

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

Parte I. Inhibidores de las metaloproteinasas.

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

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

Resumen

La capa híbrida es lograda mediante la desmineralización superficial de la dentina a través de la aplicación de acondicionadores ácidos y su posterior infiltración con resinas adhesivas, para conseguir una estructura compuesta por fibras de colágeno tipo I y proteoglicanos envueltos por cadenas de polímeros (Toledano et al, 2012).

La matriz de colágeno parcialmente desmineralizada constituye un andamio adecuado para la remineralización en presencia de materiales bioactivos (Osorio et al, 2012). Sin embargo, en la base de la capa híbrida yace una capa de volumen reducido de colágeno desprotegido -dada la inadecuada infiltración resinosa así como también la ausencia de minerales intrafibrilares- y desmineralizado -tanto por acción del ácido fosfórico como por acción del ácido etileno diamino tetra acético (EDTA) - que puede sufrir degradación hidrolítica (Toledano et al, 2012; 2014 b) por acción de metaloproteinasas endógenas de la matriz (MMP) (Hebling et al, 2005). Esta actividad degradativa enzimática reduce el éxito clínico de las restauraciones adheridas debido a la pérdida de integridad en la interfaz de adhesión (Toledano et al, 2014 a). La barrera crítica al progreso en la adhesión a dentina, esto es el agua atrapada en los compartimentos intrafibrilares de las fibras de colágeno, no puede ser eliminada luego que éste es impregnado con resinas polimerizadas. Una matriz de colágeno llena de agua continúa siendo una matriz débil, independientemente de lo bien que sea preservada su integridad (Brackett et al, 2011). La deshidratación progresiva de las fibras de colágeno a través del depósito de apatita intrafibrilar ocurre naturalmente en la mineralización de los tejidos duros y protege la matriz orgánica de la degradación durante un tiempo muy prolongado, mucho mayor al que se consigue cuando se utilizan inhibidores de las MMP o agentes reticuladores del colágeno (Brackett et al, 2011).

La estabilidad e integridad de las fibrillas de colágeno 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). El sustrato dentinario puede ser modificado mediante el uso de agentes reticuladores cuyo fin es promover la formación de enlaces exógenos que permiten aumentar la resistencia de la red de colágeno (Bedran-Russo et al, 2007; 2008) y promover su remineralización (Osorio et al, 2005), de forma similar a como ocurre durante la mineralización de los tejidos duros. Este mecanismo protector debe ser recapitulado para la supervivencia a largo plazo de las uniones resina-dentina (Brackett et al, 2011). En esta primera entrega se analizarán los inhibidores de las MMP.

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

Abstract:

The hybrid layer is accomplished by the application of acidic conditioners to achieve a demineralized dentin surface that is subsequently infiltrated with adhesive resins, to obtain a type I collagen and proteoglycans polymer enveloped structure (Toledano et al, 2012).

The partially demineralized collagen matrix provides a suitable scaffold for remineralization in the presence of bioactive materials (Osorio et al, 2012). However, at the hybrid layer's bottom lies a reduced volume of unprotected -given the inadequate resin infiltration and also the absence of intrafibrillar minerals- and demineralized collagen -by the effect of both phosphoric and ethylene diamine tetra acetic acids (EDTA) - that can undergo hydrolytic degradation (Toledano et al, 2012; 2014 b) due to the activity of endogenous matrix metalloproteinases (MMPs) (Hebling et al, 2005). This degradative enzymatic activity reduces the clinical success of bonded restorations because of the loss of integrity at the adhesion interface (Toledano et al, 2014 b).

The critical barrier to progress in dentine bonding, that is the water trapped in intrafibrillar collagen fiber compartments, cannot be eliminated after dentine is impregnated with polymerized resins. A collagen matrix filled with water remains a weak matrix, regardless of how well its integrity is preserved (Brackett et al, 2011). Progressive dehydration of the collagen fibers through the deposit of intrafibrillar apatite occurs naturally as part of hard tissues' mineralization and protects the organic matrix from degradation during a very long time, much greater than that achieved when MMPs inhibitors or collagen crosslinking agents are used (Brackett et al, 2011).

The stability and integrity of the collagen fibrils within the hybrid layer is crucial to maintain the effectiveness of the adhesive bond over time (Breschi et al, 2008). The dentin substrate can be modified using crosslinking agents whose aim is to promote the formation of exogenous links that increase the resistance of the collagen network (Bedran-Russo et al, 2007; 2008) and promote its remineralization (Osorio et al, 2005), in a similar way as during hard tissues' mineralization. This protective mechanism must be recapitulated for long-term survival of resin-dentin bonds (Brackett et al, 2011).

In this first issue MMPs inhibitors 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).

DESARROLLO

Adhesión, en odontología restauradora, significa unir a las estructuras dentales el biomaterial a aplicar, manifestándose la adhesión como tal en la interfaz diente-restauración (Henostroza et al, 2010).

La adhesión a las estructuras dentales se obtiene cumpliendo tres etapas sucesivas bien definidas:

1. Acondicionamiento ácido dentinario, cuya finalidad es retirar totalmente la capa de barro producida durante la preparación cavitaria y disolver parcialmente la hidroxiapatita, quedando expuesta una trama de fibras colágenas en la dentina intertubular; y promoviendo la apertura de los túbulos dentinarios, confiriéndoles forma de embudo (Henostroza et al, 2010).

Luego del grabado ácido de la dentina se realiza el secado con aire del agua que ocupa los espacios entre las fibrillas de colágeno, evaporándola, lo que lleva a una contracción o colapso de la matriz a un volumen de tan sólo 32,5% de su volumen original (Nakabayashi & Pashley, 1998), dadas las fuerzas de tensión superficiales que operan en la interfaz aire-agua, generándose así una red colágena rígida y relativamente impermeable (Maciel et al, 1996; Nakabayashi & Pashley, 1998).

2. Aplicación de monómero que se infiltra en los espacios dejados por la remoción de la hidroxiapatita. La humectación de la superficie dentinaria por los monómeros es un paso inicial necesario para la adhesión, pero en forma aislada no es suficiente para garantizar una unión exitosa, porque no asegura la penetración del monómero en la sub superficie (Nakabayashi & Pashley, 1998). Generalmente la profundidad de desmineralización de la dentina intertubular es del orden de 4 a 5 micrómetros, y la penetración del adhesivo de 3

micrómetros (Henostroza et al, 2010). Por lo tanto esta capa híbrida que es esencial para la unión a dentina, es también el componente más débil y vulnerable de la interfaz, donde el estrés tiende a concentrarse y se producen la mayoría de las fallas (Al-Ammar et al, 2009).

