



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESINAS COMPUESTAS BIOACTIVAS CON FUNCIONES TERAPÉUTICAS.  
EVOLUCIÓN Y PERSPECTIVAS.  
BIOACTIVE COMPOUND RESINS WITH THERAPEUTIC FUNCTIONS.  
EVOLUTION AND PERSPECTIVES.

Luis Alonso Calatrava Oramas

Odontólogo de la Universidad Central de Venezuela 1966  
Master of Science de la Universidad de Michigan 1975  
Doctor en Odontología UCV 2018  
Profesor Titular de la UCV  
Ex presidente del Colegio de Odontólogos de Venezuela  
Ex presidente de la Federación Odontológica Latinoamericana  
Decano Fundador de la Fac. de Odontología de la Universidad Santa María  
Miembro Honorario de la Sociedad Venezolana de Operatoria Dental, Estética y Biomateriales

Correspondencia: lcalatravao@hotmail.com

Volumen 9.  
Número 3.  
Septiembre - Diciembre 2020

Recibido: 30 julio 2020  
Aceptado: 29 agosto 2020

## RESUMEN

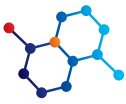
Los materiales de restauración actuales son típicamente inertes. Esta revisión es sobre el desarrollo de una nueva generación de materiales bioactivos creados no solo para reemplazar tejidos dentales faltantes, sino con posibles funciones terapéuticas que parecen prometedores en inhibir la caries recurrente, neutralizar ácidos, repeler proteínas, suprimir las biopelículas y la producción de ácido, además de presentar baja toxicidad, proteger la pulpa y promover formación de dentina terciaria, sin sacrificar las propiedades mecánicas de los materiales y la integridad de su superficie. Una de las principales causas del fracaso de las restauraciones de resina compuesta es la caries secundaria; lograr efectivamente elementos terapéuticos podría proporcionar una perspectiva para desarrollos futuros necesarios para mejorar la longevidad, al extender la vida útil de esta clase de restauraciones.

**Palabras clave:** Resinas compuestas bioactivas; agentes de unión; nanopartículas de fosfato de calcio; monómeros antibacterianos, liberación controlada.

## ABSTRACT

Today's restoration materials are typically inert. This review is about the development of a new generation of bioactive materials created not only to replace missing dental tissues, but with potential therapeutic functions that seem promising in inhibiting recurrent caries, neutralizing acids, repelling proteins, suppressing biofilms and acid production; besides presenting low toxicity, protecting the pulp and promoting the formation of tertiary dentin, without sacrificing the mechanical properties of the materials and the integrity of its surface. One of the main causes of failure of composite resin restorations is secondary caries; effectively achieving therapeutic elements could provide a perspective for future developments necessary to improve longevity, by extending the useful life of this class of restorations.

**Keywords:** Bioactive composites resins; bonding agents; calcium phosphate nanoparticles; antibacterial monomers, controlled release



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad las resinas compuestas son los materiales más populares en la odontología restauradora; su composición y propiedades han sido mejoradas sustancialmente, adquiriendo mayor longevidad. No obstante, la caries recurrente a lo largo de las interfaces de los dientes restaurados con resinas compuestas sigue siendo una razón predominante para el fracaso y su reemplazo; casi el 70% de restauraciones fallidas son reemplazos por caries recurrente o secundaria y fracturas.<sup>1</sup>

Estas restauraciones se basan en la polimerización mediada por radicales de monómeros de metacrilato multifuncionales e iniciada por la exposición a la luz visible, resultando en materiales estéticos mecánicamente resistentes, con buena biocompatibilidad. Sin embargo, están restringidos por la naturaleza de la polimerización en cadena, y efectos negativos asociados con los sistemas de metacrilato, como son: la conversión limitada del grupo reactivo, el estrés de contracción significativo y la absorción de humedad.<sup>2</sup>

Para adherirse eficientemente a la estructura dental (dentina y esmalte), este tipo de restauraciones requieren la aplicación de adhesivos; originalmente se formularon con agentes de grabado, imprimadores y adhesivos separados, pero han evolucionado de tal manera que en algunos productos se combinan el adhesivo y la imprimación, en otros se combinan el grabador y la imprimación, mientras que, en algunos se combinan los.<sup>3</sup>

Esto permite denominarlos como sistemas adhesivos de grabado total (grabado y lavado) y auto grabado. En los sistemas adhesivos de grabado total, el grabado ácido y el acondicionador / adhesivo de la dentina, son pasos separados, mientras que los sistemas adhesivos de autograbado combinan el grabado y el acondicionador / adhesivo en un solo paso.

El proceso de adhesión se ha explicado por la formación de las capas híbridas cuando los comonómeros se infiltran en superficies de dentina que han sido grabadas con ácido fosfórico al 37% durante 15 segundos, o por el monómero ácido (self-etching). El grabado descubre la matriz de colágeno y activa las proteínas de dentina endógenas. Si la resina no reemplaza toda el agua, las porciones de la capa híbrida incluirán fibrillas de colágeno llenas de agua y pobres en resina que contienen proteasas activadas, que destruyen lentamente las mismas fibrillas, que anclan el adhesivo/ resina a los tejidos duros dentales, provocando una pérdida de retención de las restauraciones.

Se ha destacado que las resinas compuestas tienden a acumular más biopelículas, que otros elementos usados para realizar restauraciones. “El porcentaje de estreptococos mutans del recuento total en la placa fue mayor en restauraciones de resina compuesta (media 13.7), versus amalgamas (media 4.3) y en las restauraciones de ionómero de vidrio (media 1.1)”.<sup>4</sup> Y debido a la mayor acumulación sobre ellas “Las resinas compuestas mejoran el crecimiento bacteriano”, y “existe un impacto potencial de estos materiales en la ecología de los microorganismos en la biopelícula”.<sup>5</sup>

También la saliva humana contiene diferentes tipos de esterasa, que degradan las resinas compuestas y adhesivos que contienen BisGMA. Un estudio in vitro demostró la penetración de la bio-

película cariogénica por la interfaz resina-dentina.<sup>6</sup> Del mismo modo se ha demostrado que el *S. mutans* tiene actividades de esterasa en niveles comparables con los encontrados en la saliva humana.<sup>5</sup>

Más reciente se ha concluido que la biodegradación de las interfaces resina-diente es acelerada por esterasas, modulada por la inhibición de MMP y depende de la química del material y el modo de adhesión.<sup>7</sup>

De lo anterior se desprende que la unión adhesiva es otro eslabón débil de la restauración, ya que la microfiliación proporciona un sitio para la invasión bacteriana que conduce a caries recurrente. Sin embargo, todavía existen interrogantes: ¿La formación o gravedad de la lesión depende del tamaño de la brecha? ¿La carga mecánica de la interfaz mejora o facilita la formación de lesiones? ¿Puede la aparición o la gravedad de la lesión verse afectada por la formulación del material?

