

Influencia de los inhibidores de las metaloproteinasas, agentes reticuladores y remineralización biomimética en la longevidad de la unión adhesiva.

Parte II. Agentes reticuladores y remineralización biomimética.

Metalloproteinases inhibitors, cross-linking agents and biomimetic remineralization influence in the adhesive bond longevity.

Part II. Cross-linking agents and biomimetic remineralization.

Autor

Dra. Joanna Vola

Especialista en Odontología Restauradora Integral.

Asistente Titular Clínica de Operatoria Dental II, Clínica Integrada

III, Facultad de Odontología, Universidad de la República

Entregado para revisión: 10 de mayo de 2014

Aceptado para publicación: 10 de junio de 2014

Resumen

El grado y la calidad de la mineralización dentinaria confieren a este tejido sus propiedades mecánicas (Toledano et al, 2013). Cuando se realiza el grabado ácido de la dentina disolviendo gran parte de este contenido mineral, la integridad de las fibrillas colágenas de la capa híbrida es de fundamental importancia para el mantenimiento de la efectividad de la unión adhesiva a largo plazo (Breschi et al, 2008).

Esta integridad está estrechamente vinculada a las características de las fibrillas de colágeno en cuanto a su grado de entrecruzamiento (Al-Ammar et al, 2009), y la presencia de mineral intrafibrilar, lo que asegura que su módulo elástico es igual al que presentan en la dentina naturalmente biomineralizada (Toledano et al, 2013).

Actualmente, la barrera más importante al progreso en la adhesión a dentina está dada por la imposibilidad de los sistemas adhesivos de reemplazar el agua que ocupa el espacio que, previo al grabado, ocupaba el mineral dentinario (Brackett et al, 2011).

La remineralización biomimética surge como técnica que ofrece la posibilidad de sustituir el agua con minerales, incluso promoviendo la remineralización intrafibrilar del colágeno en la capa híbrida (Brackett et al, 2011).

En esta segunda entrega se analizarán los agentes reticuladores y su influencia en la remineralización biomimética.

Palabras claves: restauraciones adheridas, capa híbrida, interfaz resina-dentina, inhibidores de las MMP, agentes reticuladores, remineralización biomimética.

Abstract:

The extent and quality of dentin mineralization gives this tissue its mechanical properties (Toledano et al, 2013). When dentine is etched most of its mineral content is dissolved and the integrity of the collagen fibrils within the hybrid layer takes a critical role in the maintenance of the effectiveness of a long-term adhesive bond (Breschi et al, 2008).

This integrity is closely linked to the characteristics of the collagen fibrils regarding their degree of crosslinking (Al-Ammar et al, 2009), and the presence of intrafiber minerals, which ensures that their elastic modulus is equal to that present in naturally biomineralized dentin (Toledano et al, 2013).

Currently, the most important barrier in the progress to dentin adhesion is given by the impossibility of adhesive systems to replace the water that substitutes the dentin mineral lost after the dentin is etched (Brackett et al, 2011).

Biomimetic remineralization emerges as a technique that offers the possibility of replacing the water with minerals, including the promotion of intrafibrillar remineralization of the collagen in the hybrid layer (Brackett et al, 2011).

In this second issue cross-linking agents and their influence in biomimetic remineralization will be analyzed.

Key -words: bonded restorations, hybrid layer, dentine-adhesive interface, MMPs inhibitors, cross-linking agents, biomimetic remineralization.

INTRODUCCIÓN

Mientras que la unión al sustrato adamantino se ha mostrado confiable a través del tiempo, la unión al sustrato dentinario constituye un gran desafío (Fang et al, 2012).

Las uniones resina-dentina tienen una duración menor que las uniones resina-esmalte. Esta falta de duración de la unión adhesiva entre las resinas y la dentina es una de las razones por las cuales las restauraciones adheridas dentocoloreadas poseen una vida útil corta (Nakabayashi & Pashley, 1998; Walter et al, 2008; Henostroza et al, 2010), recambiándose promedialmente cada 6 años debido a caries secundaria precipitada por el fracaso de la adhesión (Sunnegårdh-Grönberg et al, 2009).

La unión a la dentina se basa en la formación de la capa híbrida (Nakabayashi & Pashley, 1998).

