

BIOCERÁMICOS: ASPECTOS FÁRMACO-TECNOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE USO ODONTOLÓGICO

JORGE FERNÁNDEZ MONJES*, BEATRIZ MARÍA MARESCA**, CARLOS BREGNI***

* Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de Número de la Academia Nacional de Odontología. Docente de la Carrera de Especialista en Endodoncia (AAO, Universidad Favaloro).

** Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de Número de la Academia Nacional de Odontología, Directora de la Carrera de Especialista en Endodoncia (AAO, Universidad Favaloro).

*** Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de Número de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Profesor Consulto Titular del Departamento de Tecnología Farmacéutica (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA).

RESUMEN

Se analizan aspectos fármaco-tecnológicos y clínicos de biocerámicos bioabsorbibles compuestos por biovidrios con capacidad osteogénica y microbicida, para ser utilizados como relleno bioactivo en el conducto radicular y como tratamiento terapéutico en el sitio de la lesión apicoperirradicular de origen endodóntico.

Mediante un diagrama ternario se consideraron las diversas variables cuyos valores determinan las diferentes fases de los vidrios bioactivos, hasta alcanzar la formación de hidroxiapatita, cuando se someten a un medio biológico. Se analizaron composición y mecanismo de acción en la reparación posendodóntica, que parte de la integración del biomaterial al tejido duro sano, sin formación de fibrosis o proceso inflamatorio inmune.

Palabras clave: biocerámico bioabsorbible bioactivo, biovidrio 45S5, reparación posendodóntica, silicato de calcio, hidroxiapatita.

ABSTRACT

Pharmacotechnological and clinical aspects of bioabsorbable bioceramics composed of bioglasses with osteogenic and microbicidal capacity are analyzed, to be used as a bioactive filler in the root canal and as a therapeutic treatment at the site of an apicoperiradicular lesion of endodontic origin.

By means of a ternary diagram, the various variables whose values determine the different phases of the bioactive glasses were considered, until reaching the formation of hydroxyapatite, when subjected to a biological medium. Composition and mechanism of action were analyzed in post-endodontic repair, which starts from the integration of the biomaterial into healthy hard tissue, without the formation of fibrosis or an immune inflammatory process.

Keywords: bioactive bioabsorbable biocerami, bioglass 45S5, post endodontic repair, calcium silicate, hydroxyapatite.

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales pueden considerarse como productos aptos para ser utilizados en los seres humanos con fines de sustitución de tejidos del organismo, como relleno bioactivo en el conducto radicular, y como estructura bioactiva para efectuar un tratamiento terapéutico en el sitio de una lesión apicoperirradicular. Según su naturaleza pueden ser clasificados en selladores, biometales, biopolímeros y biocerámicos, siendo su principal propiedad la de

no generar residuos tóxicos en la interacción con el organismo (3, 4).

Los biomateriales cerámicos, especialmente diseñados para el uso clínico, están compuestos por alúmina, zirconio, vidrio bioactivo, vidrios cerámicos, hidroxiapatita y fosfatos de calcio reabsorbibles, entre muchos otros.

Existen tres categorías de biocerámicos:

- Bioinertes: capaces de rellenar tejidos y ser tolerados por el organismo.

- Bioactivos: tolerados por el organismo con capacidad de osteoconducción y que establecen una fuerte unión con el tejido óseo. La existencia del óxido de aluminio (Al_2O_3) en algunos biovidrios perjudica su comportamiento porque no permite la formación del enlace Si-OH necesario para la formación de las apatitas (5, 6).
- Biodegradables: con capacidad de ser degradados en ambiente biológico y reemplazados por tejido duro.

BIOCERÁMICOS BIODEGRADABLES

La bioactividad de los selladores de silicato de calcio, se basa en la formación de hidróxido de calcio al reaccionar el H_2O con el óxido de calcio presente en el biomaterial, que posteriormente se hidroliza en grupos hidroxilos y iones de calcio.

En cambio, la bioactividad en los biovidrios se basa en su biodegradación debida a la reactividad de los grupos silanol, por la interacción con los iones presentes en el medio biológico.