3. Transformación de los monómeros líquidos en polímeros sólidos, mediante una reacción química que es activada por un proceso físico y/o químico (Henostroza et al, 2010). En presencia de agua, dada la humedad propia de la dentina por un lado y la presencia de una mayor cantidad de agua que sustituye el mineral perdido con la desmineralización por otro, la polimerización del adhesivo es menor, lo que lleva a su posterior degradación.

La hibridización del tejido dentinario desmineralizado con resinas adhesivas hace posible conseguir una adhesión eficiente a la dentina (Nakabayashi et al, 1982), para lo cual es fundamental que, luego de la desmineralización con ácidos en alta concentración, las fibras de colágeno expuestas se mantengan expandidas, preservando así los espacios interfibrilares que serán imprimados por un monómero hidrófilo-hidrófugo, dando lugar a una capa híbrida de colágeno, hidroxapatita y resina, (de ahí el término híbrida = mezcla); o de interdifusión o capa de resina-dentina infiltrada (Henostroza et al, 2010). Esta capa es llamada "capa híbrida".

El acondicionamiento ácido conjunto del esmalte y la dentina, llamado acondicionamiento ácido total, comenzó a ser cuestionado en función de determinados inconvenientes de la técnica. El primer obstáculo es el colapso de las fibras colágenas, que se presenta si la dentina desmineralizada llega a desecarse, quedando desprovista del agua que le provee soporte a la red de colágeno. El segundo inconveniente está dado por la diferencia entre la profundidad de desmineralización ocasionada por el ácido y la capacidad de penetración del adhesivo (Henostroza et al, 2010). El ácido fosfórico, que es agresivo, priva en forma casi completa de hidroxapatita al colágeno. Consecuentemente, la adecuada infiltración, humectación e interacción molecular con dicho colágeno por medio de los monómeros constituye un desafío; pudiendo resultar en incompleta hibridización, quedando el colágeno desprotegido y vulnerable a la degeneración hidrolítica por un largo período de tiempo (De Munck et al, 2003), lo que conduce a una reducción de la fuerza adhesiva (Walter et al, 2008). Adicionalmente a las dificultades técnicas

para infiltrar adhesivos en la dentina, debe considerarse también que ésta constituye la mayor parte de todo el sustrato disponible para lograr adhesión en la mayoría de las restauraciones que se realizan diariamente. A esto se suma que los procesos de desmineralización o esclerosis que pueden afectar la dentina y las diferencias de profundidad en las preparaciones cavitarias, las cuales determinan la cantidad de dentina intertubular disponible para la adhesión, comprometen la calidad adhesiva de las restauraciones (Henostroza et al, 2010). Usualmente no existe brecha entre los materiales adhesivos y la estructura dentaria, a menos que la contracción de polimerización supere la resistencia de la unión a dentina. Es por esto que no existe en las restauraciones adheridas microfiltración. Sin embargo, la capa de dentina desmineralizada y desprotegida que permanece en la base de la interfaz resina-dentina es porosa y permite la difusión de fluidos desde los márgenes de la restauración, profundamente dentro de la capa híbrida, vía defectos interconectados,

porosidades, que existen entre la capa híbrida y la dentina desmineralizada subyacente (Nakabayashi & Pashley, 1998). Este fenómeno es denominado nanofiltración (Dos Santos et al, 2011 a; Henostroza et al, 2010), y puede llevar a la falla adhesiva (Walter et al, 2008).

Surge una gran contradicción al advertir que la compatibilidad necesaria de los sistemas adhesivos actuales para actuar en un medio húmedo, característica imperiosa para aplicarse al sustrato dentinario, es a su vez el factor que limita la durabilidad de los adhesivos y consecuentemente de la unión

(Henostroza et al, 2010). La durabilidad de la unión resina-dentina está relacionada a la profundidad de la desmineralización versus la profundidad de penetración del monómero, el grado de conversión del monómero a polímero, y la habilidad del polímero de rodear cada fibrilla sellándola. Es decir que la capa infiltrada de resina debe estar libre de porosidades o defectos que pueden actuar como generadores de estrés durante la función o permitir la hidrólisis de las fibrillas de colágeno. Los sistemas adhesivos en que los monómeros infiltran en forma exitosa la profundidad completa de la desmineralización generan uniones más estables que cuando esto no ocurre dejando así una zona de matriz dentinaria desmineralizada y desprotegida (Nakabayashi & Pashley, 1998). La aplicación de adhesivos resinosos en solventes no acuosos que se realiza luego del acondicionamiento ácido tiende

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 mantener la rigidez, previniendo de esa manera la expansión de la red. Si, por el contrario, la superficie secada es rehumedecida con agua (técnica húmeda de adhesión) o es humedecida con primers hidrofílicos conteniendo una concentración crítica de agua, los módulos de elasticidad del colágeno decrecen al punto que se puede reexpandir, abriéndose de esa manera los espacios entre las fibrillas de colágeno, los cuales son necesarios para la infiltración resinosa. Esta serie de eventos puede explicar, en parte, por qué la adhesión húmeda mejora la adhesión a dentina (Maciel et al, 1996).

Importancia de la reticulación del colágeno.

El mayor componente de la matriz orgánica dentinaria (90%), el colágeno tipo I (Al-Ammar et al, 2009), es una molécula heterotrimérica, que presenta una estructura molecular en triple hélice consistente en tres cadenas polipeptídicas, dos alfa 1 y una alfa 2, que se entrelazan en forma helicoidal y se pliegan en una estructura similar a una cuerda torneada a la derecha. Existen diferentes agentes endógenos que promueven la reticulación del colágeno y que dan a los tejidos colagenosos diferentes propiedades mecánicas y químicas (Bedran-Russo et al, 2008). Los enlaces intermoleculares, también llamados entrecruzamientos o reticulaciones, constituyen la base de la estabilidad, resistencia traccional y viscoelasticidad de las fibrillas de colágeno (Bedran-Russo et al, 2009; Fang et al, 2012), y disminuyen su solubilidad (Cova et al, 2011). Estos enlaces cruzados son uniones entre las cadenas laterales de aminoácidos presentes en las moléculas de colágeno y se dan como parte del proceso de maduración de los tejidos (Bedran-Russo et al, 2007; Han et al, 2003) o en respuesta a la enfermedad (Cova et al, 2011).