Los dos procesos fundamentales involucrados en el procedimiento de adhesión a dentina mediante grabado y lavado son la disolución de la fase mineral y la infiltración de la matriz de colágeno desmineralizada con monómeros resinosos adhesivos que polimerizan en forma completa in situ. La capa híbrida ideal puede ser clasificada como una red tridimensional de polímero y colágeno que provee una unión continua y estable entre el sustrato dentinario y el adhesivo (Toledano et al, 2013). Sin embargo, una capa híbrida de alta calidad y larga duración solo puede ser lograda si la matriz de colágeno desmineralizada es totalmente infiltrada con resina (Breschi et al, 2008). Cuando la dentina es acondicionada mediante el uso de ácido fosfórico, gran parte del mineral tanto extrafibrilar como intrafibrilar es disuelto, tanto en extensión como en profundidad. Esto dificulta la infiltración resinosa en el frente de desmineralización, observándose altos niveles de microporabilidad como consecuencia de esta pobre infiltración, lo que compromete la estabilidad de la interfaz adhesiva a lo largo del tiempo (Toledano et al, 2014 b). Esta difusión incompleta del monómero en la dentina desmineralizada resulta en zonas pobremente infiltradas tanto dentro de la capa híbrida como en su base. Estas zonas pobremente infiltradas son las responsables de la degradación (Tay & Pashley, 2009; Hashimoto et al, 2003) y de la reducción de la longevidad de la unión adhesiva (Hashimoto et al, 2003; Hebling et al, 2005).

La desmineralización parcial de la matriz dentinaria no sólo expone la matriz colágena a ser luego remineralizada, sino que activa las proformas de las MMP (Toledano et al, 2012). La zona de dentina desmineralizada y no impregnada ubicada en la base de la capa híbrida es la zona más débil dentro de la interfaz adhesiva, y por tanto es susceptible a la actividad proteolítica de las MMP. A su vez, la solubilización y degradación

hidrolítica de la resina a lo largo del tiempo ayuda a las MMP a clivar las fibras colágenas desprotegidas en la dentina descalcificada (Toledano et al, 2014 b). Es por esto que la interfaz de adhesión continúa siendo el talón de Aquiles de las restauraciones dentales adheridas (Toledano et al, 2014 b).

Los inhibidores de las MMP incluidas en la interfaz de adhesión pueden proteger las fibras de colágeno del andamio -que actúan como promotoras de la remineralización- de la degradación, previo a ser remineralizadas (Toledano et al, 2012).

A pesar de que las estrategias actuales que incorporan componentes resinosos iónicos e hidrofílicos a los sistemas adhesivos de grabado y lavado, así como también a los sistemas autoacondicionantes surgen de la necesidad de unirse a un sustrato intrínsecamente húmedo, como lo es la dentina, son estas mismas estrategias las que crean matrices resinosas potencialmente inestables que se degradan lentamente a consecuencia de la absorción de agua (Hebling et al, 2005).

REMINERALIZACIÓN BIOMIMÉTICA

Las propiedades mecánicas de la dentina dependen del grado y de la calidad de su mineralización (Toledano et al, 2013). La fase apatítica en la dentina mineralizada es clasificada como intrafibrilar, confinada a las zonas huecas y espacios porosos de las fibras de colágeno, e interfibrilar, que ocupa los espacios intersticiales que separan las fibras. El depósito de fosfato de calcio interfibrilar por sí solo no resulta en una matriz de colágeno altamente mineralizada, y no debe ser considerado como una verdadera remineralización (Tay & Pashley, 2008). Los minerales extrafibrilares actúan como un material granular que resiste la carga, pero en ausencia de mineralización intrafibrilar, esta capacidad de soportar las cargas en estado hidratado disminuye notoriamente (Toledano et al, 2013). El colágeno protegido de la acción de las MMP no está mineralizado, por lo que es susceptible de ruptura por fatiga cíclica o creep durante la función (Tay & Pashley, 2009). La mineralización intrafibrilar es el factor crucial que asegura que las fibras de colágeno tienen el mismo módulo de elasticidad y dureza que el que presentan en la dentina naturalmente biomineralizada. El concepto de restauraciones adheridas está basado en el uso de materiales bioactivos con la habilidad de liberar iones específicos a nivel de la interfase de adhesión, que pueden evocar una respuesta positiva del entorno biológico y proveer protección de las propiedades mecánicas de la interfaz resina-dentina y/o remineralización de los tejidos dentales con escaso contenido de minerales (Toledano et al, 2013).

La MMP 2 podría ejercer un rol primario en la iniciación de la mineralización de la matriz a través de la

limitación de la proteólisis de las fosfoproteínas dentinarias, y favoreciendo la degradación de las fosforinas que lleva a la fosforilación de la matriz (Toledano et al, 2014 b).