Constituyen una herramienta relevante para el modelo teórico de la endodoncia mínimamente invasiva, por su velocidad de reabsorción y el suministro de iones osteoinductores en un medio osteoconductor. Pueden ser utilizados estrictamente en el interior del conducto radicular acompañados de gutapercha. También pueden ser manipulados como injertos aloplásticos para una acción terapéutica en el centro de la lesión apicoperirradicular mediante el abordaje de la lesión, utilizando diferentes caminos o vectores, ya sea a través del conducto radicular, de un trayecto fistuloso patognomónico de la periodontitis apical crónica, o de una ventana ósea, previo colgajo quirúrgico.

Generalmente, los biomateriales artificiales implantados en el organismo son encapsulados por un tejido fibroso denso que los aísla del medio circundante. Con el descubrimiento del 45S5 Bioglass por Larry Hench *et. al.* fue posible obtener un biovidrio del sistema Na_2O - CaO - SiO_2 - P_2O_5 con un alto potencial bioactivo. Con él se logró una interacción química favorable con el organismo. Esta buena integración se consigue por la formación de una capa de fosfato de calcio tipo apatita sobre la superficie del biovidrio, que permite una estrecha unión con el tejido óseo, sin la aparición de tejido fibroso a su alrededor. La hidroxiapatita es el constituyente primario de los tejidos duros del organismo (7,8).

En la formulación de estos biovidrios son claves tres características que los diferencian de los vidrios con-

vencionales y que permiten una alta reactividad en la superficie del biomaterial cuando se exponen a un medio biológico acuoso, ellas son:

- Menos de 60% molar de SiO_2 .
- Elevado contenido de Na_2O y CaO .
- Elevada relación CaO / P_2O_5 .

Muchos vidrios bioactivos de sílice se basan en la fórmula llamada 45S5, denominada de esta manera debido a que su composición contiene:

- 45% en peso de SiO_2
- Relación de $CaO/P_2O_5 = 5$. Designada con la letra S.

Hench *et. al* fueron quienes, por primera vez, lograron producir un vidrio susceptible de desarrollar enlaces fuertes y duraderos con el tejido vivo, mecanismo bioactivo caracterizado por la modificación de la superficie del implante. Dependiendo del tiempo de contacto con los fluidos biológicos, podemos señalar cinco etapas (9).

Etapas 1: hidrólisis de los grupos de sílice y creación de silanol (Si-OH), con formación de una capa rica en SiO_2 en la superficie del material

El intercambio iónico entre el fluido biológico (H^+ o H_3O^+) y la matriz amorfa del biovidrio (Na^+ , Ca^{2+} , ...) conduce a la hidrólisis de los grupos de sílice y a la creación de silanol (Si-OH) sobre la superficie del biomaterial, con disolución de la red vítrea y un aumento de pH debido al consumo de iones H^+ .

Esta reacción se produce muy rápidamente, en cuestión de minutos de exposición del material a los fluidos corporales. El resultado es la formación de una capa superficial con carga eléctrica neta negativa. La etapa es controlada por la difusión de los iones referidos y exhibe una dependencia del tiempo que ocurre la reacción ($t^{-1/2}$ - cinética parabólica), mientras que los componentes restantes del vidrio no son alterados (10). La reacción producida resulta (ref.):



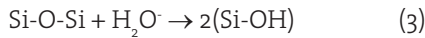
Etapas 2: formación de ácido silícico

El aumento del pH conduce al ataque de la red de SiO_2 , a la disolución de sílice en forma de ácido silícico $Si(OH)_4$ en la solución y en la formación continua de grupos Si-OH (silanoles) sobre la superficie del biomaterial.



Esta etapa involucra la pérdida de sílice soluble en forma de $\text{Si}(\text{OH})_4$ resultante de la ruptura de las uniones Si-O-Si y la formación de Si-OH (silanoles) en la interface de la solución del vidrio.

