



ARTÍCULO ORIGINAL



Díaz-Flores García, Víctor
Licenciado en Derecho. Licenciado en Odontología. Profesor del Máster Universitario en Endodoncia Avanzada. Universidad Europea de Madrid.

Escribano Otero, Amparo
Doctora en Química. Responsable de investigación en CSI Analítica® (Consultores y Sistemas de Investigación Analítica S.L.).

Kayali Sayadi, Nour
Doctor en Química. Responsable de investigación en CSI Analítica® (Consultores y Sistemas de Investigación Analítica S.L.).

Herreros Ruiz-Valdepeñas, Benjamín
Doctor en Medicina. Profesor del Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid.

Pellicer Castillo, Luis Daniel
Doctor en Odontología. Profesor encargado de las asignaturas Clínica Integrada y Ortodoncia II. Universidad Europea Miguel de Cervantes.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Víctor Díaz-Flores García
C/ Tajo s/n. 28670 Villaviciosa de
Odón, Madrid.
victor.diaz-flores@universidadeuropea.es
Teléfono 912 115 200

Fecha de recepción: 18 de junio de 2018.
Fecha de aceptación para su publicación:
4 de diciembre de 2018.

Segundo clasificado, Premio Mejor Artículo Científico Universidades de la CAM 2018

DETECCIÓN MEDIANTE TÉCNICA DE GCMS DE ALTO CONTENIDO DE BISFENOL A EN CEMENTOS DE USO ENDODÓNTICO

Díaz-Flores García, V. Escribano Otero, A. Kayali Sayadi, N. Herreros Ruiz-Valdepeñas, B. Pellicer Castillo, L.D. Detección mediante técnica de GCMS de alto contenido de Bisfenol A en cementos de uso endodóntico. *Cient. Dent.* 2018; 15; 3; 179-185

RESUMEN

El bisfenol A (BPA, por sus siglas en inglés) es un producto químico utilizado en la producción de policarbonatos y resinas epoxi, cuyo uso está muy extendido en la industria. El BPA puede pasar al organismo por medio de la dieta, ya que sus moléculas tienen migración probable de los recipientes fabricados con este producto a los alimentos contenidos en dichos recipientes.

La presencia de BPA en los materiales de uso odontológico está muy extendida. Una gran cantidad de productos están elaborados con resinas epoxi (procedentes de la reacción entre la epichlorohidrina y el bisfenol A). El presente estudio se analizaron cuatro cementos de uso endodóntico basados en resina (Ah 26®, Ah Plus®, TopSeal® y Simpliseal®) a través de un procedimiento de extracción líquido-sólido y análisis en cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas. Los resultados obtenidos muestran valores alarmantemente superiores a los 5x10-6% en peso que permite la Unión Europea para la migración de BPA desde el envase al alimento, obteniéndose unos valores de 7% (Simpliseal®); 22% (AH 26®); 46% (TopSeal®) y 74% (AH Plus®). El presente estudio es pionero en el estudio de la concentración de BPA en materiales endodónticos.

PALABRAS CLAVE

Bisfenol A; Endodoncia; Obturación.

BISPHENOL A DETERMINATION BY GCMS IN RESIN-BASED ROOT CANAL SEALERS

ABSTRACT

Bisphenol A (BPA) is a compound used in the production of polycarbonates and epoxy resins and is widely used in the industry. BPA can be passed into the body through the diet, since its molecules can easily migrate from the containers made with BPA to the food in those containers.

The presence of BPA in dental materials is very common. A large number of products are made with epoxy resins (from the reaction between epichlorohydrin and bisphenol A). This study analyzed four resin-based endodontic cements (Ah 26®, Ah Plus®, TopSeal® and Simpliseal®) using a liquid-solid extraction procedure and gas chromatograph analysis coupled to mass spectrometry. The results obtained show alarmingly higher values than the 5x10-6% by weight that the European Union allows for the migration of BPA from packaging to food, obtaining values of 7% (Simpliseal®), 22% (AH 26®), 46% (TopSeal®) and 74% (AH Plus®). This study is a pioneer in the investigation of the concentration of BPA in endodontic materials.