Buscando respuestas se ha realizado numerosos modelos, tanto in vitro, con geles ácidos o biopelículas bacterianas, como in situ, con prótesis dentales, para estudiar la formación de caries alrededor de las resinas compuestas dentales,<sup>8</sup> y se ha señalado que, aunque no es concluyente, algunos modelos in vitro han demostrado que ciertos materiales que posean características antimicrobianas pudieran reducir la gravedad de la formación de lesiones, lo que sugiere posibles vías para desarrollar nuevos materiales compuestos y adhesivos para restauraciones, con una longevidad potencialmente mejorada. De allí que en los años recientes ha habido un desarrollo de materiales dentales bioactivos que contengan aditivos con capacidades remineralizantes y antimicrobianas, para la modificación de los materiales adhesivos y abordar su inestabilidad en el entorno bucal. El objetivo de esta revisión de literatura es mostrar en forma descriptiva, la nueva generación de algunos nanomateriales bioactivos y materiales polimérico terapéuticos y aplicaciones restauradoras prometedoras.

**Método:** La estrategia de indagación en la literatura fue en las bases de datos electrónicos existentes en línea incluido MEDLINE mediante el motor de búsqueda PubMed, Scopus y la Biblioteca Cochrane. La selección se realizó en función de su relevancia, con particularidad a las publicaciones recientes, específicamente de la última década.

**El problema:** Históricamente, se ha considerado la mejor práctica utilizar materiales pasivos que no interactúen con el ecosistema bucal ni causen daño; las restauraciones de resinas compuestas son pasivas, y proporcionan poca protección química al diente. Sin embargo, este enfoque conduce a una mayor susceptibilidad a la caries secundaria, porque permiten la acumulación de una alta concentración de biopelículas en las superficies de estos materiales.

La literatura sobre fallas en la restauración con adhesivos se ha estudiado con especial énfasis en su química, la debilidad en la unión a la dentina, los fluidos de agua, la biopelícula bucal cariogénica y sus relaciones, mostrando que existe también evidencia que la contracción de polimerización es uno de los principales inconvenientes de las formulaciones de resinas compuestas.



La evidencia ratifica que varios parámetros pueden afectar el grado de polimerización de una resina compuesta, como su composición (fotoiniciadores, rellenos y matriz orgánica), las características técnicas de la unidad de fotocurado (intensidad de luz, emisión térmica, rango de longitud de onda, diámetro de la punta) y las condiciones de fotopolimerización (modo de curado y tiempo de exposición), el período posterior a la irradiación, temperatura, y el espesor incremental del material.<sup>9,10</sup>

Por lo cual se han desarrollado múltiples generaciones de sistemas de adhesión de las resinas, para superar las deficiencias de los anteriores; se han agregado diferentes partículas de relleno y monómeros en un intento de mejorarlos, y desarrollado formas simplificadas de adhesivos dentales. Sin embargo, incluso con avances en esta ciencia, los problemas en el interfaz adhesivo / diente persisten.<sup>11</sup>

Las tensiones resultan en la separación y microfiltración marginal con efectos nocivos: en la resistencia de la adhesión, las propiedades mecánicas y la estabilidad total de las restauraciones. Estos cambios permiten el paso de fluidos y proteínas salivales, con una descomposición biológica de las restauraciones. Además, las enzimas esterases en la saliva humana catalizan los subproductos de los monómeros que favorecen la acumulación de biopelículas y la caries secundaria.

La matriz de colágeno de dentina desmineralizada actúa como un andamio para la infiltración del adhesivo/ resina durante el procedimiento de unión, formando la capa híbrida que es primordial para la fuerza de unión dentina. Por lo tanto, se cree que la degradación de las matrices de colágeno por las metaloproteinasas de matriz (MMP) y las catepsinas de cisteína es otra de las principales razones del fracaso de las restauraciones de resina.<sup>12</sup>

Es importante recordar que los sistemas adhesivos no siempre producen una capa híbrida densa en dentina, por la alta solubilidad viscosa y la baja humectabilidad en la dentina, del monómero hidrófobo BisGMA, produciéndose hidrólisis de la capa híbrida dentina - sistemas adhesivos. Paralelamente a la activación de la metaloproteinasas de matriz derivada del huésped, la acumulación de placa está significativamente influenciada por las propiedades superficiales de las restauraciones, produciéndose un crecimiento de la biopelícula en la brecha de contracción, con mayor crecimiento de *Streptococcus mutans* motivado por la hidrólisis química de los monómeros adhesivos en los márgenes. El *S. mutans* puede utilizar algunos polisacáridos de la biopelícula para aumentar la cantidad de ácido con un aumento de la virulencia y la destrucción de las restauraciones, de allí que la estabilidad de las restauraciones de resina depende en gran medida de la estructura de los monómeros utilizados en los sistemas de resinas compuestas y adhesivos. Aun así, los problemas relacionados con la microfiltración de fluidos en el espacio y la filtración de bacterias desde la superficie de las resinas compuestas representan las principales causas de falla de estas restauraciones.<sup>13</sup>

La biopelícula cariogénica resultante desencadena la destrucción de la estructura mineral de cualquier superficie dental, intacta, sellada o restaurada, donde la biopelícula permanece acumulada y regularmente expuesta al azúcar. Por lo tanto, influye en el inicio y la progresión de las lesiones cariosas, no solo en su desarrollo primario sino también en su recurrencia.<sup>14</sup>

## SOLUCIONES POSIBLES: BIOACTIVOS Y BIOMINERALIZANTES

En los años recientes se han llevado a cabo proyectos de investigación valiosos que están en camino, para desarrollar elementos diferentes con propiedades mejoradas, o que puedan procesarse manipulando tecnologías vanguardistas.

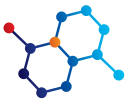
En el área médica el mercado de materiales bioactivos está en aumento debido al crecimiento de los procedimientos quirúrgicos, básicamente entre la población geriátrica. En traumatología se usan para recubrir implantes metálicos y promover la curación ósea y la osteogénesis, y se proyecta que la mitogénesis de células idénticas impulse el crecimiento.<sup>15</sup>

En odontología se han aplicado varios métodos innovadores para desarrollar adhesivos con funciones particulares, como incorporar inhibidores de metaloproteinasas de matriz, agentes antibacterianos o remineralizantes en los sistemas de unión, así como mejorar las propiedades mecánicas / químicas de los adhesivos, incluso combinar estos métodos.<sup>16</sup>

Ese material ideal para restaurar o reemplazar los tejidos bucales perdidos, puede ser difícil de alcanzar, pero persiste la constancia a un ritmo decidido, reportando nuevos enfoques biocompatibles, dirigidos a la eficiencia y efectividad clínica, pero aun con dificultades de previsibilidad en el ámbito clínico.<sup>17</sup> Este juicio ha proporcionado enfoques para mejoras de biomateriales que sean bioactivos en lugar de simplemente biocompatibles, que contengan aditivos en la nano-escala, componentes esenciales o moléculas e iones adicionales que tengan un potencial antimicrobiano, anabólico tisular o remineralizante.