Es controlada por la reacción interfacial y exhibe una dependencia proporcional a t (cinética lineal). Larry Hench ha propuesto que esta pérdida de sílice soluble de la superficie, podría ser la responsable de estimular la proliferación de las células osteoprogenitoras y participe de la angiogénesis (ref.):



Etapa 3: capa amorfa rica en SiO_2

Condensación y polimerización de una capa amorfa rica en SiO_2 (normalmente 1-2 mm de espesor) en la superficie del biomaterial empobrecido en Na^+ y Ca^{2+} .

Etapa 4:

Migración de los grupos de Ca^{2+} y $(\text{PO}_4)^{3-}$ a la superficie a través de la capa rica en SiO_2

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 fósforo del implante y del SiO_2 con posterior cristalización de la película amorfa de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ en la superficie del biomaterial.

Debido al intercambio de iones alcalinos, la capa a base de gel de sílice aumenta de espesor. Además, la capa basada en SiO_2 con carga negativa recién formada actúa como andamio para la recolección de iones de calcio y fosfato, ya presentes en los fluidos corporales. Así crea un estrato rico en fosfato de calcio amorfo en la parte superior del gel de sílice.

Etapa 5: formación de hidroxiapatita

Continúa la disolución del biovidrio y la capa de fosfato de calcio amorfo incorpora $(\text{OH})^-$ y $(\text{CO}_3)^{2-}$, cristalizando como una capa de hidroxiapatita.

La genialidad de Hench LL consistió en descubrir que algunos vidrios, en determinadas proporciones de sus componentes, constituían una fase soluble bioactiva, cuando eran instalados en un medio biológico y sometidos al bombardeo iónico del entorno.

Los biovidrios son mezclas de óxidos que deben cumplir ciertas características para serlo, como la cantidad de óxido de silicio y la relación calcio-fósforo.

Cuando contiene menos del 60% de óxido de silicio y alto contenido de calcio y fósforo, el biomaterial es capaz de reaccionar y –mediante intercambio iónico con los fluidos corporales– disolverse y formar hidroxiapatita. Así actúa como implante temporal y sirve de soporte para que las células óseas se adhieran al material y proliferen.

El sistema está compuesto por cuatro especies químicas que son: SiO_2 , CaO , Na_2O y P_2O_5 . Esta última especie es una constante, lo que nos permite modificar las propiedades del material variando las otras tres.

El sistema siempre es el mismo, pero con diferentes proporciones cuantitativas o cualitativas de sus componentes. Ellas modifican su ordenamiento estructural atómico y nos permiten generar diferentes fases que poseen diferentes propiedades. Estas fases no son para nada estables, conforman estructuras dinámicas según cómo se distribuyen los electrones en sus orbitales, según la regla del octeto.

| Composición química del Bioglass 4555 | | | |
|---------------------------------------|------|------|------|
| (% en peso) | | | |
| SiO2 | Na2O | CaO | P2O5 |
| 45 | 24.5 | 24.5 | 6 |

DIAGRAMA TERNARIO DE FASES

La relación entre el comportamiento de fase de un biovidrio y su composición puede interpretarse con ayuda de un diagrama de fases. Las variables composicionales pueden también ser estudiadas como una función de la temperatura y la presión, aunque la gran mayoría de los sistemas son evaluados con la ayuda del diagrama ternario de fases en el cual cada vértice del sistema representa el 100 % de ese componente en particular.

Un diagrama ternario de fases permite obtener una variable cuyos valores determinan diferentes fases en un material de estudio. Una de las ventajas del uso de un diagrama ternario es su representación bidimensional, que permite establecer áreas con agrupaciones de puntos con idénticas propiedades. El número de fases para una mezcla en particular puede ser evaluada visualmente en función de las variables

elegidas, por ejemplo, en un diagrama de fase o diagrama de estados de la materia.

Un diagrama ternario se representa como un triángulo equilátero donde cada punto en su interior representa una composición dada de los tres componentes del sistema de coordenadas. En los vértices se ubican cada uno de los tres componentes del biomaterial en estudio, de forma tal que cada vértice supone una concentración pura de un componente (100%) y nula (0%) de los otros dos elementos. Los tres lados del triángulo equilátero representan las métricas de sus valores y permiten ver la influencia de los tres elementos constitutivos del biomaterial.