La unión química al colágeno contribuye en forma minoritaria a la unión resina-dentina dado que el colágeno no es muy químicamente reactivo; siendo la retención resultado mayoritario del entrecruzamiento molecular entre las cadenas de polímero y las fibrillas de colágeno (Nakabayashi & Pashley, 1998).

Uno de los patrones de degradación más importantes encontrado en las restauraciones adheridas no exitosas está dado por la desorganización del colágeno (Castellan et al, 2011).

Sin embargo, es posible mejorar las propiedades me-

Las metaloproteinasas derivadas de la matriz del huésped son activadas durante los procedimientos de grabado ácido por el bajo pH del ambiente y la presencia de iones metálicos como el calcio y el zinc, contribuyendo a la degradación del colágeno en la matriz dentinaria y en la capa híbrida, poniendo en riesgo la longevidad de las restauraciones adheridas.

cánicas y químicas del colágeno variando el grado de enlaces inter o intramoleculares (Bedran-Russo et al, 2008; Castellan et al, 2011), obteniendo así un mejor sustrato para las restauraciones adhesivas. Varios químicos naturales y sintéticos tienen la habilidad de aumentar el número de estos enlaces covalentes (Han et al, 2003) mejorando de esta forma sus propiedades (Bedran-Russo et al, 2009).

Hashimoto et al, 2000, 2003 describieron dos patrones de degradación dentro de la capa híbrida, que incluyen la hidrólisis de las fibrillas de colágeno y la disolución de la resina de los espacios interfibrilares. Esta degradación combinada de resina y colágeno puede aumentar el contenido de agua de la interfaz adhesiva. En ausencia de adhesión a esmalte, la difusión de agua desde el exterior hacia áreas de porosidad interna y áreas del polímero donde se localizan las moléculas hidrófilas juega un papel importante. La exposición al agua en

sus diferentes formas, ya sea filtración marginal, nanofiltración o el ingreso de fluidos orales a través de canales nanométricos a lo largo de las fibrillas de colágeno en la capa híbrida, es considerada sumamente dañina para la integridad, y por tanto longevidad, de la unión adhesiva (Breschi et al, 2008; De Munck et al, 2003; Dos Santos et al, 2011 a; Henostroza et al, 2010). El camino trazado por la penetración del agua adopta una configuración semejante a las ramas de un árbol "water treeing" y es reconocido como la primera señal de degradación de los polímeros por hidrólisis

(Henostroza et al, 2010; Malacarne et al, 2006).

El sobre grabado debe ser evitado, no solamente para evitar la posibilidad de una impregnación resinosa de mala calidad (la cual aumenta la nanofiltración) sino también para mantener la integridad estructural de la matriz dentinaria. El ácido remueve minerales que una restauración adherida es incapaz de reemplazar en forma completa. Por otro lado, al eliminar el componente mineral, el colágeno queda rodeado de una mayor cantidad de agua y este agua constituye justamente el problema de la adhesión (Brackett et al, 2011), ya que evita el íntimo contacto entre el primer y el colágeno. La incorporación tanto de colágeno como de proteoglicanos estructuralmente alterados en la capa híbrida puede representar un estadio temprano de degradación de la misma, aun antes de que ésta se forme, debido a que estas moléculas se encuentran desestabilizadas

previo a la impregnación con el adhesivo (Breschi et al, 2008).

La hibridización incompleta de la superficie dentinaria es a menudo el resultado de la interacción resina-dentina, independientemente del enfoque adhesivo utilizado. El colágeno expuesto en el área más profunda de la capa híbrida se torna vulnerable a la degradación hidrolítica y proteolítica (Henostroza et al, 2010). También es susceptible a otros factores promotores de la degradación, como ser el solvente residual del adhesivo (Breschi et al, 2008). La degradación hidrolítica de las fibrillas colágenas desnudas ocurre en ausencia de colonización bacteriana (Carrilho et al, 2007; Breschi et al, 2008; Pashley et al, 2004). Sin embargo, el colágeno es propenso a la acción potencial de enzimas colagenolíticas de origen bacteriano, como las producidas por el *Streptococcus mutans* (Dos Santos et al, 2011 a) y a las MMP, que son activadas y liberadas a lo largo del tiempo (Breschi et al, 2008; Henostroza et al, 2010).

Metaloproteinasas de la matriz.

Las metaloproteinasas derivadas de la matriz del huésped (MMP 2, 8, 9 y 20) son una familia de endopeptidasas estructuralmente relacionadas, Zn dependientes, que son activadas durante los procedimientos de grabado ácido por el bajo pH del ambiente y la presencia de iones metálicos como el calcio (liberado por la desmineralización inherente al proceso adhesivo Henostroza et al, 2010) y el zinc (Zn) (Pashley et al, 2004; Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009), contribuyendo a la degradación del colágeno en la matriz dentinaria y en la capa híbrida, poniendo en riesgo la longevidad de las restauraciones adheridas (Toledano et al, 2013). Las MMP son enzimas proteolíticas endógenas sintetizadas y liberadas por los odontoblastos en forma de proenzimas (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Están presentes en la saliva (Dos Santos et al, 2011 a), y son liberadas de la matriz dentinaria mineralizada -donde quedan atrapadas durante el desarrollo dentario- (Mazzoni et al, 2006, Henostroza et al, 2010; Pashley et al, 2004). Las MMP presentan un predominio, necesario para su activación, un dominio catalítico con una zona de unión al Zn, una región bisagra y un dominio hemopéxico. El dominio catalítico contiene zonas ricas en cisteína que se repiten y que son necesarias para unirse a las proteínas y clivarlas (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Estas enzimas degradan del colágeno expuesto (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009; Epasinghe et al, 2012; Henostroza et al, 2010) a través de la hidrólisis de regiones de la triple hélice de colágeno incluso bajo condiciones fisiológicas, digieren la matriz dentinaria desmineralizada aun luego

de la neutralización del pH por acción de los buffers salivales (Dos Santos et al, 2011 a), y promueven su degradación bajo diferentes condiciones fisiológicas y patológicas (Pashley et al, 2004).

