorias	III
Agradecimientos	IV
Índice	V
Índice de cuadros	VI
Abreviaturas y siglas	VII
I. Marco teórico	VIII
II. Antecedentes	X
II.1 Justificación	XIV
III. Hipótesis	XIV
IV. Objetivos	XIV
IV.1 General	XIV
IV.2 Específicos	XIV
V. Material y métodos	XV
V.1 Tipo de investigación	XV
V.2 Población o unidad de análisis	XV
V.3 Muestra y tipo de muestra	XV
V.3.1 Criterios de selección	XV
V.4 Instrumentos	XV
V.5 Procedimientos	XVI
V.5.1 Análisis estadístico	XXVI
V.5.2 Consideraciones éticas	XXVI
VI. Resultados	XXVII
VII. Discusión	XXIX
VIII. Conclusión	XXXII
X. Bibliografía	XXXIII

Índice de cuadros y figuras

Cuadro		Página
Fig. 1	Estructura anatómica de la cúrcuma	XI
Fig. 2	Preparación de placas de agar	XVIII
Fig. 3	Medio de cultivo	XVIII
Fig. 4	Preparación de pasta triple antibiótica	XXII
Fig. 5	Preparación de cúrcuma	XXIII
Fig. 6	Colocación de medicamentos en sensidiscos	XXIII
Fig. 7	Colocación de sensidiscos en medio de cultivo	XXIV
Fig. 8	Medio de cultivo con los medicamentos	XXIV
Fig. 9	Resultados de zonas de inhibición	XXIV
Fig.10	Medición de zonas de inhibición mediante programa ImageJ	XXV
Cuadro 1	Comparación de eficacia antimicrobiana (zonas de inhibición en mm) de <i>E. faecalis</i> en los 6 grupos de experimentación	XXVII
Gráfica 1		XXVII
Cuadro 2	Comparación de eficacia antimicrobiana <i>Post Hoc</i> entre grupos.	XXVIII

Abreviaturas y siglas

Enterococcus faecalis. (*E. faecalis*)

Pasta 3mix (Pasta triple antibiótica)

et. al. (Y colaboradores)

RPBI (Residuos peligrosos biológico infecciosos)

I. Marco teórico

El tratamiento endodóntico está esencialmente dirigido a la prevención y control de infecciones pulpares y perirradiculares. Dada la relevancia de los microorganismos para crear lesiones periapicales, es claro que el resultado de la terapia endodóntica depende de su reducción o eliminación (Byström *et al.*, 1981, 1985; Siqueira *et al.*, 1997). Esto requiere el uso de un medicamento intraconducto efectivo que ayudará a la desinfección del sistema de conducto radicular, tal medicamento debe ser efectivo durante todo su período de aplicación, tener poca toxicidad para los tejidos perirradiculares, penetrar en los túbulos dentinarios y eliminar las bacterias que pueden estar presentes (Almyroudi *et al.*, 2002). Debido a la dificultad en la instrumentación, el uso de soluciones de irrigación y medicamentos intraconductos puede ser el único método confiable para la desinfección (Byström *et al.*, 1981, 1985).

Un medicamento intraconducto se usa para eliminar las bacterias remanentes después de la instrumentación del conducto, reducir la inflamación de los tejidos periapicales y remanentes pulpares, hacer que el contenido del conducto sea inerte y neutralizar los restos del tejido, también actúa como una barrera contra fugas de la obturación temporal y ayuda a secar conductos persistentemente húmedos (Chong y Ford, 1992). A pesar de las afirmaciones contradictorias, ningún medicamento parece ser ideal, y hay controversia sobre su uso (Trope *et al.*, 1999; Peters y Wesselink, 2002). El hidróxido de calcio ha sido utilizado en la odontología por casi un siglo (Siqueira y Lopes, 1999), debido a sus propiedades antimicrobianas (Athanasiadis *et al.*, 2007; Menezes *et al.*, 2004; Siqueira *et al.*, 1997), especialmente debido a su acción sobre las bacterias gramnegativas. La presunta ventaja del hidróxido de calcio sobre otros tipos de medicamentos son sus propiedades antimicrobianas atribuidas a su alcalinidad (Gordon *et al.*, 1985), sin embargo, este tiene una acción limitada contra algunos microorganismos, particularmente *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (Estrela *et al.*, 1999) y *Candida albicans* (Ballal *et al.*, 2007). Se debe tener un vehículo adecuado para administrar los medicamentos de manera adecuada en los conductos radiculares infectados, un factor que debe considerarse es su

capacidad para facilitar una mejor difusión de los medicamentos a través de la dentina radicular (Sato *et al.*, 1993;1996; Hoshino *et al.*, 1992;1996; Cruz *et al.*, 2002). El propilenglicol (1,2-propanodiol), es un alcohol dihidroxilado, que tiene un peso molecular de 76.09 (United States Pharmacopeia, 1989), y es un vehículo que tiene potencial para su uso en el tratamiento del conducto radicular.

Los resultados de algunos estudios demostraron ser muy prometedores en la mezcla de medicamentos, esta mezcla consiste en metronidazol, ciprofloxacino y minociclina y es conocida como pasta 3Mix, la cuál demostró ser efectiva contra diversas bacterias orales (Rowe *et al.*, 2009).

Se sabe que la medicina tradicional es un terreno en crecimiento para la fuente de las medicinas modernas (Corson y Crews, 2007), datos de la OMS, revelan que el 80% de la población mundial utiliza la medicina popular (principalmente a través del uso de plantas medicinales) para sus necesidades de asistencia médica primaria (Perazzo *et al.*, 2004). Una planta en esa categoría es cúrcuma longa la cual pertenece a la familia del jengibre (Mandroli y Bhat, 2013), como un polifenol natural, la cúrcuma tiene un peso molecular de 368.38 g / mol (Bagheri *et al.*, 2020). La cúrcuma posee dos sistemas de electrones altamente conjugados que contribuyen a la capacidad del compuesto para absorber la luz visible (Dahl *et al.*, 1989), por lo tanto, la cúrcuma tiene el potencial para usarse como fotosensibilizador para el tratamiento de infecciones superficiales localizadas en la boca o en la piel (Yeon *et al.*, 2010). La cúrcuma posee propiedades antibacterianas (Negi *et al.*, 1999). En general, parece que la cúrcuma es totalmente segura y teniendo en cuenta los efectos secundarios, los beneficios derivados de la administración de esta sobrepasan sus efectos adversos (Ashrafizadeh *et al.*, 2020).

II. Antecedentes

Ammon *et al.* (1990) desarrollan un estudio en el cual se demuestran las propiedades farmacéuticas de la cúrcuma, esta investigación fue realizada debido a que la cúrcuma en la India y en China es utilizada en la medicina tradicional para tratar diversas enfermedades, sin embargo, a pesar de estos usos la falta de evidencia científica limita su uso dentro de la medicina, al realizar esta investigación los autores buscaron que se iniciara una serie de investigaciones de las plantas medicinales y sus principios activos. Dentro del estudio se desarrolla su función dentro de sistemas y órganos en específico explicando en cada uno de ellos su mecanismo de acción, así como su efecto antiinflamatorio, antifúngico, y antibacteriano en donde muestran una inhibición de crecimiento de microorganismos mostrando actividad antibacteriana y reaccionando como un agente bacteriostático respecto a estafilococos, estos resultados se obtuvieron utilizando extracto de aceite de cúrcuma y se ha sugerido que la cúrcuma inhibe la división celular bacteriana al perturbar el anillo Z citogenético a través de una interacción directa con FtsZ (Rai *et al.*, 2008). En cuanto a toxicidad no se encontraron efectos adversos aún cuando al utilizar cantidades mayores de cúrcuma, respecto a la farmacocinética de la cúrcuma, esta es excretada en su mayoría por vía renal.

Gupta *et al.* (2012) dan a conocer en su estudio que la cúrcuma fue descubierta desde hace dos siglos, sin embargo, fue hasta 1910 cuando Milobedzka y Lampe identificaron la estructura química de la cúrcuma que consiste en diferuloilmetano, o 1,6-heptadieno-3,5-diona-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-(1E, 6E).

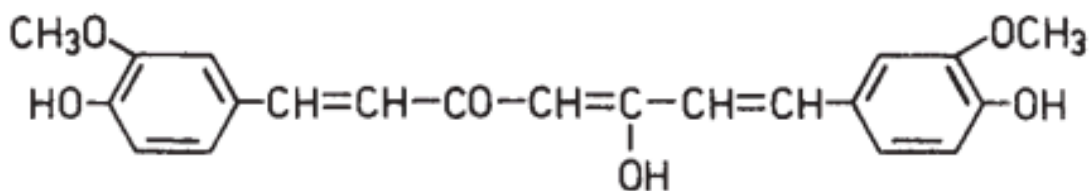


Fig. 1 Estructura anatómica de la cúrcuma

En este mismo artículo se comenta también la aprobación de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) hacia la cúrcuma ya que se ha demostrado que es segura y eficaz para poder ser utilizada en estudios clínicos determinando su descripción como un compuesto “generalmente considerado como seguro”, dentro del último medio siglo ha habido una serie extensiva de estudios *In vitro* demostrando la capacidad de señalización de la cúrcuma y comprobando en el laboratorio sus múltiples propiedades investigadas anteriormente tanto en animales, como en humanos.