KEY WORDS

Bisphenol A; Endodontics; Obturation.

INTRODUCCIÓN

La sustancia 2,2-bis (4-hidroxifenil) propano (nº CAS 80-05-7), conocida comúnmente como bisfenol A (BPA, por sus siglas en inglés *bisphenol A*) es un producto químico utilizado en la producción de policarbonatos y resinas epoxi, cuyo uso está muy extendido en la industria y, en concreto, es habitual su uso en la fabricación de recipientes utilizados para el almacenamiento de líquidos y comida de uso humano, como botellas de agua o refrescos, tetra-bricks u otros recipientes de conservación de alimentos.

El BPA puede pasar al organismo por medio de la dieta, ya que sus moléculas tienen migración probable de los recipientes fabricados con este producto a los alimentos que están contenidos en dichos recipientes. Su paso a los alimentos se produce en función fundamentalmente de la temperatura¹.

En los últimos años, debido a las nuevas evidencias que la comunidad científica ha aportado, las organizaciones gubernamentales han considerado que la presencia de BPA en los envases que puedan llevar alimentos o bebidas puede ser perjudicial para la salud. En concreto, las investigaciones actuales sobre este producto se centran en su potencial como disruptor endocrino², que puede causar graves problemas en estadio fetal, como la falta de desarrollo de células masculinas³ o la infertilidad femenina⁴. Los efectos estudiados se producen, incluso, con bajas dosis de BPA en el organismo⁵, siendo su grado de latencia muy elevado⁶.

La preocupación es tal que los estados están comenzando a proponer una regulación muy restrictiva sobre el uso de BPA en envases que contengan alimentos o puedan ser utilizados para el transporte o administración de los mismos (como pudieran ser los biberones). En Europa, la normativa común se ha expuesto en diversas fichas de riesgo^{7,8}. En las que se pretende concretar una cantidad máxima de BPA que puedan contener los envases para ser comercializados.

La Comisión Europea ha actualizado, a través de reglamentos, la cantidad de BPA permitido en los materiales plásticos en contacto con alimento. Basándose en la evidencia científica, los reglamentos de 2006, 2008, 2010, 2011 han rebajado dicha cantidad. En febrero de 2018, se ha dictado el último reglamento limitador de BPA⁹, en el que se establece el límite de migración específica (LME - cantidad de un componente de interés toxicológico transferida desde los materiales en contacto con los alimentos a los alimentos o sus simulantes en las condiciones habituales de empleo, elaboración y almacenamiento, o en las condiciones equivalentes de ensayo) en un máximo de 0,05 mg de BPA por kg de peso corporal al día (50 partes por billón -ppb). Dicha cantidad se establece igualmente como el límite a la ingesta diaria admisible (IDA) de este material, exceptuando en los envases que se utilicen para alimentos infantiles (de cualquier tipo), cuya migración está prohibida en cualquier cantidad.

Dentro de la Unión Europea, Francia lleva adoptado la postura más restrictiva, desde 2012, prohibiendo la fabricación,

importación y exportación, de cualquier envase alimentario que contenga BPA¹⁰.

En Odontología, la preocupación sobre el uso de BPA solo se ha puesto en evidencia en los tratamientos de ortodoncia en pacientes jóvenes, dado que los efectos nocivos de este compuesto son más visibles en niños y adolescentes¹¹.

El BPA se encuentra en los materiales odontológicos en forma de Bis-GMA y Bis-DMA (composites), que pueden pasar al organismo al colocarse en boca, dado que es un medio acuoso con una temperatura elevada¹². El uso de los derivados del BPA está muy extendido en los materiales odontológicos de restauración basados en resina. Dursun y colaboradores¹³ analizaron 160 composites de diferentes fabricantes y en solo 18 no se encontraron BPA o derivados.

