

Papel de las metaloproteinasas e inhibidores en la adhesión: Revisión literaria

Role of metalloproteinases and inhibitors in adhesion: Literature review

Papel das metaloproteínas e inibidores na adesão: Revisão literária

Recibido: 17/10/2022 | Revisado: 24/10/2022 | Aceptado: 25/10/2022 | Publicado: 30/10/2022

Johamara Michelle Garzón Ordóñez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1467-0780>
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador
E-mail: jhomy04g@gmail.com

Ismael Fernando Iñiguez Espinoza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9024-8066>
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador
E-mail: odismaeliniguez@gmail.com

Jhonny Leonel González Ortega

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-9333>
Universidad de Cuenca, Ecuador
Universidad Anáhuac, México
E-mail: jhonnyszeta@gmail.com

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente estudio es establecer el papel que desempeñan las Metaloproteinasas (MMPs) y la importancia de sus inhibidores en la adhesión. **Metodología:** Esta revisión se realizó con una estrategia de búsqueda exhaustiva de la literatura científica utilizando la base de datos PUBMED, ScienceDirect y Scielo, se utilizó las palabras clave “Metaloproteinasas”, “MMPs” y “Adhesión dental”, y conectores como “y”. **Resultados:** Durante la unión a la dentina, es beneficioso aplicar inhibidores de MMP capaces no solo de inhibir la descomposición del colágeno de la dentina en las capas híbridas, mejorando así la fuerza de la unión a la dentina, sino también de prevenir la caries secundaria. **Conclusión:** Durante la unión a la dentina, sería beneficioso aplicar inhibidores de MMP capaces no solo de inhibir la descomposición del colágeno de la dentina en las capas híbridas, mejorando así la fuerza de la unión a la dentina, sino también de prevenir la caries secundaria alrededor de la restauración. Las metaloproteinasas juegan un papel importante en la adhesión, sin embargo, compuestos como la clorhexidina, aunque estudiados, no han demostrado mejorar la adhesión durante un largo período de tiempo, a diferencia de la doxiciclina, cuyos estudios respaldan la mejora a largo plazo de la adhesión.

Palabras clave: Metaloproteinasas; Clorhexidina; MMPs; Adhesión dental; Matriz colágena.

Abstract

Objective: The objective of this study is to establish the role of metalloproteinases (MMPs) and the importance of their inhibitors in development. **Methodology:** This review was carried out with an exhaustive search strategy of scientific literature using PUBMED, ScienceDirect and Scielo as databases, using “Metalloproteinases”, “MMPs” and “Dental adhesion” as keywords, and connectors such as “e”. **Results:** During bonding to dentin, it is beneficial to apply MMP inhibitors capable of not inhibiting dentin collagen breakdown in hybrid beds, improving bond strength to dentin, but also preventing secondary lesions. **Conclusion:** During dentin collagen, it would be beneficial to apply MMP inhibitors capable of not only inhibiting dentin collagen breakdown in hybrid layers, as well as improving dentin bond strength, but also preventing secondary caries around the restoration. The metalloproteinases play an important role in the administration, however, compounds such as chlorhexidine, as studied, have not been shown to improve the administration for a long period of time, on the contrary to doxycycline, whose studies support a better administration over a long period of time.

Keywords: Metalloproteinases; Chlorhexidine; MMP; Dental care; Collagen matrix.