Dahl *et al.* (1989) que analizan la capacidad fotoactiva de la cúrcuma demuestran que esta posee dos sistemas de electrones altamente conjugados que contribuyen a la capacidad del compuesto para absorber la luz visible, es esta absorción la responsable del color amarillo anaranjado brillante de la cúrcuma, y al tener esta capacidad de absorber la luz, hay preguntas sobre sus propiedades químicas y biológicas en la presencia de luz que difieren de la ausencia de luz. Tiene un pico de absorción bastante amplio en el rango de 300-500 nm (máximo * 430 nm) y ejerce potentes efectos fototóxicos en cantidades micromolares.

Por lo tanto, la cúrcuma tiene el potencial para usarse como fotosensibilizador para el tratamiento de infecciones superficiales localizadas en la boca o en la piel (Yeon *et al.*, 2010). Otros estudios concluyeron también que la cúrcuma fotoactivada es tan efectiva como la pasta triple antibiótica y puede penetrar más profundamente en los túbulos dentinarios (Tyagi *et al.*, 2015).

Neelakatan *et al.* (2013) realizaron uno de los primeros estudios de la cúrcuma empleada en endodoncia, comparándola con el hipoclorito de sodio que es considerado uno de los irrigantes con mayor efectividad antimicrobiana demostrada en este campo, para el estudio de la cúrcuma se utilizó la bacteria *E. faecalis* por su capacidad de permanecer dentro de los túbulos dentinarios y complicando así su eliminación correcta del sistema de conductos radiculares y volviéndola una de las bacterias con más interés de estudio dentro de la endodoncia. Sus resultados se muestran favorables para la cúrcuma, mostrando una efectividad antimicrobiana adecuada a los 2 minutos, 5 minutos y 10 minutos y

dando como resultado una zona de inhibición incluso mayor que mostrada por la clorhexidina después de dos semanas contra un biofilm, comprobando así la eliminación total de la bacteria, se determinó que esta actividad antimicrobiana de la cúrcuma puede atribuirse a su capacidad para eliminar la matriz de polisacárido extracelular de *E. faecalis*. Se ha demostrado la eficacia de la cúrcuma contra las bacterias gram positivas y gram negativas antes (Neelakantan *et al.*, 2015; Haukvik *et al.*, 2009), la concentración de cúrcuma utilizada fue de 2.5 mg / ml según un informe publicado previamente que demuestra la concentración inhibitoria mínima de cúrcuma a 625 µg / ml y una concentración bactericida mínima de 2.5 mg / ml.

Da Frota *et al.* (2015) utilizaron la cúrcuma a una concentración de 20 µM con fotosensibilizador, ya que su eficacia ha sido determinada anteriormente (Dovigo *et al.*, 2011) en este mismo estudio se discute que las diferencias observadas en estudios anteriores pueden explicarse por varias razones: material, técnica, concentración, tipo de estudio, uso de forma planctónica o biofilm, período, tiempo de exposición, tipo de fotosensibilizador y muchas otras.

Devaraj *et al.* (2016) realizaron un estudio evaluando 5 diferentes medicamentos intraconducto contra un biofilm en el cual se encontraba involucrado el *E. Faecalis* y evaluando todo bajo microscopio, los medicamentos que se utilizaron para evaluar la efectividad antimicrobiana fueron la cúrcuma fotoactivada, la triple y doble pasta antibiótica, la clorhexidina al 2% y el hidróxido de calcio contra *E. faecalis in vitro*. Dentro de las características del estudio se encuentra la fotoactivación de la cúrcuma ya que en estudios previos se demostró una actividad antimicrobiana superior incluso que la de la pasta triple antibiótica resultados que no difieren de los resultados obtenidos dentro de la investigación mencionada ya que mostraron que la cúrcuma fotoactivada fue tan efectiva como la triple pasta antibiótica contra *E. faecalis*, ambos agentes pudieron alterar por completo las biopelículas del conducto radicular en comparación con el control utilizado dentro del estudio.

Adamczak et al. (2020) describen a la cúrcuma como un polifenol lipofílico que es utilizado desde hace 4 mil años en la India, así como reafirman su uso dentro de una gran cantidad de otros países, también hablan de sus diversas propiedades ya mencionadas y sobre la confirmación de la actividad de la cúrcuma contra el quorum sensing bacteriano, el cual es muy importante dentro del biofilm y parte importante hablando de infecciones endodónticas, con estas afirmaciones se realizó un estudio en donde el objetivo era demostrar la capacidad antimicrobiana de la cúrcuma contra diferentes tipos de bacterias presentes en un biofilm y en sus resultados muestran una fuerte actividad antimicrobiana contra distintos tipos de bacterias tanto gram + como gram – incluyendo *E. faecalis*.

II.1 Justificación

En la actualidad la medicina tradicional está tomando cada vez mayor importancia dentro del área médica debido a su baja toxicidad y grandes beneficios, por lo que tener un componente natural dentro del ámbito de endodoncia con los mismos o incluso mejores resultados antimicrobianos y antiinflamatorios como es la cúrcuma, nos da opciones para mejorar la calidad del tratamiento y beneficiar al paciente.

III. Hipótesis

La cúrcuma con propilenglicol como medicamento intraconducto presenta mayor zona de inhibición de *E. faecalis* que el hidróxido de calcio con solución fisiológica, el Ultracal XS, la cúrcuma con solución fisiológica y la pasta triple antibiótica.

IV. Objetivos

IV.1 Objetivo general

Determinar que medicamento intraconducto muestra mayor zona de inhibición de *E. faecalis*, el hidróxido de calcio con solución fisiológica, el Ultracal XS, la cúrcuma con solución fisiológica, la cúrcuma con propilenglicol o la pasta triple antibiótica.

IV.2 Objetivos específicos

Medir la zona de inhibición de *E. faecalis* de la cúrcuma con solución fisiológica.

Medir la zona de inhibición de *E. faecalis* de la cúrcuma con propilenglicol.

Medir la zona de inhibición de *E. faecalis* del hidróxido de calcio con solución fisiológica.

Medir la zona de inhibición de *E. faecalis* del Ultracal XS.

Medir la zona de inhibición de *E. faecalis* de la pasta triple antibiótica.

Comparar las mediciones de las zonas de inhibición de *E. faecalis* generadas por los distintos medicamentos.

V. Material y métodos

V.1 Tipo de investigación

Experimental *in vitro*.

V.2 Población

Placas de agar inoculadas con suspensión microbiana de *E. faecalis* obtenido por aislado clínico y de característica multirresistente obtenido del cepario del Laboratorio de Investigación Odontológica Multidisciplinaria y sensidiscos de papel de 6mm de diámetro estériles impregnados de los medicamentos a evaluar.

V.3 Muestra

60 muestras, evaluando 10 muestras por cada medicamento intraconducto, colocando 6 sensidiscos por placa agar (Disco CHX: clorhexidina; Disco A: Ultracal XS; Disco B: Hidróxido de calcio con solución fisiológica; Disco C: Cúrcuma con solución fisiológica; Disco D: Cúrcuma con propilenglicol; Disco E: Pasta triple antibiótica)

El tamaño de la muestra se determinó en base a resultados de una búsqueda bibliográfica y observar que de manera repetida trabajos similares utilizaron tamaños de muestra como el utilizado en la presente investigación, tal es el caso de Marickar *et al.* (2014) quienes utilizaron 6 muestras por grupo estudiado o Badr *et al.* (2011) que lo realizaron en 6 placas con 3 pozos con medicamento por placa.

V.3.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Placas de agar estériles e inoculadas adecuadamente con la suspensión de *E. faecalis*.

Sensidiscos estériles impregnados con totalidad del material a evaluar.

Criterios de exclusión

Sensidiscos con escasa impregnación del material a evaluar.

Criterios de eliminación

Placas que han sufrido contaminación al momento de la inoculación o durante cualquier parte del procedimiento.

V.3.2 Variables estudiadas

Variable Dependiente: Eficacia antimicrobiana.

Variables independientes: Ultracal XS, Hidróxido de calcio con solución fisiológica, cúrcuma con solución fisiológica, cúrcuma con propilenglicol, pasta triple antibiótica (metronidazol, ciprofloxacino, minociclina), clorhexidina.