En Endodoncia, el uso de los cementos de resina está muy extendido, dada su facilidad de uso y su biocompatibilidad con respecto a otros materiales de sellado¹⁴, sin embargo, no se ha prestado la suficiente atención a los efectos que sobre el organismo pudiera tener, como ya se ha hecho con los cementos basados en óxido de zinc-eugenol o en formocresol^{15,16}.

El cemento sellador puede extruirse por el periápice, sin que dicha extrusión sea (en caso de ser escasa) considerada como un problema para el éxito del tratamiento¹⁷. Sin embargo, la presencia de materiales endodónticos que pueden contener BPA en contacto directo con el organismo puede tener consecuencias graves para el paciente. Ante la falta de estudios en la literatura científica que analicen las concentraciones de este compuesto en el campo de la Endodoncia, resulta de interés realizar un análisis de su presencia para poder realizar una valoración del riesgo que, para el paciente, pudiera conllevar su aplicación.

El presente estudio es pionero en el estudio de la concentración de BPA en los cementos de endodoncia basados en resina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron cuatro cementos endodónticos disponibles actualmente en el mercado, en cuya composición según las especificaciones del fabricante, se encontraban resinas epoxi (procedentes de la reacción entre la epoclorohidrina y el bisfenol A):

- AH 26® (Dentsply De Trey, Konstanz, Alemania).
- AH Plus® (Dentsply De Trey, Konstanz, Alemania).
- TopSeal® (Dentsply, Konstanz, Suiza).
- Simpliseal® (DiscusDental, LLC, Culver City, CA, Estados Unidos).

El equipamiento y reactivos utilizados en este estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. EQUIPAMIENTO PRINCIPAL Y SECUNDARIO, REACTIVOS Y PATRONES UTILIZADOS EN LA EXTRACCIÓN DE BPA DE LAS MUESTRAS.

Equipos principales y secundarios	Reactivos y patrones
Equipo de análisis: Cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas, con fuente de impacto electrónico y detector cuadrupolo (GCMS), modelo 7890B-5977A-MS de Agilent Technologies	Patrón de Bisfenol A (BPA); Bisphenol A, "certified reference materials TraceCERT" de Sigma Aldrich.
Librería de compuestos NIST-WILEY, edición 08	Librería de compuestos NIST-WILEY, edición 08 Disolventes de extracción: Etanol calidad "BioUltra, for molecular biology, ≥99.8%, (absolute alcohol, without additive, A15 o1)" de Sigma-Aldrich
Columna HP-5ms® de 60 metros de Agilent Technologies	Derivatizante: "Silylating Agents" de Merk
Balanza analítica modelo FR-120-EC de A&D Instruments LTD	
Vortex de Biocote	
Micropipetas de varios intervalos de volumen, modelo Pipet-Lite-XLS de Rainin	
Material habitual en laboratorio: Matrices aforados, erlenmeyers, vasos de precipitados, agitadores etc.	

A.- Preparación de muestras:

- Las cuatro muestras se preparan en vidrio de reloj previamente tarado, mezclando las dos fases del cemento endodóntico cuando éstas se presentan como productos separados (AH Plus, AH 26 y TopSeal), de la misma forma que se procede en su aplicación clínica en un paciente.
- Se pesa nuevamente el vidrio de reloj con el producto y por diferencia se obtiene la masa analizada en cada muestra.
- Mediante procedimiento de extracción líquido-sólido se extraen los compuestos con el disolvente de extracción, entre los que se encuentra el BPA.
- Se procede a la reacción de derivatización, teniendo en cuenta que debe ser en ausencia de disolventes con grupos hidroxilos. La reacción de derivatización se realiza mediante procedimiento estándar de incubación con agitación.
- Por último, se inyecta 1 µL de cada muestra mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS).

B.- Preparación del calibrado:

Se preparan 5 disoluciones de calibrado en el margen de concentración comprendido entre (0.2 – 5) mg/Kg. A estas disoluciones se les aplica el mismo procedimiento de derivatización y análisis descrito en las muestras.

