



ESCUELA DE GRADUADOS
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
URUGUAY 2018

VIDRIOS BIOACTIVOS EN ODONTOLOGÍA RESTAURADORA

DRA. MARÍA INÉS GARCHITORENA

TUTOR: PROF. DR. SERGIO VERDERA

CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN
ODONTOLOGÍA RESTAURADORA
INTEGRAL

AGRADECIMIENTOS

A los excelentes docentes de la Carrera de Especialización en Odontología Restauradora Integral, Dres. Ernesto Borgia, Rosario Barón, Roberto Domínguez, Mario Delgado, Sergio Pignata y Sergio Verdera, por su constante disposición, generosidad y paciencia. Hicieron de estos años un tiempo rico en lo académico y gratificante en lo personal.

SUMARIO

- 1- INTRODUCCIÓN
- 2- ESTRATEGIAS REMINERALIZADORAS DE LAS ESTRUCTURAS DENTARIAS
 - 2.1- REMINERALIZACIÓN DEL ESMALTE
 - 2.2- REMINERALIZACIÓN DE LA DENTINA
- 3- VIDRIOS BIOACTIVOS
 - 3.1- MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN
 - 3.2- TIPOS Y CLASIFICACIÓN
 - 3.3- MÉTODOS DE OBTENCIÓN
 - 3.4- MECANISMO DE MIERALIZACIÓN
 - 3.5- PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS
- 4- APLICACIONES CLÍNICAS
 - 4.1- REGENERACIÓN ÓSEA
 - 4.2- TRATAMIENTO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DENTINARIA
 - 4.3- TRATAMIENTO DE LESIONES CARIOSAS INCIPIENTES
- 5- MATERIALES RESTAURADORES MODIFICADOS CON VIDRIOS BIOACTIVOS
 - 5.1- IONÓMEROS DE VIDRIO
 - 5.2- RESINAS COMPUESTAS
 - 5.3- CERÁMICAS
- 6- COMENTARIOS FINALES
- 7- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RESUMEN

Este trabajo monográfico intenta recabar información actualizada acerca de los Vidrios Bioactivos (VB), con énfasis en su aplicación dentro de la Odontología Restauradora.

Actualmente se trabaja en el desarrollo de materiales bioactivos que interactúen con los tejidos dentarios, colaborando en su remineralización e incluso en su regeneración.

Es, por lo tanto, importante conocer los mecanismos de remineralización, tanto del esmalte como del tejido dentinario.

Los VB son materiales cerámicos con una composición química tal que les provee la propiedad de inducir y conducir la mineralización de los tejidos. La obtención de estos vidrios por medio del método sol-gel y la posibilidad de obtener tamaño nanométrico de partícula, han ampliado y potenciado las indicaciones de estos materiales.

Las propiedades antibacterianas de los VB son una característica sobresaliente que es debida a la liberación de iones que alcaliniza el medio, actuando sobre las colonias bacterianas.

Por tratarse de materiales con estructura química amorfa, sus propiedades mecánicas no son buenas, siendo esta característica su principal limitación para la aplicación clínica; sin embargo, las aplicaciones médicas y odontológicas son muy amplias, destacándose la regeneración ósea, la remineralización de los tejidos duros dentarios y el tratamiento de la hipersensibilidad. La posibilidad de incorporarlos en materiales restauradores es una alternativa muy prometedora dentro de la Odontología Restauradora.

1- INTRODUCCIÓN

El gran objetivo de la odontología actual, es reparar los tejidos dañados y restituirlos a su estado natural, en lugar de sustituirlos con materiales sintéticos inertes (1). La ciencia de los materiales no solo estudia la posible toxicidad de los mismos, sino fundamentalmente, las respuestas tisulares específicas que ellos puedan desencadenar. La evolución conceptual y técnica de los materiales ha transitado el camino de evitar el daño, utilizando materiales inertes, continuando con materiales biocompatibles y finalmente con materiales regenerativos (2- 3- 4) que sustituyen los tejidos dentarios aplicando mecanismos similares a los que se producen en el organismo (5).

Actualmente se está trabajando en el desarrollo de materiales con comportamiento "inteligente", es decir materiales que modifican o alteran sus propiedades en función de los estímulos que reciben del entorno. (5)

Para poder comprender esta evolución científica de los materiales y sus mecanismos de acción en las diferentes áreas, es necesario tener clara la terminología que se encuentra en la literatura.

Un biomaterial es cualquier materia, superficie o construcción que interactúa con los sistemas biológicos. (6)

Los materiales bioactivos son aquellos que generan una respuesta biológica en los tejidos, que se manifiesta en la fuerte unión química del material con los tejidos duros y blandos. (2-7-8)

La biomimética es la imitación, mediante mecanismos artificiales, de los procesos biológicos y las estructuras naturales. La misma surge del estudio de la formación, forma y función de sustancias y materiales producidos biológicamente. (6)

Los avances científicos están abriendo nuevas áreas. Es el caso del nuevo término «Biodónica», el cual trata de integrar los resultados de las investigaciones de ciencias básicas y clínicas. El incorporar los avances contemporáneos de la biología molecular, ciencias informáticas, nanogenética, bioingeniería, y nanotecnología con la odontología clínica, conlleva al desarrollo de nuevos productos y tecnologías. (9)

Los materiales bioactivos, tanto para el remplazo como para la reparación de tejidos, requieren una liberación química controlada que esté sincronizada con los cambios celulares de manera de acompañar el ritmo metabólico de proliferación y diferenciación celular. (10-11)

Un material bioactivo ideal para uso odontológico debe ser (6):

- a) bactericida
- b) bacteriostático
- c) estéril
- d) estimular la formación de dentina
- e) mantener la vitalidad pulpar.

Hench clasifica a los materiales bioactivos en dos grupos: a) en los que la bioactividad genera inducción y conducción como consecuencia de la rápida reacción superficial del material; b) en los que solo se presenta conducción por una reacción superficial más lenta. (10). El grupo a induce respuesta intracelular y extracelular, generando la unión del material al tejido duro y blando, mientras el grupo b induce solamente respuesta extracelular. (12)

Los VB son materiales cerámicos que se clasifican dentro del grupo de los materiales bioactivos tipo a. (7)

Los VB tienen una amplia aplicación en el área médica y odontológica habiéndose demostrado que la unión al tejido óseo es muy rápida y fuerte. Sin embargo, no han tenido gran éxito comercial; se utilizan con más frecuencia fosfatos tricálcicos e hidroxiapatita sintética en la clínica. (13-14)

Desde antes que apareciera el VB, se había desarrollado la hidroxiapatita sintética como material de reemplazo (14). Sin, embargo el VB tiene ventajas sobre la HA, fundamentalmente por presentar mejor fijación biológica, al unirse tanto al tejido duro como al blando, mientras la HA solo se une a tejido duro. Esta característica de los materiales se explica por el Índice de bioactividad (IB). Este Índice da cuenta del tiempo necesario para que se produzca la unión de más de la mitad de la interfaz. Cualquier material con el valor de IB mayor que 8, como el que presentan los VB, se unirá al tejido duro y blando, es decir tanto al tejido óseo o dentinario como a vasos sanguíneos y fibras colágenas, sin cápsula fibrosa en la interfaz. Otros, como la hidroxiapatita sintética con valor $IB < 8$, se vincularán únicamente a los tejidos duros. (2)

Uno de los aspectos que hace que los VB se diferencien de los fosfatos de calcio es la posibilidad de diseñarlos a medida, incorporando una amplia gama de productos químicos, modificando las tasas de unión a los tejidos y la cinética de disolución. Esto hace posible diseñar VB con propiedades personalizadas a la aplicación clínica que se requiera. (15)

El objetivo de este trabajo, es profundizar en el conocimiento de las estrategias de remineralización de los tejidos duros dentarios mediante VB.

2- ESTRATEGIAS REMINERALIZADORAS DE LAS ESTRUCTURAS DENTARIAS

La remineralización es un proceso que implica devolver a la estructura dentaria los iones minerales perdidos, permitiendo el fortalecimiento y la funcionalidad de la estructura cristalina. (16)

Los huesos y los dientes son órganos extremadamente complejos, con una combinación de diferentes tejidos duros (hueso trabecular y compacto, esmalte dental, dentina, cemento dental) y tejidos blandos (médula ósea, pulpa dental, ligamento periodontal). Presentan una estructura jerárquica única, con una gran combinación de fenómenos complejos como las interacciones biomoleculares, el intercambio de nutrientes o el transporte de fluidos. (8)

La interacción de los materiales con los tejidos dentales está determinada por una serie de factores como la composición, el tamaño de la partícula, la química de los elementos liberados y la posibilidad de los tejidos de responder a estos agentes. (1)

Se ha abierto una amplia gama de posibilidades basadas en la bioingeniería de órganos y tejidos a partir de células madre, en la que la nanotecnología ha permitido el desarrollo de biomateriales y técnicas que posibilitan actuar a escala nanométrica. Estos desarrollos requieren la participación e integración de diversas disciplinas (biología, bioquímica, ciencia de materiales, etc.) (17)

La escala 'nano' es equivalente a un milésimo de una micra (1/1,000); de acuerdo con su etimología griega «*nano*», significa pequeño o diminuto. (Fig. 1) (9). El desarrollo de materiales con estas características ha revolucionado el área médica y odontológica.

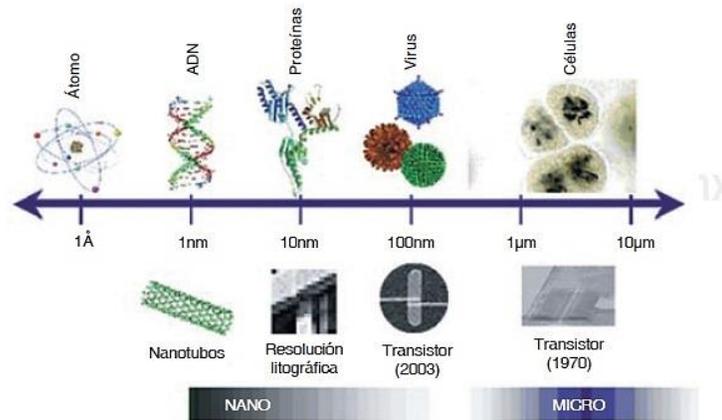


Fig 1. Esquema que grafica las dimensiones de la nanoescala. (De la Fuente)

Existen dos métodos por los cuales la nanotecnología crea estructuras: de arriba hacia abajo ('Top down'), o de abajo hacia arriba ('Bottom up'). 'Top down' implica reducir el tamaño de una estructura existente hasta un nivel de nanoescala. 'Bottom up' implica manipular átomos y moléculas individuales en nanoestructuras, más parecidas a la biología y química natural. Como las patologías y alteraciones comienzan a nivel molecular, es lógico pretender que los pasos para prevenir el deterioro de las estructuras dentarias o para revertir las lesiones de los tejidos también comiencen en ese nivel. El estudio, desde una perspectiva nanométrica, puede conducir a una mejor comprensión de la composición y la función de las estructuras dentales. (18)

El odontólogo de hoy ya trabaja con nanomateriales en la clínica; diversas compañías han empezado a vender productos como resinas nano-híbridas, nano-rellenos y/o nano-adhesivos, que al ser manipuladas a esta escala mejoran sus propiedades mecánicas, físicas y químicas. (9-18)

Los nuevos materiales, entre ellos los VB, han supuesto el desarrollo de técnicas remineralizantes de las estructuras dentarias y, en los últimos años, ha surgido un nuevo paradigma en el ámbito de la salud: la nueva odontología regenerativa. Esta propone reparar los tejidos dañados, utilizando mecanismos similares a los que utiliza el organismo para la renovación de las poblaciones celulares. Este enfoque requiere la utilización de biomateriales porosos, denominados andamiajes o *scaffolds*, que permiten y favorecen el crecimiento y organización del tejido vivo, a partir de cultivos celulares y factores bioquímicos adecuados, que inducen y promueven la regeneración del tejido dañado. Así, surgen nuevos retos orientados al desarrollo de andamiajes

tridimensionales adecuados para que las células puedan crecer, proliferar y desarrollar la función específica para la que están destinadas. Los VB pueden utilizarse con este fin ya que cumplen con los requisitos necesarios, como osteoinducción, osteoconducción, biodegradabilidad, biocompatibilidad, radiopacidad, adecuadas propiedades mecánicas, fácil manipulación y esterilización. (19)

2.1- REMINERALIZACIÓN DEL ESMALTE

El esmalte dental consiste en una microestructura altamente organizada hecha de nanocristales de hidroxiapatita carbonatada, siendo altamente resistente y duro.