V.4 Instrumentos

- Placas Petri de 90mm de diámetro
- Agar de infusión cerebro-corazón marca MCD-LAB
- Matraz Erlenmeyer
- Mechero bunsen
- Olla esterilizadora
- Aplicadores con punta de algodón estériles
- Sensidiscos de papel filtro estériles de 6mm de diámetro
- Cuchara dosificadora
- Espátula de cemento
- Loseta de vidrio

- Pinzas de curación
- Hidróxido de calcio VIARDEN®
- Cúrcuma en polvo VIVIO FOODS®
- Solución fisiológica PISA®
- Propilenglicol puro USP®
- ULTRACAL XS ®
- Clorhexidina CONSEPSIS®
- Ciprofloxacino 500mg
- Metronidazol 500mg
- Minociclina 100mg

V.5 Procedimientos

a. Fase de preparación del medio de cultivo

Objetivo: Obtener el medio en el cual se realizó y se comparó de manera cuantitativa la eficacia de los medicamentos intraconducto evaluados.

Se prepararon 10 placas Petri utilizando 333ml. de agar cerebro-corazón

- Se utilizaron 17.316mg de agar cerebro-corazón
- Posteriormente se colocó en un matraz y se preparó según las indicaciones del fabricante.
- Se mezcló y se llevó a punto de ebullición para disolver de manera adecuada.
- Se metió en una olla de presión y posterior a esterilizar se dejó enfriar para poder manipularla.
- Al momento de verter el agar en las placas se utilizó el mechero bunsen para mantener un medio estéril, se flameó la boca del recipiente antes de vaciar el contenido en cada placa Petri.
- Se retiraron burbujas que se formaron al momento del llenado.

- Por último, se dejó gelificar durante 24 horas para poder realizar la siembra del cultivo.

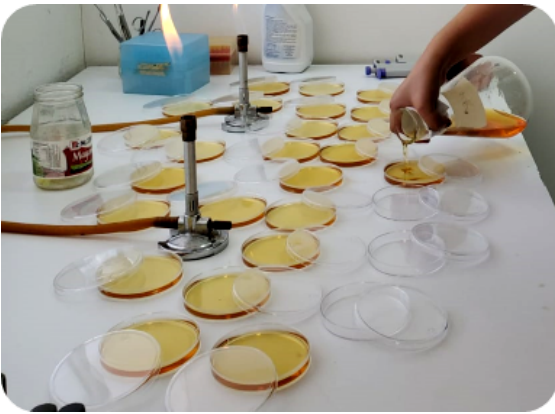


Fig. 2 Preparación placas de agar



Fig. 3 Medio de cultivo

b. Fase de siembra de *E. faecalis*

Objetivo: Crear una monocapa de *E. faecalis* en el medio de cultivo

Se agitó el recipiente con *E. faecalis* para homogeneizar la solución.

- En seguida se flameó la boca del recipiente (esta acción se realizó siempre al quitar o colocar el tapón del recipiente y este último nunca se dejó sobre la mesa de trabajo).
- Con ayuda de un aplicador con punta de algodón estéril se tomó la muestra de *E. faecalis* y se extendió de manera uniforme por toda la placa agar, mientras tanto la tapa se sostuvo cerca para evitar contaminación.
- Al momento en el que se absorbió el líquido se colocó la placa en posición invertida.
- Al finalizar se rotularon las placas con un plumón para saber que placas mantenían cultivo y rotularon las marcas de los medicamentos a utilizar en las posiciones adecuadas.

c. Fase de preparación de medicamentos intraconducto

Objetivo: Tener una preparación adecuada de cada uno de los medicamentos para su fácil manipulación.

La preparación se realizó en el momento antes de impregnar los sensidiscos estériles con el medicamento para evitar cambios en la consistencia de estos mismos.

Se utilizó la misma cuchara dosificadora para todos los compuestos para evitar variaciones y mantener las mismas concentraciones cuando se refiere a porción, la cuál fue limpiada y desinfectada después de utilizar algún material para evitar que se mezclaran entre ellos alterando el resultado.

Todas las preparaciones se realizaron sobre losetas de vidrio estériles y se mezclaron con espátulas de cemento estériles, utilizando una loseta y una espátula para cada medicamento.

Hidróxido de calcio con solución fisiológica

- Sobre una loseta de vidrio se colocó con la cuchara dosificadora una porción de hidróxido de calcio marca Viarden®.
- Posteriormente se colocó una porción de solución fisiológica PISA® y se colocó al lado del polvo de hidróxido de calcio.
- Se fue integrando poco a poco el polvo hacia el líquido mezclando con la espátula de manera homogénea hasta conseguir una pasta cremosa.
- Fue necesario agregar porciones extras de polvo y líquido para obtener la consistencia adecuada con la cual fue posible impregnar el disco en su totalidad.

Cúrcuma con propilenglicol

- Sobre una loseta de vidrio se colocó una porción con cuchara dosificadora de cúrcuma en polvo marca VIVIO FOODS®.

- Posteriormente con la misma cuchará se tomó una porción de propilenglicol puro USP® y se colocó al lado del polvo de cúrcuma.
- Enseguida el polvo poco a poco se fue integrando al propilenglicol mezclando de manera homogénea con la espátula hasta obtener una pasta cremosa.
- Fue necesario agregar porciones extras de polvo y líquido para obtener la consistencia adecuada con la cual fue posible impregnar el disco en su totalidad.

Cúrcuma con solución fisiológica

- Sobre una loseta de vidrio se colocó una porción con cuchara dosificadora de cúrcuma en polvo marca VIVIO FOODS®.
- Posteriormente con la misma cuchará se tomó una porción de solución fisiológica PISA® y se colocó al lado del polvo.
- Enseguida el polvo poco a poco se fue integrando a la solución mezclando de manera homogénea con la espátula hasta obtener una pasta cremosa.
- Fue necesario agregar porciones extras de polvo y líquido para obtener la consistencia adecuada con la cual fue posible impregnar el disco en su totalidad.

Pasta triple antibiótica

- Para el polvo se utilizaron 3 antibióticos:
 - Una tableta de metronidazol de 500 mg marca farmacia del ahorro.
 - Una tableta de ciprofloxacino de 500 mg marca farmacia del ahorro.
 - Una cápsula de minociclina de 100 mg marca Pfizer.
- Con un bisturí se retiró la cubierta entérica de las tabletas.
- Para el vehículo se utilizó:
 - Propilenglicol puro USP®.
- Cada uno de los medicamentos se colocó en un mortero y fue triturado con el pistilo hasta que se obtuvo un polvo fino.
- Cada uno de los polvos fueron guardados por no más de una semana en recipientes estériles con tapadera y rotulados.

- Se colocó una porción con la cuchara dosificadora del polvo de metronidazol.
- Se colocó una porción con la cuchara dosificadora del polvo de ciprofloxacino.
- Se colocó una porción con la cuchara dosificadora del polvo de minociclina.
- Después de agregar cada medicamento la cuchara dosificadora fue limpiada.
- Al tener los tres medicamentos en la loseta en proporción 1:1:1 fueron mezclados con una espátula hasta obtener una mezcla homogénea.
- Posteriormente se comenzó a incluir una porción del polvo de la mezcla de los 3 medicamentos al propilenglicol mezclando uniformemente para conseguir la consistencia deseada.
- Se terminó de mezclar en el momento en el que la pasta tenía una consistencia cremosa.
- Fue necesario agregar porciones extras de polvo y líquido para obtener la consistencia adecuada con la cual fue posible impregnar el disco en su totalidad.



Fig. 4 Preparación de pasta triple antibiótica

d. Fase de colocación de sensidiscos en placas de agar e incubación

Objetivo: Se realizó la colocación de los medicamentos antes preparados en las placas previamente preparadas.

- Se utilizaron sensidiscos de papel filtro estériles de 6mm de diámetro de los cuales:
 - 10 fueron impregnados con clorhexidina rotulados en las placas como CHX.
 - 10 fueron impregnados con Ultracal XS® rotulados en las placas con la letra A.
 - 10 fueron impregnados con hidróxido de calcio con solución fisiológica rotulados en las placas con la letra B.
 - 10 fueron impregnados con cúrcuma con solución fisiológica rotulados en las placas con la letra C
 - 10 fueron impregnados con cúrcuma con propilenglicol rotulados en las placas con la letra D
 - 10 fueron impregnados con pasta triple antibiótica o 3mix rotulados en las placas con la letra E
- En cada una de las placas fueron colocados los discos impregnados con el material a evaluar en su lugar correspondiente según las marcas colocadas antes para posteriormente ser colocados en la incubadora a 37°C
- Después del tiempo de incubación que fue de 72 horas, se procedió a tomar fotografías de las placas Petri para poder obtener las zonas de inhibición para poder medirlos.