C.- Análisis mediante GCMS e identificación de compuestos:

La separación de los compuestos orgánicos se realiza en el cromatógrafo de gases, utilizando una columna HP-5ms® (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). El inyector, en modo Split a una temperatura de 290°C, estando el programa de temperaturas en el horno, optimizado para la separación de compuestos de estas muestras. El detector de espectrómetro de masas fue programado en modo SCAN, a 70 eV y en un rango de masas comprendido entre 35-800 u.m.a (unidad de masa atómica).

La identificación de compuestos se realiza mediante comparación del espectro de masas obtenido en cada pico cromatográfico con los disponibles en la librería. La cuantificación se realiza por la interpolación del valor de área en la recta de calibrado, el cual ha sido obtenido mediante la integración manual del pico cromatográfico identificado como BPA.

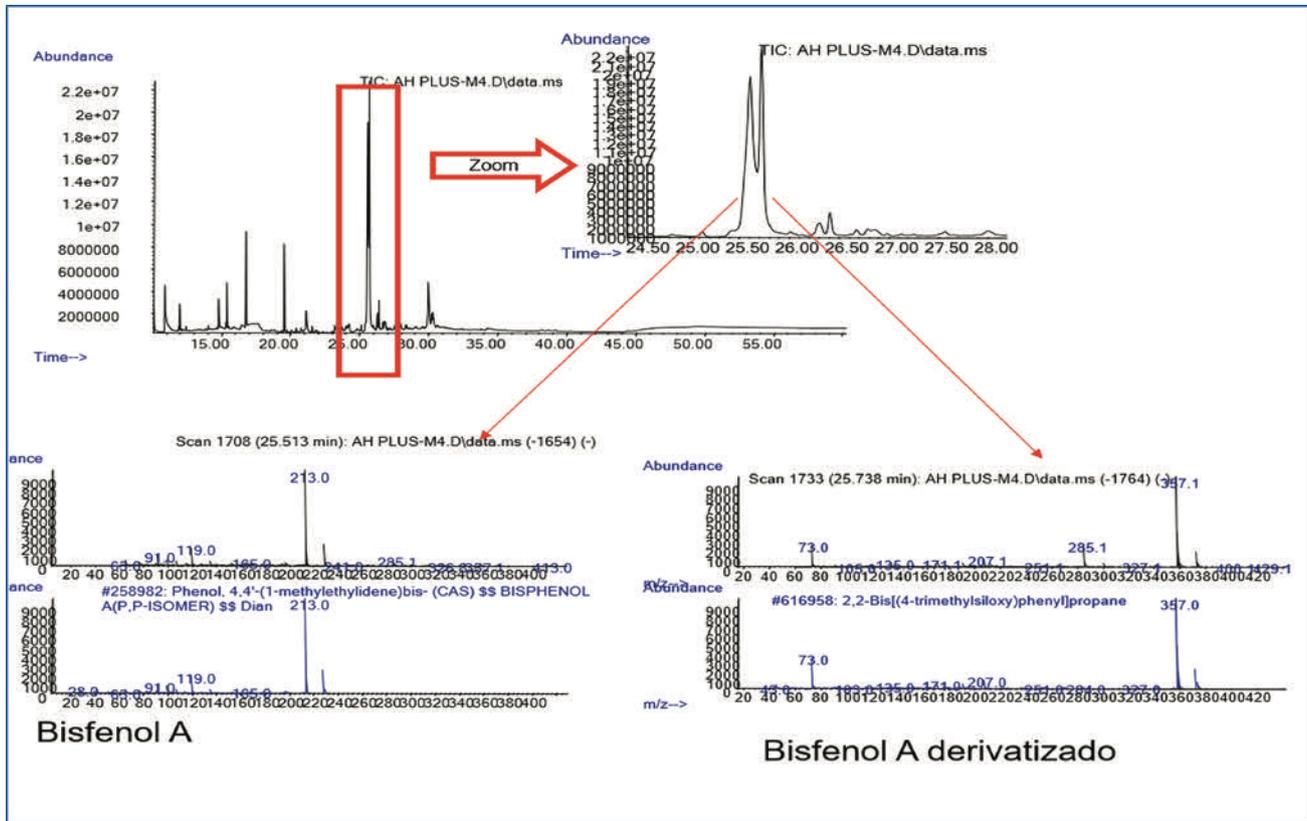


Figura. Análisis de la muestra AH Plus: Parte superior, cromatograma TIC (Total Ion Chromatogram) de los compuestos detectados, se recuadra en rojo dos picos cromatográficos solapados y cuya ampliación se muestra a la derecha; Parte inferior, se presenta la identificación mediante comparación de su espectro de masas del Bisfenol A (izquierda) y del Bisfenol A derivatizado (derecha).

RESULTADOS

En la Figura se identifica el compuesto BPA derivatizado y sin derivatizar en una de las muestras a modo de ejemplo.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de concentración obtenidos en las muestras analizadas. Como puede observarse, todas las muestras han dado positivo en la detección de BPA, siendo llamativa la elevada concentración calculada. Por otra parte, las concentraciones son muy superiores al margen del calibrado de linealidad estudiado, por lo que las concentraciones calculadas en las muestras analizadas son el resultado obtenido de extrapolar en la recta de calibrado, obtenida por ajuste por mínimos cuadrados. Esta extrapolación supone un mayor error de cálculo de la concentración.