En esa alternativa prometedora, “**los materiales bioactivos**”, existe un interés creciente en las interacciones entre estos y los tejidos del diente, y se han definido como “uno que provoca una respuesta biológica específica, que da lugar a la formación de un enlace entre los tejidos y el material”; o “uno que ha sido diseñado para inducir actividad biológica específica”. También, es “uno que forma una capa superficial similar a la apatita, en presencia de saliva”. Más aun se ha señalado que no deben ser pasivos y juegan un papel dinámico en el ambiente bucal, ya que podrían reducir la sensibilidad, la microfiltración marginal y las caries marginales; además su técnica pudiera ser menos sensible.<sup>17</sup>

En la ciencia de los biomateriales, biocerámicas y vidrios bioactivos, la bioactividad de un material generalmente denota que el material es capaz de formar mineral de hidroxilapatita en su superficie: *in vitro* e *in vivo*. Esta es una propiedad cualitativa de un material, o combinación de materiales, donde la química y estructura de la superficie, y las cualidades del microambiente líquido circundante, permiten que ocurra la mineralización. La **biomineralización** es el proceso mediante el cual los organismos vivos segregan materiales inorgánicos de manera organizada. O, dicho de otro modo, es cómo la estructura y las propiedades de los sólidos inorgánicos se depositan en los sistemas biológicos. Esto ocurre a través de la extracción selectiva y absorción de elementos del entorno local y su incorporación en estructuras funcionales bajo estricto control biológico. Los iones de calcio y



fosfato, junto con el agua, son los componentes esenciales para un proceso natural de remineralización.<sup>18,19</sup>

Por lo anterior, sería muy deseable que los futuros materiales restauradores no solo reemplacen el volumen dental ausente, sino que también posean propiedades terapéuticas beneficiosas. Consecuentemente, existe un creciente interés clínico y académico en el desarrollo de adhesivos anti-biopelícula. El desarrollo de estos nuevos materiales restauradores bioactivos que incluyen características remineralizantes y antibacterianas, aunque todavía se encuentra en una etapa relativamente temprana, han logrado un progreso significativo. No obstante, se necesitan más estudios para mejorar y optimizarlos e investigar su eficacia antibacteriana y de remineralización en modelos humanos *in situ* o *in vivo* en condiciones clínicamente relevantes.<sup>19</sup>

## ESTRATEGIAS

Actualmente se han descrito seis estrategias principales para superar la degradación de la unión resina-dentina: 1-uso de agentes que formen enlaces covalentes estables con las fibrillas de colágeno, fortaleciendo la capa híbrida; 2- uso de antioxidantes, que pueden permitir más reacciones de polimerización con el tiempo; 3-uso de inhibidores de la proteasa, que pueden inhibir o inactivar las metaloproteinasas; 4- modificación del procedimiento de unión, que puede realizarse utilizando la técnica de unión húmeda de etanol o aplicando un recubrimiento adhesivo adicional (hidrófobo), fortaleciendo así la capa híbrida; 5- tratamiento con láser del sustrato antes de la unión, que puede causar cambios topográficos específicos en la superficie de los sustratos dentales, aumentando la eficacia de la unión; y 6- refuerzo de la matriz de resina con cargas inorgánicas y / o agentes remineralizantes, que pueden mejorar positivamente las propiedades físico-mecánicas de la capa híbrida.<sup>20</sup>

## ANTIBACTERIANOS

En 2004, Imazato y colaboradores señalaron que se debe garantizar que los nuevos materiales sean compatibles con el complejo dentina-pulpa, y no citotóxicos, indicando la biocompatibilidad de monómeros antibacterianos e imprimadores de resinas experimentales que contienen MDPB, (12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide), lo cual podría exhibir efectos antibacterianos *in vivo*, sugiriendo su posible beneficio clínico.<sup>21</sup>

Los metacrilatos de amonio cuaternario (QAM) son una clase de compuestos catiónicos con un amplio espectro de efectos antimicrobianos que “mata por contacto” al alterar las membranas bacterianas. Los biomateriales basados en la liberación del QAM pueden copolimerizarse con la matriz de resina para anclarse a la red de polímeros con una capacidad antimicrobiana prolongada.

Antonucci y colaboradores también presentaron un enfoque con propiedades antibacterianas, incorporándole a las resinas adhesivos los compuestos de amonio cuaternario. Sin embargo, las proteínas salivales en la superficie del polímero reducían su eficacia al minimizar los contactos directos entre las bacterias y la superficie del polímero, planteando la necesidad de un compuesto polimérico que pudiera repeler las proteínas y disminuir la adhesión bacteriana.<sup>22</sup>

También se desarrolló un nuevo monómero antibacteriano de

metacrilato de dimetilaminohexadecilo (DMAHDM) incorporado a las resinas, mostrando potentes efectos anti-biopelícula de *S. mutans* y las biopelículas de microcosmos a base de saliva.<sup>23,24</sup>

Otros han usado nanoportadores poliméricos cargados de zinc para facilitar la inhibición de la degradación de colágeno mediada por metaloproteinasas de matriz (MMP) y proporcionar los iones de calcio para la deposición de minerales dentro de la interfaz resina-dentina.<sup>25</sup>

Recientemente exploraron el efecto de mejora de las nanopartículas de sílice mesoporoso dopadas con zinc (Zn-MSN), que podrían formar un enclavamiento micromecánico con la matriz de resina y liberar de manera sostenible Zn<sup>2+</sup>, en las propiedades mecánicas y antibacterianas de las resinas compuestas. Las propiedades mecánicas aumentaron gradualmente con el aumento del contenido de Zn-MSN. La resistencia a la flexión y a la compresión, y la microdureza también mejoraron. El rendimiento antibacteriano mejoró significativamente y las pruebas de citotoxicidad revelaron que eran biocompatibles en este estudio *in vitro*.<sup>26</sup>

Se ha incorporado grafeno (PNB) como nanofiller a un adhesivo dental comercial, inhibiendo significativamente el crecimiento de *S. mutans*, sin alterar las propiedades de adhesión estándar del adhesivo.<sup>27</sup> Concluyen que este nanomaterial, *in vitro*, tiene las propiedades mecánicas prácticamente idénticas a las del material control.

El quitosano es un elemento utilizado en ingeniería de tejidos. Según los autores la adición de partículas de quitosano o quitosano / DCPA en los compuestos restauradores indujo actividad antimicrobiana sin comprometer las propiedades mecánicas o la biocompatibilidad de los compuestos.<sup>37</sup> Sin embargo también han afirmado que, aunque puede ser útil, aún debe considerarse como un alérgeno potencial y, por lo tanto, se deben realizar más estudios sobre este tema.<sup>27</sup>

## INACTIVAR LAS METALOPROTEINASAS

La aplicación de inhibidores de MMP como un componente del adhesivo es un enfoque prometedor, por el potencial de disminuir la degradación de las fibrillas de colágeno dentro de la capa híbrida al inhibir la actividad colagenolítica derivada del huésped. Uno de los mecanismos son los agentes catiónicos como la clorhexidina (CHX) que pueden unirse electrostáticamente a sitios catalíticos de MMP cargados negativamente, bloqueando el sitio activo. El enlace de covalencia quelante o coordinado con zinc o calcio presente en el dominio catalítico también conduce a la pérdida de actividades catalíticas de MMP.<sup>28-31</sup>

Estos nuevos nanocompuestos redujeron la producción de ácido de la biopelícula y la actividad metabólica en 10-20 veces, en comparación con un compuesto comercial. Sin embargo, generalmente tienen malas propiedades físicas y mecánicas, por eso un estudio *in vitro* encapsuló y liberó la CHX de la resina compuesta dental utilizando nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) con mejoras significativas en propiedades mecánicas, y rugosidad superficial más baja, con una mayor liberación controlada de CHX.<sup>32</sup>





