

Materiales bioactivos en la remineralización dentinaria

Bioactive materials in dentin remineralisation

Garchitorea Ferreira María Inés*

Resumen

El enfoque en el tratamiento de las lesiones cariosas que afectan el tejido dentinario se ha modificado de forma dramática en las últimas décadas. El conocimiento acerca de la etiología de la caries dental, la fisiopatología dentinaria y el desarrollo de biomateriales dentales y técnicas adhesivas, han confluído en tratamientos de mínima intervención.

En virtud de esta nueva alternativa en el tratamiento de las lesiones dentinarias, es necesario evaluar la posible recuperación de la dentina mediante tratamientos remineralizantes y el desarrollo de materiales bioactivos que posibiliten la reparación o regeneración del tejido imitando los mecanismos fisiológicos de mineralización y recomponiendo las propiedades mecánicas originales del tejido, con el fin de obtener resultados clínicos exitosos basados en tratamientos con enfoque biomimético.

Abstract

The focus of the treatment of carious lesions affecting dentin tissue has changed dramatically in recent decades. Knowledge about the etiology of dental caries, dentin pathophysiology and the development of dental biomaterials and adhesive techniques have resulted in minimal intervention treatments.

Given this new alternative for treating dentin lesions, it is necessary to evaluate the potential recovery of dentin through mineralization treatments and the development of bioactive materials that facilitate the repair or regeneration of this tissue by imitating the physiological mechanisms of mineralization and recomposing the tissue's original mechanical properties. This is done to obtain successful clinical results based on biomimetic treatments.

Palabras claves: dentina, remineralización, biomimética

Keywords: dentin, remineralisation, biomimetics

* Prof. Adj. Clínica Operatoria Dental 1, Facultad de Odontología, Universidad de la República. Uruguay

Fecha de recibido: 15.03.2016 – Fecha de aceptado: 17.08.16

Introducción

Se han realizado numerosas investigaciones dedicadas a entender mejor los cambios biológicos y microestructurales del tejido dentinario en relación a la lesión de caries y a la posibilidad de remineralizar el tejido afectado (1- 5).

Debido a la acción de los ácidos de origen bacteriano la dentina sufre alteraciones, tanto en su componente inorgánico como a nivel de la matriz orgánica. Éstos ácidos producen la desmineralización del tejido dentinario, con la consecuente pérdida de cristales minerales, y provocan alteración en la matriz orgánica, es decir en la red de fibras colágenas.

El tejido dentinario afectado por la caries, que es mantenido en la preparación luego de la eliminación del tejido infectado, es potencialmente reparable (6), pero es importante tener en cuenta que la estructura de esta dentina residual posee características histológicas particulares como consecuencia de la lesión.

Un minucioso estudio de las investigaciones realizadas hasta la fecha, en relación a la remineralización dentinaria, aporta luz sobre varios aspectos y muestra la necesidad de continuar el camino hacia el desarrollo de materiales con aplicación clínica que complementen los tratamientos de mínima intervención.

Desarrollo

El enfoque moderno del manejo de las lesiones de caries se basa en la eliminación, solamente, de la dentina infectada externa mientras la dentina remineralizable interior es conservada (7).

Luego de la excavación de la lesión de caries, por lo tanto, el sustrato para la unión clínica a los materiales restauradores es probable que sea una combinación de dentina normal en la periferia y dentina afectada en el centro de la lesión. La distribución del mineral de

la dentina afectada por la caries es altamente variable y la profundidad de la lesión puede extenderse cientos de micras por debajo de la superficie excavada.

El enfoque biomimético en el tratamiento de los tejidos alterados por la lesión de caries implica guiar la remineralización siguiendo o imitando los mecanismos fisiológicos de mineralización tisular. Por lo tanto, conocer los caminos en los que naturalmente se realizan estos procesos en la formación dentaria y entender los procesos de señalización celular de los componentes bioactivos liberados de la matriz dentinaria durante la injuria, puede ayudar en el desarrollo de técnicas y materiales que posibiliten la recuperación biomecánica de la dentina alterada por procesos patológicos, las maniobras operatorias y los materiales restauradores (8).