Tal y como se observa en la Tabla 2, la muestra que menos porcentaje en peso de BPA contiene es la codificada como Simpliseal, con un 7% de BPA en peso de muestra. Aun así, esto supone que en 100g de muestra, 7g son de BPA, pudiéndose considerar un contenido elevado de BPA. En el extremo contrario, la muestra que más concentración de BPA es la muestra AH Plus (Figura), con un 74% en peso. A pesar de no conocer desde un punto de vista cinético el proceso de migración de BPA del producto al organismo, cabe destacar que son contenidos considerados como muy elevados, más aún cuando el material puede estar en contacto directo con el organismo si se extruye el cemento.

DISCUSIÓN

Las restricciones en los compuestos destinados a su uso en tratamientos médicos no suelen establecerse hasta que la evidencia científica no está lo suficientemente contrastada como para establecer que el posible daño al paciente es cierto si se aplica.

En el caso del bisfenol A, este compuesto ha sido objeto de controversia en los últimos años. El BPA está presente en una gran parte de los materiales dentales, no solo en los envases que sirven de recipiente a los mismos, sino en el mismo producto. Dado que estos materiales se utilizan, en la mayoría de los casos, para permanecer largo tiempo en la boca del paciente, es necesario conocer la composición de los mismos y así poder evitar problemas futuros que puedan menoscabar la Seguridad en el paciente si se aplican.

Desde un punto de vista de seguridad, cabe mencionar que no se ha encontrado normativa para BPA en este tipo de productos odontológicos, sin embargo, sí que está muy controlado en materiales plásticos y barnices que van a entrar en contacto con los alimentos.

La detección de BPA en Odontología no ha sido siempre relacionada con un carácter tóxico de este compuesto. La literatura científica ha ido cambiando a lo largo de la última década pasando de una postura en la que el BPA no pare-

Tabla 2. RESULTADOS DE CONCENTRACIÓN DE BPA SEGÚN LA MUESTRA. VALOR DE REFERENCIA PERMITIDO EN LA UNIÓN EUROPEA, PARA RECIPIENTES EN CONTACTO CON ALIMENTOS, 5X10⁻⁶ % EN PESO (O BIEN 50 PPB).

Muestra	Concentración BPA % peso
SIMPLISEAL	7
AH 26	22
TOPSEAL	46
AH PLUS	74

cía tener riesgo en la salud del paciente^{18,19} a una posición más beligerante en contra de su uso²⁰.