La utilización simultánea de diferentes agentes promete impartir varias funciones constructivas a los sistemas de unión. Según estudios previos sobre las funciones de estos agentes, pueden poseer propiedades antibacterianas e inhibir las MMP, al mismo tiempo, el imprimador probablemente puede remineralizar las lesiones de dentina e inhibir las MMP.<sup>33</sup>

## REMINERALIZACIÓN

Aunque los inhibidores de la proteasa puedan bloquear la degradación de las matrices de colágeno, no pueden restaurar la capa híbrida desmineralizada. Además, las bacterias cariogénicas producen ácidos, causando la desmineralización de la estructura dental y los márgenes de restauración dental. Por lo tanto, se necesita un enfoque para estabilizar la unión resina-dentina, es decir remineralizar la capa híbrida.<sup>33</sup>

Para promover la remineralización dental se requiere: 1- aumentar las concentraciones de iones de calcio (Ca) y fosfato (P); y 2- elevar el pH local donde se necesita la remineralización. La dentina desmineralizada se compone principalmente de fibrillas de colágeno, que solo tienen una capacidad débil de nucleación. Por lo tanto, es importante suministrar materiales para la dentina desmineralizada, que atraigan iones alcalinos de Ca y P, activando y acelerando así el proceso de remineralización.<sup>34</sup>

Estos materiales podrían ayudar al crecimiento de los cristales de hidroxiapatita restantes en las regiones de dentina desmineralizadas parciales. Por lo tanto, las zonas desmineralizadas en la región de la capa híbrida podrían remineralizarse.<sup>35</sup>

Wu y colaboradores investigaron varios enfoques de materiales restauradores bioactivos y agentes de unión con funciones terapéuticas, incorporando nanopartículas de fosfato de calcio en resinas compuestas y adhesivos, para remineralizar las lesiones existentes e inhibir la aparición de caries futuras, o desarrollando resinas compuestas y agentes de unión antibacterianos para suprimir el crecimiento de biopelículas y la producción de ácidos.<sup>36</sup>

Un nuevo adhesivo con beneficios triples de recarga de iones de Ca y P, repelente de proteínas y funciones antibacterianas redujo *in vitro* sustancialmente el crecimiento de biopelículas, reduciéndolas en magnitud y produciendo un pH mucho más alto que un adhesivo comercial. Este nuevo elemento promete proteger las estructuras de los dientes de los ácidos de biopelículas. El método que usa NACP, MPC y DMAHDM es prometedor para su aplicación a otros materiales dentales para combatir la caries.<sup>37</sup>

El vidrio bioactivo, el fosfato de calcio y la hidroxiapatita podrían utilizarse potencialmente como fuente de CaP y, como complemento de la remineralización biomimética, permitiendo su depósito en las superficies externas. Las MMP endógenas fosilizadas por el crecimiento de la apatita, protegen las fibrillas de colágeno.<sup>38</sup>

Al usar el poli (amido amina) (PAMAM) en combinación con nanopartículas de fosfato de calcio amorfo (NACP), concluyeron que juntos lograron sinergia y obtuvieron beneficios triples: excelente nucleación, neutralización ácida superior y liberación de iones Ca y P. Por lo tanto, promete inhibir la desmineralización y pro-

porciona remineralización a largo plazo para inhibir la caries y proteger las estructuras de los dientes.<sup>39</sup>

Los compuestos de resina bioactiva con actividades antibacterianas demostraron resultados *in vitro* prometedores en la reducción de la formación de biopelículas y, posteriormente, la degradación del compuesto de resina. Además, algunos estudios investigaron el comportamiento de citotoxicidad de los compuestos de resinas bioactivas y revelaron que estos materiales no indujeron ninguna toxicidad o degradación significativa más de lo que se encuentra en los compuestos de resinas no modificadas. Sin embargo, algunos otros materiales bioactivos no fueron evaluados con respecto a su toxicidad y comportamiento de degradación. Además, a pesar de que la liberación de iones de los compuestos de resina bioactiva podría disminuir la cantidad de formación de biopelículas, también puede comprometer toda la estructura polimérica haciéndola más susceptible a la degradación, la liberación de monómeros y futuros ataques de ácido.

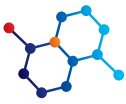
Plantea Braga,<sup>40</sup> que hay una gran cantidad de evidencia *in vitro* que muestra que es posible promover la precipitación mineral dentro la capa híbrida y reducir la degradación del colágeno con materiales experimentales que contienen biomiméticos análogos y adhesivos con cargas de liberación de iones, incluyendo: vidrios bioactivos (BAG), silicatos de calcio (CaSi), ortofosfatos de calcio (CaP) y partículas de Óxido de zinc (ZnO). Sin embargo, es necesario definir protocolos clínicamente útiles y verificar su efectividad a largo plazo.

Los datos de laboratorio ofrecen una excelente promesa de que los enlaces estables estarán disponibles en un futuro cercano. Sin embargo, se debe recopilar más información de los estudios *in situ* y clínicos para comercializar los adhesivos modificados. Es difícil tener claridad sobre el efecto de todas estas proposiciones de partículas de relleno sobre las características de rendimiento de las resinas compuestas dentales de estos estudios, porque la mayoría se han llevado a cabo para estudiar pocas propiedades físicas; sin duda la incorporación de nanopartículas produce mejores propiedades, pero existen preocupaciones de su longevidad, por lo que se debe evaluar en profundidad sobre sus efectos. Además, la mayoría de los estudios que evalúan la bio-compatibilidad de los monómeros dentales antibacterianos se han realizado *in vitro*. Sin duda existe un amplio espacio para futuras investigaciones en términos de material de resina apropiado con propiedades antimicrobianas, cicatrizantes y de remineralización.

## “MATERIALES BIOACTIVOS” EN EL MERCADO MUNDIAL

Es preciso tener en cuenta que el conocimiento y la ciencia de la odontología relacionada a resinas compuestas / adhesión están en constante evolución, por lo que podemos esperar varias nuevas tendencias y productos innovadores en el futuro cercano.<sup>41</sup>

Recientemente se ha introducido un nuevo grupo de materiales restauradores a base de resina compuesta, basados en metacrilato. De hecho, los **GIÓMEROS** son una verdadera combinación de ionómeros de vidrio y resinas compuestas, que utiliza la tecnología de relleno de vidrio prerreaccionado donde la reacción previa de los rellenos de vidrio de fluoroaluminosilicato con ácido



poliacrílico, forman una fase estable denominada “hidrogel de sílice húmedo” que luego se liofiliza, se muele, se trata con silano y se muele para formar rellenos de PRG. **Beautiful II** utiliza S-PRG (tipo de reacción superficial) donde solo la superficie del relleno de vidrio es atacada por ácido poliacrílico y queda un núcleo de vidrio.<sup>42</sup>

Los estudios *in vitro* mostraron que las propiedades micromecánicas y la biocompatibilidad del giomer son comparables con las resinas compuestas convencionales; la creación de reservorios de flúor, libera y recarga el flúor de manera eficiente, aunque no tan bien como los ionómeros de vidrio.<sup>45</sup> Además, mostraron su desempeño clínico en un reciente estudio a largo plazo, en una universidad norteamericana.<sup>43,44</sup>