La reconstitución de la dentina cariada es un enfoque clínico deseable que se contrapone con la práctica tradicional en la que este tejido es eliminado totalmente de la preparación dentaria. La eliminación parcial de la dentina cariada, cuando las condiciones de salud y respuesta pulpar son adecuadamente diagnosticadas, permite generar las condiciones biológicas para detener el avance de la lesión y promover los mecanismos defensivos pulpares. El sellado hermético de la restauración es una condición imprescindible para lograr tratamientos conservadores exitosos, dentro de una planificación integral basada en principios de mínima intervención (9-12).

Sin embargo, la recuperación del tejido dentinario es compleja porque implica la reconstitución de dos fases diferentes: por un lado el colágeno orgánico de tipo I y por otro lado apatita inorgánica, vinculándose en una relación espacial específica el uno con el otro. Esta estructura compuesta de la dentina se desnaturaliza, por la desmineralización y por el posterior desglose de la estructura polimérica del colágeno, cuando es enfrentada a las

condiciones ácidas de la lesión de caries. Esto implica que la remineralización por sí sola es insuficiente para la recuperación total de la dentina cariada desmineralizada; es necesario, además, restituir la estructura de la matriz colágena y que ambas fases se vinculen de una manera específica. La recuperación del colágeno desnaturalizado puede desempeñar un papel fundamental en el restablecimiento de las propiedades micromecánicas de la dentina cariada a través de la remineralización intrafibrilar (13).

Para lograr remineralizar la dentina afectada por la lesión de caries, algunos estudios muestran que las zonas más profundas deben contener minerales remanentes, particularmente mineral intrafibrilar, para permitir la posterior nucleación y el crecimiento durante la remineralización (1, 4). Se ha establecido que la remineralización se produce a través de la formación de islas de cristales que tienden a crecer en tamaño y, finalmente, unirse, formando un tejido más homogéneamente remineralizado (1).

Un tejido remineralizado que ha restaurado sus propiedades mecánicas en condiciones fisiológicas, es una indicación de que los cristallitos minerales están estrechamente asociados o incluso ligados químicamente a la matriz colágena. La "calidad de la dentina" depende de la suma de las características del tejido: microestructura, densidad mineral y ubicación de los minerales dentro de la matriz orgánica (1, 14).

La investigación en biomateriales, que son aquellos usados en la reparación o sustitución de órganos o tejidos dañados, comenzó a desarrollarse, como ciencia, alrededor de la década de 1960. En un principio eran materiales inertes y a partir de la década del 80 comienza una segunda generación: los materiales bioactivos. Estos materiales se caracterizan por tener la propiedad de reemplazar tejidos.

En la actualidad la investigación científica

desarrolla materiales activadores de células y tejidos, es decir biomateriales regeneradores. Los mismos promueven la activación celular e inducen la regeneración de tejidos específicos. De esta forma la ciencia de los biomateriales se vincula a la ingeniería de tejidos, rama de la bioingeniería que se enfoca en la recuperación de las funciones biológicas, ya que estos materiales requieren soportes o andamios (scaffolds), en forma de sólido o gel, para guiar la proliferación celular. Para lograr este cometido, los soportes deben ser porosos y biodegradables. Se utilizan soportes poliméricos o cerámicos, o ambos (compuestos) y la investigación se enfoca, actualmente, en el desarrollo de soportes nanocompuestos. La fase cerámica de los mismos son vidrios bioactivos, compuestos de silicato (SiO_2), óxido de calcio (CaO) y óxido de fósforo (P_2O_5).

En los últimos años, se han utilizado enfoques biomiméticos para desarrollar nanomateriales para su inclusión en una variedad de productos para la salud oral. Por ejemplo enjuagatorios y dentífricos que contienen nano-apatitas para interactuar con el biofilm y precipitar en la superficie del diente, y los productos que contienen nanomateriales para la remineralización de las lesiones tempranas del esmalte, cuyo tamaño es submicrométrico. Sin embargo, el tratamiento de las cavidades más grandes con nanomateriales se encuentra todavía en fase de investigación (15).