La pérdida de minerales desde el esmalte dental se produce como consecuencia de la lesión de caries, o debido a lesiones no cariosas, como pueden ser las erosiones.

La desmineralización se produce por un desbalance entre la saturación iónica del entorno y la estructura dentaria. En el caso de las lesiones cariosas la mayor pérdida mineral se produce a nivel subsuperficial, mientras que en las erosiones la acidez extrema produce desmineralización de la superficie.

Cuando las lesiones cariosas se limitan al espesor del esmalte, la recomposición de la estructura adamantina puede realizarse de forma relativamente sencilla, aportando iones Ca, P y F, debido a que la superficie se mantiene relativamente intacta. Sin embargo, en el caso de las erosiones, las estrategias remineralizadoras son un desafío más complejo, ya que es necesaria la reconstrucción del esmalte. (20)

Desde hace décadas se han investigado diferentes estrategias para aportar iones con el fin de remineralizar esta estructura. Los VB son una alternativa prometedora y se han modificado con iones de flúor como forma de potenciar su poder remineralizante, mediante la formación de fluorapatita. (21)

2.2- REMINERALIZACIÓN DE LA DENTINA

La dentina es un tejido hidratado compuesto de aproximadamente 50% mineral, 30% de colágeno y proteínas no colágenas, y 20% de fluidos. La matriz dentinaria se compone principalmente de fibrillas de colágeno de tipo I que forman una malla tridimensional, reforzada por cristalitas de hidroxiapatita. (22)

El componente mineral se distribuye fundamentalmente en dos zonas: intrafibrilar (dentro de las fibrillas de colágeno, preferentemente en la zona de separación entre las moléculas de colágeno) y extrafibrillar (en la superficie de la fibrilla de colágeno). En ambas situaciones están íntimamente asociados a la matriz orgánica, unidos ya sea directamente al colágeno o a través de un enlace facilitado por las proteínas no colágenas ácidas. Hay evidencia significativa de que la mayor parte del mineral se encuentra en el compartimento extrafibrillar; sin embargo, el intrafibrilar es el colaborador principal en la elasticidad y la dureza del tejido, a pesar de ser la menor proporción de mineral. (23)

Debido a la estructura orgánica e inorgánica compleja de la dentina, remineralizar la dentina, de manera funcional, sigue siendo uno de los desafíos más difíciles en la investigación dental. (22)

La remineralización de la dentina puede lograrse por dos estrategias: a) de arriba hacia abajo (Top down) o b) de abajo hacia arriba (Bottom up) (24) En el "Top down", la remineralización de la dentina se basa en el crecimiento epitaxial de cristalitas residuales, que actúan como sitios de nucleación para los minerales de fosfato de calcio. Estos precipitan cuando se aporta a la dentina una solución rica en iones de calcio y fosfato. Se forman islas de cristales que tienden a crecer en tamaño y, al unirse, constituyen un tejido más homogéneamente remineralizado. Para que este método sea efectivo el tejido debe presentar una desmineralización parcial; si no hay o son escasos los cristalitas remanentes, no habrá remineralización. (25)

Estudios recientes han indicado que este enfoque resulta en una remineralización incompleta y no funcional de la dentina, (24 -26) ya que sólo se produce la remineralización extra-fibrilar de la matriz colágena de la dentina, sin la mineralización de los compartimentos intrafibrilares. Esto es debido a la falta de control en la orientación y el tamaño de los cristales de apatita formados durante este proceso. (27)

El "Bottom up" implica la remineralización biomimética de la dentina (28) Este método utiliza sustitutos sintéticos de ciertas proteínas de la matriz de la dentina que juegan un papel esencial durante el proceso de bio-mineralización. Hay dos tipos de análogos sugeridos: el primero es un análogo de secuestro, que requiere moléculas polianiónicas, tales como el ácido poliacrílico, para permitir la formación y la estabilización del fosfato de calcio amorfo (ACP). Esta precipitación se guía por el segundo análogo, que es un sustituto de fosfoproteína de la matriz de dentina. Este análogo es generalmente una molécula de polifosfato que actúa como un modelo de apatita, promoviendo la alineación cristalina, lo que lleva a la remineralización jerárquica de la dentina. (29)

El "Bottom up" no requiere minerales remanentes en la dentina que actúen como sitios de nucleación, por lo que parece ser más ventajoso que el "Top down". Sin embargo, la idea de usar análogos de proteínas de la matriz podría ser, por el momento, de difícil aplicación clínica. Por lo tanto, la estrategia de remineralización clásica, como la que se realiza mediante el uso de VB, sigue siendo el procedimiento más aplicable clínicamente.

La remineralización del tejido dentinario con VB se ha estudiado con resultados muy prometedores (30). Sin embargo, probablemente por las limitaciones del enfoque clásico explicado anteriormente, las propiedades mecánicas de la dentina original no han podido ser restablecidas completamente en todos los casos. (22-31-32). Por otra parte, los VB son capaces de remineralizar el tejido dentinario totalmente desmineralizado, sin necesidad de cristales remanentes (33); queda por confirmar si esta remineralización neta es, a la vez, una remineralización funcional que le devuelva las propiedades mecánicas al tejido. (32)

Se ha observado que los VB se adhieren firmemente al tejido dentinario. El análisis químico muestra que los iones del vidrio penetran en el tejido dentinario, mientras la superficie del vidrio en contacto con la dentina se altera, formándose apatita en la interfaz. (34) (Fig 2)

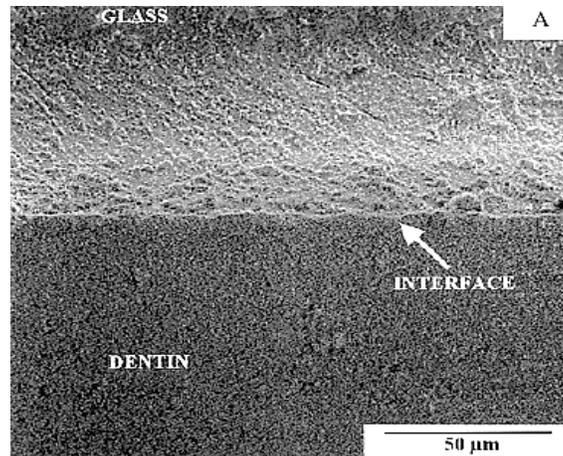


Fig 2. Microfotografía electrónica de barrido que muestra el íntimo contacto entre la dentina y el VB, en una muestra hidratada (Efflandt 2002)

En un estudio in vitro para corroborar la mineralización dentinaria con VB, se observó nucleación y precipitación mineral en el tejido, lo que se presenta como una alternativa muy prometedora de aplicación clínica. (30)

En el año 2013 se realizó un estudio comparativo de tres diferentes materiales bioactivos utilizados como sustitutos dentinarios: ionómero vítreo, biovidrio particulado y cemento de silicato de calcio. Tanto el ionómero como el VB demostraron intercambio iónico con el tejido circundante, confirmando su bioactividad. (Fig 3). El cemento de silicato mostró excelente adaptación marginal, mientras el VB mostró pobre adaptación, probablemente debido al tamaño de su partícula (700 micras). Esto hace suponer que, para ser usado en el área de los materiales dentales, sería deseable un tamaño menor de partícula (alrededor de 90 micras), tal como se ha utilizado en dentífricos. (35)



Fig 3. Imagen de microscopía electrónica de barrido que muestra la capa de intercambio iónico entre la dentina y el VB (Gjorgievska 2013)

La disminución de la resistencia flexural de la dentina desmineralizada puede compensarse utilizando VB. Esto pudo confirmarse in vitro utilizando ionómero de vidrio mejorado con resina y VB. (36) Se observó un aumento de la resistencia flexural en la dentina sana de 10%, y de 20% en la dentina desmineralizada. El autor supone que la diferencia de estos resultados en relación a estudios previos, podría deberse a la utilización de diferentes métodos de desmineralización dentinaria; mientras que estudios anteriores utilizaron EDTA (31), Khoroushi utilizó una mezcla de cloruro de calcio, fosfato monopotásico y ácido acético. Según este autor, el EDTA al destruir totalmente la matriz colágena, produce una dentina más deteriorada que la que se observa en lesiones cariosas naturales, lo que imposibilitaría una adecuada remineralización y, por lo tanto, restituir la resistencia flexural. La unión del VB a la estructura dentinaria se debe, en gran medida, al vínculo con la matriz colágena. La sustancia desmineralizante utilizada en este estudio permite recrear más fielmente la situación clínica de la lesión dentinaria, eliminando selectivamente el contenido inorgánico, sin afectar la estructura orgánica. (36)

Un reciente estudio in vitro demostró la recuperación mecánica de la dentina, en términos de módulo elástico y dureza. Esta recuperación se explica por la asociación de los minerales neoformados, con la matriz orgánica. (37)

3- VIDRIOS BIOACTIVOS

En el año 1969, Larry Hench desarrolla los vidrios bioactivos. Hasta ese momento se prefería que los materiales fueran inertes, es decir, que no generaran ninguna respuesta en el huésped. Buscando un material que pudiera unirse al hueso, descubre una composición que contenía 45 % en peso de óxido de silicio (SiO_2), 24,5 % en peso de óxido de sodio (Na_2O), 24,5 % en peso de óxido de calcio (CaO), y 6 % en peso de óxido de fósforo (P_2O_5), que fue comercializada con el nombre de Bioglass® 45S5 a partir del año 1985. (7- 10- 38)

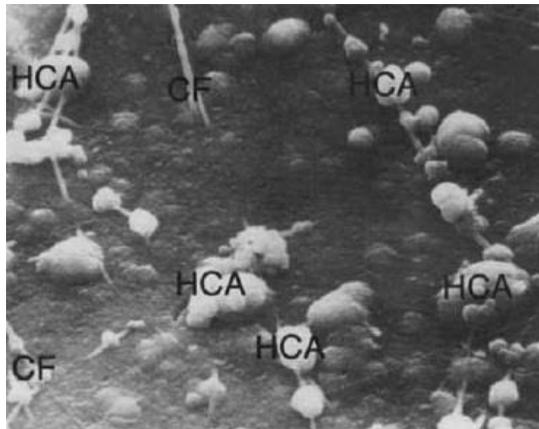


Fig. 4 La imagen muestra la formación de hidroxycarbonato de apatita sobre la superficie del material y en íntima relación con las fibras colágenas (Hench 1991)

La primera publicación acerca de los VB se realizó en el año 1971, mostrando resultados *in vitro* e *in vivo* de la unión entre el hueso y el VB. Esta unión química es extremadamente fuerte, debido a la unión a la estructura colágena; sin embargo, este vínculo a la estructura orgánica no fue descubierto sino hasta el año 1981. (39) (Fig 4)

Los VB son una clase de vidrios de silicato que en contacto con fluidos fisiológicos desencadenan reacciones químicas en su superficie, dando como resultado la formación de una capa de hidroxapatita carbonatada que favorece su biocompatibilidad y su integración en el hueso y los tejidos duros dentarios. (19-40)

En el desarrollo de los biomateriales, desde el Bioglass® de Hench hasta los nuevos compuestos que contienen vidrio bioactivo y que pueden ser la base de implantes de tercera generación desarrollados mediante ingeniería de tejidos, se han

llevado a cabo muchas investigaciones científicas y se sigue trabajando para poder controlar los mecanismos de disolución de los productos, su interacción con las células, la manipulación, etc. La combinación y modificación en el tamaño, forma y química del biomaterial y su evolución al contacto con los fluidos, son aspectos que deben conocerse. (19)

3.1 MECANISMOS GENERALES DE ACCION

Cuando el VB se encuentra en ambiente fisiológico, es decir en solución, se activan la osteoinducción y la producción de factores de crecimiento, produciéndose hueso con las mismas características del normal. (2-4) Las propiedades de osteoinducción, osteoconducción y angiogénesis brindan enormes posibilidades en el área de la regeneración.