La empresa Shofu explica este concepto patentado como Giomer basado en la tecnología en la cual las partículas de vidrio de fluoruro de boro-alumino-silicato multifuncional previamente reaccionadas, rodeadas por una fase de ionómero de vidrio, quedan atrapadas dentro de una matriz de poliácido y activamente liberan seis iones beneficiosos, fluoruro, estroncio, borato, aluminio, silicato y sodio. Entre estos iones, el silicato y el fluoruro son fuertes inductores de la remineralización de la matriz de dentina, mientras que el fluoruro y el estroncio actúan sobre la hidroxiapatita para convertirla en fluoro-apatita y estroncio-apatita, respectivamente, lo que mejora la resistencia de los dientes. El producto es comercializado como Beautifill Shofu.<sup>45,46</sup>

**Cention N** (Ivoclar Vivadent) es un material restaurador que pertenece al grupo de materiales de Alkasis para restauraciones directas estéticas, que como los compómeros y las ormoceros, son un subgrupo de los materiales de resina compuesta. Su presentación es polvo / líquido autocurable a base de UDMA también puede fotopolimerizarse (opcional). El líquido se compone de dimetacrilatos e iniciadores, mientras que el polvo contiene varios rellenos de vidrio, iniciadores y pigmentos. Debido al uso exclusivo de monómeros de metacrilato reticulables en combinación con un iniciador de autocurado estable y eficiente, Cention N exhibe una alta densidad de red de polímeros y un alto grado de polimerización en toda la profundidad de la restauración. También incluye un relleno patentado especial (Isofiller) que actúa como un reductor de tensión de contracción minimizando la fuerza de contracción. La relación orgánica / inorgánica, así como la composición de monómero del material, también es responsable de la baja contracción volumétrica que conduce a la menor micro-filtración.<sup>47,48</sup>

Cuando el material se polimeriza, ya sea por autocurado o mediante fotopolimerización adicional, la cadena de monómeros ubicadas en los rellenos con los silanos comienzan un proceso de reticulación y fuerzas influenciado por la contracción volumétrica y el módulo de elasticidad del material. Debido a su bajo módulo elástico (10 GPa) Cention N reduce la contracción de la polimerización y la microfiltración.<sup>48</sup>

**Cention N** formó una fase similar a la apatita en saliva artificial pH7. Se observó que el vidrio de fluorosilicato de calcio se degrada significativamente en saliva artificial pH 4. Concluyen que el material tiene propiedades bioactivas, que pueden explicar la baja incidencia de caries secundaria encontrada.<sup>49</sup>

Un estudio comparó y evaluó las resistencias a la flexión y a la

compresión de cuatro materiales restauradores. Diez muestras cada grupo: **Grupo A** (Cention N, Ivoclar Vivadent, Liechtenstein), **Grupo B** (Fuji IX, GC Dental India), Grupo C (Ketac™ Molar, 3M, ESPE) y Grupo D (Zirconomer, Shofu Inc. Japón). Al aplicar análisis estadístico, Cention N exhibió valores más altos de resistencia a la flexión y a la compresión.<sup>50</sup> Otros dos, concluyen al comparar sobre microfiltración con otros materiales, los mejores resultados se obtuvieron con el nuevo restaurador de polvo / líquido autopolimizable a base de resina (CENTION N) en la restauración de la cavidad de clase V en un experimento *in vitro*.<sup>51,52</sup>

**Ceramir Crown & Bridge** es un híbrido compuesto por un aluminato de calcio (CA) y un ionómero de vidrio. Se estudió la posible formación de HA en el cemento dental a base de CA en saliva humana y se comparó con el almacenamiento en solución salina tamponada con cantidades de fosfato. El aluminato de Calcio en Ceramir C&B es  $\text{CaAl}_2\text{O}_4$  monofásico, y la reacción química el pH aumenta y puede alcanzar hasta 11. Los dos productos finales principales de esta reacción son los hidratos katoita y gibbsita.<sup>53</sup>

Cuando se usa como agente de cementación, su hidrofilia y viscosidad determinarán qué tan bien moja la superficie del diente. Durante el endurecimiento, el polvo cerámico inicial se disolverá y la solución de iones resultante penetrará las irregularidades de la pared del diente. Cuando se produce precipitación, lo hace principalmente en forma de hidratos de tamaño nano en núcleos preexistentes y partículas de relleno en la pared del diente. Durante este proceso, las irregularidades se rellenarán predominantemente con hidratos de aluminato de calcio; sin embargo, también se formarán otras especies en la interfaz, dependiendo de la concentración de iones presentes. Esto significa que la densidad mineral en la interfaz material-diente aumentará, dando como resultado una mineralización. Para que una capa distinta de HA se precipite entre el material y el diente, los iones de fosfato deben estar presentes en la superficie del diente.<sup>53</sup>

Señalan Egstram y col. que los materiales que depositan hidroxiapatita no basados en resina, se fijan con una reacción ácido-base y producen un pH alcalino después del fraguado. Los altos niveles de pH (7.5 o más) parecen estimular una bioactividad completa. Ceramir (Doxa Dental, Uppsala, Suecia) es un material formador de apatita que puede ocluir brechas marginales artificiales *in vitro*. Funciona según el principio de dos cementos: aluminato de calcio y cemento de ionómero de vidrio que tiene una fuerza retentiva media estadísticamente significativamente mayor en comparación con un cemento autoadhesivo.<sup>53</sup>

**El Infinix de Nobio contienen nanopartículas patentadas llamadas QASi, que** están hechas de moléculas antibacterianas de amonio cuaternario (QA) unidas covalentemente a un núcleo sólido de dióxido de sílice (Si). Las partículas QASi son una parte integral del compuesto, y según el fabricante permite mantener la integridad de la restauración y proteger contra la degradación por bacterias.<sup>54,56</sup>



## BIOACTIVOS PARA EL RECUBRIMIENTO PULPAR.

El principal desafío para el enfoque moderno en odontología restauradora es inducir la remineralización de la dentina cariada hipomineralizada y, por lo tanto, proteger y preservar la pulpa vital. Tradicionalmente, el manejo de la caries profunda a menudo resultaba en exposición pulpar y posterior tratamiento del conducto radicular. Se ha promovido la promoción de estrategias de tratamiento basadas en la biología para la eliminación parcial de caries con el objetivo de evitar la exposición de la pulpa cariada. De hecho, informes recientes de consenso han declarado que la eliminación cariada completa o no selectiva ahora se considera sobretratamiento.<sup>57</sup>

Los tratamientos de la pulpa cariosamente expuesta también están cambiando evitando la pulpectomía, recomendando las técnicas de tratamiento vital de pulpa como el recubrimiento pulpar, la pulpotomía parcial y completa.<sup>58</sup>

El recubrimiento directo de la pulpa es la colocación de un material dental directamente sobre la pulpa expuesta para evitar que la pulpa dental muera y evitar la necesidad de tratamientos del conducto radicular. Los silicatos de calcio / agregados de trióxido mineral (MTA) se han usado comúnmente para el recubrimiento directo de la pulpa con gran éxito clínico. En los últimos años, el hidróxido de calcio modificado con resina y los silicatos de calcio se han desarrollado con las ventajas de una colocación precisa, polimerizados y una resistencia física superior. Como los materiales de recubrimiento de la pulpa estarían en contacto directo con la pulpa, la citotoxicidad y la biocompatibilidad son de particular importancia para evitar la irritación de la pulpa y mantener la vitalidad de la pulpa.