La remineralización convencional de la dentina cariada a menudo implica el uso de soluciones que contienen iones de calcio y fosfato en presencia de diversas concentraciones de fluoruro. Está bien establecido que la remineralización convencional no se produce por nucleación espontánea del mineral en la matriz orgánica, sino más bien por el crecimiento de cristallitos residuales de apatita en la dentina parcialmente desmineralizada; la estrategia de remineralización convencional depende del crecimiento epitaxial sobre cristallitos de apati-

ta existentes. Si no hay o son pocos los cristallitos remanentes, no habrá remineralización. El contenido mineral de la capa superficial de la lesión influye en las características de la posterior remineralización, incluyendo la ubicación y la densidad de deposición mineral. (2)

La remineralización tisular guiada, por otra parte, utiliza análogos biomiméticos de proteínas de la matriz de dentina para inducir nanoprecusores de fosfato de calcio amorfo (ACP) en los compartimientos internos de las fibrillas de colágeno (16). Esta estrategia es independiente de los cristallitos de apatita que pudieran quedar remanentes. Este proceso biomimético de remineralización representa un enfoque de abajo hacia arriba (bottom up) para crear nanocristales que son lo suficientemente pequeños como para caber en las zonas de la brecha entre las moléculas de colágeno adyacentes, y establecer un orden jerárquico en el colágeno mineralizado (Fig. 1). Tanto la dentina desmineralizada en forma parcial como la dentina totalmente desmineralizada, con las fibrillas de colágeno tipo I completamente desprovistas de fosfoproteínas de la matriz, ha sido remineralizada con éxito a través de esta estrategia (2).

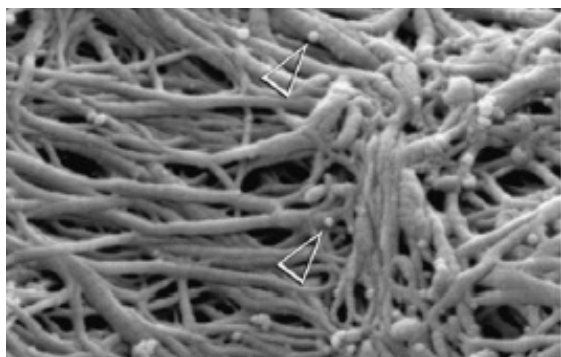


Fig. 1 Se indican, con flechas, los nanoprecusores de ACP (Tay 2008)

Se está trabajando en fases experimentales y, en algunos casos, comercializando diversos materiales dentales con el objetivo de recomponer el tejido dentinario.

Los **vidrios bioactivos** son vidrios de superficie activa con los cuales los minerales son capaces de unirse químicamente. Los componentes del vidrio bioactivo son básicamente óxidos de calcio, sodio, fósforo y silicio (17). Aunque la mayoría de las experiencias de vidrios bioactivos ha sido adquirida en la investigación ósea, también se han utilizado en odontología y cada vez hay más interés su aplicación en esta área, especialmente para la mineralización o remineralización de la dentina (18).

Se atribuye a los vidrios bioactivos la capacidad de formar una capa bioactiva en la interfaz en contacto con los tejidos vivos, llamada capa de hidroxicarbonato de apatita (HCA), que equivale a la fase mineral de los tejidos humanos duros (19).

Se ha confirmado una tasa de remineralización sustancialmente mayor con la utilización de partículas de vidrio bioactivo de tamaño nanométrico en contraposición a las partículas de vidrio de tamaño micrométrico, corroborando así la importancia del tamaño de la partícula en las aplicaciones clínicas de los biovidrios (Fig. 2).