Existe evidencia, tanto *in vivo* como *in vitro*, de que los productos de disolución lixiviados desde los VB, es decir separados de la estructura del material al encontrarse en el medio fisiológico, tienen efecto angiogénico. La estimulación directa por parte de los productos de disolución produce incrementos en factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) en las células fibroblásticas, además de regular la expresión de sus receptores respectivos. (15)

Además, el aumento de pH asociado a la disolución-precipitación de los VB, afecta a los procesos celulares y se relaciona con un aumento de la actividad metabólica y la tasa de proliferación en las células eucariotas. (15-32)

La superficie de un implante de VB, cuando se somete a una solución acuosa o fluidos corporales, se convierte en una capa de gel de sílice, rica en óxido de calcio y óxido de fósforo, que se mineraliza luego en hidroxicarbonato en cuestión de horas. (41)

En vidrios con altos niveles de bioactividad, como el Bioglass® 45S5, las primeras etapas de la reacción ocurren rápidamente, completándose a las 24 horas. (42)

Un parámetro importante para la predicción de la bioactividad de un vidrio es la conectividad de la red (Nc, por sus siglas en inglés, network connection). Ésta indica el número de enlaces por átomo de silicio. Vidrios con valores de Nc mayores que 2.6 no son propensos a ser bioactivos, pues poseen una gran resistencia a disolverse. (8-43)

Debido a que la bioactividad está directamente relacionada con la velocidad de disolución del vidrio, es evidente que también será dependiente de su morfología. Cuanto mayor sea el área superficial específica, es decir, la superficie de contacto entre el material y el fluido fisiológico, mayor será la bioactividad del vidrio. Las estrategias para obtener una mayor superficie específica implican un aumento de la porosidad y / o una disminución en el tamaño de los materiales sintetizados. Con una elevada relación superficie-volumen, las nanopartículas de vidrio bioactivo (20-500 nm) son por lo tanto de gran interés no sólo porque presentan una superficie específica más grande, sino también porque poseen una mayor energía superficial en comparación con las partículas de tamaño micrométrico (44) Esto implica que, además de su composición, las características de la superficie del vidrio determinan la bioactividad del material. (32) Cuanto mayor la tasa de disolución, mejor el crecimiento del tejido óseo. (2-45)

3.2 TIPOS Y CLASIFICACION

La mayor parte de la investigación actual se centra en cambiar la estructura del clásico Bioglass® 45S5 mediante la adición, sustitución o modificación en el porcentaje de iones para hacer el material más compatible para diferentes aplicaciones clínicas. (38)

La composición de los vidrios y la proporción en la que se encuentren presentes los diferentes elementos constituyentes, es determinante para las propiedades bioactivas del material. (39) Cuando la proporción de SiO₂ excede el 52% el VB no se une a tejidos blandos (4) y cuando supera el 60% no presentan bioactividad (7-46)

	% (en peso)					
	Compuestos	SiO ₂	Na ₂ O	CaO	P ₂ O ₅	B ₂ O ₃
Bioglass	45S5	45	24,5	24,5	6	-
	58S	60	-	36	4	-
	S70C30	70	-	30	-	-
	45B5S5	40	24,5	24,5	6	5
Bonalive	S53P4	53	23	20	4	-

Tabla 1. Composición de algunos de los VB que pueden encontrarse comercialmente.

Ciertas composiciones de vidrios, que poseen calcio y fosfato en proporciones idénticas a las que se encuentran en el organismo, pueden formar uniones tan fuertes que no poseen capa fibrosa intermedia. (7) Sin embargo se trabaja e investiga constantemente en la adición de diferentes iones que mejoren la bioactividad y biodegradabilidad. Los elementos comúnmente estudiados son el cobre (Cu), zinc (Zn), indio (In), bario (Ba), lantano (La), hierro (Fe), cromo (Cr) y estroncio (Sr). (41) En la Tabla 1 se muestra la composición de los VB más comunes.

El zinc puede mejorar la capacidad del vidrio para unirse con el hueso. Es un ion fundamental que controla el crecimiento, la diferenciación y el desarrollo celular, pero los mecanismos biomecánicos implicados en estos procesos no son del todo entendidos. El zinc es esencial para la replicación del ADN y estimula la síntesis de proteínas. La deficiencia de zinc enlentece el crecimiento del esqueleto y causa alteraciones en la calcificación ósea. El zinc puede, también, activar la formación de hueso e inhibir la resorción ósea, por lo que se ha investigado la posibilidad de incluir este ion en la formulación de VB. (38)

La plata (Ag) ha demostrado aumentar las propiedades antibacterianas de los VB (41), tema que se trata en profundidad en el apartado 3.5.

Las estructuras cristalinas (cerámicas) poseen buenas cualidades mecánicas, pero su estructura ordenada no permite que presenten bioactividad; lo contrario ocurre con las estructuras amorfas (vidrio). Es por esto que los VB no cuentan con buenas propiedades mecánicas. Evitar la cristalización en su fabricación es crítico para preservar la bioactividad del material. Esta dicotomía se ha solucionado con la fabricación de 45S5 Bioglass AW (Apatita/Wollastonita), que presenta una fase cristalina resistente en una matriz amorfa. La fase cristalina se transforma en fosfato de calcio amorfo en el entorno biológico. (41)

Hoy en día pueden encontrarse diferentes tipos de VB: los convencionales basados en sílice (como el Bioglass®), los basados en fosfato y los basados en borato. (Kaur) Sin embargo, luego de décadas de investigación científica no se ha encontrado un VB con mejores características que el desarrollado por Hench, el 45S5. (13-15-36) La figura 5 muestra la neoformación ósea a partir del VB y la unión por medio de una capa rica en sílice.

López Píriz propone una clasificación que agrupa los VB en generaciones. Los de 2da generación aquellos caracterizados por su capacidad de bio-regeneración (capaces de promover la formación ósea), los de 3º generación son vidrios bio-

absorbibles (especialmente diseñados para ser reemplazados por el proceso de regeneración de tejidos) y los de 4ta generación, que contienen 10% de óxido de aluminio (Al_2O_3) lo que mejora sustancialmente sus propiedades mecánicas. (15)

El VB está disponible en varias formas: en partículas, gránulos, polvo, malla, y conos; se puede moldear en cualquier forma deseada. (2)

El tamaño de la partícula de vidrio condiciona notablemente su comportamiento; hoy es posible sintetizar VB con partículas de tamaño nanométrico que tienden a presentar mayor bioactividad que su contraparte micrométrica, debido a su mayor área superficial o de contacto. (42)

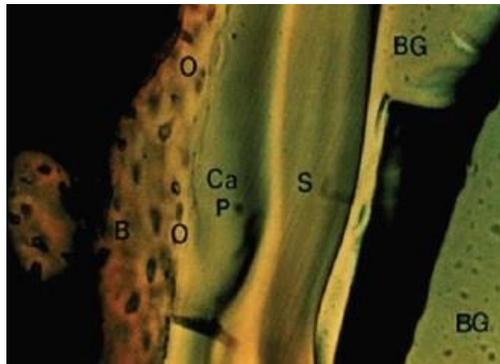


Fig 5. Formación de tejido óseo y capa rica en sílice. (Kumar 2015)

3.3- MÉTODOS DE OBTENCIÓN

Originalmente el vidrio se obtenía por el método de procesamiento tradicional que requería someter una mezcla de reactivos, en concentraciones moleculares adecuadas, a altas temperaturas (mayores a 1300 C), fundiendo los óxidos en un crisol de platino, para luego proceder a su enfriamiento rápido. Este enfriamiento aumenta la viscosidad y de esta forma el vidrio solidifica. Este método tiene varias desventajas, fundamentalmente debido a las altas temperaturas empleadas, que implica la obtención de una estructura altamente cristalina, la cual es considerada insoluble en medio fisiológico. (7-13-17-42)

Este método tradicional sido sustituido por el método sol-gel, a partir del año 1991, en el que se realiza una síntesis química de precursores de sílice para formar y aglomerar nanopartículas dentro de un gel a temperatura ambiente (11). (Fig 6)

Este nuevo método tiene grandes ventajas: requiere temperaturas de procesamiento sustancialmente menores (600 a 700 C), se obtienen vidrios más puros y homogéneos, permite un mayor control en el tamaño de las partículas (pudiéndose obtener tamaño nanométrico de partícula), y permite potenciar la bioactividad. Es, además, un proceso de menores costos económicos. El método sol- gel permite generar estructuras nanoporosas (con poros entre 2 a 50 nm), aumentando así el área de superficie y por lo tanto aumentando la bioactividad. (3-13-17-42.47-48) La porosidad permite, además, utilizar el vidrio como andamio o scaffold para la regeneración tisular (48) y como cápsulas portadoras de enzimas, antibióticos y antígenos. (3-8-17)

Las composiciones obtenidas a través del método sol-gel muestran menos componentes porque algunos óxidos, como el Na_2O , muy comúnmente utilizado en el proceso de fundido-enfriado para mejorar el proceso disminuyendo la temperatura del punto de fusión de la mezcla, no son necesarios para este método. (8)

Una ventaja importante es que en este método pueden incorporarse impurezas orgánicas, las cuales permiten obtener propiedades deseadas y controladas. (17)

La desventaja que presenta el método sol- gel es la dificultad de obtener estructuras monolíticas libres de fisuras; éstas se generan en la etapa de secado debido a la contracción que se produce en el material. Sin embargo, este problema no está presente en la producción de vidrio particulado, que es, en definitiva, el más utilizado. (48)