La presencia de este material no tiene normativa específica en materia odontológica. En Europa, como se ha indicado, solo se limita el BPA en envases que vayan a utilizarse para portar alimentos a 0,05 mg/kg y se prohíbe totalmente su presencia en alimentos infantiles. En Estados Unidos (cuyo último análisis sobre el uso de BPA es de 2014), se plantea una posición más permisiva sobre la presencia de BPA, sin establecer una limitación de cantidad, argumentando razones de falta de evidencia científica para ello. Sin embargo, si se prohíbe su presencia en envases de alimentos infantiles, biberones o chupetes²¹.

El último posicionamiento sobre BPA de la American Dental Association (de 2013) consideraba, tomando como base el análisis de la Food & Drug Administration, que no existía suficiente evidencia científica como para considerar que los materiales dentales con BPA en su composición fueran nocivos para la salud, incluyendo a los menores de edad²². Sin embargo, países como Australia, han modificado los criterios, adecuándose a la realidad actual conforme a la nueva evidencia científica, y establecen que no se utilice BPA en la fabricación de materiales dentales basados en resinas²³.

La literatura científica en Odontología de los últimos años parece mostrar una creciente preocupación sobre la presencia de BPA en los materiales dentales. Así, al contrario que lo que se mantenía al principio de la década, la producción científica parece estar muy centrada en la detección de este compuesto, dados los efectos nocivos que tiene en el organismo, fundamentalmente en los materiales ortodónticos u odontopediátricos. Su presencia ha sido detectada en orina o saliva de humanos portadores de cementos de ortodoncia o selladores en niveles ligeramente superiores a 0,05 mg/Kg.^{24,25}, sin embargo, a pesar de que se ha constatado esa presencia, hay otros estudios que dudan de la repercusión que puedan tener las cantidades detectadas en el organismo. La problemática se suele dirigir a la difícil extrapolación *in vitro/in vivo* o a que muchos estudios *in vivo* se realizan en ratones y su metabolismo di-

fiere del de los humanos^{26,27}. Se recomienda, en el caso de los tratamientos ortodónticos, un protocolo que limite los materiales que contengan BPA, no solo en su composición, sino al ser mezclados o aplicados con otros materiales²⁸.

La presencia de BPA en cementos de endodoncia no ha sido analizada desde un punto de vista de Seguridad del paciente hasta el momento en la literatura científica. Tal es la situación que, incluso, se plantean los beneficios antibacterianos de dicho compuesto en los nuevos materiales²⁹.

El presente estudio es pionero en la detección de la presencia de BPA en materiales endodónticos, encontrándose este compuesto en cementos de resina de uso habitual en Endodoncia, que están actualmente en el mercado.

Si bien es cierto que se trata de un estudio *in vitro* y su extrapolación al paciente debe ser corroborada, se debe advertir de lo alarmante de los resultados obtenidos en comparación con los estudios de presencia de BPA en otros materiales dentales o envases alimentarios.

Para estos compuestos, según el Reglamento de la UE 2018/213 de la Comisión, publicado el 12 de febrero de 2018, que delimita y disminuye los valores de BPA en estos materiales, se permite una migración específica de 0.05 mg/Kg (5x10⁻² mg/kg) o 5x10⁻⁶ % en peso como valor límite actual. Por tanto, tomando como valor de referencia esta regulación de cumplimiento obligatorio para todos los estados miembros, todas las muestras han dado niveles muy superiores a estos límites, siendo esperable que, al extraerse este cemento en el periápice, se produzca migraciones de BPA muy superiores al límite.

A pesar de que la medición es una extrapolación, cabe destacar que la recta de calibrado del análisis debería no superar, si se quiere atender a los criterios limitadores de la Unión Europea, las 50 ppb (partes por billón) y, en el caso de todos los cementos analizados, se han detectado del orden de millones de veces superior a este límite.