En lugar de referirlos por sus composiciones químicas, se ha sugerido el término 'cementos endodónticos bioactivos (BEC)', que, a pesar de las diferencias en sus composiciones químicas, la bioactividad es una propiedad común para todos estos.<sup>59</sup>

**BioAggregate** (Verio Dental Co. Ltd., Vancouver, Canadá) está compuesto de silicato tricálcico de nanopartículas, óxido de tantalio, fosfato de calcio, dióxido de silicio y presenta un rendimiento mejorado en comparación con MTA. El silicato tricálcico es la fase del componente principal, se agrega óxido de tantalio como radiopacificador y no contiene aluminio.<sup>60</sup>

El número de sus estudios en comparación con las investigaciones sobre MTA es limitado y se ha reportado varias deficiencias metodológicas, por lo cual se necesitan investigaciones futuras con métodos rigurosos.<sup>59</sup> El éxito del procedimiento de recubrimiento pulpar depende en gran medida de las circunstancias bajo las cuales se realiza, y el pronóstico depende de la edad, el tipo, el sitio y el tamaño de la exposición pulpar. Mahmoud **Biodentine** Recientemente se lanzó al mercado dental el nuevo cemento bioactivo a base de silicato de calcio bioactivo como un "sustituto de la dentina". Este nuevo material biológicamente activo ayuda a su penetración a través de los túbulos dentinarios abiertos para cristalizar con la dentina y proporcionar propiedades mecánicas.<sup>61</sup>

Fue formulado tomando tecnología de MTA, mejorando sus propiedades físicas y manipulación, con cualidades reparadoras significativas que podría aplicarse en una sesión para la restauración final con resina compuesta. Es un material, presentado como un polvo en una cápsula compuesta de cemento de silicato tricálcico, óxido de circonio y carbonato de calcio. El líquido en la ampolla está compuesto de agua, cloruro de calcio y un polímero a base de agua, que aumenta el depósito de dentina reparadora por los odontoblastos, creando una barrera dentinaria densa, y la cicatrización de fibroblastos pulpares. Una revisión sistemática concluyó que Biodentine tuvo un efecto similar en la formación del puente de dentina que el MTA. Sin embargo, esta conclusión se basa en pocos estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos bien realizados.<sup>62</sup>

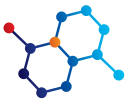
Debido a la falta de estudios a largo plazo, es difícil inferir concretamente qué material entre MTA y Biodentine es superior, sin embargo, la manipulación y los factores económicos están a favor de Biodentine.<sup>61</sup>

**El Theracal**, es también un Silicato de calcio, pero modificado con resina; su tecnología es una matriz hidrofílica única que facilita la liberación de iones de calcio para ser intercambiados entre el material y la dentina. Estos iones proporcionan la capacidad de generar un ambiente alcalino. La reacción de fraguado del componente polimerizable es activada por la luz.<sup>63,64</sup> Sin embargo, se ha señalado que posee una estructura heterogénea con grandes partículas siendo la hidratación incompleta debido a la limitada difusión de humedad dentro del material.<sup>65</sup>

Se ha concluido que estudios futuros deberían examinar si la menor capacidad de liberación de iones de calcio, junto con el efecto citotóxico debido a los monómeros de resina no polimerizada del TheraCal LC, influye en su rendimiento biológico - clínico.<sup>64</sup> Un estudio mostró valores estadísticamente significativos de Theracal en la formación de dentina reparadora versus  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , concluyendo que radiográficamente fue más efectivo como agente de recubrimiento pulpar.<sup>66</sup>

Sin embargo, Bakhtiar y colaboradores señalaron que Biodentine y MTA se desempeñaron mejor que TheraCal cuando se usaron como agente de pulpotomía parcial y presentaron los mejores resultados clínicos.<sup>67</sup>

Entre los inconvenientes de los estudios de cortos períodos de evaluación de seguimiento está que la formación de dentina generalmente comienza dentro de los 30 días de la exposición pulpar (puede haber un retraso en el inicio de la formación de dentina si los odontoblastos de la pulpa se lesionan durante la preparación de la cavidad) y se completa en gran medida en 130 días. Además, el tamaño de la exposición pulpar no es considerablemente consistente en los estudios incluidos. El éxito del procedimiento de recubrimiento pulpar depende en gran medida de las circunstancias bajo las cuales se realiza, y el pronóstico depende de la edad, el tipo, el sitio y el tamaño de la exposición pulpar.



## CONSIDERACIONES FINALES

La gran mayoría de los materiales descritos han informado de estudios *in vitro* y a corto plazo. Como toda nueva tecnología es importante conocer de estudios a largo plazo, actualmente aún desconocida. Sin embargo, nos demuestra que la odontología está bajo una innovación evolutiva, es decir en un proceso lineal. Significa que un producto o tecnología existente se mejora progresivamente o ligeramente. Esta innovación evolutiva en el área de los materiales bioactivos está en pleno desarrollo, sin cambiar las reglas establecidas, desarrollando variaciones importantes en productos derivados de otros ya existentes, pero de una forma gradual, con una transición suave entre lo que había y lo nuevo.

Un material polimérico restaurador óptimo debe tener la capacidad de sobrevivir dentro de la boca, donde el material es susceptible a más desafíos en comparación con los estudios *in vitro* a largo plazo. Muchas limitaciones de la evidencia actual son indudables, por la falta de datos clínicos. Sin embargo, es importante considerar estos materiales poliméricos restauradores bioactivos en la práctica clínica, ya que parece que han demostrado potencial para reducir y modular las actividades metabólicas de las bacterias relacionadas con la caries, respetando las propiedades mecánicas y físicas. Sin embargo, su aplicación debe indicarse con el consentimiento informado al paciente. Por lo tanto, se deben realizar ensayos clínicos de control aleatorio para investigar su rendimiento y validar el grado de bioactividad e interacción con la microflora en la cavidad oral.

## CONCLUSIONES

La calidad de los biomateriales dentales mejorará gracias a la aparición de la nanotecnología y es foco de interés para los científicos del área para obtener beneficios con diversas aplicaciones y mejorar la excelencia.

Se ha demostrado que existe un potencial para reducir y modular las actividades metabólicas de las bacterias relacionadas con la caries en estudios *in vitro*, respetando las propiedades mecánicas y físicas del material.

Las resinas compuestas y los agentes adhesivos con características remineralizantes, han demostrado *in vitro* ser prometedoras para reemplazar minerales perdidos, inhibir la caries recurrente, neutralizar ácidos, repeler proteínas y suprimir las biopelículas y la producción de ácido.

Han señalado que existe una baja citotoxicidad con beneficios adicionales para proteger la pulpa dental y promover la formación de dentina terciaria.

La generalidad de los estudios ha informado *in vitro* y a corto plazo. Como toda nueva tecnología es importante conocer estudios a largo plazo, aún desconocida, pero en desarrollo para provocar una transición positiva.