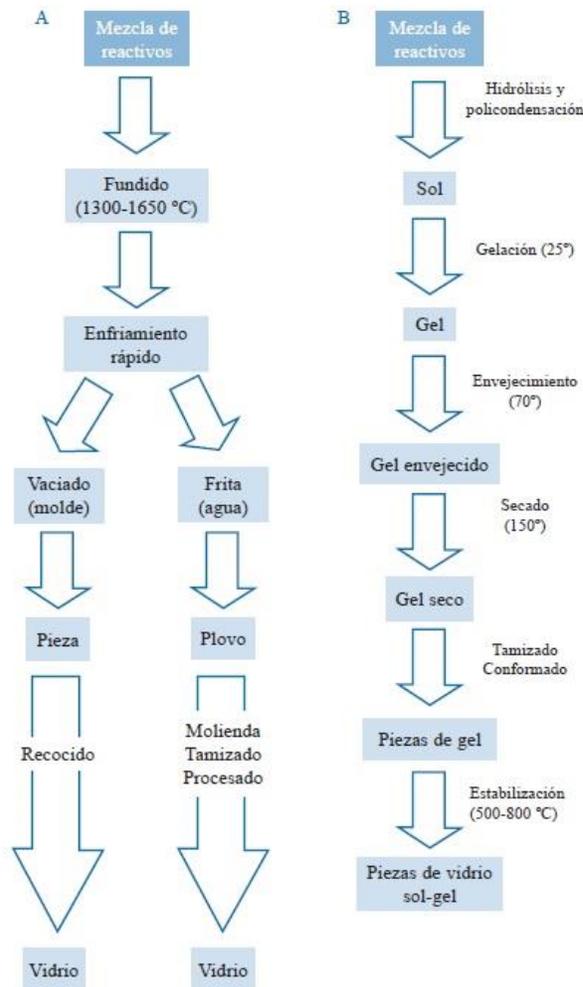


Fig 6. Representación esquemática del proceso de síntesis de VB (Aguiar 2011)

3.4- MECANISMO DE MINERALIZACIÓN

La forma en que los tejidos responden a los biomateriales es compleja debido a la gran variedad de factores relacionados con la naturaleza del material. Estos mecanismos aun no se han dilucidado completamente y siguen siendo motivo de estudio e investigación. (17)

Los mecanismos de formación de hidroxapatita (HA) a través de los vidrios bioactivos ha sido estudiada tanto in vitro como in vivo. (48)

La característica más sobresaliente de este material, es actuar como un mineralizador biomimético, afectando las señales celulares de una manera que

beneficie la reparación del tejido. Es por esto que los VB han revolucionado la tecnología de remineralización. (46)

El VB es un material sintético que se compone de minerales encontrados naturalmente en el cuerpo. A diferencia de otras tecnologías que usan fosfato de calcio, los iones que libera el VB forman hidroxicarbonato de apatita (HCA) directamente, sin la fase intermedia de fosfato de calcio amorfo (ACP). Las partículas de HCA se adhieren a la superficie del diente y continúan liberando iones y remineralizando la superficie del diente inmediatamente después de aplicarse, transformándose posteriormente en HA. (16)

Para explicar el comportamiento bioactivo de los vidrios se propone un mecanismo constituido por las siguientes etapas (16-17-41) (Fig 7):

1. Intercambio iónico entre el fluido y la matriz vítrea y disolución de la red vítrea;
2. Formación de la capa rica en SiO_2 en la superficie del vidrio;
3. Migración de los grupos Ca^{2+} y PO_4^{3-} a la superficie a través de la capa rica en SiO_2 ;
4. Formación de una capa rica en $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ en la superficie del vidrio a través de la incorporación de calcio y el fósforo de la solución y posterior cristalización de la película amorfa de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ en la superficie del vidrio con la incorporación de aniones hidroxilo (OH^-), carbonato (CO_3^{2-}) o flúor (F^-) de la disolución para formar una capa de hidroxicarbonato de fluorapatita.



Fig. 7 Mecanismo de mineralización con VB (Aguiar 2011)

La capacidad remineralizante del vidrio, es decir la propiedad de intercambio iónico con el medio, se debe a su organización molecular espacial amorfa; evitar la cristalización en el proceso de sinterización es fundamental para mantener su bioactividad, por lo que controlar la temperatura de transición y de cristalización es fundamental en el proceso de fabricación del vidrio. Se ha comprobado que la incorporación de flúor en el vidrio disminuye la temperatura de transición por lo que aumenta la bioactividad. (49)

La mayor parte de las investigaciones in vitro se realizan en un líquido que simula las características de los fluidos biológicos (SBF, Simulated Body Fluid), con concentraciones de iones similares a las del plasma sanguíneo humano. (17-48)

Actualmente (15) se han propuesto tres mecanismos distintos, fundamentales para explicar la unión entre el hueso y los vidrios bioactivos:

1. Enclavamiento mecánico (unión física).
2. Unión química: iónica y covalente.
3. Unión biológica

En el mecanismo de unión biológica, la fuerza de unión de la interfaz se crea por la inserción de fibras de colágeno en el biomaterial. Esta unión interfacial fuerte, en la que nanocristales de hidroxiapatita carbonatada (HCA) son embebidos en una matriz de colágeno, forma un compuesto que se dispone en forma de red fibrosa cristalina que combina la resistencia de los nanocristales de HCA con la elasticidad de las fibras colágenas. (15)

En un estudio realizado en dientes extraídos y simulando las condiciones orales se pudo constatar que los VB se adhieren firmemente a la dentina; el análisis revela que los iones del vidrio penetran en el tejido y que la superficie del VB en contacto con la dentina sufre modificaciones, encontrándose HA en esta interfaz. Se presume que la unión del VB a la dentina se debe a la afinidad de las fibras colágenas a la superficie del vidrio, y que la interacción química determina la deposición de apatita en la interfaz. (34)

Uno de los estudios más importantes sobre remineralización dentinaria con VB fue llevado a cabo por Vollenweider en el año 2007. En este estudio se utilizó VB particulado ultrafino, con partículas entre 20 y 50 nm. El estudio comprueba la trascendencia del tamaño de la partícula en la bioactividad del vidrio; partículas de tamaño nanométrico resultaron en mayor y más rápida mineralización en relación a las

partículas de tamaño micrométrico. (31-50) Sin embargo, a pesar de las altas tasas de remineralización logradas, la recomposición biomecánica (módulo de Young y resistencia flexural) de la dentina remineralizada con VB no alcanzó los niveles promedio de la dentina sana. Esto podría deberse a que la incorporación del mineral dentro de la matriz dentinaria se realizó con una disposición que no sigue los patrones naturales o, probablemente, a que el modelo de desmineralización in vitro utilizando EDTA desintegró la matriz colágena completamente. (31)

Salonen realizó un estudio in vitro con VB S53P4 (a), cuya composición es SiO₂ (53,0%), CaO (20,0%), Na₂O (23,0%) y P₂O₅ (4,0%). En el mismo observó que la remineralización alcanzó una profundidad de 120 micras y que las fibras colágenas tienen un papel fundamental en el comienzo de la mineralización. (40)

En el año 2011 se evaluó la remineralización de la dentina con VB 45S5 durante un período de 7 días, conservándose las muestras en saliva artificial. Pudo observarse deposición superficial de HA, aunque dicho estudio no analizó la profundidad de la remineralización. (51)

3.5- PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS

Las propiedades antibacterianas de los VB se deben, probablemente, a la capacidad de liberar iones que tienen efectos tóxicos sobre las colonias bacterianas, y al aumento local del PH, que torna el ambiente desfavorable para el desarrollo bacteriano. (8-52)

Al modificar los elementos que componen el material, la acción antibacteriana puede ser mejorada. (48)

La plata es un elemento con poder antibacteriano. (10-13- 48-53-54). Los iones de plata pueden incorporarse al vidrio, en sustitución de los iones de Na (13) y liberarse durante la disolución. Se ha desarrollado un vidrio antibacteriano con contenido de plata cuya fórmula es 76 % SiO₂, 19% CaO, 2% P₂O₅ y 3% Ag₂O, demostrando ser efectivo contra Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus. Su fabricación es más costosa y debe ser mantenido fuera de la luz solar para evitar que el óxido de plata se reduzca a metal plateado. (48)

Sin embargo, aún sin ningún elemento agregado, los VB tienen efecto antibacteriano. (53)

Se ha demostrado que los VB son efectivos contra bacterias orales, como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans* y *Actinomyces viscosus*. En un estudio in vitro se observó la disminución de la viabilidad bacteriana luego de una hora de exposición al vidrio. Este efecto antibacteriano aumenta a las 3 hs. (55)

Se ha observado, en un ensayo clínico, el efecto antiplaca y antigingivitis de un dentífrico conteniendo VB. En las 4 semanas que se desarrolló el estudio, se observó disminución del sangrado gingival y placa supragingival en relación al grupo control. (56) Este mismo resultado se había observado en un estudio previo durante un período de 6 semanas. (57)

Sería muy interesante contar con materiales restauradores con propiedades bactericidas como forma de prevenir la recurrencia de lesiones cariosas en los márgenes cavitarios. Sin embargo, lamentablemente aun no se dispone comercialmente de materiales que presenten estas características. (58)

Se está trabajando en investigaciones acerca de la posibilidad de incorporar VB en materiales restauradores y sistemas adhesivos como forma de dotar a estos materiales de características antibacterianas y así evitar la filtración en la interfaz diente-restauración, que sin dudas es la zona de mayor riesgo y frecuencia de fracaso.

Un reciente estudio in vitro ha demostrado la efectividad antibacteriana en una resina con 15% de incorporación de VB, simulando el comportamiento del material bajo carga. (52) Se observó que la penetración bacteriana a nivel marginal fue mucho menor en las muestras en las que se utilizó el material experimental en relación con el material de control. (Fig. 7) Este beneficio antimicrobiano se suma a la capacidad del VB de remineralizar las estructuras dentarias, por lo que aparece como una alternativa muy prometedora en el área de la Odontología Restauradora.

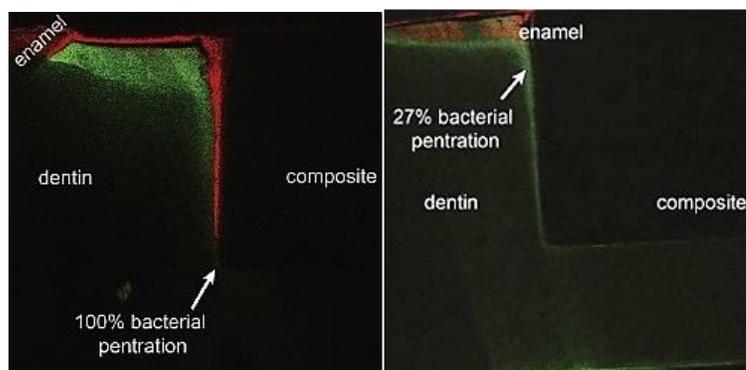


Fig. 7. Las imágenes muestran (por fluorescencia) la diferencia en penetración bacteriana en la interfaz dentina-resina y dentina-resina/VB (Khvostenko 2015)

El tamaño de la partícula de vidrio también afecta la propiedad antibacteriana, siendo, también en este aspecto, más efectivo el uso de VB nanoparticulado ya que, debido a su mayor área de superficie, muestra mayor poder bactericida, en relación a los de tamaño micrométrico. (53)

A mayor tasa de disolución del vidrio mayor concentración de iones alcalinos en el medio y por lo tanto mayor aumento local de PH; de esta forma la tasa de disolución es uno de los factores determinantes del poder antibacteriano de los VB. (53)

4- APLICACIONES CLÍNICAS

Las aplicaciones clínicas de estos biomateriales son muy amplias y seguramente, en la medida que se continúe investigado en el área, las posibilidades de utilizar vidrios bioactivos en el área médica y odontológica seguirán desarrollándose.