Se ha visto que cuando la dentina es acondicionada con ácido fosfórico al 37% la actividad colagenolítica inherente a la dentina mineralizada se reduce en un 65%. Se especula que siendo este un ácido muy ácido (pH 0.7), desnatura parcialmente las MMP que expone (Nishitani et al, 2006; Pashley et al, 2004). Si el ácido fosfórico activa y desnatura las MMP, permanece sin aclararse cómo es que las capas híbridas dentinarias son por lo tanto degradadas. Según estudios realizados, el tratamiento de la dentina con adhesivos de grabado y lavado simplificados durante un minuto resulta en la reactivación de la actividad proteolítica de la dentina previamente grabada con ácido. El grado de reactivación de la actividad proteolítica es proporcional a la acidez del sistema adhesivo (Nishitani et al, 2006; Mazzoni et al, 2006). Es de suponerse que para el caso de los adhesivos autoacondicionantes, los de menor acidez reactivan la actividad proteolítica de las MMP, mientras que los más ácidos también producen desnaturalización de las mismas, reduciéndose así la degradación del colágeno (Mazzoni et al, 2006).

A diferencia de las MMP solubles, las MMP activas en la dentina están unidas a fibras colágenas insolubles desprotegidas dentro de la capa híbrida. Estando atrapadas entre el adhesivo y el colágeno, estas enzimas no pueden separarse y esto lleva a la degradación del colágeno. Considerando que los sistemas adhesivos pueden generar actividad proteolítica que excede la que es inherente a la de la dentina mineralizada, se considera que estos son responsables de la degradación del colágeno que ocurre tempranamente, 6 meses luego del procedimiento adhesivo. Normalmente las MMP se encuentran presentes en la dentina como zimógenos latentes (pro MMP) que son activados, ya sea proteolítica o no proteolíticamente, por el mecanismo del switch de la cisteína, que consiste en un sitio activo de unión al Zn en el dominio catalítico (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Los cambios de pH pueden alterar la conformación del pro péptido, lo que induce el switch de cisteína que representa un paso crucial en la activación de la enzima (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Si las formas activas de las MMP realmente están presentes en la dentina, se esperaría una lenta desaparición de las matrices de colágeno mineralizadas, volviéndose la dentina cada vez más dura y frágil, y por lo tanto susceptible de fractura (Mazzoni et al, 2006).

El colágeno debe estar en íntimo contacto con mineral o con polímero curado. Cuando esto no es así el

organismo despierta o activa las MMP para eliminar el colágeno lábil o desprotegido para que este no sea colonizado por bacterias afines al colágeno desnaturalizado (Toledano et al, 2012). La degradación del colágeno resulta en la pérdida de las propiedades mecánicas estáticas de la matriz de colágeno y probablemente de las propiedades mecánicas dinámicas de la capa híbrida (Brackett et al, 2011).

El agua es un factor indispensable para la función hidrolítica de las MMP, que sirve como medio funcional cuando los sitios catalíticos de estas enzimas no están molecularmente inmovilizados por las resinas adhesivas polimerizadas que bloquean sus actividades (Brackett et al, 2011). El agua hace posible la hidrólisis las uniones peptídicas en el colágeno lo que produce un aumento del contenido de agua, que es a su vez causa de una mayor degradación (Ito et al, 2005). De ahí que, en la adhesión húmeda, la capa híbrida esté sujeta a una más rápida degradación (Brackett et al, 2011). Si las resinas adhesivas pudieran sellar la matriz dentinaria evitando la entrada de agua, protegerían el colágeno de la hidrólisis causada por las MMP (Ito et al, 2005). Cuando usamos un primer con etanol parte del agua es eliminada previo a la aplicación del primer, por lo que la capa híbrida resultante es mucho más resistente a la degradación.

Factores tisulares endógenos TIMP.

La actividad enzimática de estas enzimas es inhibida por factores tisulares endógenos (TIMP), que son segregados por los odontoblastos (Hebling et al, 2005; Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Debido a que los TIMP poseen una vida media inferior a la de las MMP, la interrupción prolongada de su interacción, como puede darse cuando se produce el cese del movimiento del fluido dentinario, puede prevenir el reabastecimiento de los TIMP pulpaes en la dentina periférica (Hebling et al, 2005). Cuando la dentina es acondicionada mediante el uso de ácido fosfórico, la desmineralización es tal que, los inhibidores tisulares no son capaces de producir el turnover de la dentina, por lo que las MMP no son inhibidas, porque el ácido fosfórico inhibe los inhibidores tisulares (Toledano et al, 2012). Las colagenasas MMP 1, 8 y 13 pueden degradar el colágeno y son subsecuentemente degradadas por las MMP gelatinasas 2 y 9. Estas últimas han sido localizadas en la red de colágeno intertubular y a lo largo de la fibras de colágeno (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009).

Recursos disponibles para mejorar la calidad y aumentar la longevidad de la unión adhesiva.

Actualmente se dispone de una gran variedad de recur-

sos que tienen como objetivo mejorar la infiltración monomérica de la dentina, reducir la absorción de agua que acompaña el envejecimiento de la unión adhesiva, e inhibir el colapso de las fibras colágenas. La finalidad de estos recursos apunta a la obtención de una unión adhesiva de mejor calidad y por lo tanto de mayor longevidad. Con enfoque en la dentina, sustrato que se presenta mayormente disponible para la adhesión de las restauraciones, se pueden mencionar recursos técnicos, cuyo objetivo es, a través de un correcto y minucioso manejo clínico, mejorar las propiedades de la interfaz adhesiva; y recursos que apuntan a mejorar la calidad del sustrato dentinario en sí mismo.

Recursos técnicos.

