

Nanopartículas Antimicrobianas en Odontología: Estado del arte

Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry: State of the art

 Alvarracin-Baculima, Michelle¹;  Cuenca-León, Katherine^{1,2};  Pacheco-Quito, Edison-Mauricio^{1,3*}.

¹Unidad Académica de Salud y Bienestar, Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

²Miembro del grupo de investigación: Innovación y desarrollo farmacéutico en Odontología, Jefatura de investigación e Innovación, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

³Coordinador del grupo de investigación: Innovación y desarrollo farmacéutico en Odontología, Jefatura de Investigación e Innovación, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Pacheco-Quito, E-M. Unidad Académica de Salud y Bienestar, Grupo de investigación: Innovación y desarrollo farmacéutico en Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Correo electrónico: epachecoq@ucacue.edu.ec

Fuente de Apoyo: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Conflicto de Interés: Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 08/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5791388>

Abstract

Las nanopartículas son compuestos nanométricos que se utilizan en diversas aplicaciones, tales como las nanopartículas de plata que se utilizan como un agente antimicrobiano en el campo de la odontología. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica y presentar una descripción general de los aspectos actuales y más relevantes relacionados a las nanopartículas, principalmente sus actividades biológicas y aplicaciones antimicrobianas en el campo odontológico. Se realizó una revisión de la literatura, en bases de datos como Scielo, Redalyc, Science Direct, Pubmed, Mediagraphic y se seleccionó 50 artículos científicos. Las nanopartículas actualmente han sido incorporadas en diversos campos de la odontología, son utilizadas en diagnósticos, tratamientos, o en regeneración de tejidos a nivel de implantología, esta tecnología se considera innovadora y prometedora ya que todavía se encuentra en fase de investigación.

Palabras clave: nanopartículas, nanotecnología, antimicrobianos, Odontología.

Resumen

Nanoparticles are nanometric compounds that are used in various applications, such as silver nanoparticles that are used as antimicrobial agents in the field of dentistry. The objective of this study is to carry out a bibliographic review and present a general description of the current and most relevant aspects related to nanoparticles, mainly their biological activities and antimicrobial applications in the dental field. A literature review was carried out in databases such as Scielo, Redalyc, Science Direct, Pubmed, Mediagraphic, and 50 scientific articles were selected. Nanoparticles have currently been incorporated into various fields of dentistry, they are used in diagnostics, treatments, or tissue regeneration at the implantology level, this technology is considered innovative and promising since it is still in the research phase.

Keywords: Nanoparticles, Nanotechnology, Antimicrobial, Odontology.

Introducción

Las nanopartículas (NP) han tenido una larga historia relacionada con la ciencia moderna, pues han sido aplicadas en diversas áreas. En 1959 el Profesor -y luego Premio Nobel de Física- Richard Feynman hace referencia pública por primera vez a las posibilidades de las nanociencias y la nanotecnología en su célebre discurso titulado “En el fondo hay espacio de sobra” (traducido del inglés “There is plenty of space in the bottom”), mencionando la factibilidad y el uso potencial de materiales en tamaño

nanométrico, planteó el uso de átomos individuales para la creación de nuevas estructuras de tamaño reducido con diferentes propiedades, introduciendo positivamente a la nanotecnología a una parte primordial de la industria dedicada al cuidado de la salud, denominada nanomedicina¹. El término “Nanodontología” fue acuñado en las últimas décadas por Freitas, quien desarrolló diversas investigaciones entorno a nanomateriales y nanorobots, ayudó en la regeneración de la dentición

y desarrolló dentifrobots (dentífricos nanorobóticos)^{2,3}. Todas estas ideas fueron inicialmente consideradas imposibles y llamadas “ciencia ficción”, pero en la actualidad muchas de estas investigaciones son reconocidas a nivel científico e incluso son aplicadas en el área de la odontología. Efectivamente, las nanopartículas se destacan por presentar propiedades antimicrobianas y actividad biológica frente a diversos microorganismos⁴, como las bacterias que se localizan en la cavidad bucal, que constituyen la biopelícula, formada por alrededor de 300 especies de bacterias, muchas de ellas pueden causar procesos infecciosos conocidos como infecciones odontogénicas⁵. Estas infecciones habitualmente son tratadas con fármacos antimicrobianos, pero muchos de estos fármacos no cumplen con las condiciones específicas para tratar estas infecciones y existen ciertas deficiencias a la hora de administrar estos medicamentos, en algunos casos no solo por la forma farmacéutica sino también por la vía de administración, el apego terapéutico de los pacientes⁶ y la resistencia bacteriana⁷, lo que conlleva que las infecciones muchas de las veces no lleguen a tratarse adecuadamente y tiendan a agravarse. Por lo tanto, el desarrollo de antimicrobianos eficaces a partir de nanotecnología sería una forma innovadora de disminuir la carga microbiana patógena a nivel de la cavidad oral⁸. Es así que el desarrollo y la innovación de la nanotecnología ha llevado a la producción y aplicación de NP en diferentes áreas, permitiendo controlar la forma y el tamaño de los materiales a nivel nanométrico y el desarrollo de nuevos tipos de componentes, como nanopartículas, aplicadas en las ciencias de la salud^{4,8,9}. La nanotecnología no solo se ha enfocado en diversas áreas como la física y la química sino se ha enfocado en ámbitos más primordiales como son las ciencias de la salud, podemos mencionar la aplicación en medicina, en la cual se manejan materiales o dispositivos diseñados para interactuar con el cuerpo humano, generalmente a escalas subcelulares, es decir, a escalas moleculares que permiten con un alto grado de especificidad y compatibilidad¹⁰⁻¹².

En los últimos años se han desarrollado numerosos estudios en los cuales se describe el uso de las nanopartículas a nivel del campo odontológico, específicamente se han desarrollado estrategias para tratar o prevenir infecciones a nivel dental, además, se han mejorado la eficacia de ciertos antibióticos¹³.

Este artículo tiene como objetivo presentar una revisión integral y actualizada de las nanopartículas, principalmente sus actividades biológicas y aplicaciones antimicrobianas a nivel odontológico, incluyendo la odontología restauradora, endodoncia, implantología, prótesis dental, ortodoncia y periodoncia.