Las pobres propiedades mecánicas de los VB, fundamentalmente baja resistencia a la fractura, limitan sus aplicaciones. Es por este motivo que se busca combinar el VB con diversos materiales para su aplicación clínica. (59)

En función de su aplicación, los VB pueden presentarse en forma de bloques (forma monolítica) o particulados, porosos o densos (48)

Actualmente las aplicaciones de los vidrios bioactivos son múltiples: se utilizan para sustitución ósea, reparación de defectos periodontales, reconstrucción maxilofacial, aumento del reborde alveolar, tratamientos terapéuticos de tumores,

recubrimientos bioactivos sobre sustratos metálicos (como en el caso de los implantes dentales), tratamiento de la hipersensibilidad dental, remineralización dental, reparación craneal, dispositivos de acceso percutáneo, reparación de la cresta ilíaca, ortopedia y otorrinolaringología .(17)

La utilización de los VB como transportadores y liberadores de fármacos aun no ha sido estudiada en profundidad, aunque el desarrollo de VB mesoporosos abre un abanico de posibilidades muy interesante en esa área. (45-48)

Los VB también tienen potenciales aplicaciones al incorporarse en forma de nanofibras en apósitos, o en partículas en ungüentos para acelerar la cicatrización de heridas y mejorar la calidad del tejido epitelial neo formado. (15)

Explorando nuevos campos de aplicación, se ha encontrado que las partículas de VB presentan buenas propiedades hemostáticas, es decir, mientras se mezclan con sangre, disminuyen su tiempo de coagulación y aumentan su tasa. Esto podría explicarse por la liberación de iones Ca^{2+} , que juegan un papel en la polimerización de fibrina y la estabilización del coágulo. (44)

4.1- **REGENERACIÓN ÓSEA**

En el año 1988 se lanzó al mercado ERMI® (b), que eran conos de Bioglass® que se aplicaban en el espacio alveolar luego de las avulsiones para lograr mejor volumen óseo; sin embargo, no tuvo demasiado éxito comercial ya que los profesionales prefieren utilizar materiales particulados que puedan adaptarse y empaquetarse en los defectos en lugar de trabajar con estructuras monolíticas. (10-48)

En 1993 surge Perio-Glass® (c), primer vidrio bioactivo particulado, con partículas de 90–710 μm , para reparar defectos óseos periodontales. (8-12-45-48)

Otros productos comerciales para injertos óseos son Biogran® (d) y BonAlive. (48)

En las técnicas de regeneración tisular guiada se emplean andamios o scaffolds, que son estructuras que permiten que las células puedan crecer, proliferar y desarrollar la función específica para la que están destinadas, y de esta forma reparar los tejidos. (Fig 8). Se trabaja constantemente en el desarrollo de un scaffold ideal; estas estructuras deben reunir un conjunto de características técnicas, tales como capacidad de osteoinducción y osteoconducción, biodegradabilidad, biocompatibilidad, y propiedades mecánicas adecuadas. Además, el scaffold debe ser fácil de producir,

esterilizar, manejar en el quirófano y debe presentar buena radiopacidad, es decir, debe ser radiográficamente distinguible del tejido huésped. Las últimas investigaciones apuntan a que el vidrio bioactivo presenta un enorme potencial para la fabricación de un scaffold ideal para el tejido óseo ya que reúne todas las características técnicas deseadas (17)

Para que los VB actúen como implantes óseos, mediante la técnica de regeneración tisular guiada, es necesario que presenten una estructura porosa para permitir la revascularización del tejido; idealmente el tamaño del poro deberá ser mayor a 100 micras (39)

Según López Píriz los materiales de reemplazo óseo deben tener un comportamiento bimodal, de forma que el sustituto óseo pueda soportar tanto la proliferación como la diferenciación celular. (15)

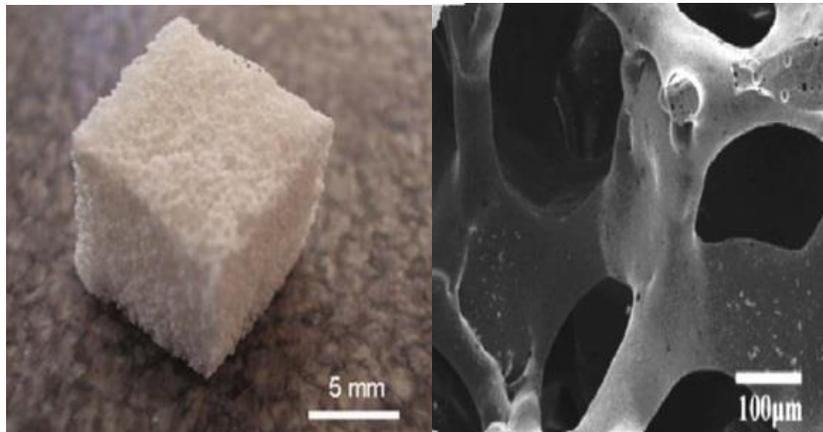


Fig. 8. Se muestra el aspecto macroscópico y microscópico de un “scaffold” de VB (Kaur 2013)

Para el tratamiento de defectos óseos de gran tamaño, es habitual el uso de moldes 3D como marco para guiar las células óseas en el proceso regenerativo con el objetivo de estimular los mecanismos de curado fisiológico dentro del cuerpo humano. Este tipo de piezas deben tener una porosidad adecuada para permitir la formación de nuevos vasos sanguíneos, que son fundamentales para la supervivencia del hueso a regenerar. La impresión 3D puede ser utilizada con suspensiones de VB mesoporoso para la formación de estructuras con buena resistencia mecánica, que además poseen

la habilidad de mineralización y las propiedades de liberación sostenida de fármacos. (45)

4.2- TRATAMIENTO DE LA HIPERSENSIBILIDAD DENTINARIA

La hipersensibilidad dentinaria es una situación clínica muy frecuente para la cual se han propuesto una diversidad de productos y tratamientos (nitrato de potasio, materiales plásticos como barrera mecánica, etc.) con resultados variables, muchas veces de corta duración.

Los VB se han estudiado in vivo y se han aplicado en el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria con resultados muy prometedores, fundamentalmente debido a la durabilidad del efecto desensibilizante logrado. (30-50-60)

El bloqueo tubular que se logra con VB es resistente al ataque ácido y al cepillado, demostrando la fuerza de la unión del depósito mineral con la estructura dentaria. (60) Esta unión tan fuerte se debe a la afinidad del VB con la matriz colágena (34) y provoca una acción desensibilizante de larga duración, que según un estudio clínico alcanza los 6 meses. (61)

Como agente remineralizante y desensibilizante en dentífricos se desarrolló NovaMin® (e), un vidrio con partículas muy finas de aproximadamente 18 μm . (Fig 9) (8-12-13-48) Este vidrio particulado tiene, además, propiedades antiplaca, antigingivitis, desensibilizante y regenerador. (62)

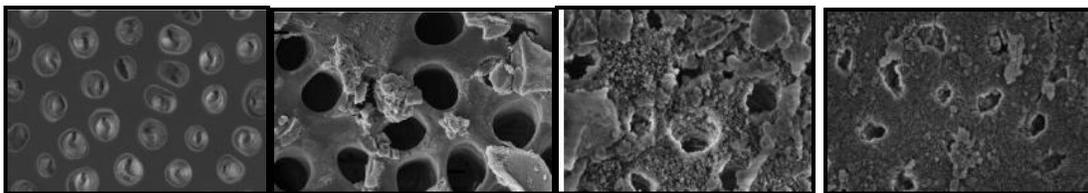


Fig. 9. Las imágenes de microscopio electrónico de barrido muestran la obliteración de los túbulos dentinarios luego de la aplicación de NovaMin®: dentina expuesta, la deposición de HA inmediata, 24 hs y 5 días después. (Jones 2013)

Se ha estudiado la utilización de VB como elemento desensibilizante en la profilaxis dental (OSsray Ltd., UK), evaluando clínicamente la efectividad de polvo de bicarbonato de sodio y polvo conteniendo VB. Se observó mayor eficacia estadística y clínica del polvo conteniendo VB en lo referente a la remoción de manchas,

conjuntamente con mayor confort para el paciente por disminuir la sensibilidad generada en el procedimiento. Esto es debido a la oclusión de los túbulos a través de las partículas de VB. Una característica importante de este efecto desensibilizante es que es duradero, debido a que no se trata solamente de una oclusión mecánica de los túbulos, sino que se produce la deposición de HA por reacción de las partículas de vidrio; dicha HA presenta características estructurales y químicas semejantes a las estructuras naturales (13-63)

Sustituir el uso de materiales abrasivos, como la alúmina, por VB en la profilaxis dental tiene el beneficio de permitir la remineralización, generar menos abrasividad y no tener efectos nocivos a nivel respiratorio (13-49)

En una investigación realizada con microscopía electrónica (64) se observó el efecto de un dentífrico conteniendo BG 45S6, comprobándose que la utilización de un vehículo adecuadamente formulado no inhibe la bioactividad del vidrio; un aspecto crítico es el vehículo que se utilice, necesitándose cierta viscosidad para garantizar el contacto del VB con la superficie dentaria (60)

Según Tirapelli los mejores resultados se obtienen cuando el VB se mezcla con agua destilada (61)

Queda establecer qué porcentaje de partículas de VB deben incluirse en sustitución de sílice, presente en el dentífrico. (64)

Los tratamientos de blanqueamiento producen también fenómenos de hipersensibilidad dentinaria, por lo que los VB son una alternativa para prevenir estos sucesos, tanto durante como posterior al tratamiento. (13-65)

En los tratamientos de blanqueamiento se observan también alteraciones a nivel de la superficie del esmalte que pueden repararse con el uso de dentífricos conteniendo VB (65)

Se ha comprobado, por medio de microscopía electrónica, que el adicionar VB a un gel blanqueador (f) no altera la efectividad del producto y permite ocluir los túbulos dentinarios. Este resultado en el estudio in vitro sugiere reducción clínica de la hipersensibilidad, lo que sería una ventaja importante al brindar ambos beneficios en un solo componente. (66)

4.3- TRATAMIENTO DE LESIONES CARIOSAS INCIPIENTES

El objetivo en el manejo mínimamente invasivo (MI) de lesiones de caries es prevenir y "curar" la lesión incipiente revirtiendo el proceso de desmineralización, al evitar la pérdida mineral y mejorar las condiciones para la reparación a través del proceso de remineralización.

Se ha propuesto un nuevo tratamiento que combina VB con ácido fosfórico, mezclados en una pasta blanca que demostró precipitación de cristales de apatita a las 24 hs. (20) En la figura 10 se observa esta nueva capa mineralizada en íntimo contacto con la estructura dentaria.