La remineralización intrafibrilar del colágeno ocurre tanto a través de la precipitación espontánea como a través de la nucleación de cristales en la dentina desmineralizada. Se ha propuesto que durante la nucleación los iones de calcio se adsorben primero a la superficie de las fosfoproteínas cargadas negativamente. Si bien la dentina es pasible de remineralización, este proceso de remineralización biomimética no consigue características iguales a las del colágeno dentinario nativo intacto (Toledano et al, 2013). Tanto el uso de CHX para la inhibición de las MMP como la remineralización biomimética con la finalidad de rellenar con minerales los espacios llenos de agua pueden preservar efectivamente la integridad de la capa híbrida a lo largo del tiempo. Este último procedimiento lleva a la remineralización intrafibrilar de las fibras de colágeno en la capa híbrida (Brackett et al, 2011).

Se ha estudiado que los mejores resultados son logrados con la asociación entre la precipitación de minerales e inhibición de las MMP inducidas por adhesivos de grabado y lavado que contienen Zn y son aplicados a la dentina previamente grabada. Por lo tanto estos adhesivos tienen efectos terapéuticos y protectores a la hora de considerar la estabilización de la capa híbrida (Toledano et al, 2013). Sin embargo las nano partículas de relleno de los adhesivos se disuelven en forma casi completa con el paso del tiempo, dejando racimos de poros en la porción basal de la capa híbrida (Brackett et al, 2011).

La barrera crítica que se encuentra actualmente al progreso en la adhesión a dentina es que, tanto para los sistemas de grabado y lavado como para los sistemas adhesivos autoacondicionantes, la retención a dentina está obstaculizada por su inhabilidad para reemplazar en forma completa el agua libre así como también el agua unida que se encuentra en los compartimentos acuosos internos de las fibras de colágeno. Hasta ahora no se sabe si los adhesivos dentinarios son capaces de infiltrar los espacios intrafibrilares de las fibras de colágeno para crear un continuum con las resinas que ocupan los espacios extrafibrilares. La adhesión a dentina con sistemas de grabado y lavado es una forma cruda de biomimetismo que elimina parte de

la fase mineral de la dentina en pro de la retención biomecánica. La pérdida de la apatita intrafibrilar del colágeno sin su adecuado reemplazo causa el deterioro de las propiedades mecánicas de la dentina. La transición del colágeno con escaso contenido mineral de insoluble a una gelatina biodegradable representa un punto sin retorno en la supervivencia arqueológica de los tejidos duros. Esta transición irreversible puede ser prevenida por la presencia de minerales y el apretado empaquetamiento de las moléculas en las fibras de colágeno. Estos dos mecanismos son interrumpidos por las técnicas asociadas con la adhesión dentinaria contemporánea. El reemplazo progresivo del agua por la apatita intrafibrilar es un proceso natural en la dentinogénesis que preserva la integridad tanto del colágeno como de proteínas no colagenosas, las que permanecen intactas hasta por 50 años. Esta forma natural de protección subraya la barrera crítica al progreso en las tecnologías de adhesión a dentina contemporáneas: estas son incapaces de reemplazar el agua de los com-

partimentos intrafibrilares de las fibras colágenas. La observación de la desaparición parcial de los nano rellenos de los adhesivos en dientes en donde la adhesión se realizó tanto con, como sin la aplicación de CHX, implica que este fenómeno es gobernado por un mecanismo universal que no guarda relación con la inhibición de la actividad de las MMP por la CHX. El nano relleno de los adhesivos está compuesto por nano partículas de sílice pirogénica hidrofílica tratadas mediante un silano. Es posible que la cobertura de silano en relación a la super-

ficie de la partícula de sílice sea incompleta y que los grupos silanol residuales presentes sean susceptibles de hidrólisis luego de la absorción de agua. También la unión que se forma entre el silano y el relleno mineral es vulnerable a la hidrólisis. Una vez que se produce esta hidrólisis los poros que se generan son ocupados con agua cuando se utiliza CHX para inhibir las MMP, mientras que estos se llenan de nano cristales minerales en la técnica de remineralización biomimética. Esta última técnica no previene la absorción de agua ni la hidrólisis de los componentes del sistema adhesivo, ambos procesos asociados con la química inherente al sistema adhesivo, y no relacionados al enfoque empleado para prevenir la degradación de la interfaz resina-dentina. Los poros que se generan debido a la disolución del relleno del adhesivo pueden interconectarse. La remineralización biomimética es una estra-