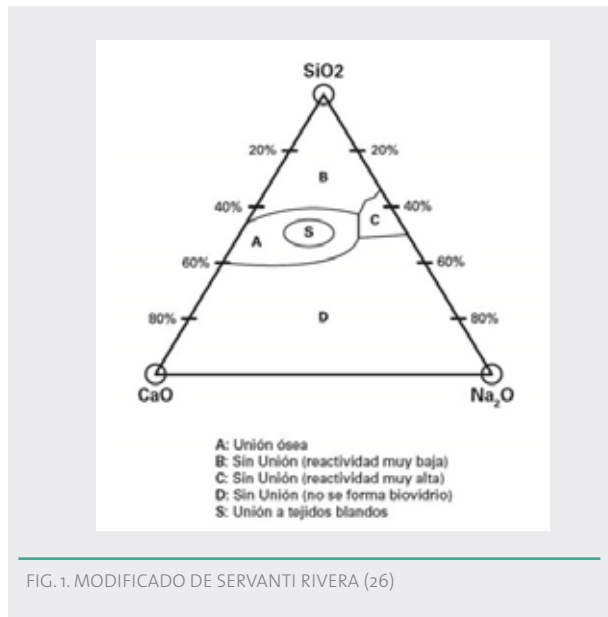


FIG. 1. MODIFICADO DE SERVANTI RIVERA (26)

En un diagrama ternario, la suma de los porcentajes de las variables a, b y c que lo componen, es siempre igual a una constante k, por lo cual puede observarse que existe una relación de dependencia entre dos de las variables con la tercera. Por ejemplo: se puede representar la variable c, como k-a-b. Como la suma de las tres proporciones suma siempre k, solo se requiere de dos grados de libertad (dos coordenadas) para encontrar determinado estado de la materia en un punto correspondiente de la muestra.

DIAGRAMA TERNARIO

DEL SISTEMA Na₂O-CAO-SIO₂

En el diagrama de equilibrio de este sistema se pueden visualizar los campos primarios de las fases cristalinas (fig. 2). En primer lugar, cabe destacar la fase

denominada NC₂S₃ (Na₂Ca₂Si₃O₉). Se trata de la fase que ocupa el campo V del diagrama y que está formada por 51% en peso de SiO₂, 31,5 % en peso de CaO, y 17,5 % en peso de Na₂O, que puede estar en equilibrio con la fase CaSiO₂ en el punto eutéctico C, a temperatura aproximada a los 1250°C.

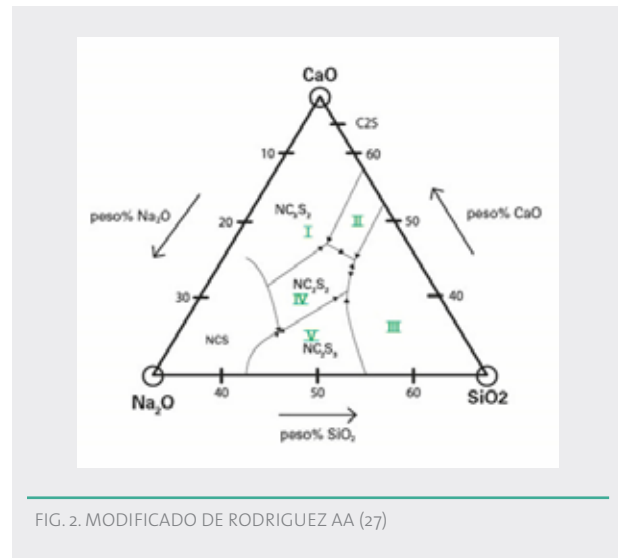


FIG. 2. MODIFICADO DE RODRIGUEZ AA (27)

La fase CaSiO₂ (Na₂Ca₂Si₃O₉) ocupa el campo IV del diagrama y está formada, aproximadamente, por síntesis y caracterización de fases cristalina con propiedades antimicrobianas con proporciones en peso de SiO₂, 41%; CaO, 38%; y Na₂O, 21%.