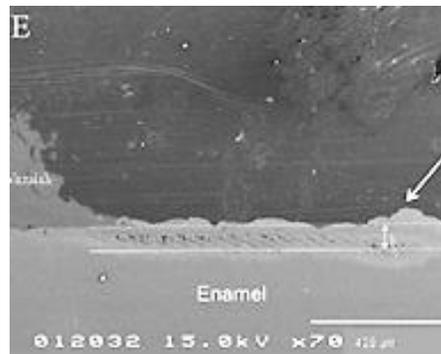


Fig. 10 Remineralización del esmalte con VB (Barky 2014)

En las manchas blancas producidas en las primeras etapas clínicas de la lesión cariosa la deposición de proteínas salivales podría disminuir la difusión de minerales hacia la estructura del esmalte y los minerales remanentes se presentan como menos reactivos. Se ha investigado, siguiendo esta premisa, la remineralización de lesiones cariosas adamantinas incipientes in vitro realizando un acondicionamiento previo de las superficies con abrasión con VB; este pre tratamiento parece aumentar el área de superficie y potenciar la remineralización de las manchas blancas del esmalte (67)

Un dentífrico conteniendo VB demostró ser más efectivo en la remineralización en relación al acetato de estroncio y al fluoruro de sodio. (68)

Comparando la eficacia de los VB en relación a los fosfopéptidos de caseína fosfato de calcio amorfo (ACP-CPP), se observó en un estudio in vitro que ambas sustancias poseen potencial remineralizador similar. (69)

5- MATERIALES RESTAURADORES MODIFICADOS CON VIDRIOS BIOACTIVOS

Más allá que los materiales dentales deben idealmente exhibir propiedades bioactivas. es indispensable que presenten propiedades mecánicas que le permitan permanecer en el medio oral, enfrentando sus desafíos. Las fuerzas generadas en situaciones fisiológicas y patológicas orales determinan que los materiales requieran adecuada resistencia a: a) desgaste, b) corrosión, c) flexión, d) compresión, e) tracción.

Modificar los materiales dentales con VB es una de las aplicaciones más interesantes en el área odontológica. Estos materiales podrían generar una respuesta en el área marginal de las restauraciones que es la zona más crítica y sensible a la recidiva de caries. Podría, además, generarse una zona de unión entre el material restaurador y los tejidos gingivales en los casos de restauraciones coronarias totales, al comportarse el material como el tejido adamantino. (7-70)

El estudio de estos materiales combinados presenta múltiples desafíos. Por un lado, obtener materiales homogéneos es difícil, por lo general quedan poros en el material debido a la técnica de fabricación. Además, los test para comprobar el comportamiento mecánico no reproducen, la mayor parte de las veces, la situación oral, analizándose las cargas de manera estática. La mejor forma de predecir el comportamiento clínico de los materiales es diseñar test que imiten lo mejor posible la situación clínica, utilizando in vitro especímenes con tamaño y forma similar a la utilizada clínicamente y siguiendo protocolos clínicos y de laboratorio estandarizados. (71)

Se ha investigado la incorporación de VB a silicatos cálcicos, como Biodentine (g) Al ser modificado con nanopartículas de VB, se demostró que no afecta su composición química inicial, sin embargo, al evaluar su bioactividad se evidencia que genera HA con mayor rapidez. Esto podría implicar que su uso como protector pulpodentinario, de manera directa o indirecta, generaría cambios en la dentina en menor tiempo que al usar Biodentine convencional. (72)

5.1- IONÓMEROS DE VIDRIO

El ionómero de vidrio (IV) es un material con excelentes propiedades biológicas, muy buenas propiedades mecánicas y físicas, y con múltiples indicaciones en el área restauradora. Acerca de este material se realizan constantes investigaciones, modificándolos para potenciar sus propiedades. (73)

Una de las características más sobresalientes de este material es la unión química que presenta a la estructura dentaria; esta unión es debida al intercambio iónico que se genera entre el material y los tejidos duros dentarios.

En un estudio in vivo en el cual se utilizó un cemento de IV compuesto por estroncio en lugar de calcio (h) pudo confirmarse el intercambio iónico. El estroncio tiene gran similitud con el Ca, tanto en propiedades químicas como físicas, ya que tiene un radio iónico similar e igual valencia y, por lo tanto, puede sustituirlo sin perturbar la estructura de la HA. En este estudio se comprobó que tanto el estroncio como el flúor, presentes en el material penetran en la profundidad de la dentina desmineralizada subyacente, confirmando el intercambio iónico que se produce entre los IV y la estructura dentaria. (74)

Sería de gran valor para la odontología restauradora poder combinar la bioactividad de los VB con las excelentes propiedades de los IV, y es por esto que en los últimos años se han realizado múltiples investigaciones relacionadas a esta combinación. (75)

Es importante asegurar que la incorporación del componente bioactivo no altere las propiedades mecánicas del material restaurador.

En el año 1999 se estudió la incorporación de VB en un IV convencional, determinándose que “esencialmente” no se ve alterado el tiempo de fraguado (76)

En el año 2003 se realizó un estudio para evaluar el efecto que la incorporación de VB, a un material de IV mejorado con resina, podría tener en el mecanismo y tiempo de fraguado, así como en las propiedades mecánicas del material. Se observó que el tiempo de fraguado aumenta y que la resistencia compresiva disminuye. (77)

Se estudiaron la resistencia compresiva, el módulo elástico y la dureza Vickers, tanto de IV convencionales como de IV modificados con resina a los que se les incorporó VB. (78) Se observó que las propiedades mecánicas se ven alteradas en alguna medida, proponiendo el uso restrictivo de estos materiales combinados a aquellas situaciones clínicas que se benefician de las propiedades bioactivas y que no

requieran soportar cargas intensas, como por ejemplo en protección pulpar y como sellador endodóntico.

En el año 2008 se incorporó VB a un IV de uso comercial muy extendido (i) (79). Se utilizaron polvos de vidrio de tamaño micrométrico, en proporciones entre 10% y 30 %. Se examinó el comportamiento del material en relación a tiempo de fraguado, resistencia tensional y bioactividad in vitro. El tiempo de fraguado se vio aumentado a medida que se aumenta la proporción de VB, sin embargo, la resistencia tensional no se vio afectada. Este estudio in vitro confirmó la bioactividad de un material de IV modificado con VB, ya que se observó precipitación de apatita sobre la superficie en SBF, mientras que esta precipitación no se observa en las muestras de control con el material comercial sin VB. Esto demuestra el potencial de los VB como agentes regeneradores del tejido dentario (79)

En el año 2011 otro estudio, sin embargo, encontró que se altera la resistencia flexural del IV mejorado con resina, aunque se afirma que los valores son clínicamente aceptables. El porcentaje de VB recomendado en este trabajo es de 20%. (80)

Porcentajes menores (3 a 10%) son propuestos en un estudio realizado recientemente (81)

Se han investigado las propiedades fisicomecánicas y antibacterianas de un IV mejorado con resina al cual se le incorpora VB 77S y clorhexidina (CHX). (82) Generalmente la liberación de sustancias antimicrobianas desde los materiales restauradores afecta negativamente las propiedades mecánicas de los mismos, al alterarse su composición y estructura. Es por esto que se trabaja para encontrar una formulación que permita dotar al material de bioactividad, intercambiando iones con la estructura dentaria y el medio bucal, sin afectar sus propiedades. Según esta investigación, el VB incorporado en el IV es inmovilizado, no permitiendo el necesario intercambio para ejercer actividad antimicrobiana; parece no suceder lo mismo con la CHX, que mantiene sus propiedades antibacterianas sin afectar las propiedades mecánicas del material. (82)

En contraposición, en un estudio in vitro se demostró que los iones de Ca, P y F son liberados del material fraguado iniciando la mineralización del tejido. (83) La naturaleza hidrófila de la matriz ionomérica permite las reacciones superficiales que deben darse en las partículas de VB para producir la liberación de iones remineralizantes. (84)

Para evaluar si el cemento de IV con VB produce remineralización, un estudio in vitro desarrolló caries artificiales en cavidades realizadas en premolares sometiéndolos al modelo químico de la caries. Este modelo proporciona efectos de procesos de des y remineralización de la superficie y en la subsuperficie del diente, es decir aporta una lesión similar a la natural para estudios in vitro, ya que cristalitas parcialmente desmineralizadas deben estar presentes para que actúen como una superficie para la deposición de minerales para la remineralización. Por lo tanto, la fase de desmineralización es un componente importante del proceso de remineralización. A falta de desmineralización, la evaluación del rendimiento de un producto remineralizante puede no ser relevante. En este estudio se observó remineralización de la dentina utilizando un IV mejorado con resina con incorporación de un 10% de VB. (85)

5.2- RESINAS COMPUESTAS

La combinación de VB con sistemas poliméricos puede permitir la fabricación de materiales con propiedades prometedoras en el campo de la Odontología. Nanofibras de VB pueden incorporarse a polímeros acrílicos Bis-GMA utilizados en prótesis dentales removibles para que, a la vez que aumentan las propiedades mecánicas de la resina acrílica, proporcionen a la prótesis actividad biocida, evitando la formación de biofilm bacteriano y el desarrollo de candidiasis. La incorporación de estas nanofibras como material de relleno en composites Bis-GMA, para el tratamiento restaurador, mejora el sellado en virtud de la unión biológica que establecen los VB con la dentina y el esmalte, a la vez que evitan la formación de biofilm y podrían, por tanto, prevenir la enfermedad periodontal y la microfiltración. (15)

Es importante estudiar de qué forma la incorporación de VB afecta las propiedades ópticas y mecánicas de los materiales resinosos. Según los investigadores hay dos aspectos que son objeto de preocupación y por lo tanto de numerosos estudios: por un lado, la falta de unión entre el VB y la matriz resinosa y por otro la liberación de iones característica de la bioactividad, ambos aspectos responsables de la alteración mecánica que se observa en los materiales resinosos con contenido de VB. (86)

Se ha estudiado la posibilidad de incorporar VB conteniendo flúor en una proporción, entre 12% a 15% en peso, a un material compuesto, de forma que, a través

de una única fuente, se aporte flúor y calcio al medio, así como la posibilidad de recargar de flúor al material al exponerlo a una solución de 5000 ppm de flúor. Se pudo demostrar que al utilizar VB obtenidos a partir del método sol-gel es posible liberar rápidamente iones y recargar el material compuesto con flúor, sin alterar las propiedades mecánicas. Esto es gracias a la mayor superficie reactiva que se genera en los VB producidos con el método sol-gel. (87)

Esta proporción de 15% de VB en el material resinoso ha demostrado ser efectiva para proveer al material de propiedades bioactivas y antibacterianas sin afectar las propiedades mecánicas. (86)

Un grupo de investigadores incorporó VB con plata (VB- Ag) a un material resinoso flowable (j) en la hipótesis de otorgarle propiedades bactericidas y bioactivas. (54-88) Este estudio in vitro confirmó la bioactividad del material resinoso modificado con VB-Ag sin que se viera afectada su resistencia adhesiva. Los grupos con porcentajes de VB-Ag entre 5% y 15% demostraron efecto antibacteriano sobre *Escherichia coli* y *Streptococcus mutans*. Se observó una reducción del 5% en la profundidad de curado con respecto al control, lo que no se consideró relevante clínicamente. Esto se debe, probablemente a que la Ag opacifica al material. Asimismo, hubo disminución en la contracción de polimerización, probablemente debido al aumento en el porcentaje de relleno inorgánico. La resistencia flexural del material en estudio es menor que el grupo control. Esto podría deberse a la incorporación de poros en la mezcla, determinando la obtención de un material frágil; es por esto que los autores proponen la indicación del material en áreas de bajo stress mecánico. (54)

La adhesión a dentina continúa siendo un desafío, debido a las dificultades de evitar la hidrólisis que se presenta en los adhesivos luego de un período de tiempo. Esta hidrólisis se debe a la presencia de humedad en el tejido, que afecta a la estructura colágena desprovista de mineral. Las técnicas de autograbado y de grabado total no pueden sustituir completamente el agua presente en los espacios intrafibrilares y extrafibrilares de la matriz colágena. (89) Es por este motivo que se buscan alternativas en las técnicas adhesivas en la dentina que permitan, a través del desarrollo de materiales más interactivos, sortear estos desafíos. (34)

Una alternativa para prevenir la hidrólisis en la interfaz resina- dentina es desarrollar un material que pueda inducir la remineralización del colágeno desnudo, evitando así la degradación proteica y, por lo tanto, el fallo adhesivo. (89)

Se ha comenzado a investigar la posibilidad de desarrollar sistemas adhesivos con incorporación de VB, comprobando que no se afecta la resistencia adhesiva (37) En un estudio in vitro se analizó el comportamiento de dos sistemas adhesivos, uno conteniendo VB 45S5 y otro con VB modificado con Zinc (45S6), sobre especímenes de dentina desmineralizada. Se observó un incremento estadísticamente significativo de las propiedades mecánicas (dureza y módulo elástico) del tejido, debido a la remineralización lograda. (37)

La incorporación de Niobio (Nb) en el VB ha demostrado aumentar la bioactividad, las propiedades mecánicas y la radiopacidad. El Nb es un metal dúctil, que presenta un elevado punto de fusión y alta resistencia a la corrosión.