La barrera crítica que se encuentra al progreso en la adhesión a dentina está dada por la imposibilidad de los sistemas adhesivos para reemplazar el agua que se encuentra en los compartimentos acuosos internos de las fibras de colágeno (Brackett et al, 2011).

tegia que ofrece una solución para la incorporación de un mecanismo de “auto cicatrización” al imitar la naturaleza para mejorar el rendimiento, previendo que los diferentes componentes de la estrategia pueden ser exitosamente incorporados en la dentina grabada previo a la aplicación del adhesivo. El componente remineralizante ha de ser liberado en forma aniónica estable, como fosfato de calcio amorfo y ácido silícico, que se coloca en la dentina previo al adhesivo. Esta estrategia asegura que los componentes remineralizantes están disponibles en la base de la capa híbrida en lugar de depender de la difusión iónica a través de una capa adhesiva polimerizada (Brackett et al, 2011). En la dentina las microfibras de colágeno se agrupan para formar fibras de colágeno. Es justamente en estas uniones que se dan mediante la formación de enlaces cruzados (cross links) que se acumula el mineral intrafibrilar. Cuando estos enlaces cruzados presentan características adecuadas, entonces está presente el mineral intrafibrilar. A su vez la presencia de estos minerales da a las fibras colágenas la posibilidad de remineralizarse (Osorio et al, 2005).

Existen agentes retardadores que captan calcio y fosfato y lo conducen intrafibrilarmente para lograr a ese nivel la remineralización. Hay sistemas biomiméticos, como la combinación de ácidos poliacrílicos -como los ácidos poliacrílicos y polimetacrílicos- cuyo uso resulta en un ordenado ensamblaje

nano apatítico intrafibrilar. Un polímero puede actuar como agente retardador que atrae calcio y fosfato y así se evita la desmineralización de la dentina. Estos materiales bioactivos captan -mediante la adhesión a la superficie de la partícula polimérica- y liberan partículas de calcio, fosfato y Zn que transportan a la capa híbrida donde son depositados sin disolverse la partícula. Podríamos entonces usar partículas de polímero para transportar minerales a la capa híbrida y así remineralizar el colágeno, la capa híbrida y la dentina. Para ello es de suma importancia que la nano partícula sea capaz de unirse al colágeno (Osorio et al, 2014). Las nano partículas que contienen Zn poseen la habilidad de unirse a la dentina desmineralizada y permanecer en la capa híbrida luego de la infiltración con resina. Esta infiltración reduce de manera importante el grado de ICTP liberado de las matrices dentinarias, que alcanza los niveles más bajos cuando se encuentran presentes nano partículas con Zn. Estas

nano partículas pueden por tanto ser útiles cuando adherimos a dentina a través de un procedimiento de grabado y lavado (Osorio et al, 2014).

Polímeros hidrofílicos biodegradables y silicatos bioactivos -fosfosilicato de calcio y de sodio, silicato tricálcico y fosfato tricálcico- han sido propuestos como materiales adecuados para remineralizar la dentina desmineralizada y no impregnada, a través de la formación de hidroxiapatita. Se ha observado que los iones de calcio y sílice pueden actuar como núcleos de cristalización. El grado de degradación de colágeno es mayor cuando la dentina es tratada con ácido fosfórico en comparación con el tratamiento con EDTA, estos valores son notoriamente reducidos cuando la dentina es infiltrada con resina rellena con partículas bioactivas. Los fosfosilicatos de calcio y de sodio tienen la capacidad de inducir no solo las MMP sino también sus inhibidores disminuyendo la expresión de las MMP, lo

que indica un aumento en el turnover de la matriz extracelular. La disolución de estos productos inorgánicos cuando son expuestos a los fluidos biológicos es la responsable de su actividad biológica. Los iones liberados activan la fosfatasa alcalina disminuyendo la degradación de colágeno y promoviendo su formación, favoreciendo así el depósito de matriz extracelular y su mineralización. Las fosfoproteínas extracelulares juegan un rol crítico en la formación de tejidos colagenosos mineralizados y en la regulación de la

biomineralización. El mayor desafío para desarrollar la remineralización dentinaria a través de resinas con rellenos bioactivos es el logro de una disolución e interacción iónica controlada, que asegure que las concentraciones críticas requeridas son alcanzadas. Las partículas antes mencionadas poseen gran bioactividad, limitando la acción colagenolítica de las MMP y favoreciendo la remineralización de la dentina tratada con EDTA; y deben ser consideradas como una terapia promisoriosa (Osorio et al, 2012).