Dentro de los recursos técnicos se pueden citar la utilización de sistemas adhesivos no simplificados, adhesivos de tres pasos de grabado y lavado y de dos pasos autograbantes, con la finalidad de obtener una capa hidrofóbica que permite reducir la absorción de agua y la retención de solvente (Ito et al, 2005). La aplicación de capas múltiples por medio de una técnica de frotamiento continuo también aumenta la resistencia de la unión a la vez que disminuye la nanofiltración. Se puede mejorar la impregnación, por ejemplo mediante un tiempo prolongado de aplicación del sistema adhesivo, técnica de cepillado o frotamiento vigoroso y técnica de aplicación del adhesivo asistida por impulso eléctrico. La aplicación del adhesivo mediante el uso de corriente eléctrica mejora la infiltración del monómero en las técnicas de grabado y lavado y autograbado. La corriente eléctrica es generada por un aparato que consiste en una pieza de mano que aplica una esponja descartable rellena de adhesivo a la dentina. Esta técnica resulta en una mejora en la eficacia de la unión, que se observa en un aumento en la resistencia traccional y reducción en la nanofiltración. La corriente eléctrica es generada por el mismo aparato (ElectroBond, Seti, Rome, Italy). La mejora en la evaporación del solvente mediante sopleteo del adhesivo evita la separación en fases dentro del agente adhesivo y remueve una sustancial cantidad de agua. La extensión del tiempo de polimerización -veinte segundos más del período recomendado por el fabricante- resulta en una mejor polimerización y reducida permeabilidad (Breschi et al, 2008).

Recursos tendientes a la mejora de la calidad del sustrato dentinario.

Entre los recursos cuyo objetivo es la mejora de la calidad del sustrato dentinario se encuentra el uso de inhibidores de las MMP, que son responsables de la degradación de las fibrillas colágenas aun en ausencia de contaminación bacteriana (Hebling et al, 2005; 6).

Está comprobado que todos los sistemas adhesivos activan las MMP 2, 8, 9 y 20 (Toledano et al, 2014 b) y las catepsinas (Mazzoni et al, 2006, Nishitani et al, 2006). Por ello se recomienda la aplicación de sustancias inhibidoras de las MMP (Pashley et al, 2004) -como primers adicionales- sobre las paredes cavitarias, después del lavado y remoción del agente acondicionador (Henostroza et al, 2010).

Inhibidores de las MMP.

Los inhibidores de las MMP pueden ser divididos en dos grandes grupos: específicos y no específicos.

Inhibidores no específicos de las MMP.

Dentro de los no específicos están el ácido polivinil-fosfórico, que también inhibe la quelación de Zn, ión que necesitan las MMP para llevar a cabo su acción degradatoria, la clorhexidina (CHX) y el EDTA (Hebling et al, 2005; Carrilho et al, 2007; Brackett et al, 2011).

a.- Clorhexidina.

La degradación de la capa híbrida puede ser prevenida mediante la aplicación de CHX como inhibidor de las MMP en la dentina previamente grabada, cuando es aplicada con anterioridad al uso de un sistema adhesivo de grabado y lavado (Hebling et al, 2005; Carrilho et al, 2007; Brackett et al, 2011).

La CHX es una bisguanida catiónica que además posee amplio espectro antimicrobiano (Henostroza et al, 2010; Pashley et al, 2004). Es comúnmente utilizada bajo la forma de digluconato de CHX, una sustancia hidrosoluble que fácilmente se disocia en el pH fisiológico, liberando moléculas libres cargadas positivamente con efectos bacteriostático y bactericida, lo que depende de su concentración. Su efecto antimicrobiano es prolongado por su propiedad de sustantividad, es decir, de adsorción a la membrana mucosa y tejido dental; y liberación, en forma prolongada y gradual, en niveles terapéuticos (Henostroza et al, 2010). La CHX posee propiedades inhibitorias de las MMP aún en bajas concentraciones, la completa inhibición de la actividad gelatinasa de ciertas MMP se da con concentraciones de 0,03%. La MMP 2 es inhibida con concentraciones tan bajas como 0,0001%, la MMP 9 es inhibida con CHX al 0,002% y la MMP 8 es inhibida con CHX al 0,02% (Carrilho et al, 2007). Si bien la CHX es un inhibidor popular de las MMP, no se sabe cuánto dura este efecto inhibitorio (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009).

Por lo tanto, es aceptada la técnica de aplicación de una solución desinfectante de CHX al 2% posterior-

mente al grabado con ácido fosfórico de la dentina y previo al uso de adhesivos dentinarios (Henostroza et al, 2010; Pashley et al, 2004). Se debe tener mucho cuidado al aplicar la CHX en preparaciones cavitarias cuyo remanente dentinario sea muy reducido entre el piso de la cavidad y el tejido pulpar, caso en el cual se debe colocar un material biocompatible que proteja el piso cavitario (Henostroza et al, 2010). La aplicación de clorhexidina retarda la degradación de la interfaz resina-dentina (Pashley et al, 2004) extendiendo la durabilidad de la restauración adhesiva (Henostroza et al, 2010). Cuando no utilizamos CHX el colágeno se degrada en aminoácidos, y en un lapso de 14 meses se produce la degradación completa de la dentina (Carrilho et al, 2007).

Uno de los problemas que se presenta al usar CHX es su solubilidad en agua. Esta propiedad lleva a su disolución en la capa híbrida, debido a la presencia de agua que sustituye el mineral eliminado, lo que conduce a su liberación, poniendo fin a su acción inhibidora de las MMP en un lapso de 18 meses (Brackett et al, 2009). Por otro lado se ha observado que la aplicación de CHX en los tiempos clínicos en que usualmente se maneja su uso, no es muy útil para inactivar las MMP, sino que es más efectiva como bactericida, promoviendo así la remineralización del colágeno.

Para evitar este inconveniente se ha desarrollado una molécula de metacrilato de amonio cuaternario que evita la disolución de la CHX. Se especula que la unión no específica del metacrilato de amonio cuaternario altera la configuración activa de las MMP, volviéndolas incapaces de aceptar la secuencia complementaria de péptidos en el colágeno. El complejo metacrilato de amonio cuaternario-MMP permanece inactivo mientras que el compuesto de amonio cuaternario se mantiene unido a las MMP y al colágeno insoluble. Actualmente se encuentra comercialmente disponible un único adhesivo anti MMP que contiene amonio cuaternario: Clearfil SE Protect (Tezvergil-Mutluay et al, 2011).

Sin embargo, el uso de CHX no elimina el agua presente en la interfaz de adhesión, por lo que no previene la hidrólisis (Brackett et al, 2011).

b.- Ácido etilen diamino tetra acético.

El EDTA es una molécula que contiene 4 grupos carboxílicos ácidos y tiene la habilidad de quelar calcio. Ha sido ampliamente utilizada para disolver la fase mineral de la dentina sin alterar sus proteínas, evitando así alteraciones mayores del colágeno fibrilar nativo. El

Entre los recursos cuyo objetivo es la mejora de la calidad del sustrato dentinario se encuentra el uso de inhibidores de las MMP.