Estas fases están presentes en vitrocristalinos obtenidos a partir del biovidrio 45S5 y poseen una gran actividad antimicrobiana con una disminución del desarrollo microbiano muy significativa, frente a diferentes tipos de bacterias Gram positivas y negativas o levaduras. Se observó que el efecto biocida reduce la cantidad de microorganismos en más de 6 órdenes de magnitud. Ello significa una desinfección completa del medio. Por tanto, estos sistemas vítreos particulados pueden ser considerados como biocidas inorgánicos universales, con la ventaja adicional de tener una nula degradación por el efecto de agentes medioambientales, al contrario de lo que ocurre con los actuales biocidas orgánicos.

En los últimos años hay un creciente interés en el desarrollo de productos con actividad antimicrobiana para prevenir el asentamiento y crecimiento de bacterias. La extensa mayoría de productos antimicrobianos existentes en el mercado actual está basada en compuestos orgánicos. Estos productos orgánicos tienen limitadas aplicaciones debido a su baja resistencia al calor, su alta tendencia a la descomposición, su corta vida media y la aparición de

formas de microorganismos resistentes. La amplia propagación de bacterias patógenas con resistencia múltiple a los antibióticos ha sido reconocida como un importante problema global para la salud humana y animal por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta resistencia se adquiere de forma natural con el paso del tiempo, pero se acelera por un mal uso o abuso de los antimicrobianos.

CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS VIDRIOS BIOACTIVOS

El contacto de vidrios bioactivos con fluidos biológicos produce la disolución de componentes (lixiviación) solubles, que se depositan en su superficie con el consecuente aumento de la presión osmótica y del pH, generando un medio hostil para el crecimiento microbiano, sin afectar los tejidos del huésped.

Esta actividad antimicrobiana, más concretamente con una concentración de 50 mg/ml, tiene una actividad del 98% frente a *E. coli* (Gram negativa) y *S. aureus* (Gram positiva). Ella aumenta a medida que aumenta la concentración del biomaterial y es efectiva contra una amplia gama de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, ya sea en sus formas plancónicas o sésiles (11, 12). Además reduce patógenos generadores de biopelículas. El ambiente alcalino es estresante para las bacterias, que responden cambiando su morfología, ultraestructura, modificando el patrón de expresión de numerosos genes y proteínas. Zhang *et. al* observaron que la disolución de iones de sodio conduce a un aumento del pH hasta un valor 11 en las primeras 8 horas, que se mantiene durante más de 48 horas (13, 14, 15, 16, 17).

Un factor adicional que contribuye a las propiedades antimicrobianas es la liberación de iones de sílice, calcio y fosfato. Ellos causan perturbaciones del potencial de membrana de las bacterias y determinan una mayor presión osmótica (18, 19, 20).

La concentración de solutos dentro del citoplasma bacteriano es normalmente más alta que el detectado en su entorno. Ello resulta en una presión osmótica positiva sobre la membrana celular. Un aumento repentino en la concentración de solutos externos provoca un rápido flujo de agua y una caída de la presión a través de la membrana celular, dando como resultado una célula alterada en tamaño, forma celular y niveles de estrés de membrana (21).

Un estudio reciente demostró que los cambios en la morfología de las células bacterianas (contracción ce-

lular, reducción de las dimensiones celulares y daño a las membranas) son inducidos con vidrio bioactivo, en cepas de *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, después de ser incubadas (22).

El vidrio bioactivo ha sido probado *in vitro* contra una amplia variedad de bacterias aerobias y anaerobias. Ello ocasionó una rápida muerte bacteriana y un efecto inhibitor del crecimiento sin resistencias, además de una buena actividad contra la formación de biopelículas.

La dimensión de las partículas en los biovidrios pareciera ser un factor determinante en la actividad antibacteriana. De hecho, la disminución de su tamaño con el consiguiente aumento del área de superficie en contacto con el medio, permite ampliar el contacto del biovidrio con el ambiente fisiológico acuoso, aumentando así la difusión de iones, el aumento del pH local y de la presión osmótica.