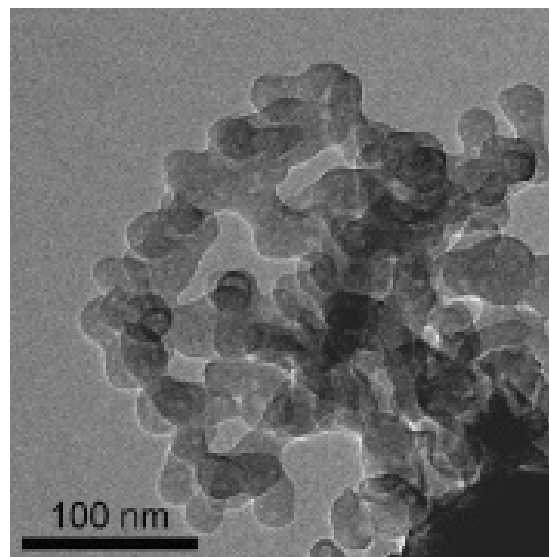


Fig. 2 Imagen de la partícula de vidrio bioactivo nanométrico con TEM. (Vollenweider 2007)

Los **polielectrolitos** son polímeros cuyas unidades de repetición contienen un grupo electrolito. Estos grupos se disocian en soluciones acuosas, por lo que quedan como polímeros cargados. Las cadenas moleculares cargadas, comúnmente presentes en multitud de sistemas biológicos, desempeñan un papel fundamental en la determinación de la estructura, la estabilidad y las interacciones de los diversos conjuntos moleculares. Tanto los polielectrolitos naturales como los sintéticos se utilizan en diversas industrias. El ácido polivinilfosfónico (PVPA) es un polielectrolito que ha sido empleado como un análogo biomimético para fosfoproteínas como la proteína de la matriz 1 (DMP1) y la fosfoproteína dentinaria (DPP) (20).

El **Fosfato de calcio amorfo (ACP)** es un precursor de la HA, siendo ésta el producto final y estable en la precipitación de iones de calcio y fosfato en soluciones neutras o alcalinas. Sobre la amplia gama de condiciones de solución en el que la precipitación se produce de forma espontánea, el fosfato de calcio amorfo precede la aparición de HA. Es por esto que se ha estudiado como relleno de materiales poliméricos, estimulado por su excelente biocompatibilidad y la propiedad de liberar iones calcio y fosfato. (21)

En su aplicación para materiales dentales, sin embargo, la relativamente alta solubilidad del ACP y su rápida conversión a HA en ambientes acuosos, podría plantear limitaciones en cuanto a la estabilidad estructural, mecánica y química (21). El nanocomplejo de caseína fosfato de calcio amorfo (Recaldent TM (CPP-ACP)) es una tecnología basada en ACP estabilizado por fosfopéptidos de la caseína (CPP), transformándolo en un complejo metaestable. Esta tecnología ha demostrado tener actividad anticariogénica en estudios in situ, así como en ensayos clínicos. Así mismo, se ha comprobado un significativo aumento en los niveles iónicos de calcio y fosfato en la

placa supragingival cuando se aplican enjuagatorios, y se promueve la remineralización de lesiones subsuperficiales en el esmalte in situ (22). Estas propiedades pueden hacer al ACP adecuado como agente mineralizante (21). La bioactividad del ACP puede ser particularmente útil al incorporarlo a resinas compuestas, selladores y adhesivos con el fin de permitir la prevención de la desmineralización del diente y promover activamente la remineralización. Según un estudio publicado en el año 2003, la incorporación de sílica (Si) y/o zirconia (Zr) junto con el ACP mejora la duración de la liberación de iones minerales a través de su capacidad de enlentecer la conversión de ACP a HA dentro del composite (23).

Los cementos de **silicato de calcio**, denominados cementos de agregado trióxido mineral, (MTA, como son ProRoot MTA, MTA Angelus, Tech Biosealer) son derivados del cemento Portland, que se han introducido en la odontología como materiales para diferentes aplicaciones clínicas, fundamentalmente en el área de la endodoncia. Los cementos de silicato de calcio son materiales hidrófilos, capaces de tolerar la humedad y pueden endurecer en presencia de fluidos biológicos (sangre, plasma, saliva, fluido dentinal). Son materiales capaces de liberar calcio e iones hidroxilo (actividad alcalinizante) en los fluidos circundantes, creando las condiciones para la formación de apatita (24).