Los cristales de minerales que permanecen en el colágeno luego de la desmineralización parcial son protegidos por los inhibidores de las MMP, y podrían actuar como semillas para el crecimiento apatítico, permitiendo la remineralización (Hebling et al, 2005; Osorio et al, 2011; Toledano et al, 2012; 2013). La carga mecánica es responsable de la regeneración tisular porque aumenta el fluido tisular intrapulpal aumentando la presión intrapulpal, que promueve el

En la dentina las microfibras de colágeno se unen mediante enlaces cruzados para formar fibras de colágeno. Es justamente en estas uniones (cross links) que se acumula el mineral intrafibrilar, cuya presencia da a las fibras colágenas la posibilidad de remineralizarse (Osorio et al, 2005).

acúmulo de calcio. Se trata de una regeneración tisular guiada por la carga funcional. La carga mecánica activa la fosfatasa alcalina, esta desintegra el pirofosfato inorgánico y así se da el pasaje de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita (Hebling et al, 2005). La mineralización del colágeno mejora a su vez la longevidad del polímero, puesto que este proceso lleva a una disminución de la cantidad de agua. Sin embargo el agua debe ser eliminada en la justa medida pues es necesaria para la mineralización. La carga mecánica puede estimular la conversión de las keto-aminas (enlaces cruzados inmaduros) demostrando que la remineralización se inicia a nivel intrafibrilar debido a la presencia de un espectro de cristalinidad, confirmando que el colágeno constituye un andamio activo que facilita la formación de cristales de hidroxiapatita dentro de las fibrillas (Toledano et al, 2014 a).

La dentina tiene la capacidad de responder a estímulos y remineralizarse aun en ausencia de células, y por su puesto en ausencia de bacterias. Se puede aprovechar esta capacidad de la dentina colocando núcleos de quelación de minerales, como puede ser un núcleo de polímero carboxílico, partícula que nuclea minerales (calcio y fosfato) y luego los libera sin afectarse en sí misma, sin degradarse, quedando indemne (Osorio et al, 2014). Por lo tanto se puede intentar remineralizar la dentina grabada mediante el aporte de iones a través del sistema adhesivo. La infiltración de la dentina grabada con ácido fosfórico con una resina conteniendo nano partículas de óxido de zinc reduce y estabiliza la degradación de colágeno en la capa híbrida sin modificar la resistencia de la unión adhesiva (Toledano et al, 2013; Osorio et al, 2011). Los adhesivos que contienen Zn ejercen un efecto terapéutico y protector inducido por la cristalización dentro de las zonas porosas y deficientes en minerales en la interfaz de adhesión. La deposición de minerales dentro de la matriz de colágeno puede darse debido a: A) precipitación espontánea inducida por una super saturación local en presencia de fosfatasa alcalina, presente en todos los sitios de mineralización. De hecho, este fosfato inorgánico existe en la matriz dentaria mineralizada como hidroxiapatita. B) los sitios de nucleación que proveen las fosfoproteínas de la matriz colágena dentinaria pueden promover y regular los procesos de precipitación mineral. Es sabido que las fosfoproteínas no colagenosas estables están involucradas en los procesos de biomineralización debido a su gran afinidad al calcio, y que tanto en la presencia de este ión libre como de fosfato es más probable que se produzca la remineralización. El calcio y el fosfato son incorporados en la dentina, e incluso algunos iones de Zn libres sustituyen al calcio en este proceso, siendo incorporados en los cristales de apatita. Cuando la dentina se remineraliza en presencia de Zn

se forma paraescolcita que es más resistente que la hidroxiapatita (Osorio et al, 2014). Esta formación de mineral dentro de la capa híbrida puede interferir con la actividad de las MMP y proteger a las fibrillas que actúan como semillas de crecimiento de los cristales de la degradación (Toledano et al, 2013). El propio Zn inhibe competitivamente a las MMP (Toledano et al, 2012; Osorio et al, 2014) y mejora los enlaces cruzados del colágeno permitiendo una mejor remineralización del mismo (Toledano et al, 2012; Osorio et al, 2011).