Esta revisión bibliográfica es de tipo descriptiva, fue desarrollada en diferentes etapas, en la primera etapa se efectuó la búsqueda bibliográfica de artículos científicos, en las bases de datos (Scielo, Redalyc, Pubmed, Science Direct, Mediagraphic), usando las siguientes palabras claves “Nanoparticles+dentistry”, “Nanotechnology+dentistry”, “Antimicrobial+dentistry” obteniendo 65 artículos en diversos idiomas, estas publicaciones están comprendidas entre el año 2010 hasta junio 2021. A continuación, se realizó un análisis y selección de artículos, y se obtuvieron 50 artículos científicos, los mismos que fueron determinados por criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión estuvo artículos redactados en español e inglés y con menos de 10 años de antigüedad. Se aplicaron criterios de exclusión a investigaciones que no contengan temas asociados a nanopartículas antimicrobianas en Odontología y artículos con más 10 años de antigüedad.

Nanopartículas antimicrobianas

Las NP antimicrobianas se utilizan cada vez más para combatir procesos infecciosos, como una alternativa a los antibióticos convencionales; existen diversas aplicaciones de las NP en la prevención de infecciones bacterianas, en recubrimientos antimicrobianos para dispositivos implantables, en el manejo de cicatrización de heridas, en la administración de antibióticos, en la detección de bacterias para generar diagnósticos y en vacunas^{4,12,13}. La nanotecnología ha permitido desarrollar nanomateriales con un diámetro de 10 a 100 nm, los mismos que han sido aplicados en ciencias de la salud, permitiendo manejarlas a nivel de la terapia antimicrobiana, por sus propiedades físico-químicas únicas, por el tamaño ultra pequeño y por la relación superficie-masa y reactividad química¹⁴.

Por otra parte, es importante mencionar que ciertos elementos químicos de carácter mineral han formado parte del campo médico desde la antigüedad, debido a sus propiedades medicinales, uno de esos elementos es la plata (Ag), la misma que ha formado parte de diversos tratamientos médicos desde tiempos inmemorables, debido a sus extraordinarias propiedades bactericidas y terapéuticas¹⁵. Aunque no existe un mecanismo exacto del efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata (AgNP), se han propuesto varias teorías que explican el efecto antibacteriano; las AgNP tiene la capacidad de liberar continuamente iones de Ag, estos iones son principalmente reactivos y tóxicos para los microorganismos. Los iones de plata liberados pueden adherirse a la pared celular y la membrana citoplasmática bacteriana, debido a la atracción electrostática y la afinidad por las proteínas de azufre, estos iones adheridos a la pared celular pueden aumentar la permeabilidad celular provocando la destrucción de la envoltura bacteriana, y consecuentemente la lisis celular. Los iones de plata también pueden inhibir la síntesis de proteínas, desnaturizando los ribosomas, otra teoría nos menciona que puede existir una inhibición de la producción de Adenosín Trifosfato (ATP), esto debido a que los iones de plata inactivan las enzimas respiratorias a nivel de la membrana citoplasmática. Además, existen otras teorías que nos mencionan que los iones de plata pueden evitar la replicación de material genético y por ende la multiplicación celular, adicionalmente se describen otras teorías que indican que los iones de plata puede

desnaturalizar o perforar la membrana, produciendo daño en los organelos e incluso lisis celular¹⁶.

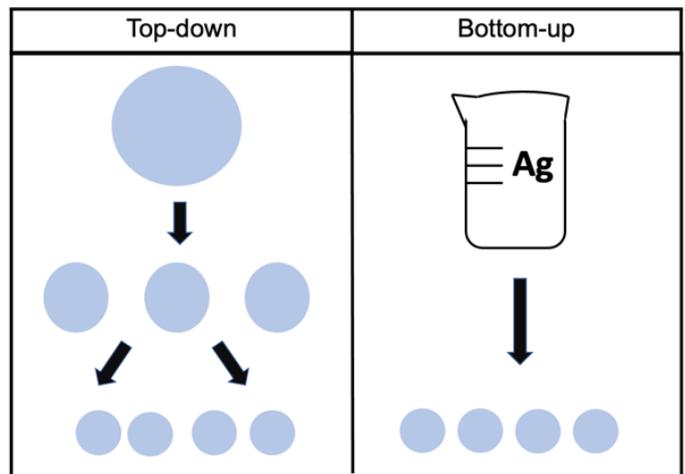
Una de las nanopartículas más estudiadas y utilizadas son las AgNP, estos compuestos son consideradas partículas coloidales sólidas con un tamaño promedio de 1 a 100 nm, y se han usado a nivel terapéutico como transportadores de fármacos, en donde el principio activo está disuelto, encapsulado o enlazado covalentemente¹⁵⁻¹⁸. A lo largo del tiempo las AgNP se han utilizado con fines ornamentales, posteriormente se empezaron a utilizar como agentes antimicrobianos ya que posee gran actividad biológica frente a bacterias, hongos y virus. Por lo tanto, las AgNP surgieron como un compuesto prometedor para ser utilizado en el campo odontológico, ya que la incorporación de sustancias antimicrobianas en biomateriales dentales se ha convertido en una estrategia prometedora para tratar infecciones como las odontogénicas^{19,20}.

Las AgNP han demostrado tener un amplio espectro de acción frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, poseen actividad antimicrobiana en materiales protésicos, adhesivos e implantes, promueven la detención de caries, previenen la formación de biopelículas y a la inducción osteogénica, por lo que se considera un agente antimicrobiano eficaz siempre que su efectividad sea localizada y su exposición controlable. Las NP son sistemas prometedores de administración de fármacos gracias a las diversas ventajas que posee, como su tamaño, la relación de superficie a masa, y las propiedades fisicoquímicas, siendo todas estas características fundamentales para el desarrollo^{19,21}.

Métodos de Obtención de las Nanopartículas.