Estos biovidrios poseen una toxicidad nula y sus productos de lixiviación, como CaO, SiO₂ o Na₂O estarían en niveles de ppm en agua y son síntesis y caracterización de fases cristalinas, perfectamente compatibles con el medio ambiente y los seres vivos.

Se ha propuesto también la incorporación de cationes bivalentes como fosfato (P), cobre (Cu), zinc (Zn), estroncio (Sr), entre otros, dentro de la estructura del biomaterial. El objetivo es mejorar el efecto antimicrobiano, el metabolismo óseo y la formación de tejido, inhibiendo la acción osteoclástica por el papel fundamental de estos iones en la mineralización y la angiogénesis.

NORMATIVAS APLICABLES

A LOS BIOMATERIALES CERÁMICOS DE USO ENDODÓNTICO

Radiopacidad:

- ISO 6876: 2001. Selladores de uso en endodoncia.
- UNE-EN ISO 9917-2: 2010. Cementos dentales de base acuosa. Parte 2: cementos modificados con resina.

Citotoxicidad:

- ISO 10993-5: 2009: Evaluación biológica de los equipos médicos Parte 5: Prueba de citotoxicidad *in vitro*.

- ISO 10993-12: 2007: Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.

Tiempo de fraguado:

- UNE-EN ISO 9917-1: 2007. Cementos dentales de base acuosa. Parte 1: Cementos ácido-base de polvo/líquido.
- ASTM C 191-04a: Método de prueba estándar para determinación del tiempo de fraguado de cementos hidráulicos con la aguja de Vicat.
- ASTM C 266-04: Método de prueba estándar para determinación del tiempo de fraguado la pasta de cementos hidráulicos con la aguja de Gillmore.

Porosimetría:

- ASTM D4404-84: Método de prueba estándar para la determinación de poros.
- Volumen de los poros.
- Distribución en superficie del volumen de los poros por porosimetría mediante intrusión de mercurio.

INTEGRACIÓN DE LOS BIOVIDRIOS A LA ZONA DE REPARACIÓN DE LA LESIÓN

Hargreaves y Cohen –autores que reflejan fielmente el modelo de la escuela de endodoncia de Estados Unidos– expresan en su libro *Las Vías de la Pulpa* que la obturación puede no influir en el éxito a corto plazo del tratamiento de conductos no quirúrgico. El uso de un cono central y cemento sellador es esencial en todas las técnicas para el logro de la impermeabilidad a los fluidos.

Para estos autores las propiedades del cemento sellador ideal son de naturaleza esencialmente reológicas, con una visión reduccionista de la endodoncia, en virtud de las cuales el mismo debe permanecer estrictamente dentro de los límites del conducto y ocupar hasta no más de 2 mm del foramen apical. En la moderna clasificación de biomateriales destinados a ser implantados en reemplazo de un tejido vivo, estos selladores –a los que se les requiere inercia biológica y estabilidad dimensional confinados dentro del espacio endodóntico– son denominados de primera generación. La única condición estrictamente biológica requerida al sellador es que sea “tolerado por los tejidos, es decir no producir irritación del tejido perirradicular”.

Esta visión rigurosamente técnica y quirúrgica de la endodoncia, relega al material de obturación a un mero concepto de *sustitución* del tejido pulpar, cuyo requisito es ser inerte o, a lo sumo, con propiedades antimicrobianas o bacteriostáticas (24).

“La limpieza y conformación aportan un entorno aséptico y al eliminar la causa de la patología, el método de obturación no es importante” (24) y si la enfermedad perirradicular es persistente y no responde a tratamientos no quirúrgicos, está indicada la cirugía apical, por cuanto “el objetivo último de la endodoncia es la reparación de la lesión” (25).

Maisto OA introdujo el concepto de reparación periododóntica. Posteriormente Maresca, Fernández Monjes y Bregni, el concepto de regeneración *ad integrum* de los tejidos apicales y el hueso alveolar que los rodea con un biomaterial de tercera generación que contiene zinc, un yodóforo y un sistema matricial de liberación lenta y sostenida de iones de calcio.