Queda por determinarse si este efecto tiene una adecuada duración a nivel de la interfaz de adhesión. La inclusión de zinc en la capa híbrida parece facilitar el depósito de minerales en la interfaz dentinaria desmineralizada, inhibiendo la desmineralización. Sin embargo esta hipótesis necesita de mayor evaluación (Toledano et al, 2013; Osorio et al, 2011). Entre otras razones, porque a diferencia de lo que ocurre en las matrices de colágeno libres de resina, los nano precursores fluidos amorfos podrían no ser capaces de difundir a través de los espacios interfibrilares infiltrados con resina para alcanzar las fibras de colágeno denudadas subyacentes y así establecer la remineralización intrafibrilar (Tay & Pashley, 2009). El control de la liberación de iones metálicos desde los adhesivos dentinarios puede ser considerada un mecanismo atractivo para mejorar la capacidad biológica de los adhesivos en la ingeniería tisular (Toledano et al, 2013; Osorio et al, 2011).

Agentes reticuladores.

Los agentes reticuladores también permiten disminuir la degradación del colágeno dentinario mediante la promoción de la formación de enlaces exógenos.

Las moléculas de colágeno deben sus propiedades traccionales a agentes intrínsecos de entrecruzamiento del colágeno (Al-Ammar et al, 2009). La rigidez relativa de las fibrillas de colágeno es dependiente de la formación de enlaces endógenos y exógenos. Las alteraciones en el colágeno, en su mayoría por aumento en el número de enlaces, proveen a la matriz de colágeno de mejores propiedades mecánicas y menores índices de degradación enzimática. Estas dos propiedades son deseables en el colágeno de la dentina como componente de restauraciones dentales (Bedran-Russo et al, 2009).

En aquellos casos en que la dentina se encuentra mineralizada no se observan diferencias cuando se expone a agentes promotores del entrecruzamiento. Evidentemente las fibrillas de colágeno son protegidas por la fase mineral, por lo cual los agentes no pueden reaccionar con el colágeno para formar enlaces (Bedran-Russo et al, 2007).

La estabilidad e integridad de las fibrillas de co-

lágono dentro de la capa híbrida es crucial para el mantenimiento de la efectividad de la unión a lo largo del tiempo (Breschi et al, 2008). Varios enfoques han sido utilizados para mejorar la durabilidad de la unión, incluyendo la modificación del sustrato dentinario con diferentes agentes promotores de la formación de enlaces exógenos para aumentar la resistencia de la red de colágeno (Bedran-Russo et al, 2007; 2008).

Los enfoques disponibles para aumentar la cantidad de enlaces a nivel del colágeno pueden ser divididos en: a. métodos físicos, también llamados foto oxidativos. Consiste en un método combinado de aplicación de un primer que contiene riboflavina fotosensible y luego la exposición a UVA, o luz halógena (Cova et al, 2011; Chiang et al, 2013, Fawzy et al, 2012).

En el método foto oxidativo de generación de enlaces a nivel del colágeno se requiere la presencia de oxígeno libre, y la riboflavina es uno de los más potentes productores de estos radicales de oxígeno. La riboflavina no es tóxica, debido a lo cual la reticulación del colágeno inducida por UVA de riboflavina fotosensible ha sido reportada como un tratamiento exitoso (Cova et al, 2011).

La aplicación de riboflavina fotoactivada previo a la adhesión aumenta la resistencia adhesiva inmediata pero no disminuye la nanofiltración inmediata. Sin embargo, luego de un período de seis meses a un año de envejecimiento in vitro, el uso del primer con riboflavina UVA activada produjo capas híbridas con una nanofiltración significativamente menor a la del grupo control. La resistencia de la unión adhesiva decreció en forma progresiva en el grupo control no tratado, mientras que no hubo mayor pérdida de resistencia en los grupos tratados con riboflavina (Cova et al, 2011).

El principio básico de la formación de enlaces por medio de la foto oxidación es el mismo que el de la fotopolimerización, es decir, la radiación UVA causa la liberación de especies reactivas de oxígeno que pueden inducir la formación de enlaces covalentes a través de la oxidación. En la terapia reticuladora con riboflavina-UVA, la riboflavina amarilla trabaja como fotosensibilizador que estimula la formación de especies reactivas de oxígeno y, al mismo tiempo, actúa como un escudo contra la penetración de UVA (Cova et al, 2011).

b. métodos mecánicos, en los cuales se utilizan diferen-

tes soluciones de agentes reticuladores (Bedran-Russo et al, 2007; 2008; Cova et al, 2011; Ito et al, 2005). Los agentes reticuladores, compuestos químicos naturales y/o sintéticos, promueven la formación de enlaces en el colágeno de la dentina desmineralizada, lo cual lleva a un aumento de la rigidez de la red colágena evitando el colapso de la trama y permitiendo una mejor impregnación por parte del sistema adhesivo (Breschi et al, 2008), previo a la aplicación del adhesivo (Brackett et al, 2011).