Se ha comenzado a investigar la posibilidad de desarrollar VB con Nb como relleno en adhesivos dentales, comprobándose que la dureza Knoop y el grado de conversión del adhesivo no se afectan. (89)

5.3- CERÁMICAS

Una alternativa interesante en Odontología Restauradora es combinar las excelentes propiedades ópticas y mecánicas de las cerámicas dentales con el comportamiento de los VB. (90)

En el año 2011 se realizó una investigación para determinar las propiedades mecánicas, particularmente la resistencia flexural, de un material restaurador combinado cerámica/VB. Se utilizó porcelana leucítica (k) entre un 50 % y un 70%, comprobándose que puede obtenerse un material con adecuadas propiedades mecánicas sin perder la bioactividad. Las propiedades mecánicas mejoran a medida que se aumenta el contenido cerámico del material. (90) En investigaciones posteriores se concluyó, pese a las limitaciones de las investigaciones in vitro, que el porcentaje ideal para alcanzar buenas propiedades mecánicas sin perder la bioactividad es 20 % VB y 80 % cerámica. (71)

Un aspecto interesante de este material combinado sería la potencial formación de una unión gingival alrededor de restauraciones coronarias totales, facilitada por el comportamiento bioactivo y la composición similar al esmalte dental. Esta unión sellaría la interfaz diente-restauración eliminando la posibilidad de disolución y deterioro del cemento utilizado en la fijación, recidiva de caries y eventual fracaso de la restauración. (90-91)

Las investigaciones han confirmado la formación de HA en la superficie de materiales cerámicos modificados con VB. (92) Esta superficie bioactiva presenta sitios de nucleación de Ca y P en los que eventualmente podría formarse una nueva unión gingival.

6- COMENTARIOS FINALES

La remineralización de las estructuras dentarias con materiales bioactivos es un campo en el que la Odontología Restauradora ha evolucionado acompañando la Odontología de Mínima Intervención. Los VB, a pesar de haber sido desarrollados hace ya varias décadas, han encontrado un nuevo impulso en los últimos años, fundamentalmente gracias a los avances científicos que han posibilitado controlar los métodos de obtención y el tamaño de la partícula.

Sin embargo, queda aún pendiente definir aspectos trascendentes, como técnicas de sintetización, porcentaje ideal, etc., que permita aplicar los VB en los materiales restauradores. Serán necesarios más estudios de investigación para lograr incorporar los elementos bioactivos a los materiales restauradores, combinando las propiedades de ambas fases.

El objetivo utópico de regenerar los tejidos dentarios podría no estar tan lejano a la vista del potencial que estos materiales presentan.

- a. Abmin Technologies Ltd, Turku, Finlandia
- b. Endosseous Ridge Maintenance Implant
- c. NovaBone Products LLC, Alachua, Florida
- d. BIOMET 3i, Palm Beach Gardens, Florida
- e. NovaMin Technology, GlaxoSmithKline, Florida, UK
- f. Peróxido de Carbamida 15%, Opalescence Tooth whitening systems, Ultradent Products Inc., USA
- g. Septodont, Saint-Maur, France
- h. Fuji IXGP GC, Japan
- i. Fuji 1, GC, Japan
- j. Ivoclar Vivadent, Tetric EvoFlow® Filling Material A1, Amherst, NY, USA
- k. IPS InLine, Ivoclar, Schaan, Liechtenstein

7- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferracane JL, Cooper PR, Smith AJ. Can interaction of materials with the dentin-pulp complex contribute to dentin regeneration? *Odontology*. 2010 Feb; 98(1):2-14
2. Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *J Adv Pharm Tech Res*. 2013; 4(2): 78-83
3. Salinas AJ, Vallet-regí M. The Sol–Gel Production of Bioceramics. *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publications, 2009; 391:141-158
4. Sarin S, Rekhi A. Bioactive glass: A potential next generation biomaterial. *SRM J Res Den Sci*. 2016; 7(1): 27
5. Badami V, Ahuja B. Biosmart Materials: Breaking New Ground in Dentistry. *Scientific World J*. 2014; Article ID 986912, 7 pages. doi:10.1155/2014/986912
6. Sonarkar S, Purba R. Bioactive materials in conservative dentistry. *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*. 2015; 4.
7. Abbasi Z, Bahrololoum M E, Bagheri R, Shariat M H. Characterization of the bioactive and mechanical behavior of dental ceramic/sol–gel derived bioactive glass mixtures. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2016; 54: 115-22.
8. Polini A, Bai H, Tomsia A. Dental applications of nanostructured bioactive glass and its Composites. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2013 July ; 5(4): 399–410
9. De la Fuente Hernández J, Álvarez Pérez M A, Sifuentes Valenzuela M C. Uso de nuevas tecnologías en odontología. *Rev. Odont. Mex*. 2011; 15(3): 157-62.
10. Hench L. The story of Bioglass. *J Mater Sci: Mater Med* (2006) 17: 967–978 .
11. Hench L. Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications. *New Journal of Glass and Ceramics*. 2013: 03(2); 67-73.
12. Khoroushi, M., Keshani, F. A review of glass-ionomers: From conventional glass-ionomer to bioactive glass-ionomer. *Dental research journal*. 2013; 10(4): 411-420.
13. Jones, J. R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia*. 2013; 9(1): 4457-4486.
14. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Annali di Stomatologia*. 2014; 5(3):108-114.
15. López Piriz R y col. Vidrios bioactivos en Odontología. *Gaceta dental*. No 281, Junio 2016; 104-22

16. Narayana S, Deepa VK, Ahamed S, Sathish ES, Meyappan R, Kumar S. Remineralization efficiency of bioactive glass on artificially induced carious lesion an *in-vitro* study. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2014; 32(1): 19-25.
17. Aguiar H, Serra J, González P. Los vidrios bioactivos en el mundo de los biomateriales. An. Quím. 2011; 107(3): 237–42.
18. Mantri S. S, Mantri S. P. The nano era in dentistry. Journal of natural science, biology, and medicine. 2013; 4(1): 39.
19. Aguiar H, Serra J, González P. Vidrios y vitroceramicos bioactivos. Netbiblo, S. L., La Coruña, España. 2012
20. Bakry A S, Takahashi H, Otsuki M, Tagami J. Evaluation of new treatment for incipient enamel demineralization using 45S5 bioglass. Dent Mater. 2014; 30(3): 314-320.
21. Brauer DS, Karpukhina N, O'Donnell MD, Law RV, Hill RG. Fluoride-containing bioactive glasses: effect of glass design and structure on degradation, pH and apatite formation in simulated body fluid. Acta Biomater. 2010 Aug; 6(8): 3275-82.
22. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. Nat Nanotechnol 2010; 5:565–9.
23. Balooch M, Habelitz S, Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. Mechanical properties of mineralized collagen fibrils as influenced by demineralization. Journal of Structural Biology. 2008; 162:404–10.
24. Watson T, Atmeh A, Sajini S, Cook R, Festy F. Present and future of glass-ionomers and calcium-silicate cements as bioactive materials in dentistry: Biophotonics-based interfacial analyses in health and disease. Dent Mat. 2014; 30: 50–61.
25. Dai L, Liu Y, Salameh Z, Khan S, Mao J, Pashley DH, Tay FR. Can caries- affected dentin be completely remineralized by guided tissue remineralization? Dent Hypotheses. Jan 2011; 2 (2): 74-82
26. Zhang X, Neoh KG, Lin CC, Kishen A Remineralization of partially demineralized dentine substrate based on a biomimetic strategy. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2012; 23(3): 733-42.
27. Bertassoni LE, Habelitz S, Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. Biomechanical perspective on the remineralization of dentin. Caries Res. 2009; 43: 70-7.
28. Gandolfi MG, Taddei P, Siboni F, Modena E, De Stefano ED, Prati C. Biomimetic remineralization of human dentin using promising innovative calcium silicate hybrid “smart” materials. Dent Mater. 2011; 27: 1055-69
29. Tay FR, Pashley DH. Guided tissue remineralization of partially demineralized human dentin. Biomater. 2008; 29: 1127-37.

30. Forsback A P, Areva S, Salonen J. Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 in vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2004; 62(1): 14-20.
31. Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, Grass RN, Zehnder M, Imfeld T, Stark WJ. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. *Acta Biomater*. 2007; 3: 936-43.
32. Fernando D, Attik N, Pradelle-Plasse N, Jackson P, Grosogeat B, Colon P. Bioactive glass for dentin remineralization: A systematic review. *Materials Science and Engineering: C*. 2017
33. Kim S H, Kim B M, Kim S Y, Kim D S, Choi K K. Effect of bioactive glass on the remineralization of demineralized dentin. *Dent Mater*. 2016; 32: e35.
34. Efflandt S E, Magne P, Douglas W H, Francis L F. Interaction between bioactive glasses and human dentin. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2002; 13(6): 557-65.
35. Gjorgievska E S, Nicholson J W, Slipper I J, Stevanovic, M M. Remineralization of demineralized enamel by toothpastes: a scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray analysis, and three-dimensional stereo-micrographic study. *Microscopy and Microanalysis*. 2013; 19 (03): 587-95.
36. Khoroushi, M., Mousavinasab, S. M., Keshani, F., Hashemi, S. Effect of resin-modified glass ionomer containing bioactive glass on the flexural strength and morphology of demineralized dentin. *Oper dent*. 2013; 38(2): E21-E30.
37. Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Therapeutic effects of novel resin bonding systems containing bioactive glasses on mineral-depleted areas within the bonded- dentine interface. *J Mater Sci Mater Med*. 2012; 23: 1521-32
38. Saqib A, Imran F, Kefi I. A review of the effect of various ions on the properties and the clinical applications of novel bioactive glasses in medicine and dentistry. *The Saudi Dental Journal* (2014) 26, 1-5
39. Hench, L. L. (1991). Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 74(7), 1487-1510.
40. Salonen JI, Arjasamaa M, Tuominen U, Behbehani MJ, Zaatar EI. Bioactive glass in dentistry. *J Minim Interv Dent*. 2009; 2(4): 208-18.
41. Kaur G, Pandey O P, Singh K, Homa D, Scott, B, Pickrell G. A review of bioactive glasses: their structure, properties, fabrication and apatite formation. *Journal of Biomedical Materials Research* 2014 Part A; 102(1). 254-74.
42. Sepúlveda Rebaudo, G . Evaluación de la bioactividad del cemento biodentine modificado con nanopartículas de vidrio bioactivo. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. 2015.