La limpieza, el diseño y la obturación del conducto radicular es una condición necesaria en la endodoncia, pero no es suficiente. El material de obturación es importante en la estimulación de la regeneración de los tejidos apicales destruidos por la lesión, ya que proporciona un entorno favorable, estimulando los tejidos periodontales dañados por la periodontitis apical y del hueso sano que los rodea.

La reparación por regeneración de los tejidos afectados por la noxa bacteriana tiene tres vías de acción según sea la señal extracelular transducida por la cascada de señalización activada y según qué material de obturación sea de primera, segunda, tercera o cuarta generación.

Los selladores, que son esencialmente inertes, dejan librada a la capacidad del propio organismo, la reparación de los tejidos y, en caso que la misma no se produzca, se necesita efectuar un segundo paso quirúrgico, para eliminar la noxa persistente. En algunos casos puede aparecer en el ápice una pequeña zona radiolúcida rodeada por la cortical alveolar, que podría ser una respuesta de cicatrización como respuesta a la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante beta, y que algunos autores lo consideran aceptable, desde el punto de vista clínico.

El biomaterial de obturación de conductos radiculares de tercera generación está diseñado con el ob-

jetivo de eliminar la noxa bacteriana por la acción del ion yodo y estimular –mediante la liberación de iones de calcio– el sistema de formación de tejidos duros. Su característica fundamental es ser reabsorbido en su totalidad, con una tasa de degradabilidad similar a la formación de nuevo tejido. Este biomaterial origina una cascada de señales en células de origen mesenquimático para regenerar tejido conectivo laxo y fibroso del periodonto de inserción y el hueso alveolar a partir de la médula ósea.

El mecanismo de reparación de los biovidrios parte de la integración del mismo al tejido duro sano que se encuentra en la periferia de la lesión apicoperirradicular. Se adosa e integra a las trabéculas del hueso sano, sin formación de fibrosis o proceso inflamatorio inmune. Además, por su propiedad biocida, inhibe la noxa bacteriana en el lugar donde se encuentra. Por tanto, cada material de obturación, según sus características, genera un proceso de reparación diferente, aunque con un mismo fin.