Fig. 5 Preparación de cúrcuma

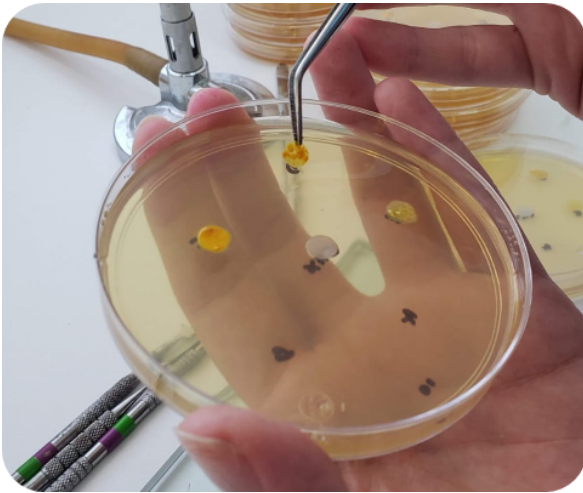


Fig. 7 Colocación de sensidiscos en medio de cultivo

Fig. 6 Colocación de medicamentos en sensidiscos

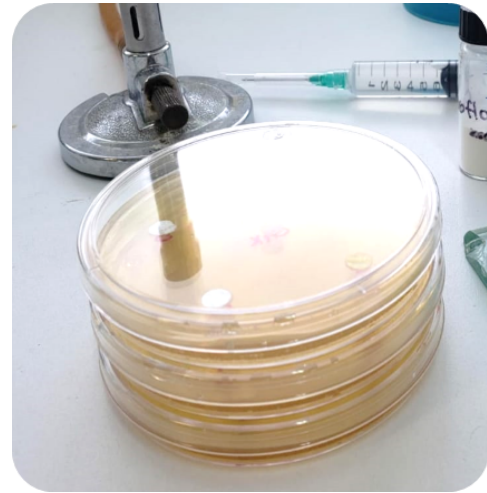


Fig. 8 Medio de cultivo con los medicamentos

e. Fase registro de datos

Objetivo: Poder tener un registro de la zona de inhibición de cada medicamento, para determinar cuál tiene mejor eficacia antimicrobiana.

Se tomaron fotografías de las placas a las 48 hrs. de haber colocado los medicamentos para poder utilizarlas dentro del programa ImageJ y medir la zona de inhibición.

Se realizó la medición de la zona de inhibición midiendo el diámetro de la zona de inhibición formada alrededor del sensidisco de papel.

Cada medición obtenida fue plasmada en una base de datos de Excel para realizar el análisis estadístico.

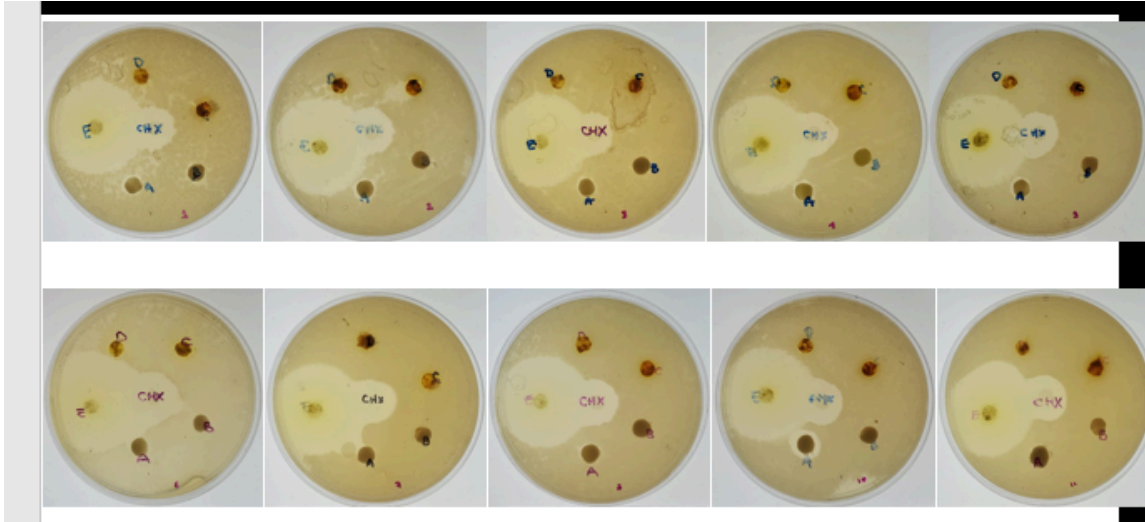


Fig. 9 Resultados de zonas de inhibición

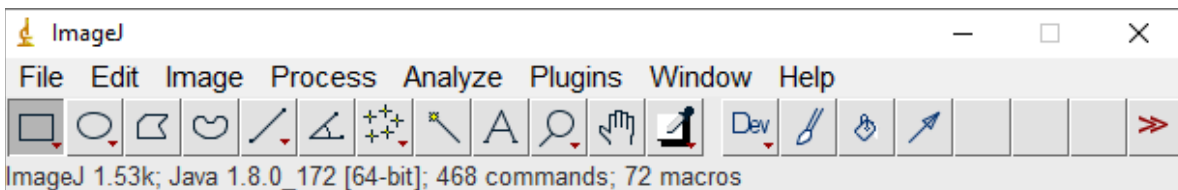
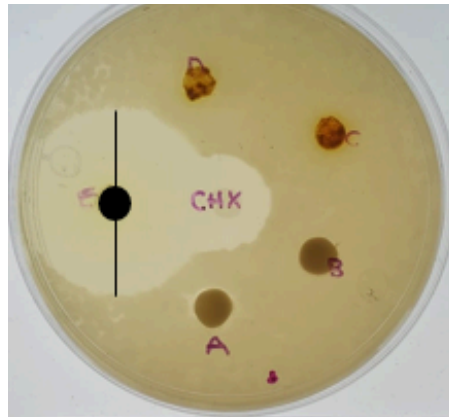


Fig. 10 Medición de zonas de inhibición mediante ImageJ

f. Fase de manejo de residuos biológico infecciosos

Objetivo: Se desecharon en base a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 los reactivos utilizados para la investigación que fueron considerados RPBI y así evitar daños al ambiente y a los humanos.

- Se identificaron los cultivos realizados como utensilios desechables utilizados para contener, transferir, inocular y mezclar cultivos de agentes biológico infecciosos y muestras biológicas para análisis.
- Se realizó una esterilización de estos materiales y un envasado adecuado para poder colocar en el área destinada a este tipo de residuos dentro del laboratorio.
- El personal de limpieza encargado dentro de la Universidad Autónoma de Querétaro recolectó y transportó los residuos a las zonas adecuadas para su transporte externo y su adecuada eliminación.

V.5.1 Análisis estadístico

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov en donde los datos resultaron en una distribución normal por lo que se realizó una prueba ANOVA y al existir diferencia significativa se realizó la prueba de Tukey.

Se consideró estadísticamente significativo cuando $P < 0.05$

V.5.2 Consideraciones éticas

Este proyecto es de tipo experimental *in vitro*, no se utilizaron sujetos humanos ni animales, se realizó en medios de cultivo con materiales inertes de uso odontológico y se llevó a cabo el procedimiento de desecho de residuos peligrosos biológico infecciosos de manera adecuada, el protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro

VI. Resultados

Resultados

La eficacia antimicrobiana de los materiales evaluados frente a *E. faecalis* se obtiene al evaluar el diámetro de la zona de inhibición de crecimiento en la placa de agar. Los resultados se muestran en el cuadro 1.

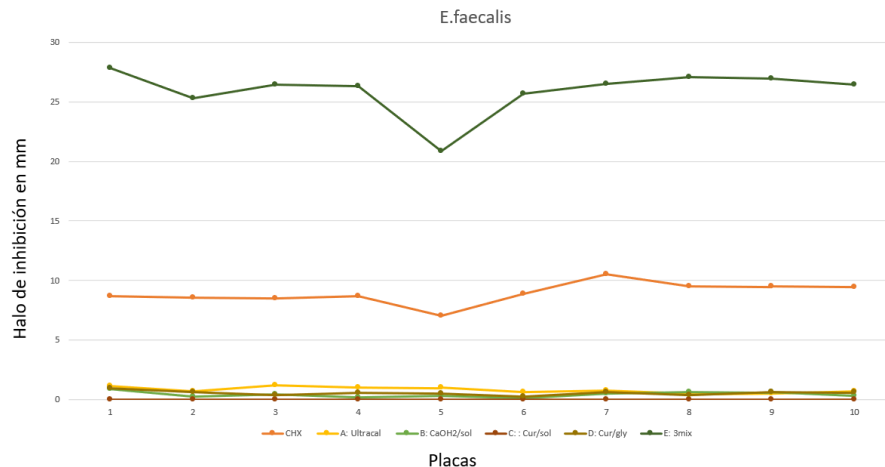
Cuadro 1. Comparación de eficacia antimicrobiana (zona de inhibición en mm) de *E. faecalis* en los 6 grupos de experimentación

	CHX (n=10)	UCal (n=10)	CaOH ₂ /sol (n=10)	Cur/sol (n=10)	Cur/gly (n=10)	3mix (n=10)	Valor de p
	X ± DE (Rango)						
<i>E. faecalis</i>	8.9328 ± 0.9139 (10.5-7.0)	0.8137 ± 0.2489 (1.2-0.5)	0.4371 ± 0.2445 (0.6-0.1)	0 ± 0 (0)	0.5628 ± 0.1905 (0.9-0.3)	25.9400 ± 1.9069 (27.8-20.6)	<0.0001

CHX: Clorhexidina; UCal: Ultracal; CaOH₂/sol: Hidróxido de calcio con solución fisiológica; Cur/sol: Cúrcuma con solución fisiológica; Cur/gly: Cúrcuma con propilenglycol; 3mix: Pasta triple antibiótica (ciprofloxacino, metronidazol, minociclina); X: Promedio; DE: Desviación estándar. Prueba ANOVA

En la gráfica 1 la pasta triple antibiótica muestra mayores zonas de inhibición, mientras que Ultracal y Cur/gly presentaron diámetros de sus zonas de inhibición muy similares entre sí y muy por debajo de los mostrados por 3mix y CHX, la Cur/sol no muestra resultados.