Las tecnologías involucradas en la fabricación de nanomateriales se pueden clasificar como bottom-up o top-down. El método top-down, usa procesos físicos, como la molienda, el otro método usa procesos químicos en solución coloidal, es decir, procesos de formación de NP a partir de una solución (Figura 1). El método top-down es un método que utiliza material a granel que es sometido a un proceso de molienda para reducir el tamaño de las partículas, a un tamaño nanométrico. Para alcanzar este objetivo se aplica energía y destacan por su uso las técnicas de homogenización de alta presión (HAP), la microfluidización y la nanomolienda asistida en medio líquido. Por el contrario, el método de bottom-up implica obtener un estado de agregación nanométrico partiendo de la dispersión molecular, es decir, esta es la forma opuesta a la primera. En este proceso se da un "ensamblaje" de moléculas y átomos, para formar estructuras más grandes^{21,22}. Hay que considerar que, en función del método, los tamaños de las nanopartículas pueden ser muy variables, es así que el método físico permite producir grandes cantidades de NP pero al mismo tiempo produce un amplio rango de tamaños de partícula, siendo esta la principal desventaja, por el contrario el otro método permite sintetizar NP uniformes y con un tamaño de partícula estrecho²¹.

Figura 1



Procesos de obtención de las nanopartículas. El enfoque top-down se basa en el uso de un material a granel que luego es sometido a una disminución del tamaño de partículas por debajo de la micra, por el contrario, el enfoque bottom-up consiste en el "ensamblaje" de moléculas y átomos, para formar estructuras más grandes. Adaptado de (Leyva Gómez, 2013).

Propiedades de las Nanopartículas.

El tamaño de las NP son de importancia y deben estar normalmente en el rango de 10 a 100 nm. Los tamaños de las NP <10 y >100 nm no producen efecto terapéutico, porque las partículas muy pequeñas son filtradas y eliminadas del cuerpo humano a través de los riñones, y las partículas muy grandes son absorbidas por el sistema reticuloendotelial para eliminarlas¹⁹. Si se recubren a las NP con ciertos polímeros como el polietilenglicol, pueden inhibir la absorción de proteínas, lo que prolongará su vida media ya que las proteínas plasmáticas circulantes tienen una alta similitud por la superficie de las NP y un número elevado de estas proteínas tiene el potencial de actuar como opsoninas, lo que hace que las reconozcan fácilmente y se fagociten por medio de los monocitos y macrófagos, provocando una rápida eliminación del cuerpo humano²¹.

Clasificación de las Nanopartículas.

La figura 2, contiene la clasificación de las nanopartículas.

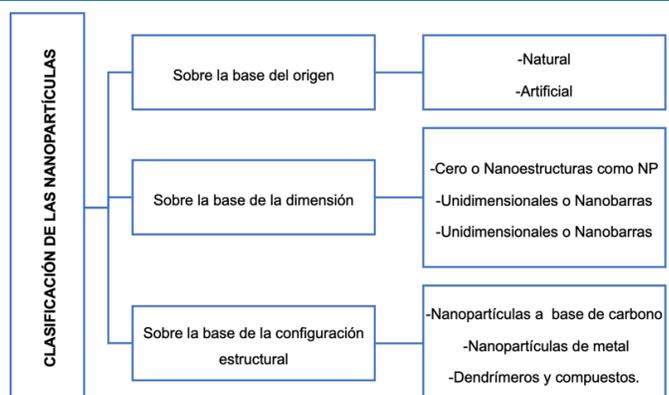


Figura 2. Clasificación de las nanopartículas. Adaptado de (Raura y col., 2020).

Tipos de AgNP utilizados en Odontología.

La actividad de las AgNP al igual que otros productos que contienen plata, se produce mediante la liberación gradual de plata como consecuencia de las reacciones redox en presencia del agua. La acción antimicrobiana contra bacterias, hongos y virus se relaciona con el tamaño y la forma de las nanopartículas, los tamaños menores a 10 nm tienen mayor actividad antimicrobiana. En Odontología las AgNP se utilizan asociadas a compuestos como el chitalac-Ag, AgNP-metil polimetilmetacrilato, calcio amorfo AgNP-fosfato, y fluoruros (Nano fluoruro de plata), también se pueden utilizar solo como AgNP o plasma de plata, todos estos compuestos derivados de AgNP se han incorporado en acondicionadores de tejidos, resinas para prótesis dentales y otros biomateriales dentales^{15,22-24}.

Aplicaciones de las nanopartículas antimicrobianas en Odontología

El uso de AgNP en materiales de uso odontológico, son comúnmente utilizados por la baja probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana y alta eficacia contra biofilms, actuando en una concentración muy baja (0,5-1,0%). Diversos estudios demuestran su efectividad para detener el avance de la caries; también se puede agregar a la resina acrílica para la fabricación de prótesis removibles en tratamientos protésicos, resinas compuestas para las restauraciones directas, soluciones de irrigación y materiales de obturación en tratamientos de endodónticos, o en materiales adhesivos en los tratamientos de ortodoncia, en membranas de regeneración tisular para el tratamiento periodontal y en recubrimientos de titanio para el uso de implantes dentales^{14,15,21,23,25}. En la figura 3 se resumen las diversas aplicaciones de las nanopartículas.

Fig. 3. Aplicación de nanopartículas en odontología.



Aplicaciones en tratamientos restaurativos.

La caries es una patología multifactorial de origen bacteriano, producida por la placa bacteriana o biofilm, conduciendo a la destrucción gradual de las piezas dentales^{20,26}. Por lo general, esta afección es tratada clínicamente con diversos materiales dentales, como es el ácido ortofosfórico al 37%, bonding o adhesivo y resina compuesta, estos materiales no poseen propiedades antibacterianas, por lo cual, hay la posibilidad de fracaso en la restauración de la pieza dental, además, la desmineralización podría aumentar el fracaso o la formación de caries secundaria²⁷.

En la actualidad diversos estudios han descrito a las AgNP y sus usos en odontología, estas pueden ser agregadas a sistemas adhesivos o a resinas compuestas, consiguiendo mejorar los materiales dentales, ya que previenen la caries dental secundaria al proporcionar excelentes propiedades antibacterianas a bajas concentraciones, por otro lado, los adhesivos restauradores que contienen AgNP pueden interferir en la formación del biofilm²⁸.

Dentro de las aplicaciones de las AgNP se ha observado que existen nanopartículas que permiten prevenir la caries dental, entre estos se menciona el método que consiste en incorporar NP antimicrobianas inorgánicas en compuestos de resina, permitiendo reducir la biopelícula de microorganismos en contacto directo; otro método es mediante el uso de NP antimicrobianas orgánicas en resinas compuestas que reducen la desmineralización y logran la remineralización²⁹.