EDTA es un agente desmineralizante y quelante débil, en comparación con el ácido fosfórico, que causa una desmineralización dentinaria menor y menos profunda, con menor alteración de las proteínas dentinarias, dentro de las cuales las fibras colágenas retienen la mayoría del contenido mineral intrafibrilar. Esta mayor cantidad de cristales residuales de apatita en la matriz colágena mejora su longevidad (Osorio et al, 2005). Por lo tanto no se pierde el soporte, y la concentración de calcio resulta mayor que en el acondicionamiento dentinario con ácido fosfórico (Toledano et al, 2014 b). La interfaz creada por medio de este tipo de acondicionamiento dentinario presenta valores más bajos de degradación debido a que la mayor cantidad de cristales presentes en la matriz colagenosa previenen su desnaturalización y promueven la remineralización dentinaria, así como también inducen un mecanismo degradativo específico dado por la actividad de las MMP dependiente de los iones de calcio (Toledano et al, 2014 b). Se ha visto que cuando la dentina es acondicionada con EDTA, en lugar de ácido fosfórico, y la restauración es sometida luego a ciclados en el laboratorio, la degradación de colágeno por acción de las MMP es menor (Osorio et al, 2005; Mazzoni et al, 2006; Toledano et al, 2014 b), observándose menor cantidad de telopéptido carboxi-terminal (ICTP) -que está unido a la molécula de colágeno mediante enlaces cruzados trivalentes- residuo característico que es liberado únicamente por la acción de las MMP producto de su acción degradativa sobre el colágeno tipo I (Osorio et al, 2012; 2014).

Al acondicionar la dentina con EDTA las fibras de colágeno retienen la mayor parte del mineral intrafibrilar por lo que se ven menos afectadas por la deshidratación, debido a que el soporte estructural del mineral está presente. Esto facilitaría la infiltración monomérica. Cuando se practica el grabado ácido de la dentina con ácido fosfórico, se disuelve el mineral extrafibrilar así como también el intrafibrilar, volviéndose las fibras colágenas muy susceptibles a la deshidratación. La contracción del eje longitudinal de las fibras es compensado por un aumento de su diámetro. Al tocarse entre sí las fibras individuales los monómeros disueltos deben difundir alrededor de las microfibrillas para romper las fuerzas débiles que las unen y estabilizar la matriz, promoviendo que vuelvan a su estado original. Al utilizar EDTA como agente acondicionador dentinario los espacios interfibrilares se vuelven más amplios, lo que se correlaciona con fuerzas de unión más intensas siempre y cuando estos espacios sean adecuadamente infiltrados con resina (Osorio et al, 2005). Es sabido que una concentración crítica de fósforo y sílice es necesaria para la deposición de fosfato de calcio y mineralización de la matriz extracelular. Cuando la dentina es tratada con EDTA

no se produce la remoción completa de las proteínas no colagenosas (Osorio et al, 2005), quedando presente una cantidad significativa de fosfoproteínas; mucho mayor que la que queda presente cuando la dentina es tratada con ácido fosfórico. De esta manera estas fosfoproteínas contribuyen a la nucleación de apatita (Osorio et al, 2012).

Estas fosfoproteínas estabilizadas, presentes luego del grabado ácido, están involucradas en los procedimientos de biomineralización dada su gran afinidad al calcio. Esto a su vez permite la remineralización de esa dentina cuando es tratada con partículas de enucleación de fosfato y calcio. La capa de dentina desmineralizada va desapareciendo con la función masticatoria, con la presión que se genera con la función. Este es un proceso de mineralización fisiológica, que lleva a la desaparición de la zona desmineralizada en la porción inferior de la capa híbrida. Cuando ciclamos mecánicamente una restauración se produce un aumento de los enlaces cruzados en el colágeno. Toda carga mecánica aplicada aumenta el contenido de mineral intrafibrilar, cualquiera sea la técnica adhesiva no simplificada utilizada. La carga mecánica mejora la unión adhesiva, la fuerza de unión del material al diente, trasladándose la parte débil de la capa híbrida al adhesivo (Osorio et al, 2005). Puede ser asumido que el grado y la calidad de la mineralización han sido centrados a nivel intrafibrilar, justamente donde se localiza el menor contenido mineral, sin embargo suficiente para producir la mineralización funcional de la dentina (Toledano et al, 2014 a).

Inhibidores específicos de las MMP.

Entre los inhibidores específicos de las MMP se encuentran las tetraciclinas y la galardina.

a.- Galardina.

Un potente inhibidor de las MMP es la galardina (Ilo-mastat) (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Esta no permite el pasaje de las enzimas a su forma activada mediante la inactivación del switch de cisteína (Mazzoni et al, 2006).

b.- Tetraciclinas.

Las tetraciclinas químicamente modificadas, que no poseen actividad antimicrobiana, constituyen inhibidores efectivos y seguros de las MMP, inhibiendo tanto su liberación como su actividad, a través de la quelación de calcio (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Existen inhibidores sintéticos con propiedades quelantes de Zn, por lo que inhiben el sitio activo del dominio catalítico, inhibiendo así la actividad de las MMP. Las tetraciclinas y sus formas semi-sintéticas, doxiciclina y minociclina, tienen la habilidad de inhibir MMP 1,

2 y 12 (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009). Las MMP son Zn dependientes, llevando este ión dentro de su estructura, lo que asegura su actividad colagenolítica (Toledano et al, 2012, 2013; Osorio et al, 2011). Existen algunos fármacos que permiten la quelación del Zn, lo que inhibe la posibilidad de las MMP de unirse al colágeno. La doxiciclina es un quelante no selectivo de Zn, que destruye las MMP cuando es aplicada, liberándose ICTP (Osorio et al, 2012; 2014).

c.- Zinc.