Gráfica 1.



La comparación de la eficacia antimicrobiana entre grupos muestran diferencia significativa entre la comparación de los grupos con CHX y 3mix. Los resultados se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Comparación de eficacia antimicrobiana *Post Hoc* entre grupos.

Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
CHX	UCal	<0.0001
CHX	CaOH2/sol	<0.0001
CHX	Cur/sol	<0.0001
CHX	Cur/gly	<0.0001
CHX	3mix	<0.0001
UCal	CaOH2/sol	0.9288
UCal	Cur/sol	0.3175
UCal	Cur/gly	0.9875
UCal	3mix	<0.0001
CaOH2/sol	Cur/sol	0.8740
CaOH2/sol	Cur/gly	0.9995
CaOH2/sol	3mix	<0.0001
Cur/sol	Cur/gly	0.7073
Cur/sol	3mix	<0.0001
Cur/gly	3mix	<0.0001

Prueba de Tukey.

VII. Discusión

La presente investigación evaluó 6 medicamentos intraconducto distintos contra *E. faecalis*, los resultados mostraron una diferencia significativa entre los medicamentos utilizados, mostrando una mayor eficacia antimicrobiana de la pasta triple antibiótica a diferencia de la cúrcuma y del hidróxido de calcio con distintos vehículos difiriendo este último de Ordinola-Zapata *et al.* (2022) que en su estudio obtienen como resultado que la eficacia del hidróxido de calcio es rápida dando como referencia 10 minutos para su efectividad, sin embargo, los resultados en el estudio presente se verificaron 3 días después sin mostrar una acción antimicrobiana eficaz del hidróxido de calcio contra *E. faecalis*.

En un ensayo clínico aleatorizado Manzur *et. al* (2007) demuestran que la el hidróxido de calcio no muestra un aumento significativo en la actividad antimicrobiana, al igual que los resultados obtenidos en nuestra investigación en el ensayo comentado los casos en los que muestra eficacia el hidróxido de calcio es cuando el vehículo utilizado fue clorhexidina y según los resultados obtenidos en nuestra investigación la clorhexidina por sí sola mostró una eficacia antimicrobiana mayor que la mayoría de los medicamentos utilizados, lo que resalta la efectividad antimicrobiana de la CHX sola, y se puede suponer que sus resultados favorables son por acción de esta y no por el hidróxido de calcio.

La fotoactivación de medicamentos a base de la cúrcuma parece ser fundamental para obtener una mayor actividad antibiofilm según Sotomil *et. al* (2019) quienes mostraron que los irrigantes a base de cúrcuma fotoactivada reducen significativamente las bacterias mostrando resultados incluso aún más favorables que la pasta triple antibiótica, a diferencia de los resultados obtenidos en la presente investigación, la diferencia en la metodología de esta investigación es que la cúrcuma no fue fotoactivada pudiendo ser este el factor determinante para no mostrar su capacidad antimicrobiana comentada en estudios previos.

La decisión del porque no se fotoactivo la cúrcuma en nuestra metodología fue basada en los resultados obtenidos por Marickar *et al.* (2014) los

cuales mostraron que la cúrcuma fue efectiva contra *E. faecalis* a una concentración relativamente baja de 625 µg / ml. según la investigación este parece ser el primer estudio en comparar la cúrcuma y el propóleo con los medicamentos de uso contemporáneo dentro del conducto radicular. Según los resultados de la prueba de difusión en agar de su estudio, la clorhexidina y la cúrcuma tuvieron la actividad antibacteriana más fuerte contra *E. faecalis* seguido de metronidazol, mezcla de clorhexidina con metronidazol y propóleo, lo que fue determinante para realizar primero un estudio libre de fotosensibilidad y poder tener una base para poder realizar estudios posteriores y comprobar la efectividad de la cúrcuma en presencia de luz.

La baja efectividad del hidróxido de calcio podría explicarse por el hecho de que, debido al alto pH que tiene, este medicamento puede precipitar sobre el agar y, por lo tanto, reducir su difusión tal como lo mencionan *Marickar et al.* (2014) en donde el hidróxido de calcio es ineficaz contra *E. faecalis*. y mostró únicamente inhibición por contacto directo, además de esto, en el escenario clínico, el hidróxido de calcio es incapaz de mantener su pH alto dentro de los túbulos dentinarios y permite que persista *E. faecalis* y se pueda replicar dentro de las excentricidades anatómicas del sistema de conducto radicular. Sin embargo, los resultados de la cúrcuma en el mismo estudio difieren de los obtenidos en la presente investigación donde la actividad antibacteriana fue mayor en comparación con el hidróxido de calcio.

Desde el estudio realizado por Hioshino *et al.* en 1996 donde se muestra la eficacia antimicrobiana de la pasta triple antibiótica han sido publicados distintos artículos a lo largo de los años los cuales siguen confirmando estos hallazgos tal es el caso de *Shreya et al* (2021) demostrando una eficacia antimicrobiana alta, concordando con los resultados mostrados en la presente investigación los cuales siguen demostrando que la capacidad antimicrobiana de la pasta triple antibiótica es alta contra *E. faecalis*, por lo que su uso en casos específicos mostrará un adecuado resultado en la eliminación de esta bacteria y por lo tanto una adecuada

desinfección del conducto y aumentando el porcentaje de éxito de un tratamiento de conductos.

En un estudio realizado por Praveenkumar *et. al* (2013) donde se evaluaron distintos tipos de bacterias que son comunes dentro del conducto radicular incluyendo *E. faecalis*, muestran resultados en los que la cúrcuma tiene efectividad antimicrobiana contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, sin embargo, para *E. faecalis* no mostraron resultados de eficacia antimicrobiana, considerándose una limitación importante para la desinfección del conducto radicular, y obteniendo resultados similares a los obtenidos en la presente investigación.

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran resultados similares a estudios anteriores, sin embargo, la limitación de evaluar la cúrcuma con diferentes vehículos o en condiciones diferentes nos evita demostrar su efectividad.

VIII. Conclusion

La pasta triple antibiótica muestra una mayor zona de inhibición y por lo tanto resulta en una mayor eficacia antimicrobiana contra la cepa de *E. faecalis* utilizada en esta investigación a diferencia del hidróxido de calcio con solución fisiológica, el Ultracal XS, la cúrcuma con solución fisiológica y la cúrcuma con propilenglicol medicamentos que no muestran eficacia antimicrobiana.