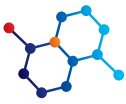
Las partículas metálicas parecen ser agentes antibacterianos efectivos, por reducir la formación de biopelículas, pero la estabilidad del color es desfavorable para su uso estético.





## REFERENCIAS

- Nedeljkovic I, De Munck J, Vanloy A, Declerck D, Lambrechts P, Peumans M, Teughels W, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL. Secondary caries: prevalence, characteristics, and approach. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):683-691.
- Ferracane JL. (2011). Resin composite—state of the art. *Dent Mater*; 27:29-38.
- Braga RR, Ferracane JL. Alternatives in polymerization contraction stress management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15(3):176-84
- Svanberg M, Mjör IA, Orstavik D. Mutans streptococci in plaque from margins of amalgam, composite, and glass-ionomer restorations. *J Dent Res*. 1990 Mar;69(3):861-4.
- Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, Santerre JP, Finer Y. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res*. 2013;92(11):989-94.
- Kermanshahi S, Santerre JP, Cvitkovitch DG, Finer Y. Biodegradation of resin-dentin interfaces increases bacterial microleakage. *J Dent Res*. 2010; 89(9):996-1001.
- Huang B, Cvitkovitch DG, Santerre JP, Finer Y. Biodegradation of resin-dentin interfaces is dependent on the restorative material, mode of adhesion, esterase or MMP inhibition. *Dent Mater*. 2018; 34(9):1253-1262.
- Ferracane JL. Models of Caries Formation around Dental Composite Restorations. *J Dent Res*. 2017 Apr;96(4):364-371
- Dionysopoulos D, Papadopoulos C, Kalamiotou-Koumpia E. Effect of temperature, curing time, and filler composition on surface microhardness of composite resins. *J Conserv Dent*. 2015; 18(2):114-8.
- Yaman BC, Efes BG, Dorter C, Gomec Y, Erdilec D, Buyukgokcesu S. The effects of halogen and light-emitting diode light curing on the depth of cure and surface microhardness of composite resins. *J Conserv Dent* 2011; 14:136-9.
- Hao, Y., Huang, X., Zhou, X., Li, M., Ren, B., Peng, X., & Cheng, L. Influence of Dental Prosthesis and Restorative Materials Interface on Oral Biofilms. *International journal of molecular science* 2018; 19(10), 3157.
- Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Mazzoni A, Carvalho RM, Carrilho M, Tersariol IL, Nascimento FD, Imazato S, Tjäderhane L, Breschi LO, Tay FR, Pashley DH. Can quaternary ammonium methacrylates inhibit matrix MMPs and cathepsins? *Dent Mater*. 2015; 31(2):e25-32
- Pinna R, Usai P, Filigheddu E, Garcia-Godoy F, Milia E. The role of adhesive materials and oral biofilm in the failure of adhesive resin restorations. *Am J Dent*. 2017; 30(5):285-292.
- Nedeljkovic I, Teughels W, De Munck J, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL. Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dent Mater*. 2015; 31(11):e247-e277.
- Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*. 2017; 2(4):224-247
- Cheng L, Zhang K, Weir MD, Melo MA, Zhou X, Xu HH. Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries. *Nanomedicine (Lond)*. 2015; 10(4):627-641.
- Pratap B, Gupta RK, Bhardwaj B, Nag M. Resin based restorative dental materials: characteristics and future perspectives. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019; 55(1):126-138.
- Melo MA, Orrego S, Weir MD, Xu HH, Arola DD. Designing Multiagent Dental Materials for Enhanced Resistance to Biofilm Damage at the Bonded Interface. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016; 8(18):11779-11787.
- Zhang K, Zhang N, Weir MD, Reynolds MA, Bai Y, Xu HH. Bioactive Dental Composites and Bonding Agents Having Remineralizing and Antibacterial Characteristics. *Dent Clin North Am*. 2017; 61(4):669-687
- Münchow EA, Bottino MC. Recent Advances in Adhesive Bonding - The Role of Biomolecules, Nanocompounds, and Bonding Strategies in Enhancing Resin Bonding to Dental Substrates. *Curr Oral Health Rep*. 2017; 4(3):215-227
- Imazato S, Kaneko T, Takahashi Y, Noiri Y, Ebisu S. In vivo antibacterial effects of dentin primer incorporating MDPB. *Oper Dent*. 2004; 29(4):369-375.
- Antonucci J.M., Zeiger D.N., Tang K., Lin-Gibson S., Fowler B.O., Lin N.J. Synthesis and characterization of dimethacrylates containing quaternary ammonium functionalities for dental applications. *Dent Mater*. 2012; 28:219-228
- Li F, Weir MD, Chen J, Xu HH. Effect of charge density of bonding agent containing a new quaternary ammonium methacrylate on antibacterial and bonding properties. *Dent Mater*. 2014; 30(4):433-41.
- Wang H, Wang S, Cheng L, et al. Novel dental composite with capability to suppress cariogenic species and promote non-cariogenic species in oral biofilms. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 94:587-596.
- Toledano M, Cabello I, Osorio E, Aguilera FS, Medina-Castillo AL, Toledano-Osorio M, Osorio R. Zn-containing polymer nanogels promote cervical dentin remineralization. *Clin Oral Investig*. 2019;23(3):1197-1208.
- Xingxing Bai, Chucheng Lin, Yueyue Wang, Jing Ma, Xin Wang, Xiaohong Yao, Bin Tang. Preparation of Zn doped mesoporous silica nanoparticles (Zn-MSNs) for the improvement of mechanical and antibacterial properties of dental resin composites. *Dental Materials Available on line April 20 2020 (consultado mayo 2020)* <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0109564120300816>
- Islam MM, Shahruzzaman M, Biswas S, Nurus Sakib M, Rashid TU. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-A review. *Bioact Mater*. 2020 Feb 12; 5(1):164-183
- Elkassas D, Arafa A. The innovative applications of therapeutic nanostructures in dentistry. *Nanomedicine*. 2017;13(4):1543-1562.
- Anusavice KJ, Zhang NZ, Shen C. Controlled release of chlorhexidine from UDMA-TEGDMA resin. *J Dent Res*. 2006; 85(10):950-954.
- Boaro LCC, Campos LM, Varca GHC, Dos Santos TMR, Marques PA, Sugii MM, Saldanha NR, Cogo-Müller K, Brandt WC, Braga RR, Parra DF. Antibacterial resin-based composite containing chlorhexidine for dental applications. *Dent Mater*. 2019;35(6):909-918.
- Cheng L, Weir MD, Xu HH, Kraigsley AM, Lin NJ, Lin-Gibson S, et al. Antibacterial and physical properties of calcium-phosphate and calcium-fluoride nanocomposites with chlorhexidine. *Dent Mater*. 2012; 28(5):573-83.
- Zhang JF, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen ZT, et al. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *J Dent Res*. 2014; 93(12):1283-9.
- Zhou W, Liu S, Zhou X, Hannig M, Rumpf S, Feng J, Peng X, Cheng L. Modifying Adhesive Materials to Improve the Longevity of Resinous Restorations. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):
- Chen L, Suh BI, Yang J. Antibacterial dental restorative materials: A review. *Am J Dent*. 2018;31(Sp 1S B):6B-12B.
- Kavrik F, Kucukylmaz E. The effect of different ratios of nano-sized hydroxyapatite fillers on the micro-tensile bond strength of an adhesive resin. *Microsc Res Tech*. 2019; 82(5):538-543.
- Wu J, Zhou H, Weir MD, Melo MA, Levine ED, Xu HH. Effect of dimethylaminohexadecyl methacrylate mass fraction on fracture toughness and antibacterial properties of CaP nanocomposite. *J Dent*. 2015; 43(12):1539-46.
- Xie X, Wang L, Xing D, Zhang K, Weir MD, Liu H, Bai Y, Xu HH. Novel dental adhesive with triple benefits of calcium phosphate recharge, protein-repellent and antibacterial functions. *Dent Mater*. 2017; 33(5):553-563.
- Carneiro K.K., Araujo T.P., Carvalho E.M., Meier M.M., Tanaka A., Carvalho C.N., Bauer J. Bioactivity and properties of an adhesive system functionalized with an experimental niobium-based glass. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2018; 78:188-195.
- Liang K, Wang S, Tao S, Xiao S, Zhou H, Wang P, Cheng L, Zhou X, Weir MD, Oates TW, Li J, Xu HH. Dental remineralization via poly(amido amine) and restorative materials containing calcium phosphate nanoparticles. *Int J Oral Sci*. 2019; 11(2):15.
- Braga RR, Fronza BM. The use of bioactive particles and biomimetic analogues for increasing the longevity of resin-dentin interfaces: A literature review. *Dent Mater J*. 2020; 39(1):62-68
- Goldstep, F. Bioactivity in Restorative Dentistry: A User's Guide. *Oral health*. January 2018
- Bollu IP, Hari A, Thumu J, Velagula LD, Bolla N, Varri S, Kasaraneni S, Nalli SV. Comparative Evaluation of Microleakage Between Nano-Ionomer, Gioner and Resin Modified Glass Ionomer Cement in Class V Cavities- CLSM Study. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(5):ZC66-70
- Gordan VV, Blaser PK, Watson RE, Mjör IA, McEdward DL, Sensi LG. A clinical evaluation of a giomer restorative system containing surface prereacted glass ionomer filler: results from a 13-year recall examination. *J Am Dent Assoc*. 2014; 145:1036-43.
- Mutluay AT, Mutluay M. Effects of Different Disinfection Methods on Microleakage of Giomer Restorations. *Eur J Dent*. 2019; 13(4):569-573.