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo é estabelecer o papel das Metaloproteinasas (MMPs) e a importância de seus inibidores na adesão. **Metodologia:** Esta revisão foi realizada com uma estratégia de busca exaustiva da literatura científica utilizando as bases de dados PUBMED, ScienceDirect e Scielo, utilizando as palavras-chave “Metalloproteinases”, “MMPs” e “Dental adesão”, e conectores como “e”. **Resultados:** Durante a adesão à dentina, é benéfico aplicar inibidores de MMP capazes de não apenas inibir a decomposição do colágeno dentinário nas camadas híbridas, melhorando assim a resistência da união à dentina, mas também prevenindo cáries secundárias. **Conclusão:** Durante a colagem em dentina, seria benéfico aplicar inibidores de MMP capazes de não apenas inibir a quebra do colágeno dentinário nas camadas híbridas, melhorando assim a resistência de união à dentina, mas também prevenindo cáries secundárias ao redor da restauração. As metaloproteinasas desempenham um papel importante na

adesão, no entanto, compostos como a clorexidina, embora estudados, não demonstraram melhorar a adesão por um longo período de tempo, ao contrário da doxíciclina, cujos estudos suportam a melhora da adesão a longo prazo.

Palavras-chave: Metaloproteinasas; Clorexidina; MMPs; Adesão dentária; Matriz de colágeno.

1. Introdução

La adhesión dental ha sido un tema ampliamente estudiado desde que en 1955 Buonocore empezó a investigar acerca de la adhesión de la resina a los tejidos duros del diente (Hardan et al., 2021). En la actualidad la finalidad de los sistemas adhesivos, es proveer una alianza eficaz y duradera al sustrato incrementando, es decir del material restaurador al diente, no obstante, pese a todos los avances realizados, la firmeza en la unión aún exhibe limitaciones que pueden desfavorecer la resistencia y lapso de durabilidad de las restauraciones adhesivas (Balalaie et al., 2018). Se ha demostrado que después del sellado impermeable entre la resina y la dentina la degradación hidrolítica en conjunto con la acción de las enzimas de la matriz dentinaria desestabiliza y rompe las fibrillas de colágeno desprotegidas perdiendo la unión, cumpliendo con el suceso de la retención micromecánica, notablemente en la restauración. (Torres et al., 2020) La resistencia de unión resina-dentina disminuye luego de 6 meses de envejecimiento, sin embargo, no disminuye en su totalidad incluso después de su almacenamiento en agua durante largo tiempo sin embargo se ha demostrado que hay mayor degradación en los valores de resistencia del Adhesivo en dientes permanentes (Kiuru et al., 2021).

La capa híbrida se puede señalar como el área de adhesión fabricada por la matriz de colágeno dentinario en conjunto con el adhesivo de resina luego de la exposición al ácido grabado o autograbados. La degradación del colágeno de la capa híbrida se ha dado por la acción notable de las enzimas metaloproteinasas de matriz (MMP) que son liberadas por la dentina (Garcilazo-Gómez et al., 2019). Los inhibidores de MMP pueden conseguir el impedimento de la función de estas enzimas, siendo las más estudiadas tales como: clorhexidina (CHX) capaz de evitar la actividad enzimática de las metaloproteinasas, sobre todo la (MMP-2 y MMP-9), galardina en (MMP- 2, MMP- 3, MMP- 8 y MMP- 9) y el cloruro de benzalconio, que por lo general se comercializa como un grabador de ácido fosfórico que contiene cloruro de benzalconio en su composición (Breschi et al., 2018).