Otra aplicación de las AgNP es en las lesiones incipientes de caries dental, estas lesiones producen desmineralización de estructuras dentales, lo que conlleva el uso necesario de remineralizantes, como el fluoruro de sodio, sin embargo, cuando se añade 5% de AgNP al barniz de fluoruro de sodio (Nano fluoruro de plata), hay una inhibición del 77% de la progresión de las lesiones en dientes residuales. El Nanofluoruro de plata tiene capacidad bacteriostática ya que inhibe el crecimiento de biofilm de *Streptococcus mutans*, siendo capaz de paralizar la actividad de la caries, el Nanofluoruro de plata es de fácil administración, se puede aplicar una vez al año y se puede utilizar para reemplazar el barniz de flúor de sodio o el compuesto de plata tradicional^{30,31}.

Aplicaciones en endodoncia.

La caries dental secundaria o prolongada puede provocar una pulpitis o periodontitis apical, estas infecciones son causadas por bacterias como el *Enterococcus faecalis*. Este microorganismo es el principal responsable de las reinfecciones después de la terapia de conducto. Para tratar dichas patologías endodónticas generalmente se utilizan materiales irrigantes, como por ejemplo el hipoclorito de sodio y materiales de relleno como la gutapercha; dentro de los nuevos tratamientos en los cuales se está manejando las nanopartículas, se ha mencionado el uso de AgNP como un sustituto del hipoclorito de sodio, específicamente se utiliza en el proceso de irrigación intracanal³⁰. Ibrahim y col., han estudiado el recubrimiento de gutapercha con AgNP, utilizado como un obturador antimicrobiano del conducto radicular³². Las AgNP también se incorporan como material antimicrobiano en el agregado de trióxido mineral (MTA) para mejorar el éxito del recubrimiento pulpar, apexificación y sellado de perforaciones en piezas dentales³³. En consecuencia, el uso de NP en endodoncia ha demostrado que la solución de irrigación a base de AgNP es tan potente como el hipoclorito de sodio en la eliminación de *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, se ha sugerido el uso de una solución de AgNP para la irrigación del conducto radicular, como una alternativa efectiva durante los tratamientos endodónticos^{32,33}.

Aplicaciones en tratamientos periodontales.

La enfermedad periodontal (EP) es una infección odontogénica representada por una respuesta inflamatoria que afecta la encía, tejido conectivo de soporte, cemento y hueso alveolar. Esta enfermedad es destructiva, indolora, de progresión lenta, ca-

racterizada por la colonización bacteriana de la superficie dental adyacente a la encía, por microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos, los cuales tienen un papel importante en el comienzo y posterior desarrollo de la periodontitis, al participar en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico, que se refleja en inflamación y destrucción de hueso, movilidad y lo que eventualmente conduce a la pérdida de una o varias piezas dentales³⁴⁻³⁶. El tratamiento convencional de esta enfermedad incluye procedimientos mecánicos como el detartraje dental (remoción de placa bacteriana) o raspado supra y subgingival y alisado radicular, acompañados de la administración de antibióticos como coadyuvantes. La antibioterapia muchas de las veces no producen el efecto terapéutico esperado, por lo cual, el desarrollo de nuevos tratamientos en esta área han llevado al uso de NP con propiedades antimicrobianas adecuadas capaces de combinarse con antibióticos como cefotaxima, ceftazidima, meropenem y ciprofloxacina, para mejorar las propiedades antimicrobianas y por ende mejorar los tratamientos a nivel periodontal³⁷⁻³⁹.

La combinación de las AgNP con ciertos tipos de antibióticos permite potenciar la actividad antimicrobiana contra cepas resistentes a múltiples fármacos. Las AgNP sintetizadas con un agente protector apropiado mejora el efecto inhibitorio sobre las bacterias Gram-negativas que causan la infección periodontal⁴⁰. Además, con el uso de materiales poliméricos, se han desarrollado dispositivos que permiten la administración de fármacos en la bolsa periodontal siendo útiles para tratar periodontitis. Las bolsas periodontales proporcionan un depósito o bolsillo natural en el que se puede insertar fácilmente el dispositivo. Por lo tanto, el sistema de administración de medicamentos en las bolsas periodontales es ideal, puesto que reduce potencialmente la incidencia de efectos secundarios, mejora la eficacia y el apego terapéutico por parte del paciente. Otro tipo de tratamiento de base en el uso de materiales poliméricos para fabricar ligamentos periodontales biodegradables para guiar la regeneración del tejido. El ligamento periodontal actúa como una barrera mecánica para proteger el coágulo y permite que los ligamentos periodontales y el tejido óseo rellenen selectivamente la superficie de la raíz durante el proceso de curación⁴¹⁻⁴⁴.

Aplicaciones en tratamientos protésicos.

El uso prolongado de prótesis removibles de tipo parciales o completas conlleva a la acumulación de microorganismos en los materiales acrílicos, colonizándolos y causando infecciones dentales, como la estomatitis protésica, produciendo inflamación crónica en la mucosa oral; situaciones que producen como consecuencia de prótesis dentales mal adaptadas o por la higiene oral inadecuada o deficiente⁴⁵. El polimetilmetacrilato (PMMA) es el biomaterial más utilizado para prótesis dentales removibles parciales o completas, este compuesto presenta propiedades antimicrobianas relativamente pobres, lo que causa la formación de biofilm. Por este motivo una alternativa para inhibir el crecimiento bacteriano es el uso de AgNP directamente sobre este biomaterial, inhibiendo el posible crecimiento de bacterias como *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*^{8,37,43,46}. El uso de las AgNP también ha mostrado propiedades antifúngicas contra *Cándida albicans*, siendo uno de los patógenos oportunistas más comunes en la prótesis dental, ya

que produce la estomatitis protésica^{37,43,47}.