45. Flax, H Bioactive Dentistry with Giomers. *OralHealth* January 11, 2018
46. Bahari M, Savadi-Oskoei S, Kimyai S, Savadi-Oskoei A, Abbasi F. Effects of different etching strategies on the microtensile repair bond strength of Beautifil II giomer material. *J Clin Exp Dent*. 2018; 10(8):e732-e738.
47. Cedillo, J., Espinosa, R., Farías, R. Adaptación marginal e hibridación de los alcasites; estudio in vitro, al meb-ec *RODYB* 2019; 8(1):
48. Manpreet Kaur, Dr. Navjot Singh Mann, Dr. Ashu Jhamb and Dr. Divya Batra A comparative evaluation of compressive strength of Cention N with glass ionomer cement: An in-vitro study. *Inter J of Applied Dental Sciences* 2019; 5(1): 05-09
49. Tiskaya M, Al-Eesa NA, Wong FSL, Hill RG Characterization of the bioactivity of two commercial composites. *Dent Mater*. 2019; 35(12):1757-1768
50. Sadananda, V Alkaside restorative material: flexural and compressive strength evaluation *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2018; 9(5):2179
51. Soumita Samanta, Utpal Kumar Das, Aditya Mitra Comparison of Microleakage In Class V Cavity Restored with Flowable Composite Resin, Glass Ionomer Cement and Cention N. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)* Vol-3, Issue-8, 2017
52. Baez Quintero, G; George Moreno, M. Torres Aguayo, A; Luna Ávila, J., et al. Estudio comparativo in vitro sobre el sellado marginal de Cention-n vs Resina Bulk *Rev Mex Med Forense*, 2019, 4(suppl 2):4-6
53. Engstrand J, Unosson E, Engqvist H. Hydroxyapatite formation on a novel dental cement in human saliva. *ISRN Dent*. 2012;2012:624056
54. Shuman, L Focus On: Disruptive Technologies for 2020. *Dentistry Today* March 2020
55. How antimicrobial nanotechnology is set to empower composites. Early research results show the promise of a new technology to add antibacterial particles to dental composites. <https://www.dentalproductsreport.com/dental/article/composite-technology-prevent-secondary-caries>
56. Inflix from Nobio: Eliminate recurrent caries associated with direct composite restorations (consultado mayo 2020) <https://www.dentistrytoday.com/focus-on/10675-focus-on-disruptive-technologies-for-2020>
57. Schwendicke F, Frencken J.E., Bjørndal L., Maltz M., Manton D.J., Ricketts D., Van Landuyt K., Banerjee A., Campus G., Doméjean S., et al. Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Carious Tissue Removal. *Adv. Dent. Res*. 2016; 28:58–67
58. Simon S., Tomson P.L., Duncan H.F. Management of deep caries and the exposed pulp. *Int. Endod. J*. 2019; 52:949–973
59. Parirokh M, Torabinejad M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part I: vital pulp therapy. *Int Endod J*. 2018; 51(2):177–205.
60. Kunert M, Lukomska-Szymanska M. Bio-Inductive Materials in Direct and Indirect Pulp Capping-A Review Article. *Materials (Basel)*. 2020; 13(5).
61. Kaur M, Singh H, Dhillon JS, Batra M, Saini M. MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(8):ZG01–ZG05.
62. Mahmoud SH, El-Negoly SA, Zaen El-Din AM, et al. Biodentine versus mineral trioxide aggregate as a direct pulp capping material for human mature permanent teeth - A systematic review. *J Conserv Dent*. 2018; 21(5):466–473
63. Arandi NZ, Rabi T. TheraCal LC: From Biochemical and Bioactive Properties to Clinical Applications. *Int J Dent*. 2018; 2018:3484653
64. Adıgüzel M, Ahmetoğlu F, Eldeniz AÜ, Tekin MG, Gökbakan B Comparison of cytotoxic effects of calcium silicate-based materials on human pulp fibroblasts Mehmet. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2019; 13(4):241-246.
65. Camilleri J, Laurent P, About I. Hydration of Biodentine, TheraCal LC, and a prototype tricalcium silicate-based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *J Endod*. 2014; 40:1846-18
66. Parvin MK, Moral AA, Shikder ZH, Alam MS, Bashar AM. Evaluation of Radiological Outcomes of TheraCal Light Cured (TLC) And Calcium Hydroxide As Indirect Pulp Capping Agents In The Treatment Of Deep Carious Lesion Of Permanent Molar Teeth. *Mymensingh Med J*. 2018;27(4):859–865.
67. Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminshakib P, et al. Human Pulp Responses to Partial Pulpotomy Treatment with TheraCal as Compared with Biodentine and ProRoot MTA: A Clinical Trial. *J Endod*. 2017; 43(11):1786–1791.