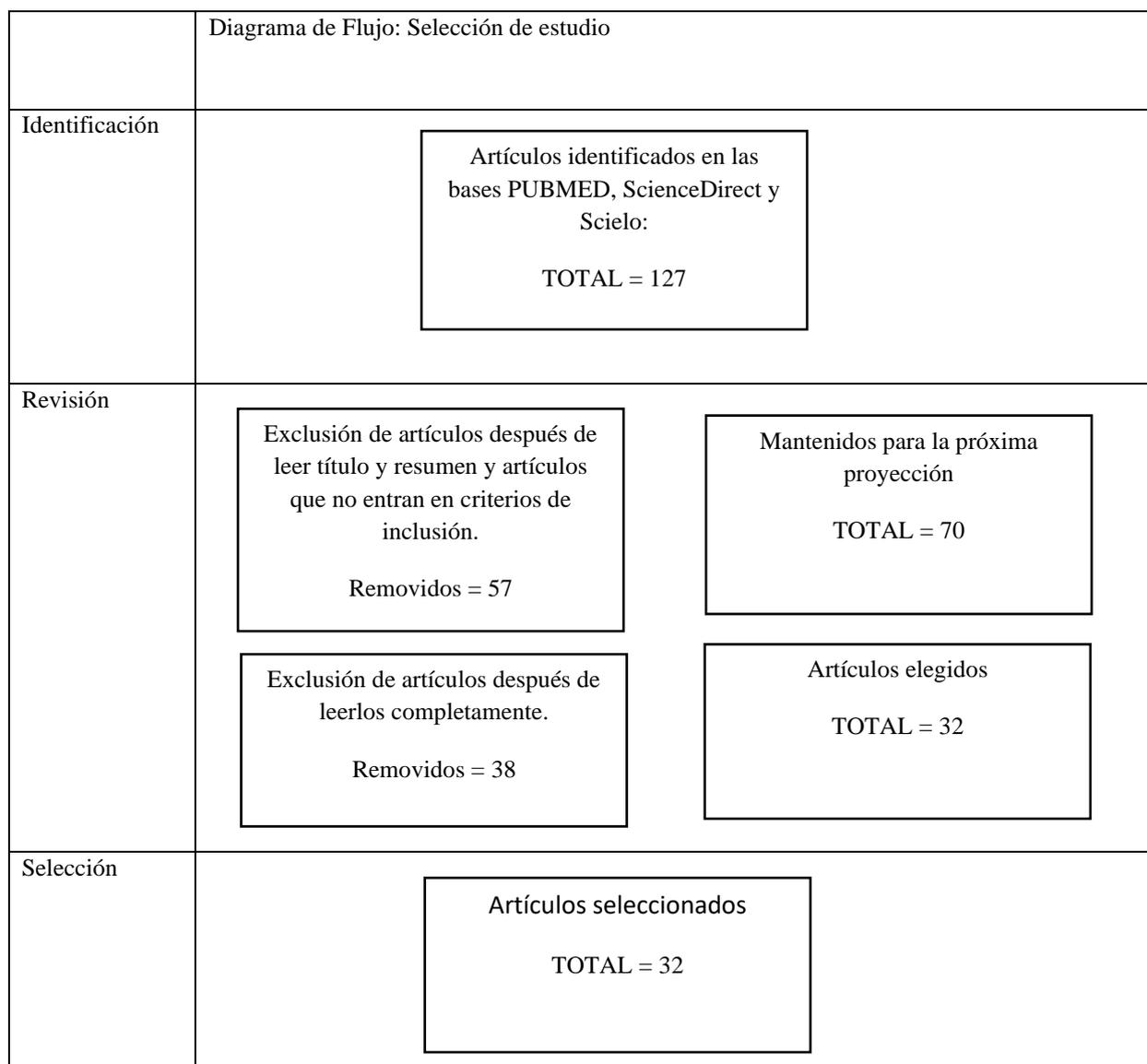
En base a esto, este estudio tiene como objetivo dar conocer que papel desempeña las MMP en la adhesión se ha proporcionado una minuciosa revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de la literatura, que incorpora estudios que evaluaron el efecto de los inhibidores de MMP en la fuerza de unión resina-dentina inmediata y envejecida.

2. Materiales y Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Según Rother (2007), la revisión narrativa permite una visión amplia del abordaje, posibilitando describir y discutir temas y desarrollo de las publicaciones desde un punto de vista teórico o contextual. Con una estrategia de búsqueda exhaustiva de la literatura científica utilizando la base de datos PUBMED, ScienceDirect y Scielo, se utilizó las palabras clave “Metaloproteinasas”; “Clorhexidina”; “MMPs”; “Adhesión dental”; “matriz colágena” y conectores como “y”.