43. De Caluwé T, Vercruyse CWJ, Declercq H A, Schaubroeck D, Verbeeck R M H, Martens LC. Bioactivity and biocompatibility of two fluoride containing bioactive glasses for dental applications. *Dent Mater.* 2016; 32(11): 1414-28.
44. Vichery, C.; Nedelec, J.-M. Bioactive Glass Nanoparticles: From Synthesis to Materials Design for Biomedical Applications. *Materials.* 2016. 9, 288.
45. López D, Polini A, Tomsia A. Nuevas aplicaciones dentales de vidrio bioactivo nanoestructurado y sus composites. *Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología.* 2013; 6(11): 13-28.
46. Madan N, Sharma V, Pardal D, Madan N. Tooth remineralization using bio-active glass - A novel approach. *J Acad Adv Dent Res* 2011;2 :45-9
47. Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses. *J Biomed Mater Res.* 2001;58 (6):734-40.
48. Abbasi Z, Bahrololoom ME, Shariat MH, Bagheri R. Bioactive Glasses in Dentistry: A Review. *J Dent Biomater.* 2015; 2(1):1-9.
49. Farooq I, Imran Z, Farooq U, Leghari A, Ali H. Bioactive Glass: A Material for the Future. *World J Dent* 2012; 3(2):199-201.
50. Wang, Z., Jiang, T., Sauro, S., Pashley, D., Toledano, M., Osorio, R., Liang, S., Xing, W., Sa, Y., Wang, Y. The dentine remineralization activity of a desensitizing bioactive glass-containing toothpaste: an *in vitro* study. *Australian Dental Journal.* 2011; 56: 372–381.
51. Wang, Z., Jiang, T., Sauro, S., Wang, Y., Thompson, I., Watson, T. F, Haapasalo, M. Dentine remineralization induced by two bioactive glasses developed for air abrasion purposes. *J dent.* 2011; 39(11): 746-756.
52. Khvostenko D, Hilton T J, Ferracane J L, Mitchell J C, Kruzic J J. Bioactive glass fillers reduce bacterial penetration into marginal gaps for composite restorations. *Dent Mater.* 2015; 32(1): 73-81.
53. Zhang D et al. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2010; 93(2): 475-83.
54. Kattan, H.; Chatzistavrou, X.; Boynton, J.; Dennison, J.; Yaman, P.; Papagerakis, P. Physical Properties of an Ag-Doped Bioactive Flowable Composite Resin. *Mater.* 2015: 8; 4668-4678.
55. Allan I, Newman H, Wilson M. Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra and subgingival bacteria. *Biomaterials.* 2001; 22: 1683-87.

56. Aruna Devi M, Vijaylakshmi B, Radha, Pallavi, Sushi Kadanakuppe, Nagashree S.R. Antiplaque and Antigingivitis effect of a Dentifrice containing Bioactive Glass particulate-A Randomized Clinical Trial. 2011; 2(1): 46-9.
57. Tai, B. J., Bian, Z., Jiang, H., Greenspan, D. C., Zhong, J., Clark, A. E., & Du, M. Q. (2006). Anti-gingivitis effect of a dentifrice containing bioactive glass (NovaMin®) particulate. *Journal of clinical periodontology*, 33(2), 86-91.
58. Chatzistavrou X, Velamakanni S, DiRenzo K, Lefkelidou A, Fenno JC, Kasuga T, Papagerakis P. Designing dental composites with bioactive and bactericidal properties. *Materials Science and Engineering*. 2015; C, 52; 267-272.
59. Crovace M C, Souza M T, Chinaglia C R, Peitl O, Zanotto E D. Biosilicate®—A multipurpose, highly bioactive glass-ceramic. In vitro, in vivo and clinical trials. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2016; 432: 90-110.
60. Mitchell, J. C., Musanje, L., & Ferracane, J. L. (2011). Biomimetic dentin desensitizer based on nano-structured bioactive glass. *Dent mater*, 27(4), 386-393.
61. Tirapelli, C., Panzeri, H., Lara, E. H. G., Soares, R. G., Peitl, O., & Zanotto, E. D. (2011). The effect of a novel crystallised bioactive glass-ceramic powder on dentine hypersensitivity: a long-term clinical study. *J oral rehab*, 38(4), 253-262.
62. Kumar A, Singh S, Thumar G, Mengji A. Bioactive Glass Nanoparticles (NovaMin®) for Applications in Dentistry. *Journal of Dental and Medical*.2015.14(8)30-5
63. Banerjee A, Hajatdoost-Sani M, Farrell S, Thompson I. A clinical evaluation and comparison of bioactive glass and sodium bicarbonate air-polishing powders. *J dent*. 2010; 38(6): 475-79.
64. Gillam D G, Tang J Y, Mordan NJ, Newman H N. The effects of a novel Bioglass® dentifrice on dentine sensitivity: a scanning electron microscopy investigation. *J oral rehab*. 2002; 29(4): 305-313.
65. Gjorgievska E, Nicholson J W. Prevention of enamel demineralization after tooth bleaching by bioactive glass incorporated into toothpaste. *Australian dental journal*. 2011; 56(2): 193-200.
66. Kakodkar G, Lavania A, de Noronha de Ataid I. SEM Study on the Effect of Bleaching Gel Enriched with NovaMin on Whitening of Teeth and Dentinal Tubule Occlusion. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Dec, Vol-7(12): 3032-3035
67. Milly, H., Festy, F., Andiappan, M., Watson, T. F., Thompson, I., & Banerjee, A. (2015). Surface pre-conditioning with bioactive glass air-abrasion can enhance enamel white spot lesion remineralization. *Dental Materials*, 31(5), 522-533.

68. Gjorgievska E S, Nicholson J W, Apostolska SM, Coleman N J, Booth SE, Slipper I J, Mladenov M I. Interfacial properties of three different bioactive dentine substitutes. *Microscopy and Microanalysis*. 2013; 19(06): 1450-7.
69. Palaniswamy U K, Prashar N, Kaushik M, Lakkam S R, Arya S, Pebbeti S. A comparative evaluation of remineralizing ability of bioactive glass and amorphous calcium phosphate casein phosphopeptide on early enamel lesion. *Dental Research Journal*. 2016; 13(4): 297.
70. Stanciu G A et al. Investigation of the hydroxyapatite growth on bioactive glass surface. *J. Biomed. Pharm. Eng.* 2007; (1): 34-9.
71. Goudouri, O. M., Kontonasaki, E., Papadopoulou, L., Manda, M., Kavouras, P., Triantafyllidis, K. S., Paraskevopoulos, K. M. An experimental bioactive dental ceramic for metal-ceramic restorations: Textural characteristics and investigation of the mechanical properties. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017; 66: 95-103.
72. Sepúlveda Rebaudo, G. Evaluación de la bioactividad del cemento biodentine modificado con nanopartículas de vidrio bioactivo. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. 2015.
73. Cedillo Valencia JJ. Ionómeros de vidrio remineralizantes. Una alternativa de tratamiento preventivo o terapéutico. *Revista ADM*. 2011; 68 (5): 258-65.
74. Ngo HC, Mount G, Mc Intyre J, Tuisuva J, Von Doussa RJ. Chemical exchange between glass-ionomer restorations and residual carious dentine in permanent molars: An in vivo study. *J Dent*. 2006; 34: 608-13.
75. De Caluwé T, Vercruysse C WJ, Ladik I, Convents R, Declercq H, Martens LC, Verbeeck R M H. Addition of bioactive glass to glass ionomer cements: Effect on the physico-chemical properties and biocompatibility. *Dent Mater*. 2017; 33(4): e186-e203.
76. Matsuya S, Matsuya Y, Ohta M. Structure of bioactive glass and its application to glass ionomer cement. *Dent Mater J*. 1999 Jun;18(2):155-66
77. Ana I D, Matsuya S, Ohta M, Ishikawa K. Effects of added bioactive glass on the setting and mechanical properties of resin-modified glass ionomer cement. *Biomaterials*. 2003; 24(18): 3061-67.
78. Yli-Urpo H, Narhi M, Narhi T. Compound changes and tooth mineralization effects of a glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4), an in vivo study. *Biomater*. 2005; 26: 5934-41.
79. Choi J Y, Lee H H, Kim H W. Bioactive sol-gel glass added ionomer cement for the regeneration of tooth structure. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2008; 19(10): 3287-94.

80. Mousavinasab, S. M., Khoroushi, M., Keshani, F., & Hashemi, S. (2011). Flexural Strength and Morphological Characteristics of Resin-modified Glass-ionomer Containing Bioactive Glass. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 12(1), 41-46.
81. Valanezhad, A., Odatsu, T., Udoh, K. et al. Modification of resin modified glass ionomer cement by addition of bioactive glass nanoparticles *J Mater Sci: Mater Med.* 2016; 27: 3.
82. Huang, X., Yang, T., Zhao, S. et al. Anti-biofilm Effect of Glass Ionomer Cements Incorporated with Chlorhexidine and Bioactive Glass *J. Wuhan Univ. Technol.-Mat. Sci. Edit.* 2012; 27: 270.
83. Yli-Urpo, H., Vallittu, P. K., Närhi, T. O., Forsback, A. P., Väkiparta, M. Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of biomaterials applications.* 2004; 19(1): 5-20.
84. Yli-Urpo, H., Lassila, L. V., Närhi, T., Vallittu, P. K. Compressive strength and surface characterization of glass ionomer cements modified by particles of bioactive glass. *Dent Mater.* 2005; 21(3): 201-209.
85. Prabhakar AR, Paul J, Besappa N. Comparative evaluation of the remineralizing effects and surface microhardness of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4): an in vitro study. *Int J Clin Ped Dent.* 2010; 3 (2): 69-77.
86. Khvostenko D, Mitchell J C, Hilton T J, Ferracane J L, Kruzic J J. Mechanical performance of novel bioactive glass containing dental restorative composites. *Dent Mater.* 2013; 29(11): 1139-1148.
87. Davis H. B., Gwinner F., Mitchell J. C., Ferracane J. L. Ion release from, and fluoride recharge of a composite with a fluoride-containing bioactive glass. *Dent Mater.* 2014; 30(10): 1187-1194.
88. Chatzistavrou X, Fenno J C, Faulk D, Badylak S, Kasuga T, Boccaccini A R, Papagerakis P. Fabrication and characterization of bioactive and antibacterial composites for dental applications. *Acta biomater.* 2014; 10(8): 3723-32.
89. Bauer J, Carvalho E M, Carvalho C N, Meier M M, de Souza J P, de Carvalho R M, Loguercio A D. Development of a simplified etch-and-rinse adhesive containing niobiophosphate bioactive glass. *International Journal of Adhesion and Adhesives.* 2016; 69: 110-14.
90. Goudouri OM, Kontonasaki E, Theocharidou A, Kantiranis N, Chatzistavrou X, Koidis P, Paraskevopoulos KM. Dental Ceramics/Bioactive Glass Composites: Characterization and Mechanical Properties Investigation. *Bioceramics Development and Applications.* 2011; 1; 1-4.

91. Manda, M., Goudouri, O. M., Papadopoulou, L., Kantiranis, N., Christofilos, D., Triantafyllidis, K., Koidis, P. Material characterization and bioactivity evaluation of dental porcelain modified by bioactive glass. *Ceramics International* .2012; 38(7): 5585-5596.
92. Kontonasaki E, Papadopoulou L, Zorba T, Pavlidou E, Paraskevopoulos K, Koidis P. Apatite formation on dental ceramics modified by a bioactive glass. *J oral rehab*. 2003; 30(9): 893-902.