X. Bibliografía

- Aggarwal, Bharat B, and Kuzhuvelil B Harikumar. 2009. "Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-Inflammatory Agent, against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41 (1): 40–59.
- Ahmed, H M A, and P V Abbott. 2012. "Discolouration Potential of Endodontic Procedures and Materials: A Review." *International Endodontic Journal* 45 (10): 883–97.
- Almyroudi, Alexandra, D Mackenzie, Siobhan McHugh, and W P Saunders. 2002. "The Effectiveness of Various Disinfectants Used as Endodontic Intracanal Medications: An in Vitro Study." *Journal of Endodontics* 28 (3): 163–67.
- Ando, N, and E Hoshino. 1990. "Predominant Obligate Anaerobes Invading the Deep Layers of Root Canal Dentine." *International Endodontic Journal* 23 (1): 20–27.
- Andrade Ferreira, Flaviana Bombarda de, Mônica Sampaio do Vale, Ivaldo Gomes de Moraes, and José Mauro Granjeiro. 2004. "Evaluation of PH Levels and Calcium Ion Release in Various Calcium Hydroxide Endodontic Dressings." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 97 (3): 388–92.
- Ashrafizadeh, Milad, Hossein Rafiei, Reza Mohammadinejad, Elham G Afshar, Tahereh Farkhondeh, and Saeed Samarghandian. 2020. "Potential Therapeutic Effects of Curcumin Mediated by JAK/STAT Signaling Pathway: A Review." *Phytotherapy Research*.
- Athanassiadis, B, P V Abbott, and Laurence J Walsh. 2007. "The Use of Calcium Hydroxide, Antibiotics and Biocides as Antimicrobial Medicaments in Endodontics." *Australian Dental Journal* 52: S64–82.
- Au, William, and T C Hsu. 1979. "Studies on the Clastogenic Effects of Biologic Stains and Dyes." *Environmental Mutagenesis* 1 (1): 27–35.
- Badr, A E, N Omar, and F A Badria. 2011. "A Laboratory Evaluation of the Antibacterial and Cytotoxic Effect of Liquorice When Used as Root Canal Medicament." *International Endodontic Journal* 44 (1): 51–58.
- Bagheri, Hossein, Faezeh Ghasemi, George E Barreto, Rouhullah Rafiee, Thozhukat Sathyapalan, and Amirhossein Sahebkar. 2020. "Effects of Curcumin on Mitochondria in Neurodegenerative Diseases." *BioFactors* 46 (1): 5–20.
- Ballal, V, M Kundabala, S Acharya, and Mamatha Ballal. 2007. "Antimicrobial Action of Calcium Hydroxide, Chlorhexidine and Their Combination on Endodontic Pathogens." *Australian Dental Journal* 52 (2): 118–21.
- Behnen, Michael J, Lesley A West, Frederick R Liewehr, Thomas B Buxton, and James C McPherson III. 2001. "Antimicrobial Activity of Several Calcium Hydroxide Preparations in Root Canal Dentin." *Journal of Endodontics* 27 (12): 765–67.

- Byström, Anders, Rolf Claesson, and Göran Sundqvist. 1985. "The Antibacterial Effect of Camphorated Paramonochlorophenol, Camphorated Phenol and Calcium Hydroxide in the Treatment of Infected Root Canals." *Dental Traumatology* 1 (5): 170–75.
- Byström, anders, and Göran Sundqvist. 1981. "Bacteriologic Evaluation of the Efficacy of Mechanical Root Canal Instrumentation in Endodontic Therapy." *European Journal of Oral Sciences* 89 (4): 321–28.
- Carroll, Robert E, Richard V Benya, Danielle Kim Turgeon, Shaiju Vareed, Mallore Neuman, Luz Rodriguez, Madhuri Kakarala, Philip M Carpenter, Christine McLaren, and Frank L Meyskens. 2011. "Phase IIa Clinical Trial of Curcumin for the Prevention of Colorectal Neoplasia." *Cancer Prevention Research* 4 (3): 354–64.
- Casal, M M, M Cause, F Solis, F Rodríz, and M Casal. 2009. "Investigation of *Enterococcus Faecalis* Antimicrobial Resistance." *Revista Española de Quimioterapia* 22 (3): 117–19.
- Chattopadhyay, Ishita, Kaushik Biswas, Uday Bandyopadhyay, and Ranajit K Banerjee. 2004. "Turmeric and Curcumin: Biological Actions and Medicinal Applications." *Current science bangalore* 87: 44–53.
- Chong, B S, and T R Pitt Ford. 1992. "The Role of Intracanal Medication in Root Canal Treatment." *International Endodontic Journal* 25 (2): 97–106.
- Cikrikci, Simay, Erkan Mozioglu, and Hasibe Yilmaz. 2008. "Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma Longa*." *Records of Natural Products* 2 (1): 19.
- Corson, Timothy W, and Craig M Crews. 2007. "Molecular Understanding and Modern Application of Traditional Medicines: Triumphs and Trials." *Cell* 130 (5): 769–74.
- Cruz, E V, K Kota, J Huque, M Iwaku, and E Hoshino. 2002. "Penetration of Propylene Glycol into Dentine." *International Endodontic Journal* 35 (4): 330–36.
- Dahl, Thomas A, William M McGowan, Mark A Shand, and Vakula S Srinivasan. 1989. "Photokilling of Bacteria by the Natural Dye Curcumin." *Archives of Microbiology* 151 (2): 183–85.
- Davis, J Mark, E Angela Murphy, Martin D Carmichael, Mark R Zielinski, Claire M Groschwitz, Adrienne S Brown, J David Gangemi, Abdul Ghaffar, and Eugene P Mayer. 2007. "Curcumin Effects on Inflammation and Performance Recovery Following Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292 (6): R2168–73.
- Dcodhar, S D, R Sethi, and R C Srimal. 2013. "Preliminary Study on Antirheumatic Activity of Curcumin (Diferuloyl Methane)." *Indian Journal of Medical Research* 138 (1).

- Devaraj, Sharmila, Nithya Jagannathan, and Prasanna Neelakantan. 2016. "Antibiofilm Efficacy of Photoactivated Curcumin, Triple and Double Antibiotic Paste, 2% Chlorhexidine and Calcium Hydroxide against *Enterococcus Faecalis* in Vitro." *Scientific Reports* 6 (1): 1–6.
- Dhariwal, Neha Shashikant, Shivayogi M Hugar, Sheetal Harakuni, Suma Sogi, Harsha G Assudani, and Laresh Naresh Mistry. 2016. "A Comparative Evaluation of Antibacterial Effectiveness of Sodium Hypochlorite, Curcuma Longa, and Camellia Sinensis as Irrigating Solutions on Isolated Anaerobic Bacteria from Infected Primary Teeth." *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 34 (2): 165.
- Dovigo, Livia N, Ana Cláudia Pavarina, Ana Paula D Ribeiro, Iguatemy L Brunetti, Carlos Alberto de S Costa, Denis P Jacomassi, Vanderlei S Bagnato, and Cristina Kurachi. 2011. "Investigation of the Photodynamic Effects of Curcumin against *Candida Albicans*." *Photochemistry and Photobiology* 87 (4): 895–903.
- Estrela, Carlos, Fabiana Cristina Pimenta, Izabel Yoko Ito, and Lili Luschke Bammann. 1999. "Antimicrobial Evaluation of Calcium Hydroxide in Infected Dentinal Tubules." *Journal of Endodontics* 25 (6): 416–18.
- Fava, L R G, and W P Saunders. 1999. "Calcium Hydroxide Pastes: Classification and Clinical Indications." *International Endodontic Journal* 32 (4): 257–82.
- Frota, Matheus Franco Da, Juliane Maria Guerreiro-Tanomaru, Mario Tanomaru-Filho, Vanderlei Salvador Bagnato, Camila Galetti Espir, and Fabio Luis Camargo Villela Berbert. 2015. "Photodynamic Therapy in Root Canals Contaminated with *Enterococcus Faecalis* Using Curcumin as Photosensitizer." *Lasers in Medical Science* 30 (7): 1867–72.
- Gentil, Marcelo, Juliana Vianna Pereira, Yara T Corrêa Silva Sousa, Rosimeire Pietro, Manoel D Sousa Neto, Luiz Pascoal Vansan, and Suzelei de Castro França. 2006. "In Vitro Evaluation of the Antibacterial Activity of Arctium Lappa as a Phytotherapeutic Agent Used in Intracanal Dressings." *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 20 (3): 184–86.
- Ghosh, Shatadal, Sharmistha Banerjee, and Parames C Sil. 2015. "The Beneficial Role of Curcumin on Inflammation, Diabetes and Neurodegenerative Disease: A Recent Update." *Food and Chemical Toxicology* 83: 111–24.
- Gordon, Terence M, Don M Ranly, and Barbara D Boyan. 1985. "The Effects of Calcium Hydroxide on Bovine Pulp Tissue: Variations in PH and Calcium Concentration." *Journal of Endodontics* 11 (4): 156–60.
- Gupta, Ashutosh, Amit Kumar Singh, Ramesh Kumar, Risha Ganguly, Harvesh Kumar Rana, Prabhask Kumar Pandey, Gautam Sethi, Anupam Bishayee, and Abhay K Pandey. 2019. "Corilagin in Cancer: A Critical Evaluation of Anticancer Activities and Molecular Mechanisms." *Molecules* 24 (18): 3399.
- Haapasalo, H K, E K Sirén, T M T Waltimo, D Orstavik, and M P P Haapasalo.