Un estudio in vitro publicado en el año 2011 mostró la bioactividad de los silicatos cálcicos vehiculizados a través de resinas compuestas experimentales (24). La selección de una resina hidrófila adecuada para preparar los compuestos experimentales jugó un papel fundamental para conferir la capacidad de absorción de agua y las propiedades de bioactividad: la absorción de pequeñas cantidades de agua provoca la reacción de hidratación de los materiales de relleno de silicato de calcio,

permitiendo la liberación de calcio y la consecuente formación de apatita. Además, los iones hidroxilo que se liberan durante la reacción de hidratación pueden crear condiciones desfavorables para la supervivencia y la proliferación bacteriana. Las propiedades antibacterianas son principalmente requeridas en la región interfacial dentina-restauración.

Aunque los cementos de ionómero vítreo contienen calcio y fosfato no muestran ninguna bioactividad. Hay, además, abundante información sobre los efectos positivos del fluoruro en el esmalte, pero no hay datos que demuestren la eficacia de los iones fluoruro para inducir la mineralización en la dentina desmineralizada, ni nucleación de nuevos cristallitos de apatita dentro de una dentina sin apatita remanente, con el uso de los ionómeros vítreos clásicos (24).

Sería sin duda una ventaja del cemento de ionómero de vidrio en caso de que pudiera poseer bioactividad porque, en la actualidad, existe una tendencia para el desarrollo de biomateriales que tienen funciones terapéuticas o bioactivas, además de sus propiedades inherentes (18).

Se ha desarrollado recientemente una técnica de formación guiada de una capa de fluorapatita similar al esmalte, sobre un sustrato mineral que tiene el potencial de permitir la remineralización de defectos superficiales del esmalte y / o de la dentina expuesta. La técnica, Sistema Biomimético de Mineralización (BIMIN), utiliza la difusión de iones de calcio de una solución en un gel enriquecido con glicerina que contiene iones fosfato y fluoruro. Cuando el gel acondicionado se encuentra en contacto directo con la superficie expuesta del diente, durante un período de ocho horas, se forma una capa mineral firmemente adherida sobre la superficie del diente. La aplicación de BIMIN en un estudio de viabilidad clínica, demostró recientemente, el depósito de fluorapatita en el esmalte dental.

La mineralización Biomimética se basa en el principio de la cristalización de iones a partir de soluciones sobresaturadas e implica la difusión controlada de iones de calcio, fosfato y fluoruro a la superficie del diente. Se demostró que esta técnica produce fluorapatita en prismas del esmalte y fue confirmado por difracción de rayos X. Más recientemente, se informó el efecto de la mineralización biomimética en el esmalte humano en vivo, donde la aplicación durante la noche de este sistema resultó en la formación de una capa similar al esmalte en la superficie del diente. (25) Una aplicación posible de BIMIN es la precipitación de minerales en las superficies de la dentina, obstruyendo así los túbulos abiertos; esto permite la aplicación clínica de este sistema en el tratamiento de la sensibilidad, la erosión y otras indicaciones (25).

Discusión

Desde hace algunas décadas varios estudios han reportado los esfuerzos por remineralizar la dentina, incluyendo el uso de fosfoproteínas (26), fosfopéptidos de caseína fosfato de calcio amorfo, (21,27) partículas de vidrio bioactivo (28), fosfato coloidal nano-beta-tricálcico (13) y polielectrolitos que contienen ácidos carboxílicos (20) estos estudios han mostrado éxito relativo con respecto a la formación mineral en el lugar de la lesión dentinaria (1).

El biomaterial ideal debería promover la deposición de dentina reactiva y también remineralizar la dentina afectada que queda remanente luego de la remoción parcial de la lesión cariosa.

La formación de minerales es una condición necesaria, pero puede no ser condición suficiente para el restablecimiento de la funcionalidad de la dentina después de los tratamientos de remineralización (14). La

concentración de minerales por sí sola no es suficiente para evaluar el éxito de las estrategias actuales de remineralización. La recuperación mecánica parece restablecerse solo en forma parcial cuando el mineral es incorporado a la estructura, pero se vincula a la matriz en forma diferente a la fisiológica (1). El restablecimiento de la funcionalidad de la dentina afectada requiere no sólo la formación de minerales extrafibrilares, sino también intrafibrilares, dentro de las zonas de la brecha de las fibrillas de colágeno (14). Por lo tanto, la remineralización intrafibrilar, en particular, es

crucial para la restauración de las propiedades mecánicas de la dentina (2, 3, 14, 29).