Así, el análisis realizado muestra niveles de BPA muy superiores a los encontrados en los estudios de materiales en Ortodoncia. A esto se añade que la aplicación del material es completamente diferente, ya que el cemento endodón-

tico, al extruirse, se pone en contacto directo con un medio acuoso, de temperatura elevada y que permanece en la zona durante largos periodos de tiempo³⁰. Si bien hay estudios que no encuentran evidencia de cambios en el ADN cuando el cemento se pone en contacto con el organismo³¹, no existen estudios que analicen los posibles daños que pueda causar el BPA, ya que este medio en el que se encuentra el cemento si se extruye, puede facilitar enormemente la migración específica del compuesto al organismo.

Un estudio sobre la presencia en el organismo de BPA tras la aplicación de los cementos analizados en este estudio mediante análisis sanguíneos podría arrojar más evidencia a los resultados obtenidos.

La falta de análisis, legislación y control sanitario sobre los materiales odontológicos queda de manifiesto cuando literatura especializada y estudios científicos muestran resultados como los obtenidos en este estudio.

Es, por tanto, necesario un control sobre el BPA similar al que se realiza con los envases alimentarios, que garantice la Seguridad del paciente odontológico.

CONCLUSIONES

El bisfenol A es un producto químico, presente materiales odontológicos basados en resina, en cuyas revisiones de seguridad ha mostrado un alto potencial toxicológico por su capacidad para migrar al organismo y causar daños graves.

En las condiciones de este estudio las concentraciones de BPA (expresadas en tanto por ciento en peso), en los cementos analizados fueron 7% (Simpliseal); 22% (AH 26); 46% (TopSeal) y 74% (AH Plus). A pesar de no disponer de regulación o normativas de BPA para este tipo de productos, se ha tomado como referencia la normativa europea existente para la migración de BPA a alimentos desde los envases en contacto con los mismos. Los resultados de BPA de todas las muestras estudiadas exceden de manera alarmante los 5×10^{-6} % en peso que permite la Unión Europea para la migración de BPA desde el envase al alimento.