Si el colágeno desmineralizado es colocado en un medio rico en Zn, los receptores del Zn de las MMP en el colágeno son ocupados por Zn libre, lo que no permite a las MMP actuar sobre él. Esto es más adecuado que utilizar agentes quelantes de Zn puesto que al quelar este ión las MMP se ven privadas del mismo no pudiendo actuar cuando es necesario (Osorio et al, 2011, 2014). El zinc tiene un rol estructural en las proteínas, estabilizando su estructura terciaria. En las moléculas de colágeno se han encontrado 4 sitios bien definidos de unión al zinc, en la misma ubicación que en que están los sitios de clivaje de las colagenasas. Pareciera que una vez que se produce la unión al zinc los cambios conformacionales subsecuentes llevan a la protección de estos sitios de acción de las MMP (Toledano et al, 2012). El zinc no solo protege al colágeno de las MMP, a través de su efecto proteolítico (Osorio et al, 2011), sino que tiene un efecto metabólico en la remineralización dentinaria, protegiendo los cristales -que actúan como semillas en la matriz colágena- de la degradación, permitiendo así la remineralización de las áreas dentinarias desmineralizadas dentro de la interfaz de adhesión (Toledano et al, 2012; 2013). Los mejores resultados son obtenidos al agregar nano partículas de óxido de zinc al adhesivo (sistemas adhesivos de grabado y lavado), observándose la dentina subsuperficial cubierta de un depósito de minerales. El zinc no solo actúa como un inhibidor de las MMP sino que también influye en los caminos de señalización y tiene un efecto metabólico estimulante en la mineralización de los tejidos duros (Toledano et al, 2013).

d.- Zoledronato.

También el zoledronato, un bifosfonato de tercera generación, tiene la habilidad de inhibir la actividad proteolítica de las MMP (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009).

e.- Polifenoles, ácido oleico y otros.

Los polifenoles derivados del té verde pueden inhibir la activación de las pro-MMP 2 y 9. Los porotos de soja y el ácido oleico muestran una efectiva inhibición de las MMP in vitro. El extracto natural de semillas

de *Lupinus albus* puede disminuir la expresión de las MMP 9 y 2 de los fibroblastos gingivales en la enfermedad periodontal (Shan-chuan Zhang & Matthias Kern, 2009).

f.- Agentes reticuladores.

Otro mecanismo para la inhibición de las MMP consiste en la utilización de agentes reticuladores del colágeno dentinario (Breschi et al, 2008; Ito et al, 2005).

f.1.- Riboflavina.

La utilización de un primer con riboflavina resulta en la inhibición parcial de las MMP (Pashley et al, 2004). Se especula que la riboflavina (vitamina B2) activada por luz ultravioleta A (UVA) puede reducir la actividad de las MMP a través de la formación de enlaces directos con estas enzimas y reforzando las fibrillas de colágeno a través de la promoción de la formación de enlaces. Esta inhibición de las MMP puede ser responsable de la durabilidad aumentada de las capas híbridas, considerando el importante rol de estas enzimas en la degradación de estas capas a lo largo del tiempo (Breschi et al, 2008).

La ventaja de la inactivación de enzimas proteolíticas en la matriz dentinaria mediante la formación de enlaces es que el mecanismo no es específico, es decir que se promueve la formación de enlaces en todos los tipos de MMP que se encuentran en la dentina así como también en las catepsinas y en el colágeno. Estos enlaces involucran uniones covalentes que son estables a lo largo del tiempo (Cova et al, 2011).

f.2.- Extractos naturales.

La actividad colagenolítica y gelatinolítica de las MMP también puede inhibirse mediante el uso de ciertos extractos naturales, especialmente extracto de semillas de uva (GSE) y extracto de arándanos (CRE) (Castellan et al, 2010). El extracto activo de corteza de olmo y los oligómeros de procianidinas también tienen efecto inhibitorio sobre las MMP (Song et al, 2003).

Cuando las moléculas de colágeno se encuentran enlazadas por acción de un agente reticulador, los sitios de clivaje proteolítico de esta molécula -que sirven como sustrato para las colagenasas- pueden ser escondidos o modificados debido al plegamiento proteico, y la digestión enzimática puede ser significativamente detenida (Castellan et al, 2011; Walter et al, 2008), a la vez que se produce un aumento en la rigidez del colágeno dentinario (Cova et al, 2011).

Se debería realizar investigación acerca de la inactivación de las MMP inducida por los agentes reticuladores (Cova et al, 2011).

g.- Polímeros biomédicos.

El uso de polímeros biomédicos hidrofílicos -especialmente hidroxietil metacrilato (HEMA)- puede inhibir la degradación de colágeno mediada por las MMP, ya que éstos pueden bloquear reversiblemente o incluso inmovilizar molecularmente sus sitios catalíticos. Este bloqueo tiene lugar a través de la adsorción de las MMP; lo que se produce mediante la coordinación del grupo hidroxil del HEMA con el catión bivalente de Zn presente en el dominio catalítico de las MMP (Osorio et al, 2012; Toledano et al, 2014 a). Sin embargo las resinas utilizadas como adhesivos dentales son muy hidrofílicas, lo que sumado al bajo grado de curado las vuelve inestables y son hidrolizadas con el tiempo (Osorio et al, 2012). También se puede afirmar que la menor actividad de las MMP puede ser causada por una menor descalcificación producto de los adhesivos dentinarios utilizados (Toledano et al, 2014 a). Sin embargo, la inhibición de la degradación del colágeno sin la remoción de la causa subyacente de esta degradación, o sea sin la eliminación del agua, constituye un tratamiento paliativo y no etiológico. Es bien conocido el hecho de que en la adhesión a dentina existe una zona rica en agua a lo largo de interfaz de adhesión, que es precipitada por la aumentada hidrofilia de los adhesivos contemporáneos, generándose canales a través de los cuales discurren los componentes resinosos producto de la hidrólisis. La prevención de la degradación del colágeno desprotegido mediante inhibidores de las MMP como un paso separado o incorporados al adhesivo, y previo a la utilización de una técnica biomimética de remineralización que progresivamente deshidrate la matriz de colágeno y reemplace el agua con apatita intrafibrilar y extrafibrilar, constituyen una terapia adecuada (Brackett et al, 2011). En relación a la prevención de la degradación de la capa híbrida, ambos procedimientos permiten lograr resultados similares. Sin embargo, cuando consideramos la preservación de la integridad de la interfaz de adhesión, el uso de CHX como inhibidor de las MMP no permite el reemplazo

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, Tay FR, Brackett WW, Dib A, Dipp FA, Mai S, Pashley DH.** (2009) In vivo chlorhexidine stabilization of hybrid layers of an acetone-based dentin adhesive. *Oper Dent*; 34(4): 379-383.

de las apatitas que fueron inicialmente removidas de la dentina y no pudieron ser completamente reemplazadas por la resina adhesiva (Brackett et al, 2011).