BIBLIOGRAFÍA

- Enderle JD. Introduction to Biomedical engineering. Connecticut, Estados Unidos. Ed. Academic press – 2005.
- Souto RA., Laz MM., Reis RL., Electrochemical behavior of different preparations of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V substrate. *Rev. Biomaterials*. 24(23);4213-421:2003.
- Liu X., Chu PK., Ding C., Surface Nanofunctionalization of biomaterials. *Rev. Materials Science and Engineering: R: Reports*, 70(3);275-302:2010.
- Lang JE., Whiddon DR., Smith EL., Salyapongse AK. Use of ceramics in total hip replacement. *Rev. Surg. Orthoip. Adv.*, 17;51-57:2008.
- Sierra JH., Bravo OM., Peña PA., Cordobas ME. Evaluación electroquímica de recubrimientos de biovidrio/Al₂O₃ soportados sobre acero inoxidable ALSL 316L y su relación con el carácter bioactivo de las películas. *Rev. LatinAm. Metal. Mat* 35(2):2015.
- Bravo OM., Sierra JH., Acevedo JH., Córdoba ME: Síntesis y caracterización de biorecubrimientos de biovidrio/Al₂O₃. *Rev. Colombiana de Materiales* 5; 224-230:2014.
- Hench LL, Bioceramics. *Rev. Am. Ceram. Soc.* 8(1);1705-1728:1998.
- Hench LL., Wilson J, Bonding mechanism at the interface of ceramic prosthetic materials. *Rev. Surface Active Biomaterials Science*. 226;630-636:1984.
- Rahaman MN, Día DE, Sonny Bal B, Fu Q, Juang SB, Bonewald LF, Tomsia AP. El vidrio bioactivo en la ingeniería de tejidos. *Acta Biomater.* 2011 Jun; 7 (6): 2355-2373.
- Hench LL. Bioceramics. *J Am Ceram Soc.* 1998; 81 :1705–1728.
- Gubler, M.; Brunner, T.J.; Zehnder, M.; Waltimo, T.; Sener, B.; Stark, W.J. Do bioactive glasses convey a disinfecting mechanism beyond a mere increase in pH? *Int. Endod. J.* 2008, 41, 670–678.
- Zhang, D.; Leppäranta, O.; Munukka, E.; Ylänen, H.; Viljanen, M.K.; Eerola, E.; Hupa, M.; Hupa, L. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2010, 93, 475–483.
- Leppäranta, O.; Vaahtio, M.; Peltola, T.; Zhang, D.; Hupa, L.; Hupa, M.; Ylänen, H.; Salonen, J.I.; Viljanen, M.K.; Eerola, E. Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2008, 19, 547–551. [CrossRef] [PubMed].
- Drago, L.; Vassena, C.; Fenu, S.; De Vecchi, E.; Signori, V.; De Francesco, R.; Romanò, C.L. In vitro antibiofilm activity of bioactive glass S53P4. *Future Microbiol.* 2014, 9, 593–601. [CrossRef] [PubMed].
- Zhang, D.; Leppäranta, O.; Munukka, E.; Ylänen, H.; Viljanen, M.K.; Eerola, E.; Hupa, M.; Hupa, L. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2010, 93, 475–483. [CrossRef] [PubMed].
- Ran, S.; He, Z.; Liang, J. Survival of *Enterococcus faecalis* during alkaline stress: Changes in morphology, ultrastructure, physicochemical properties of the cell wall and specific gene transcripts. *Arch. Oral Biol.* 2013, 58, 1667–1676. [CrossRef] [PubMed]
- Jones, J.R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater.* 2013, 9, 4457–4486. [CrossRef][PubMed].
- Heikkilä, J.T. Use of bioactive glasses as bone substitutes in orthopedics and traumatology. In *Bioactive Glasses: Materials, Properties and Applications*, 2nd ed.; Ylänen, H., Ed.; Elsevier Woodhead Publishing: Cambridge, UK, 2011; pp. 189–208, ISBN 9780081009369.
- Hupa, L. Melt-derived bioactive glasses. In *Bioactive Glasses: Materials, Properties and Applications*, 2nd ed.; Ylänen, H., Ed.; Elsevier Woodhead Publishing: Cambridge, UK, 2011; pp. 3–28, ISBN 9780081009369.
- Pilizota, T.; Shaevitz, J.W. Plasmolysis and cell shape depend on solute outer-membrane permeability during hyperosmotic shock in *E. coli*. *Biophys. J.* 2013, 104, 2733–2742. [CrossRef] [PubMed].
- Drago, L.; De Vecchi, E.; Bortolin, M.; Toscano, M.; Mattina, R.; Romanò, C.L. Antimicrobial activity and resistance selection of different bioglass S53P4 formulations against multidrug resistant strains. *Future Microbiol.* 2015, 10, 1293–1299. [CrossRef] [PubMed].

22. Tesis doctoral Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Odontología Desarrollo y caracterización de dos materiales biocerámicos basados en β -CaSiO₃. (Wollastonita) para el tratamiento pulpar del diente temporal y permanente joven. Directores Vanesa Badillo Perona, Paloma Planells del Pozo, Guillermo Pradies Ramiro. Madrid, 2016.

23. Hargreaves KM, Cohen S. Las Vías de la Pulpa 10ma edición. Cap 10. Ed. Elsevier Limited Barcelona 2021.

24. Hargreaves KM, Cohen S. Las Vías de la Pulpa 10ma edición. Cap 14. Ed. Elsevier Limited Barcelona 2021.

25. Servanti Rivera AGL. Síntesis de biovidrio dopado con cobalto por sol-gel y sus efectos en bioactividad y migración al incorporarlo en PDL. Tesis - Universidad de Chile, 2017.

26. Rodríguez AA. Síntesis y caracterización de fases cristalinas en el sistema Na₂O-CaO-SiO₂ con propiedades antimicrobianas. Centro de investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN), Universidad de Oviedo, pag. 3-7, Oviedo, España, 2017.

Contacto

Correo electrónico de J. Fernández Monjes: jfmonjes@gmail.com