2000. "Inactivation of Local Root Canal Medicaments by Dentine: An in Vitro Study." *International Endodontic Journal* 33 (2): 126–31.
- Hamidie, Ronald D Ray, Tatsuya Yamada, Rie Ishizawa, Yoko Saito, and Kazumi Masuda. 2015. "Curcumin Treatment Enhances the Effect of Exercise on Mitochondrial Biogenesis in Skeletal Muscle by Increasing CAMP Levels." *Metabolism* 64 (10): 1334–47.
- Haukvik, T, E Bruzell, S Kristensen, and H H Tønnesen. 2009. "Photokilling of Bacteria by Curcumin in Different Aqueous Preparations. Studies on Curcumin and Curcuminoids XXXVII." *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 64 (10): 666–73.
- Hewlings, Susan J, and S Douglas. n.d. "Kalman. 2017. "." Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health." *Foods* 6: 10–92.
- Hong, Jungil, Mousumi Bose, Jihyeung Ju, Jae-Ha Ryu, Xiaoxin Chen, Shengmin Sang, Mao-Jung Lee, and Chung S Yang. 2004. "Modulation of Arachidonic Acid Metabolism by Curcumin and Related β -Diketone Derivatives: Effects on Cytosolic Phospholipase A 2, Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase." *Carcinogenesis* 25 (9): 1671–79.
- Hoshino, E, N Ando, MICHIKO Sato, and K Kota. 1992. "Bacterial Invasion of Non-exposed Dental Pulp." *International Endodontic Journal* 25 (1): 2–5.
- Hoshino, E, N Kurihara-Ando, I Sato, H Uematsu, M Sato, K Kota, and M Iwaku. 1996. "In-vitro Antibacterial Susceptibility of Bacteria Taken from Infected Root Dentine to a Mixture of Ciprofloxacin, Metronidazole and Minocycline." *International Endodontic Journal* 29 (2): 125–30.
- Huang, Wen-Ching, Wan-Chun Chiu, Hsiao-Li Chuang, Deh-Wei Tang, Zon-Min Lee, Li Wei, Fu-An Chen, and Chi-Chang Huang. 2015. "Effect of Curcumin Supplementation on Physiological Fatigue and Physical Performance in Mice." *Nutrients* 7 (2): 905–21.
- Indira Priyadarsini, K. 2013. "Chemical and Structural Features Influencing the Biological Activity of Curcumin." *Current Pharmaceutical Design* 19 (11): 2093–2100.
- Jung, Young Yun, Muthu K Shanmugam, Arunachalam Chinnathambi, Sulaiman Ali Alharbi, Omar H M Shair, Jae-Young Um, Gautam Sethi, and Kwang Seok Ahn. 2019. "Fangchinoline, a Bisbenzylisoquinoline Alkaloid Can Modulate Cytokine-Impelled Apoptosis via the Dual Regulation of NF-KB and AP-1 Pathways." *Molecules* 24 (17): 3127.
- Jurenka, Julie S. 2009. "Anti-Inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma Longa: A Review of Preclinical and Clinical Research." *Alternative Medicine Review* 14 (2).
- Kamat, Sharad, K Rajeev, and Prahlad Saraf. 2011. "Role of Herbs in Endodontics: An Update." *Endodontology* 23 (1): 98–101.

- Kawanishi, Noriaki, Kouki Kato, Masaki Takahashi, Tsubasa Mizokami, Yoshihiko Otsuka, Atsushi Imaizumi, Daisuke Shiva, Hiromi Yano, and Katsuhiko Suzuki. 2013. "Curcumin Attenuates Oxidative Stress Following Downhill Running-Induced Muscle Damage." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 441 (3): 573–78.
- Kishen, Anil. 2010. "Advanced Therapeutic Options for Endodontic Biofilms." *Endodontic Topics* 22 (1): 99–123.
- Lao, Christopher D, Mack T Ruffin, Daniel Normolle, Dennis D Heath, Sandra I Murray, Joanne M Bailey, Martha E Boggs, James Crowell, Cheryl L Rock, and Dean E Brenner. 2006. "Dose Escalation of a Curcuminoid Formulation." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 6 (1): 1–4.
- Mandrolí, Praveenkumar S, and Kishor Bhat. 2013. "An In-Vitro Evaluation of Antibacterial Activity of Curcumin against Common Endodontic Bacteria." *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 3 (10): 16.
- Manzur A, González AM, Pozos A, Silva-Herzog D, Friedman S. 2007. "Bacterial quantification in teeth with apical periodontitis related to instrumentation and different intracanal medications: a randomized clinical trial". *Journal of Endodontics*. 33(2):114-8
- Marickar, R F, R V Geetha, and P Neelakantan. 2014. "Efficacy of Contemporary and Novel Intracanal Medicaments against *Enterococcus Faecalis*." *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 39 (1): 47–50.
- Menezes, M M, M C Valera, A O C Jorge, C Y Koga-Ito, C H R Camargo, and M N G Mancini. 2004. "In Vitro Evaluation of the Effectiveness of Irrigants and Intracanal Medicaments on Microorganisms within Root Canals." *International Endodontic Journal* 37 (5): 311–19.
- Nair, P N R. 2006. "On the Causes of Persistent Apical Periodontitis: A Review." *International Endodontic Journal* 39 (4): 249–81.
- Nakornchai, Siriruk, Panit Banditsing, and Nattida Visetratana. 2010. "Clinical Evaluation of 3Mix and Vitapex® as Treatment Options for Pulpally Involved Primary Molars." *International Journal of Paediatric Dentistry* 20 (3): 214–21.
- Nalawade, Triveni M, Kishore G Bhat, and Suma Sogi. 2016. "Antimicrobial Activity of Endodontic Medicaments and Vehicles Using Agar Well Diffusion Method on Facultative and Obligate Anaerobes." *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 9 (4): 335.
- Neelakantan, Prasanna, Cheng Qing Cheng, Vinodhine Ravichandran, Teresa Mao, Priyanka Sriraman, Swetha Sridharan, Chandana Subbarao, Subash Sharma, and Anil Kishen. 2015. "Photoactivation of Curcumin and Sodium Hypochlorite to Enhance Antibiofilm Efficacy in Root Canal Dentin." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 12 (1): 108–14.
- Neelakantan, Prasanna, Chandana Subbarao, Subash Sharma, Chandragiri Venkata Subbarao, Franklin Garcia-Godoy, and James L Gutmann. 2013.

- “Effectiveness of Curcumin against *Enterococcus Faecalis* Biofilm.” *Acta Odontologica Scandinavica* 71 (6): 1453–57.
- Negi, P S, G K Jayaprakasha, L Jagan Mohan Rao, and K K Sakariah. 1999. “Antibacterial Activity of Turmeric Oil: A Byproduct from Curcumin Manufacture.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47 (10): 4297–4300.
- Nelson, Kathryn M, Jayme L Dahlin, Jonathan Bisson, James Graham, Guido F Pauli, and Michael A Walters. 2017. “The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective.” *Journal of Medicinal Chemistry* 60 (5): 1620–37.
- Ordinola-Zapata R, Noblett WC, Perez-Ron A, Ye Z, Vera J. 2022. "Present status and future directions of intracanal medicaments". *Int Endod J.* 55 (3):613-636.
- Peciuliene, Vytaute, Irena Balciuniene, Harald M Eriksen, and Markus Haapasalo. 2000. “Isolation of *Enterococcus Faecalis* in Previously Root-Filled Canals in a Lithuanian Population.” *Journal of Endodontics* 26 (10): 593–95.
- Perazzo, Ferreira, Ricardo Souza Silva, José Carlos Tavares Carvalho, and F C Groppo. 2004. “Utilización de Sustancias Naturales En Odontología.” *Jornal Brasileiro de Fitomedicina* 2 (1): 1–11.
- Peters, L B, and P R Wesselink. 2002. “Periapical Healing of Endodontically Treated Teeth in One and Two Visits Obturated in the Presence or Absence of Detectable Microorganisms.” *International Endodontic Journal* 35 (8): 660–67.
- Peters, L B, P R Wesselink, J F Buijs, and A J Van Winkelhoff. 2001. “Viable Bacteria in Root Dentinal Tubules of Teeth with Apical Periodontitis.” *Journal of Endodontics* 27 (2): 76–81.
- Peters, L B, A-J Van Winkelhoff, J F Buijs, and P R Wesselink. 2002. “Effects of Instrumentation, Irrigation and Dressing with Calcium Hydroxide on Infection in Pulpless Teeth with Periapical Bone Lesions.” *International Endodontic Journal* 35 (1): 13–21.
- Praveenkumar S, Bhat M, Bhat K. 2013. "An *in-vitro* evaluation of antibacterial activity of curcumin against common endodontic bacteria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 3 (10): 106-108
- Priyadarsini, Kavirayani Indira. 2014. “The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent.” *Molecules* 19 (12): 20091–112.
- Rai, Dipti, Jay Kumar Singh, Nilanjan Roy, and Dulal Panda. 2008. “Curcumin Inhibits FtsZ Assembly: An Attractive Mechanism for Its Antibacterial Activity.” *Biochemical Journal* 410 (1): 147–55.
- Ravindranath, Vijayalakshmi, and Nanjundiah Chandrasekhara. 1980. “Absorption and Tissue Distribution of Curcumin in Rats.” *Toxicology* 16 (3): 259–65.
- Rossi-Bergamann, Bartira, Sonia S Costa, and Vera Lucia G de Moraes. 1997. “Brazilian Medicinal Plants: A Rich Source of Immunomodulatory Substance” Rossi-Bergamann, Bartira, Sonia S Costa, and Vera Lucia G de Moraes. 1997. “Brazilian Medicinal Plants: A Rich Source of