Finalmente, se ha estudiado el uso de NP incorporadas a otros materiales dentales⁴⁸ como las porcelanas y se ha demostrado que estas aumentan el parámetro de fatiga de ese material y en consecuencia mejoran la resistencia a la fractura, aumentando su vida útil. La adición de AgNP al 1% con un tamaño de partícula entre 100 a 120 nm en acondicionadores tisulares promueven un efecto antibacteriano, mientras que el efecto antifúngico solo se obtiene con una concentración de AgNP al 2%^{15,49,50}.

Aplicaciones en tratamientos ortodónticos.

En el tratamiento ortodóntico se produce diversos cambios en el entorno oral, debido al incremento de superficies retentivas, como por ejemplo el uso de aparatos ortodónticos u ortopédicos, ocasionando la acumulación de placa bacteriana, acrecentando así el nivel de *Streptococcus mutans*. Las AgNP se pueden usar para prevenir esta situación, ya que diversos estudios han demostrado que la agregación de AgNP a materiales adhesivos, como las resinas modificadas con ionómero de vidrio, adhesivos compuestos, y otros componentes como los elásticos o ligaduras usados en ortodoncia, o incluso en enjuagues bucales, tienen la capacidad de prevenir la caries dental⁵¹⁻⁵³.

Las AgNP pueden evitar que el *Streptococcus mutans* se adhiera a los materiales, inhibiendo la acción bacteriana alrededor de los aparatos de ortodoncia y los alambres, mediante la liberación de iones de plata, los materiales pueden liberar iones de plata hasta por 4 meses, lo que permite ejercer efectos antibacterianos con efecto prolongado. Los materiales con las AgNP son biocompatibles y no presentan citotoxicidad ni efectos mutagénicos, por lo cual son seguros para uso humano⁵⁴.

Aplicaciones en tratamientos dentales con implantes.

La infección periimplantaria es una gran amenaza para la implantología dental, ya que existen riesgos constantes de infección perioperatoria, para prevenir la formación de biopelículas sobre la superficie de los implantes, se han desarrollado diversos recubrimientos antibacterianos, pero estos no han logrado una acción bacteriana eficaz a largo plazo. En este contexto, se ha visto la posibilidad de aplicar AgNP a la superficie del implante^{55,56}, que permitan liberar plata de forma controlada promoviendo el efecto antibacteriano deseado. El efecto antimicrobiano también se puede prolongar con el uso de AgNP incrustadas en el implante, las NP inhiben las bacterias a través del contacto directo con las células bacterianas, generalmente produciendo procesos biológicos que conducen a la muerte celular; el tamaño de las nanopartículas influye en la capacidad antimicrobiana a menor tamaño mejores condiciones antibacterianas presentan, pero en el caso de los implantes se observa que las AgNP de mayor tamaño incrustadas en titanio tienen un excelente efecto antimicrobiano⁵⁷.

Las AgNP pueden inhibir microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en concentraciones reducidas, las AgNP no tienen un efecto citotóxico evidente sobre las células osteoblásticas. Además, el titanio conjuntamente con las AgNP puede mejorar la densidad mineral ósea, la formación ósea y el patrón trabecular, sin dañar los tejidos adyacentes a los implantes dentales⁵⁸⁻⁶⁰.

Efectos de las AgNP en el ser humano.

Las AgNP tienen muchas ventajas y numerosas aplicaciones biomédicas, como se describieron previamente, pero existen ciertas desventajas que deben ser planteadas a la hora de usar NP. Varias investigaciones han analizado la seguridad de las NP, demostrando los posibles efectos tóxicos. La toxicidad de las AgNP está específicamente ligada a los iones de plata libres^{11,16,61,62}. Gracias al tamaño nanométrico de las AgNP, estas pueden atravesar fácilmente las estructuras biológicas, células y órganos humanos, produciendo estrés oxidativo y deteriorando la función mitocondrial de las células humanas, lo que resulta en la liberación de señales apoptogénicas y la posterior muerte celular⁶³. Las AgNP pueden distribuirse ampliamente por todos los tejidos, incluso atravesar la barrera hematoencefálica, mediante transporte transsináptico, y acumularse a nivel cerebral⁶⁴.

A nivel dental, los investigadores mencionan que las nanopartículas de plata con el agregado de trióxido mineral no inducen una reacción inflamatoria significativa en los tejidos subcutáneos de ratas, también se ha demostrado que el apósito periodontal con una alta concentración de AgNP es biocompatible con la cicatrización de heridas gingivales, conllevado a indicar que las AgNP, son y en un futuro cercano podrían ser ampliamente utilizadas en el campo estomatológico⁶⁵. En base a diversos estudios las autoridades no han reconocido por completo la seguridad de las AgNP, y todavía se encuentran en fase de investigación y análisis, ya que la seguridad dependerá de vía de administración, la concentración, el tamaño de partículas y el nivel de citotoxicidad que puedan presentar^{16,66}.

Las AgNP pueden destruir eficazmente los microorganismos, sin embargo, puede causar el mismo daño a las células y ecosistemas sanos, principalmente si no se utiliza bajo supervisión y no se ha realizado una evaluación de riesgos exhaustiva, la importancia clínica de la posible toxicidad de las AgNP sigue sin explicarse y la evidencia clínica es contradictoria y se necesita el desarrollo de más investigaciones^{67,68}.

Conclusiones

La incorporación de las AgNP en odontología va desde métodos mejorados de diagnóstico y tratamiento tempranos, hasta la regeneración de tejidos en el campo de la implantología, considerándose una tecnología innovadora y prometedora en el campo estomatológico. Varios estudios han demostrado la eficacia de las AgNP contra bacterias y hongos, incluyendo *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Cándida albicans*, lo que conlleva a que se disminuyan las patologías que producen estos microorganismos. El mecanismo antimicrobiano de las AgNP aún no se comprende completamente, muchos investigadores creen que las nanopartículas de plata pueden liberar continuamente iones de plata que inhiben los microorganismos, por esta razón se continúan desarrollando materiales dentales a base de nanopartículas de plata para restauraciones, endodoncia, ortodoncia, tratamientos periodontales e implantológicos.

Los últimos avances en nanotecnología y el descubrimiento de nuevos nanomateriales en un futuro próximo tendrán un gran

impacto en la salud bucodental, cada vez son más los estudios que demuestran las propiedades antimicrobianas y la biocompatibilidad de estos nanomateriales y sus posibles usos en diferentes campos de la odontología. Además, la incorporación de NP en materiales odontológicos ha mejorado significativamente sus propiedades físicas y químicas requeridas, tales como dureza, tenacidad y resistencia al desgaste.