Existen aún dificultades para que los avances en el desarrollo de biomateriales remineralizantes dentinarios se traduzcan en materiales disponibles en el mercado, sin embargo, las investigaciones son prometedoras y auguran un futuro, no muy lejano, donde se podrá disponer, clínicamente, de un amplio mercado de materiales bioactivos que contribuyan a la realización de tratamientos conservadores en odontología restauradora (Tabla 1).

ELEMENTO BIACTIVO	BIOACTIVIDAD	ESTUDIOS IN VIVO	ESTUDIOS IN VITRO	VEHICULO / BIOMATERIAL
VIDRIOS BIOACTIVOS NANOMETRICOS	OSTEOINDUCCION. OSTEOCONDUCCION. AUMENTO DEL CONTENIDO MINERAL DE LOS TEJIDOS.	NO	SI	CEMENTOS DE VIDRIO IONOMERO
POLIELECTROLITOS	ACTUAN COMO ANALOGOS DE PROTEINAS. REMINERALIZACION INTRAFIBRILAR EN PRESENCIA DE FOSFATOS.	NO	SI	SILICATOS CLASICOS EN MEDIOS CON ACIDO POLACRILICO Y ACIDO POLIVINILFOSFONICO
FÚOR	PRECIPITA CON EL CALCIO Y EL FOSFATO EN FORMA DE FLUORAPATITA.	SI	SI	IONOMEROS VITREOS. PRODUCTO COMERCIAL: FUJI TRIAGE, FUJI IX GP Y SISTEMA BIMIN.
HIDROXIDO DE CALCIO	PROMUEVE DENTINA REPARADORA POR NECROSIS PULPAR. NO TIENE EFECTO REMINERALIZANTE.	SI	SI	RESINAS COMPUESTAS
CPP- ACP	LIBERACION DE IONES CALCIO Y FOSFATO	SI	SI	RESINAS COMPUESTAS. ADHESIVOS DENTINARIOS. PRODUCTO COMERCIAL: RIVA PROTECT.
FOSFATO COLOIDAL NANO BETA TRICALCICO	REMINERALIZACION INTRAFIBRILAR	NO	SI	RESINAS COMPUESTAS
SILICATO DE CALCIO	ESTIMULAN FORMACION DE HIDROXIAPATITA. ESTIMULA REGENERACION DENTINARIA.	NO	SI	RESINAS COMPUESTAS EXPERIMENTALES. PRODUCTO COMERCIAL: MTA, PRO ROOT Y BIODENTINE

Tabla 1. Tabla comparativa de los distintos materiales en desarrollo y comercializados.

Comentarios finales

Actualmente no hay ningún producto comercialmente disponible, de uso clínico, para lograr remineralización biomimética (25). Sin embargo se están realizando grandes avances en biomateriales, fundamentalmente aplicando la nanotecnología y la ingeniería de tejidos.

La nanotecnología ha permitido el desarrollo de materiales con propiedades bioactivas, con posibilidad de actuar a escala nanométrica, activando células y tejidos para promover la regeneración tisular (30).

El desarrollo de biomateriales regeneradores de la dentina permitirá recomponer la compleja estructura de este tejido y recuperar su comportamiento frente al esfuerzo mas-

ticatorio, acompañando así el camino de la odontología restauradora, no solamente hacia la máxima conservación de los tejidos sanos sino, además, hacia la regeneración tisular.