- Immunomodulatory Substances.’ Ciênc. Cult.(São Paulo): 395–401.” Ciênc. Cult.(São Paulo), 395–401.
- Rowe, Raymond C, Paul Sheskey, and Marian Quinn. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Ruparel, Nikita B, Fabricio B Teixeira, Caio C R Ferraz, and Anibal Diogenes. 2012. “Direct Effect of Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of the Apical Papilla.” Journal of Endodontics 38 (10): 1372–75.
- Safavi, Kamran E, and Frank C Nichols. 1993. “Effect of Calcium Hydroxide on Bacterial Lipopolysaccharide.” Journal of Endodontics 19 (2): 76–78.
- Salehi, Bahare, Zorica Stojanović-Radić, Jelena Matejić, Mehdi Sharifi-Rad, Nanjangud V Anil Kumar, Natália Martins, and Javad Sharifi-Rad. 2019. “The Therapeutic Potential of Curcumin: A Review of Clinical Trials.” European Journal of Medicinal Chemistry 163: 527–45.
- Sato, I, N Ando-Kurihara, K Kota, M Iwaku, and E Hoshino. 1996. “Sterilization of Infected Root-canal Dentine by Topical Application of a Mixture of Ciprofloxacin, Metronidazole and Minocycline in Situ.” International Endodontic Journal 29 (2): 118–24.
- Sato, T, E Hoshino, H Uematsu, and T Noda. 1993. “In Vitro Antimicrobial Susceptibility to Combinations of Drugs of Bacteria from Carious and Endodontic Lesions of Human Deciduous Teeth.” Oral Microbiology and Immunology 8 (3): 172–76.
- Satoskar, R R, S J Shah, and S G Shenoy. 1986. “Evaluation of Anti-Inflammatory Property of Curcumin (Diferuloyl Methane) in Patients with Postoperative Inflammation.” International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology 24 (12): 651–54.
- Shabeeb, Dheyauldeen, Ahmed Eleojo Musa, Mansoor Keshavarz, Farid Esmaily, Gholamreza Hassanzadeh, Alireza Shirazi, and Masoud Najafi. 2019. “Histopathological and Functional Evaluation of Radiation-Induced Sciatic Nerve Damage: Melatonin as Radioprotector.” Medicina 55 (8): 502.
- Sharma, Ricky A, Stephanie A Euden, Sharon L Platton, Darren N Cooke, Aisha Shafayat, Heather R Hewitt, Timothy H Marczylo, Bruno Morgan, David Hemingway, and Simon M Plummer. 2004. “Phase I Clinical Trial of Oral Curcumin: Biomarkers of Systemic Activity and Compliance.” Clinical Cancer Research 10 (20): 6847–54.
- Shreya et al. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Calcium Hydroxide, Triple Antibiotic Paste, and 2% Chlorhexidine Combined with 0.5% Cetrimide against *Enterococcus faecalis* Biofilm-Infected Dentin Model: An *In vitro* Study. J Pharm Bioallied Sci. 2021. 13 (2). 1538–1543

- Silva, Lea Assed Bezerra, Paulo Nelson-Filho, Mario Roberto Leonardo, Marcos A Rossi, and Cyneu Aguiar Pansani. 2002. "Effect of Calcium Hydroxide on Bacterial Endotoxin in Vivo." *Journal of Endodontics* 28 (2): 94–98.
- Sinjari, Bruna, Jacopo Pizzicannella, Marco D'Aurora, Romina Zappacosta, Valentina Gatta, Antonella Fontana, Oriana Trubiani, and Francesca Diomedea. 2019. "Curcumin/Liposome Nanotechnology as Delivery Platform for Anti-Inflammatory Activities via NFκB/ERK/PERK Pathway in Human Dental Pulp Treated with 2-Hydroxyethyl Methacrylate (HEMA)." *Frontiers in Physiology* 10.
- Siqueira, José F, Isabela N Rôças, and Domenico Ricucci. 2010. "Biofilms in Endodontic Infection." *Endodontic Topics* 22 (1): 33–49.
- Siqueira Jr, J F, and H P Lopes. 1999. "Mechanisms of Antimicrobial Activity of Calcium Hydroxide: A Critical Review." *International Endodontic Journal* 32 (5): 361–69.
- Siqueira Jr, J F, A G Machado, R M Silveira, H P Lopes, and M De Uzeda. 1997. "Evaluation of the Effectiveness of Sodium Hypochlorite Used with Three Irrigation Methods in the Elimination of *Enterococcus Faecalis* from the Root Canal, in Vitro." *International Endodontic Journal* 30 (4): 279–82.
- Sjögren, U, D Figdor, L Spångberg, and G Sundqvist. 1991. "The Antimicrobial Effect of Calcium Hydroxide as a Short-term Intracanal Dressing." *International Endodontic Journal* 24 (3): 119–25.
- Soni, K B, and R Kutian. 1992. "Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers." *Indian J Physiol Phannacoll* 36 (4): 273–75.
- Sotomil, Julian M, Eliseu A Münchow, Divya Pankajakshan, Kenneth J Spolnik, Jessica A Ferreira, Richard L Gregory, and Marco C Bottino. 2019. "Curcumin—A Natural Medicament for Root Canal Disinfection: Effects of Irrigation, Drug Release, and Photoactivation." *Journal of Endodontics* 45 (11): 1371–77.
- Souccar, Caden, and Antonio L Lapa. 1997. "Analgesic and Anti-Inflammatory Screening of Two Brazilian Medicinal Plants: A Positive and a False-Positive Result." *Ciênc. Cult.(São Paulo)*, 416–21.
- Spangberg, L S. 1985. "Intracanal Medicaments." *Endodontics*. 3rd Ed. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Sundqvist, G. 1992. "Ecology of the Root Canal Flora." *Journal of Endodontics* 18 (9): 427–30.
- Thomson, Andrew David, Basil Athanassiadis, Bill Kahler, and Laurence Walsh. 2012. "Tooth Discolouration: Staining Effects of Various Sealers and Medicaments." *Australian Endodontic Journal* 38 (1): 2–9.
- Tirali, Resmiye E, Haluk Bodur, Bilge Sipahi, and Elif Sungurtekin. 2013.

- “Evaluation of the Antimicrobial Activities of Chlorhexidine Gluconate, Sodium Hypochlorite and Octenidine Hydrochloride in Vitro.” *Australian Endodontic Journal* 39 (1): 15–18.
- Trope, Martin, E Olutayo Delano, and Dag Ørstavik. 1999. “Endodontic Treatment of Teeth with Apical Periodontitis: Single vs. Multivisit Treatment.” *Journal of Endodontics* 25 (5): 345–50.
- Tyagi, Poonam, Madhuri Singh, Himani Kumari, Anita Kumari, and Kasturi Mukhopadhyay. 2015. “Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane.” *PloS One* 10 (3).
- United States Pharmacopeia (1989) 22nd revision. Rockville, MD, USA: The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
- Wahl, H-PT Ammonand M A. 1991. “Pharmacology of *Gurcuma Longa*.” *Planta Medica* 57 (1): 1–7.
- Wahlström, Bo, and G Blennow. 1978. “A Study on the Fate of Curcumin in the Rat.” *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 43 (2): 86–92.
- Walton, R E. 1984. “Intracanal Medicaments.” *Dental Clinics of North America* 28 (4): 783–96.
- Yassen, Ghaeth H, Tien-Min G Chu, George Eckert, and Jeffrey A Platt. 2013. “Effect of Medicaments Used in Endodontic Regeneration Technique on the Chemical Structure of Human Immature Radicular Dentin: An in Vitro Study.” *Journal of Endodontics* 39 (2): 269–73.
- Yeon, K Y, S A Kim, Y H Kim, M K Lee, D K Ahn, H J Kim, J S Kim, S J Jung, and S B Oh. 2010. “Curcumin Produces an Antihyperalgesic Effect via Antagonism of TRPV1.” *Journal of Dental Research* 89 (2): 170–74.
- Zancan, Rafaela Fernandes, Rodrigo Ricci Vivan, Marcelo Ribeiro Milanda Lopes, Paulo Henrique Weckwerth, Flaviana Bombarda de Andrade, José Burgos Ponce, and Marco Antonio Hungaro Duarte. 2016. “Antimicrobial Activity and Physicochemical Properties of Calcium Hydroxide Pastes Used as Intracanal Medication.” *Journal of Endodontics* 42 (12): 1822–28.