Los nanomateriales deben seleccionarse cuidadosamente y probarse rigurosamente en condiciones que imiten la cavidad bucal (como la capacidad tampón de la saliva, el pH y el contacto con las mucosas), los resultados obtenidos con nanomateriales deben ser reproducibles para garantizar la calidad, además, se debe tener en cuenta otras propiedades como el tamaño y la forma de las nanopartículas, la solubilidad, la estabilidad y los posibles iones liberados por disolución. Al ser materiales de alta complejidad tienen limitaciones para producir un tamaño uniforme y una alta eficiencia de encapsulado, lo que conlleva que se continúe su investigación con el fin de encontrar NP más eficaces y seguras para el uso en seres humanos.

Referencias

1. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* [Internet]. 2007 [citado 9 de noviembre de 2021];3(1):20-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154996340600342X>
2. Aeran H, Kumar V, Uniyal S, Tanwer P. Nanodentistry: Is just a fiction or future. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2021];5(3):207-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212426815000706>
3. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomater Res* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];24(1):21. Disponible en: <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-020-00198-z>
4. Torrenegra-Alarcón M, Ortega-Toro R, Herrera-Barros A. Recent advances in the use of nanomaterials with antimicrobial capacity. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];39(8):986-92. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4544021>
5. Castaño V, Nunez R, Acosta L, Vilar J, Martinez J, de la Fuente J. Toxicology of antimicrobial nanoparticles for prosthetic devices. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2014 [citado 9 de noviembre de 2021];9(1):3999. Disponible en: <http://www.dovepress.com/toxicology-of-antimicrobial-nanoparticles-for-prosthetic-devices-peer-reviewed-article-IJN>
6. Ricco V, Virga MC, Aguzzi A. Problemas relacionados a los medicamentos: Farmacovigilancia en la profesión odontológica. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2012 [citado 9 de noviembre de 2021];31(2):37-43. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/1781
7. Martin N G. Resistencia bacteriana a β -lactámicos: evolución y mecanismos. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2002 [citado 10 de noviembre de 2021];21(1):107-16. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/7250
8. Shams Tabrez Khan, Abdulaziz A. Al-Khedhairi, Javed Musarrat MA. Application of nanoparticles in oral hygiene. *Biomater Tissue Eng Bull* [Internet]. 15 de diciembre de 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];3(1-4):35-49. Disponible en: <http://btebulletin.com/wp-content/>

uploads/2019/05/23930586314035049.pdf

9. Batra P, Mushtaq A, Mazumder J, Rizvi MS, Miglani R, Orth M. Nanoparticles and their Applications in Orthodontics. *Adv Dent Oral Heal* [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];2(2). Disponible en: <https://juniperpublishers.com/adoh/ADOH.MS.ID.555584.php>
10. Reddy G, Abhinav A, Malgikar S, Bhagyashree C, Babu Pr, Reddy GJ, et al. Clinical and radiographic evaluation of autogenous dentin graft and demineralized freeze-dried bone allograft with chorion membrane in the treatment of Grade II and III furcation defects: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Sci* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];11(2):83. Disponible en: <http://www.ijds.in/article.asp?issn=0976-4003;year=2019;volume=11;issue=2;epage=83;epag e=89;aulast=Reddy>
11. Noronha VT, Paula AJ, Durán G, Galembeck A, Cogo-Müller K, Franz-Montan M, et al. Silver nanoparticles in dentistry. *Dent Mater* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021];33(10):1110-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0109564117303767>
12. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021];Volume 12:1227-49. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-antimicrobial-activity-of-nanoparticles-present-situation-and-pros-peer-reviewed-article-IJN>
13. Song W, Ge S. Application of Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry. *Molecules* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];24(6):1033. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/6/1033/htm>
14. Campos Ibarra N, Ríos Huerta O, Olguín Chaires L. Nanopartículas de plata y su aplicación en estomatología. *Rev Univ potosinos* [Internet]. 2019 [Citado 12 Diciembre 2020]; 2(31):12-15. Disponible en: www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Quince/231/231-03.pdf
15. Fernandez CC, Sokolonski AR, Fonseca MS, Stanisic D, Araújo DB, Azevedo V, et al. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 9 de noviembre de 2021];22(5):2485. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2485/htm>
16. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];15:2555-62. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-antibacterial-mechanism-of-silver-nanoparticles-and-its-application-peer-reviewed-article-IJN>
17. Almatroudi A. Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications. *Open Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];15(1):819-39. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/biol-2020-0094/html>
18. Varier KM, Gudeppu M, Chinnasamy A, Thangarajan S, Balasubramanian J, Li Y, et al. Nanoparticles: Antimicrobial Applications and Its Prospects. En: *Advanced Nanostructured Materials for Environmental Remediation Environmental Chemistry for a Sustainable World* [Internet]. Springer, Cham; 2019 [citado 9 de noviembre de 2021]. p. 321-55. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-04477-0_12
19. Carrera ET, Dias HB, Corbi SCT, Marcantonio RAC, Bernardi ACA, Baginato VS, et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Phys* [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];26(12):123001. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1054-660X/26/12/123001>
20. Portilla Robertson J, Pinzón Tofiño M, Huerta Leyva E, Obregón Parlange A. Conceptos actuales e investigaciones futuras en el tratamiento de la caries dental y control de la placa bacteriana. *Rev Odontológica Mex* [Internet]. 2010 [citado 9 de noviembre de 2021];14(4):218-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2010000400218&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Leyva Gómez G. Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. *Rev Investigación en Discapacidad* [Internet]. 2013 [Citado 12 Diciembre 2020]; 2(1):18-22. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2013/ir131c.pdf>
22. Molina G, Palma S. Nanotecnología en Odontología: Aspectos generales y posibles aplicaciones. *Methodo Investig Apl a las Ciencias Biológicas* [Internet]. 2018 [citado 9 de noviembre de 2021];3(3):59-66. Disponible en: [http://methodo.ucc.edu.ar/files/vol3/num3/03-Nanotecnolog%C3%ADa%20en%20Odontolog%C3%ADa%20\(1\).pdf](http://methodo.ucc.edu.ar/files/vol3/num3/03-Nanotecnolog%C3%ADa%20en%20Odontolog%C3%ADa%20(1).pdf)
23. Cantín LM, Vilos OC, Suazo GI. Nanodontología: el Futuro de la Odontología Basada en Sistemas Nanotecnológicos. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2010 [citado 9 de noviembre de 2021];4(2):127-32. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2010000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
24. Bonilla-Represa V, Abalos-Labruzzi C, Herrera-Martinez M, Guerrero-Pérez MO. Nanomaterials in Dentistry: State of the Art and Future Challenges. *Nanomaterials* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];10(9):1770. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/9/1770>
25. Konar M, Nayak N, Priyadarsini S, Mishra M, Sahoo H. Antimicrobial activity of nanoparticle-based dental fillers on novel chromogenic bacteria *Enterobacter ludwigii*. *Mater Res Express* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];6(8):085407. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2053-1591/ab2262>
26. Herrera IP, Cáceres AC, Mena ACM, Zarate AV. Factores de riesgo para caries en niños que asistieron a la clínica odontológica de la universidad santiago de cali. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2019 [citado 10 de noviembre de 2021];38(4):479-83. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/17394
27. Pokrowiecki R, Zareba T, Szaraniec B, Pałka K, Mielczarek A, Menaszek E, et al. In vitro studies of nanosilver-doped titanium implants for oral and maxillofacial surgery. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021]; 12:4285-97. Disponible en: <https://www.dovepress.com/in-vitro-studies-of-nanosilver-doped-titanium-implants-for-oral-and-max-peer-reviewed-article-IJN>
28. Gunpath UF, Le H, Lawton K, Besinis A, Tredwin C, Handy RD. Antibacterial properties of silver nanoparticles grown in situ and anchored to titanium dioxide nanotubes on titanium implant against *Staphylococcus aureus*. *Nanotoxicology* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];14(1):97-110. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17435390.2019.1665727>
29. Lampé I, Beke D, Biri S, Csarnovics I, Csik A, Dombrádi Z, et al. Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];Volume 14:4709-21. Disponible en: <https://www.dovepress.com/investigation-of-silver-nanoparticles-on-titanium-surface-created-by-ion-peer-reviewed-article-IJN>
30. Zhou W, Jia Z, Xiong P, Yan J, Li Y, Li M, et al. Bioinspired and Biomimetic AgNPs/Gentamicin-Embedded Silk Fibroin Coatings for Robust Antibacterial and Osteogenic Applications. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021];9(31):25830-46. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.7b06757>
31. Martínez HR, Abdala HM, Treviño E, Garza G, Pozas A, Rivera G. Aplicación de la nanotecnología en odontología: Nano-odontología. *CES Odontol* [Internet]. 2011 [citado 9 de noviembre de 2021];24(2):87-91. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci>