Referencias

- Bertassoni LE, Habelitz S, Marshall SJ, Marshall GW. Mechanical recovery of dentin following remineralization in vitro- an indentation study. *J Biomech.* Jan 2011; 44 (1): 176-81
- 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
- Kinney JH, Habelitz S, Marshall SJ, Marshall GW. The importance of intrafibrillar mineralization of collagen on the mechanical properties of dentin. *J Dent Res.* 2003; 82 (12) 957-61
- Ten Cate JM. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *J Dent Res.* 2001; 80 (5): 1407-11.
- Veis A. Biomineralization: on the trail of the phosphate. Part I: Chance encounters and the path to dentin. *J Dent Res.* 2003; 82 (12): 941-43.
- Bresciani E, Wagner WC, Navarro MFL, Dickens SH, Peters MC. In vivo dentin microhardness beneath a calcium phosphate cement. *J Dent Res.* 2010 89(8) 836- 41.
- Mehdawi I, Abou Neel EA, Valappil SP, Palmer G, Salih V, Pratten J, Spratt DA, Young AM. Development of remineralizing, antibacterial dental materials. *Acta Biomater.* 2009; 5: 2525-39.
- Smith AJ, Tobias RS, Murray PE. Transdental stimulation of reactionary dentinogenesis in ferrets by dentine matrix components. *J Dent.* 2001; 29: 341-46.
- Bjorndal L, Reit C, Bruun G, Markvart M, Kjaldgaard M, Nasman P et al. Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *Eur J Oral Sci.* 2010; 118: 290-7.
- Alves L, Fontanella V, Damo A, Ferreira de Oliveira E, Maltz M. Qualitative and quantitative radiographic assessment of sealed carious dentin: a 10-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jan;109(1):135-41.
- Schwendicke F. Incomplete Caries Removal : A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2013; 92 (4): 306-14.
- Maltz M, Oliveira EF, Fontanella V, Carminatti G. Deep caries Lesions after incomplete dentine caries removal: 40-month follow-up study. *Caries Res* 2007; 41(6):493-6.
- Shibata Y, He LH, Kataoka Y, Miyazaki T, Swain MV. Micromechanical property recovery of human carious dentin achieved with colloidal nano-beta-tricalcium phosphate. *J Dent Res.* 2008; 87:233-7
- Bertassoni LE, Habelitz S, Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. Biomechanical perspective on the remineralization of dentin. *Caries Res.* 2009; 43: 70-7.
- Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol* 2010; 5:565-9.
- Gu L, Kim YK, Liu Y, Ryou H, Wimmer CE, Dai L, Arola DD, Looney SW, Pashley DH, Tay FR. Biomimetic analogs for collagen biomineralization. *J Dent Res.* 2011; 90 (1): 82-7.
- Yli-Urpo H, Narhi M, Narhi T. Compuond changes and tooth mineralization effects of a glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4), an in vivo

- study. *Biomater.* 2005; 26: 5934-41.
18. 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.
 19. Salonen JI, Arjasamaa M, Tuominen U, Behbehani MJ, Zatar EI. Bioactive glass in dentistry. *J Minim Interv Dent.* 2009; 2(4): 208-18.
 20. Tay FR, Pashley DH. Guided tissue remineralization of partially demineralized human dentin. *Biomater.* 2008; 29: 1127-37.
 21. Skrtic D, Antonucci JM, Eanes ED. Amorphous calcium phosphate-based bioactive polymeric composites for mineralized tissue regeneration. *J Res Natl Inst Stand Technol.* 2003; 108: 167-82.
 22. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: Scientific evidence? *Austr Dent J* 2008; 53:268-73.
 23. Dickens SH, Flaim GM, Takagi S. Mechanical properties and biochemical activity of remineralizing resin-based Ca-PO₄ cements. *Dent Mater.* 2003;19:558-66.
 24. 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.
 25. Guentsch A, Seidler K, Nietzsche S, Hefti AF, Preshaw PM, Watts DC, Jandt KD, Sigusch BW. Biomimetic mineralization: long-term observations in patients with dentin sensitivity. *Dent Mater.* 2012; 28: 457-64.
 26. Saito T, Yamauchi M, Crenshaw MA. Apatite induction by insoluble dentin collagen. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(2): 265-70.
 27. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *J Dent.* 2007; 35: 695-98.
 28. 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.
 29. Kim YK, Yiu CKY, Kim JR, Gu L, Kim SK, Weller RN, Pashley DH, Tay FR. Failure of a glass ionomer to remineralize apatite depleted dentin. *J Dent Res.* 2010. 89(3) 230-35.
 30. Mantri SS, Mantri SP. The nano era in dentistry. *Sci Biol Med.* 2013 Jan-Jun; 4(1): 39-44.

María Inés Garchitorea: migarchitorea@gmail.com