CONCLUSIONES

Actualmente, y sin lugar a dudas, es reconocida la eficacia clínica de la unión adhesiva a esmalte. Sin embargo, no sucede lo mismo cuando se trata de la dentina. Este tejido posee características que hacen que la unión adhesiva sea, aún hoy día, tópico de importantes investigaciones. Desafortunadamente la dentina constituye, en la inmensa mayoría de los casos, el sustrato disponible para la adhesión que se presenta en mayor cantidad. De ahí la búsqueda incesante de mecanismos que permitan mejorar la calidad y por ende la longevidad de esta unión.

Dentro de estos mecanismos resalta la importancia de la utilización de agentes inhibidores de las MMP. A través de estos agentes se logra proteger de la acción hidrolítica de estas enzimas al colágeno que ha quedado desmineralizado y expuesto en la porción más profunda de la capa híbrida. Lo ideal sería utilizarlos como un paso separado y previo a la colocación del agente imprimador.

Sin embargo el uso aislado de inhibidores de las MMP no es suficiente puesto que, como es sabido, la alteración de la capa híbrida en el tiempo se debe no solo a la degradación del colágeno, sino que también contribuye de manera importante la hidrólisis de la resina. Aquí entra en juego el agua, componente natural del tejido dentinario.

En la actualidad, los mecanismos cuyo objetivo es el aumento de la longevidad de la unión adhesiva, tienden a disminuir la presencia del agua libre a nivel de la interfaz de adhesión.

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece al Dr. Daniel Martucci, al Dr. Sergio Pignata y a la Licenciada en Bibliotecología Claudia Silvera Iturrioz.

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.

Carrilho MRO, Geraldini S, Tay FR, de Goes MF, Carvalho RM, Tjäderhane L, Reis AF, Hebling J, Mazzoni A, Breschi L, Pashley D. (2007) In vivo preservation of the hybrid layer by chlorhexidine. *J Dent Res*; 86(6): 529-533.

Castellan CS, Pereira PN, Grande RH, Bedran-Russo AK. (2010) Mechanical characterization of proanthocyanidin-dentin matrix interaction. *Dent Mater*; 26(10):968-973.

Castellan C.S, Bedran-Russo AK, Karol S, Pereira PN. (2011) Long-term stability of dentin matrix following treatment with various natural collagen cross-linkers. *J Mecanical Behaviour Biomed Mater*; 4:1343-1350.

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.

De Munck J, Van Meerbeek B, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Suzuki K, Lambrechts P, Vanherle G. (2003) Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. *J Dent Res*; 82(2): 136-140.

Dos Santos PH, Karol S, Bedran-Russo AK. (2011) Long-term nanomechanical properties of biomodified dentin-resin interface components. *J Biomech*; 44(9): 1691-1694.

Epasinghe DJ, Yiu CK, Burrow MF, Tay FR, King NM. (2012) Effect of proanthocyanidin incorporation into dental adhesive resin on resin-dentine bond strength. *J Dent*; 40: 173-180.

Fang M, Liu R, Xiao Y, Li F, Wang D, Hou R, Chen J. (2012) Biomodification to dentin by a natural crosslinker improved the resin-dentin bonds. *J Dent*; 40:458-466.

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.

Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H. (2000) In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *J Dent Res*; 79: 1385-1391.

Hashimoto M, Tay FR, Ohno H, Sano H, Kaga M, Yiu C, Kumagai H, Kudou Y, Kubota M, Oguchi H. (2003) SEM and TEM analysis of water degradation of human dentinal collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; 66: 287-298.

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.

Henostroza Haro G (et al.) (2010) 2ª edición. Adhesión en Odontología Restauradora. Madrid: Editorial Médica Ripano.

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.

Maciel KT, Carvalho RM, Ringle RD, Preston CD, Russell CM, Pashley DH. (1996) The effects of acetone, ethanol, HEMA, and air on the stiffness of human decalcified dentin matrix. *J Dent Res*; 75(11): 1851-1858.

Malacarne J, Carvalho RM, De Goes MF, Svizer N, Pashley DH, Tay, FR, Yiu CK, Carrilho MR. (2006) Water sorption/solubility of dental adhesive resins. *Dent Mater*; 22: 973-980.

Mazzoni A, Pashley DH, Nishitani Y, Breschi L, Mannello F, Tjäderhane L, Toledano M, Pashley EL, Tay FR. (2006) Reactivation of inactivated endogenous proteolytic activities in phosphoric acid-etched dentine by etch-and-rinse adhesives. *Biomaterials*, 27: 4470-4476.

Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. (1982) The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res*; 16: 265-273.

Nakabayashi N, Pashley DH. (1998) Hybridization of dental hard tissues. Tokyo: Quintessence Publishing Co., Ltd.

Nishitani Y, Yoshiyama M, Wadgaonkar B, Breschi L, Mannello F, Mazzoni A, Carvalho RM, Tjäderhane L., Tay FR, Pashley DH. (2006) Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *Eur J Oral Sci*; 114: 160-166.

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 End*; 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.

Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, Ito S. (2004) Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res*; 83(3): 216-221.

Sunnegårdh-Grönberg K, van Dijken JWV, Funegård U, Lindberg A, Nilsson M. (2009) Selection of dental materials and longevity of replaced restorations in public dental health clinics in northern Sweden. *J Dent*; 37: 673-678.

Song SE, Choi BK, Ki SN, Yoo YJ, Kim MM, Park SK, Roh SS, Kim CK. (2003) Inhibitory effect of pro-cyanidin oligomer from elm cortex on the matrix metalloproteinases and proteases of periodontopathogens. *J Periodont Res*; 38: 292-299.

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

Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Uchiyama T, Imazato S, Mutluay MM, Cadenaro M, Breschi L, Nishitani Y, Tay FR, Pashley DH. (2011) The inhibitory effects of quaternary ammonium methacrylates on soluble and matrix-bound MMPs. *J Dent Res*; 90(4): 535-540.

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. (2014) 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. (2014 b) 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.

Zhang Shan-chuan, Kern M. (2009) The Role of host-derived dentinal matrix metalloproteinases in reducing dentin bonding of resin adhesives. *Int J Oral Sci*; 1(4): 163-176.

Dra. Joanna Vola Gelmini
j.vola@hotmail.com



Las Heras 1761 | Tel- 24863003 | facebook.com/contactodental | www.contactodental.com.uy