El colágeno tipo I presente en los tejidos en forma de fibrillas es estabilizado por enlaces covalentes intermoleculares. Los agentes químicos reticuladores aumentan esta estabilización (Bedran-Russo et al, 2007; Han et al, 2003) mediante la promoción de la formación de nuevos enlaces. Además, la reticulación

se puede dar entre microfibrillas colágenas adyacentes (reticulación intermicrofibrilar) si la distancia entre dos microfibrillas es menor que la longitud del agente reticulador introducido (Han et al, 2003).

Con el objetivo de estabilizar las fibrillas de colágeno en la dentina, se han estudiado algunos agentes reticuladores, ya sean naturales [genipina (GE), proantocianidina (PA), GSE y otros] o sintéticos [glutaraldehído (GD), carbodimida y otros], para mantener, restaurar y mejorar la función dentinaria (Bedran-Russo et al, 2007; Han

et al, 2003). La inducción de enlaces exógenos en el colágeno por medio de estos agentes ha sido propuesta como un mecanismo para mejorar su estabilidad mecánica y reducir su biodegradación (Bedran-Russo et al, 2007; 2008; Fang et al, 2012; Han et al, 2003). Como fue mencionado anteriormente, cuando las moléculas de colágeno se encuentran enlazadas por acción de un agente reticulador la digestión enzimática puede ser significativamente detenida (Castellan et al, 2011; Walter et al, 2008), a la vez que el colágeno dentinario se vuelve más rígido y más fácilmente impregnable por el agente imprimador (Cova et al, 2011).

CONCLUSIONES

Los cristales de minerales que permanecen en el colágeno luego de la desmineralización parcial son protegidos por los inhibidores de las MMP, y podrían actuar como semillas para el crecimiento apatítico, permitiendo la remineralización (Hebling et al, 2005; Osorio et al, 2011; Toledano et al, 2012; 2013).

La remineralización biomimética es una estrategia mediante la cual el agua es reemplazada por componentes remineralizantes que están disponibles en la base de la capa híbrida y que no dependen de la difusión iónica a través de una capa adhesiva polimerizada (Brackett et al, 2011).

La remineralización biomimética es una estrategia que ofrece una solución para la incorporación de un mecanismo de “auto cicatrización” al imitar la naturaleza (Brackett et al, 2011).

Si bien la dentina es pasible de remineralización, este proceso de remineralización biomimética no consigue características iguales a las del colágeno dentinario nativo intacto (Toledano et al, 2013).

El mayor desafío para desarrollar la remineralización dentinaria es el logro de una disolución e interacción iónica controlada, que asegure que las concentraciones críticas requeridas son alcanzadas (Osorio et al, 2012).

La remineralización intrafibrilar del colágeno ocurre

tanto a través de la precipitación espontánea como a través de la nucleación de cristales en la dentina desmineralizada (Brackett et al, 2011).

Los agentes reticuladores promueven la formación de enlaces en el colágeno de la dentina desmineralizada, lo cual lleva a un aumento de la rigidez de la red colágena evitando el colapso de la trama y permitiendo una mejor impregnación por parte del sistema adhesivo (Breschi et al, 2008). A su vez, es a nivel de estos enlaces que se ubica el mineral intrafibrilar, tan importante para la promoción de la remineralización de la dentina previamente grabada.