Son necesarios más estudios para comprobar la seguridad de los materiales odontológicos y establecer mejores controles sanitarios para garantizar la Seguridad del paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53 (4): 386-402.
2. Palioura E, Kandaraki E, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: a focus on Bisphenol A and its potential pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 17 (3): 137-44.
3. Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75 (2): 54-7.
4. Huo X, Chen D, He Y, Zhu W, Zhou W, Zhang J. Bisphenol-A and female infertility: a possible role of gene-environment interactions. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12 (9): 11101-16.
5. Fujimoto T, Kubo K, Nishikawa Y, Aou S. J. Postnatal exposure to low-dose bisphenol A influences various emotional conditions. *Toxicol Sci* 2013; 38 (4): 539-46.
6. Townsend MK, Franke AA, Li X, Hu FB, Eliassen AH. Within-person reproducibility of urinary bisphenol A and phthalate metabolites over a 1 to 3 year period among women in the Nurses' Health Studies: a prospective cohort study. *Environ Health* 2013; 12 (1): 80.
7. European Commission. European Chemicals Bureau, Existing Substances. European Chemicals Bureau. European Union risk assessment report. CAS 80-05-7. 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A), Volume 37, 2003.
8. European Chemicals Bureau. European Union risk assessment report draft: updated risk assessment of 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A) (CAS No. 80-05-7; EINECS No. 201-245-8). European Commission, European Chemicals Bureau, Existing Substances; 2008.
9. REGLAMENTO (UE) 2018/213 DE LA COMISIÓN de 12 de febrero de 2018 sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) nº 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos.
10. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphé-
nol A.
11. Schafer TE, Lapp CA, Hanes CM, Lewis JB. What parents should know about estrogen-like compounds in dental materials. *Pediatr Dent*. 2000; 22 (1): 75-6.
12. Zimmerman-Downs JM, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *J Dent Hyg* 2010; 84 (3): 145-50.
13. Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal JP, Ras-kin A. Bisphenol A release: Survey of the composition of dental composite resins. *Open Dent J* 2016; 31(10): 446-453.
14. Pameijer CH, Zmener O. Resin materials for root canal obturation. *Dent Clin North Am* 2010; 54(2): 325-44.
15. Ersev H, Schmalz G, Bayirli G, Schweikl H. Cytotoxic and mutagenic potencies of various root canal filling materials in eukaryotic and prokaryotic cells in vitro. *J Endod* 1999; 25 (5): 359-63.
16. Ribeiro DA. Do endodontic compounds induce genetic damage? A comprehensive review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105 (2): 251-6.
17. Bierenkrant DE, Parashos P, Messer HH. The technical quality of nonsurgical root canal treatment performed by a selected cohort of Australian endodontists. *Int Endod J* 2008; 41 (7): 561-70.
18. Azarpazhooh A, Main PA. Is there a risk of harm or toxicity in the placement of pit and fissure sealant materials? A systematic review. *J Can Dent Assoc* 2008; 74 (2): 179-83.
19. Van Landuyt KL, Geebelen B, Shehata M, Furche SL, Durner J, Van Meerbeek B, Hickel R, Reichl FX. No evidence for DNA double-strand breaks caused by endodontic sealers. *J Endod* 2012; 38 (5): 636-41
20. Miki Y, Hata S, Nagasaki S, Suzuki T, Ito K, Kumamoto H, Sasano H. Steroid and xenobiotic receptor-mediated effects of bisphenol A on human osteoblasts. *Life Sci* 2016; 15 (155): 29-35.
21. US Food and Drug Administration [último acceso abril 2018] Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm>.
22. American Dental Association [último acceso abril 2018] Disponible en: [https://www.ada.org/~media/ADA/Science](https://www.ada.org/~media/ADA/Science%20and%20Research/Files/ADA-Statement-on-Bisphenol-A.pdf?la=en)
23. Australian Dental Association [último acceso abril 2018] Disponible en: https://www.ada.org.au/Dental-Professionals/Policies/Dental-Practice/6-27-Bisphenol-A-in-Dental-Restorative-Materials/ADA-Policies_6-27_Bisphenol-A-inDentalRestorativeMat.
24. Deviot M, Lachaise I, Högg C, Durner J, Reichl FX, Attal JP, Dursun E. Bisphenol A release from an orthodontic resin composite: A GC/MS and LC/MS study. *Dent Mater* 2018; 34 (2): 341-354.
25. Moreira MR, Matos LG, de Souza ID, Brigante TA, Queiroz ME, Romano FL, Nelson-Filho P, Matsumoto MA. Bisphenol A release from orthodontic adhesives measured in vitro and in vivo with gas chromatography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017; 151 (3): 477-483.
26. Halimi A, Benyahia H, Bahije L, Adli H, Azeroual MF, Zaoui F. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. *Int Orthod* 2016; 14 (4): 399-417.
27. Rebuli ME, Cao J, Sluzas E, Delclos KB, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, Patisaul HB. Investigation of the effects of subchronic low dose oral exposure to bisphenol A (BPA) and ethinyl estradiol (EE) on estrogen receptor expression in the juvenile and adult female rat hypothalamus. *Toxicol Sci* 2014; 140 (1): 190-203.
28. Eliades T. Bisphenol A and orthodontics: An update of evidence-based measures to minimize exposure for the orthodontic team and patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017; 152 (4): 435-441.
29. Xie X, Wang L, Xing D, Zhang K, Weir MD, Liu H, Bai Y, Xu HHK. Novel dental adhesive with triple benefits of calcium phosphate recharge, protein-repellent and antibacterial functions. *Dent Mater* 2017; 33 (5): 553-563.
30. Zmener O, Pameijer CH. Clinical and radiographic evaluation of a resin-based root canal sealer: an eight-year update. *J Endod* 2010; 36 (8): 1311-4.
31. Van Landuyt KL, Geebelen B, Shehata M, Furche SL, Durner J, Van Meerbeek B, Hickel R, Reichl FX. No evidence for DNA double-strand breaks caused by endodontic sealers. *J Endod*. 2012; 38 (5): 636-41.