arttext&pid=S0120-971X2011000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=es

32. Ibrahim AI, Moodley D, Petrik L, Patel N. Use of antibacterial nanoparticles in Endodontics. *South African Dent J* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021];72(3):105-12. Disponible en: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0011-8516201700030002
33. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *J Endod* [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];42(10):1417-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239916302941>
34. Bracho R, Ruiz ME, Bohórquez D, Pérez L, Rodríguez E, Rivera L, et al. Higiene oral y enfermedad periodontal en individuos con síndrome metabólico. *Rev Latinoam Hipertens* [Internet]. 2011 [citado 10 de noviembre de 2021];6(4):60-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170220592001>
35. Bracho R, Ruiz ME, Bohórquez D, Pérez L, Rodríguez E, Rivera L, et al. Enfermedad periodontal asociada a estados inflamatorios en el síndrome metabólico. *Rev Latinoam Hipertens* [Internet]. 2012 [citado 10 de noviembre de 2021];7(1):20-3. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_lh/article/view/1708
36. Bascones Martínez A, Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av en Periodoncia e Implamol Oral* [Internet]. 2005 [citado 10 de noviembre de 2021];17(3):147-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
37. Li Z, Sun J, Lan J, Qi Q. Effect of a denture base acrylic resin containing silver nanoparticles on *Candida albicans* adhesion and biofilm formation. *Gerodontology* [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];33(2):209-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ger.12142>
38. Azad A, Rostamifar S, Modaresi F, Bazrafkan A, Rezaie Z. Assessment of the Antibacterial Effects of Bismuth Nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. James A, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];2020:1-7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/5465439/>
39. Emmanuel R, Palanisamy S, Chen SM, Chelladurai K, Padmavathy S, Saravanan M, et al. Antimicrobial efficacy of green synthesized drug blended silver nanoparticles against dental caries and periodontal disease-causing microorganisms. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2021]; 56(1):374-379. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.06.033>
40. Lee N-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Nanoparticles in the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Organisms. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];10:1153. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01153/full>
41. Paná ek A, Smékalová M, Ve e ová R, Bogdanová K, Röderová M, Kolá M, et al. Silver nanoparticles strongly enhance and restore bactericidal activity of inactive antibiotics against multiresistant Enterobacteriaceae. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2021];142:392-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776516301515>
42. Chi M, Qi M, A L, Wang P, Weir M, Melo M, et al. Novel Bioactive and Therapeutic Dental Polymeric Materials to Inhibit Periodontal Pathogens and Biofilms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];20(2):278. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/20/2/278>
43. Bakshi M, Singh HB, Abhilash PC. Nanoparticles in plant system: boon or bane? *J Clean Prod* [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2021];102(2):554-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959652615005272>
44. Mok ZH, Proctor G, Thanou M. Emerging nanomaterials for dental treatments. *Emerg Top Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];4(6):613-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/ETLS20200195>
45. Ayuso-Montero R, Torrent-Collado J, López-López J. Estomatitis protésica: puesta al día. *RCOE* [Internet]. 2004 [citado 10 de noviembre de 2021];9(6):645-52. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
46. Gad MM, Fouda SM, Al-Harbi FA, Nápánkangas R, Raustia A. PMMA denture base material enhancement: A review of fiber, filler, and nanofiller addition. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2021];12:3801-12. Disponible en: <https://www.dovepress.com/pmma-denture-base-material-enhancement-a-review-of-fiber-filler-and-na-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
47. Talapko J, Matijevi T, Juzbaši M, Antolovi-Požgain A, Škrlec I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];8(9):1400. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/9/1400/htm>
48. Wang W, Liao S, Zhu Y, Liu M, Zhao Q, Fu Y. Recent Applications of Nanomaterials in Prosthodontics. *J Nanomater* [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2021]; 2015: 408643. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/408643>
49. Bacali C, Baldea I, Moldovan M, Carpa R, Olteanu DE, Filip GA, et al. Flexural strength, biocompatibility, and antimicrobial activity of a polymethyl methacrylate denture resin enhanced with graphene and silver nanoparticles. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];24(8):2713-25. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00784-019-03133-2>
50. Foong LK, Foroughi MM, Mirhosseini AF, Safaei M, Jahani S, Mostafavi M, et al. Applications of nanomaterials in diverse dentistry regimes. *RSC Adv* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];10(26):15430-60. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/ra/d0ra00762e>
51. Guevara Ruiz LM, Bonilla Valladares PM, Caicedo Breedy MF. Actividad antimicrobiana de adhesivo ortodóntico con nanopartículas de plata sobre *Streptococcus mutans*. *Rev Odontol* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];22(2):33-44. Disponible en: <http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/odontologia/article/view/2383/2363>
52. Eslami N, Rajabi O, Ghazvini K, Barati S, Ahrari F. The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis* to colloidal solutions of different nanoparticles applied as mouthwashes. *Dent Res J (Isfahan)* [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2021];12(1):44. Disponible en: <http://www.drjournal.net/text.asp?2015/12/1/44/150330>
53. Jasso-Ruiz I, Velazquez-Enriquez U, Scougall-Vilchis RJ, Morales-Luckie RA, Sawada T, Yamaguchi R. Silver nanoparticles in orthodontics, a new alternative in bacterial inhibition: in vitro study. *Prog Orthod* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];21(1):1-8. Disponible en: <https://progressinorthodontics.springeropen.com/articles/10.1186/s40510-020-00324-6>
54. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Samaranyake LP. Clinical efficacy and the antimicrobial potential of silver formulations in arresting dental caries: a systematic review. *Rev BMC Oral Health* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];20(160):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01133-3>
55. Corrêa JM, Mori M, Sanches HL, Cruz AD Da, Poiate E, Poiate IAVP. Silver Nanoparticles in Dental Biomaterials. *Int J Biomater* [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2021];2015:1-9. Disponible en:

56. Rodrigues MC, Rolim WR, Viana MM, Souza TR, Gonçalves F, Tanaka CJ, et al. Biogenic synthesis and antimicrobial activity of silica-coated silver nanoparticles for esthetic dental applications. *J Dent* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2021];96:103327. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030057122030066X>
57. Chan DC, Chung AK, Paranjpe A. Antibacterial and bioactive dental restorative materials: Do they really work? *Am J Dent* [Internet]. 2018 [citado 9 de noviembre de 2021];31(Sp Is B):3B-5B. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099205>
58. Espinosa-Cristóbal LF, Holguín-Meráz C, Zaragoza-Contreras EA, Martínez-Martínez RE, Donohue-Cornejo A, Loyola-Rodríguez JP, et al. Antimicrobial and Substantivity Properties of Silver Nanoparticles against Oral Microbiomes Clinically Isolated from Young and Young-Adult Patients. *J Nanomater* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];2019:1-14. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2019/3205971/>
59. Schmalz G, Hickel R, van Landuyt KL, Reichl F-X. Scientific update on nanoparticles in dentistry. *Int Dent J* [Internet]. 2018 [citado 10 de noviembre de 2021];68(5):299-305. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020653920320700>
60. Parnia F, Yazdani J, Javaherzadeh V, Maleki Dizaj S. Overview of Nanoparticle Coating of Dental Implants for Enhanced Osseointegration and Antimicrobial Purposes. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2021];20:148. Disponible en: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/28815>
61. García-Contreras R, Argueta-Figueroa L, Mejía-Rubalcava C, Jiménez-Martínez R, Cuevas-Guajardo S, Sánchez-Reyna PA, et al. Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *Int Dent J* [Internet]. 2011 [citado 11 de noviembre de 2021]; 61(6):297-301. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020653920331737>
62. Park EJ, Yi J, Kim Y, Choi K, Park K. Silver nanoparticles induce cytotoxicity by a Trojan-horse type mechanism. *Toxicol Vitro* [Internet]. 2010 [citado 11 de noviembre de 2021];24(3):872-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.001>
63. Palacios-Hernandez T, Diaz-Diestra DM, Nguyen AK, Skoog SA, Vijaya Chikkaveeraiah B, Tang X, et al. Cytotoxicity, cellular uptake and apoptotic responses in human coronary artery endothelial cells exposed to ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol* [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2021];40(7):918-30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jat.3953>
64. Yang Z, Liu ZW, Allaker RP, Reip P, Oxford J, Ahmad Z, et al. A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system. *J R Soc Interface* [Internet]. 2010 [citado 11 de noviembre de 2021]; 7(4):S411-S422. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsif.2010.0158.focus>
65. Lee SJ, Heo DN, Lee D, Heo M, Rim H, Zhang LG, et al. One-Step Fabrication of AgNPs Embedded Hybrid Dual Nanofibrous Oral Wound Dressings. *J Biomed Nanotechnol* [Internet]. 2016 [citado 11 de noviembre de 2021];12(11):2041-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364618/>
66. Bapat RA, Chaubal T V., Joshi CP, Bapat PR, Choudhury H, Pandey M, et al. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2018 [citado 11 de noviembre de 2021];91:881-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.069>
67. Ferdous Z, Nemmar A. Health Impact of Silver Nanoparticles: A Review of the Biodistribution and Toxicity Following Various Routes of Exposure. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2021];21(7):2375. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422->
68. Mao B-H, Chen Z-Y, Wang Y-J, Yan S-J. Silver nanoparticles have lethal and sublethal adverse effects on development and longevity by inducing ROS-mediated stress responses. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado 11 de noviembre de 2021];8(1):2445. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-20728-z>