REFERENCIAS

- Al-Ammar A, Drummond JL, Bedran-Russo AK.** (2009) The use of collagen cross-linking agents to enhance dentin bond strength. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; 91(1): 419-424.
- Bedran-Russo AK, Pereira PN, Duarte WR, Drummond JL, Yamauchi, M.** (2007) Application of crosslinkers to dentin collagen enhances the ultimate tensile strength. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; 80(1): 268-272.
- Bedran-Russo AK, Pashley DH, Agee K, Drummond JL, Miescke KJ.** (2008) Changes in stiffness of demineralized dentin following application of collagen crosslinkers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; 86(2): 331-334.
- Bedran-Russo AK, Yoo KJ, Ema KC, Pashley DH.** (2009) Mechanical properties of tannic-acid-treated dentin matrix. *J Dent Res*; 88(9): 807-811.
- Brackett MG, Lib N, Brackett WW, Sword RJ, Qi YP, Niu LN, Pucci CR, Dib A, Pashley DH, Tay FR.** (2011) The critical barrier to progress in dentine bonding with the etch-and-rinse technique. *J Dent*; 39(3): 238-248.
- Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Leandra R, De Stefano Dorigo, E.** (2008) Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater*; 24(1): 90-101.
- Castellan CS, Bedran-Russo AK, Karol S, Pereira PN.** (2011) Long-term stability of dentin matrix following treatment with various natural collagen cross-linkers. *J Mechanical Behaviour Biomed Mater*; 4:1343-1350.
- Chiang YS, Chen YL, Chuang SF, Wu CM, Wei PJ, Han CF et al.** (2013) Riboflavin-ultraviolet-A-induced collagen cross-linking treatments in improving dentin bonding. *Dent Mat*; 29(6):682-692.
- Cova A, Breschi L, Nato, F, Ruggeri A, Carrilho M, Tjaderhane L, Prati C, Di Lenarda R, Tay FR, Pashley DH, Mazzoni A.** (2011) Effect of UVA-activated riboflavin on dentin bonding. *J Dent Res*; 90(12):1439-1445.
- Fang M, Liu R, Xiao Y, Li F, Wang, Hou R, Chen J.** (2012) Biomodification to dentin by a natural crosslinker improved the resin-dentin bonds. *J Dent*; 40:458-466.
- Fawzy A, Nitisusanta L, Iqbal, Daood U, Neo J.** (2012) Riboflavin as a dentin crosslinking agent: ultraviolet A versus blue light. *Dent Mat*; 28(12): 1284-1291.
- Han B, Jaurequi J, Tang BW, Nimni ME.** (2003) Proanthocyanidin: a natural crosslinking reagent for stabilizing collagen matrices. *J Biomed Mater Res*; 65: 118-124.
- Hebling J, Pashley DH, Tjäderhane L, Tay FR.** (2005) Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers in vivo. *J Dent Res*; 84(8): 741-746.
- Ito S, Hashimoto M, Wadgaonkar B, Svizero N, Carvalho RM, Yiu C, Rueggeberg FA, Foulger S, Saito T, Nishitani Y, Yoshiyama M, Tay FR, Pashley DH.** (2005) Effects of resin hydrophilicity on water sorption and changes in modulus of elasticity. *Biomater*; 26: 6449-6459.
- Osorio R, Erhardt MCG, Pimenta LAF, Osorio E, Toledano M.** (2005) EDTA treatment improves resin-dentin bonds' resistance to degradation. *J Dent Res*; 84(8): 736-740.
- Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Román JS, Toledano M.** (2011) Zinc-doped dentin adhesive for collagen

protection at the hybrid layer. *Eur J Oral Sci*; 119: 401–410.

Osorio R, Yamauti M, Sauro S, Watson T, Toledano M. (2012) Experimental resin cements containing bioactive fillers reduce matrix metalloproteinase-mediated dentin collagen degradation. *J Endod*; 38(9): 1227-1232.

Osorio R, Osorio E, Medina-Castillo AL, Toledano M. (2014) Polymer nanocarriers for dentin adhesion. *J Dent Res*; 93(12): 1258-1263.

Tay FR, Pashley DH. (2008) Guided tissue remineralisation of partially demineralised human dentine. *Biomaterials*; 29: 1127–1137.

Tay FR, Pashley DH. (2009) Biomimetic remineralization of resin-bonded acid-etched dentin. *J Dent Res*; 88(8): 719-724.

Toledano M, Yamauti M, Ruiz-Requena ME, Osorio R. (2012) A ZnO-doped adhesive reduced collagen degradation favouring dentine remineralization. *J Dent*; 40: 756-765.

Toledano M, Sauro S, Cabello I, Watson T, Osorio R. (2013) A Zn-doped etch-and-rinse adhesive may improve the mechanical properties and the integrity at the bonded-dentin interface. *Dent Mat*; 29: e142-e152.

Toledano M, Aguilera FS, Cabello I, Osorio R. (2014a) Masticatory function induced changes, at subnanos-structural level, in proteins and mineral at the resin-dentine interface. *J Mech Behav Biomed Mater.*;39:197-209 .

Toledano M, Aguilera FS, Sauro S, Cabello I, Osorio E, Osorio R. (2014b) Load cycling enhances bioactivity at the resin-dentin interface. *Dent Mat*; 30: e169-e188.

Walter R, Miguez PA, Arnold RR, Pereira PNR, Duarte WR, Yamauchi M. (2008) Effects of natural cross-linkers on the stability of dentin collagen and the inhibition of root caries in vitro. *Caries Res*; 42: 263-268.

Dra. Joanna Vola Gelmini

j.vola@hotmail.com