Los criterios de inclusión fueron artículos científicos relacionados a la adhesión dental y la relación que tenían las MMPs, publicaciones tanto en inglés como en español. La investigación se limitó a los 5 años de antigüedad para poseer actualizaciones recientes. Los criterios de exclusión fueron estudios basados en relatos de casos, protocolos, opiniones, cartas y comunicados breves también con investigaciones sin metodología clara que podría llevarnos a un sesgo en esta investigación. En un principio, los artículos fueron seleccionados a través de su título, luego analizamos sus resúmenes y luego de leer el artículo completo, que se detalla el proceso de selección en la Figura 1 que es un diagrama de flujo de los registros para este estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo: Diagrama de flujo de prisma de los registros recopilados para este estudio.



Fuente: Autores (2022).

3. Resultados y Discusión

3.1 Metaloproteinasas y su mecanismo de acción

Las MMP son proteínas parte de la matriz extracelular que pertenece a la familia de enzimas, genéticamente son distintas pero se relacionan estructuralmente y son capaces en su entorno/medio ambiente de conectar: moléculas de adhesión, factores de crecimiento y receptores de superficie; de modo que dichas metaloproteinasas forman una notable familia de endopeptidasas zinc sumamente dependiente, mientras que su actividad se sitúa regulada por inhibidores específicos tales como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas llamados TIMPs (Pinna et al., 2015). Según las revisiones literarias se han encontrado veinticinco miembros de la familia de MMP que se han clasificado en cinco subfamilias sometiendo a su función y estructura, así como: gelatinasas, estromelinasas, colagenasas, metaloproteasas de membrana MT- MMPs entre otras MMPs (Kiuru et al., 2021). La estructura de las MMPs establece múltiples dominios comunes, que son necesarias para el desplazamiento intracelular de dicha enzima hasta llegar a la membrana que después de la secreción de la proteasa es eliminada. La nomenclatura se basó en la particularidad del sustrato y estructura molecular dando lugar a la siguiente

clasificación: colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelinas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), matrilinas (MMP-7 y MMP-26), MMP tipo membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 y MMP-25), (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-23, MMP-27 y MMP-28). No obstante, en la actualidad se identifica que las MMP degradan múltiples sustratos (Stape et al., 2018).

3.2 Funciones de las metaloproteinasas de la matriz

La matriz extracelular (MEC) del tejido conectivo en gran medida es organizada y reside en adhesiones de colágeno, fibras elásticas y glucoproteínas. Su resistencia estructural es muy débil y depende del balance de distintas enzimas proteolíticas e inhibidores. Las enzimas proteolíticas catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos y se lleva a cabo en forma de zimógeno es decir de manera inactiva, con mayor peso molecular el mismo que es seguidamente activado por proteólisis, peptidasas y proteinasas. Las peptidasas trabajan firmemente en los extremos de la cadena sobre los enlaces y pueden ser aminopeptidasas. Las proteinasas operan generalmente en el interior de la cadena y por lo general se clasifican acorde a la identidad del resto del catalítico primario. Así, pueden ser: serinproteinasas, aspartilproteinasas, cisteinilproteinasas y metaloproteinasas (de Moraes et al., 2020).

Las MMPs son parte de un conjunto específico de enzimas que cumple con el rol de dividir los integrantes que conforman la MEC ejecutando desarrollos fisiológicos y patológicos. Las Colagenasas se encuentran conformadas por (MMPs-1, MMPs-8, MMPs-13 y MMPs-18), que son capaces de destruir el colágeno intersticial I, II y III dando espacio al colágeno desnaturalizado o gelatina.

La MMPs-1 es esquematizada por: macrófagos, fibroblastos y células dendríticas, su trabajado es promover la vida celular, mientras que las MMPs-8 sintetizada por neutrófilos y manifiesta por lo general propiedades antitumorales y anti invasivas, la MMPs-13 son sintetizado por células llamadas fibroblastos; por otro lado, la gelatinasa (MMPs-2) A y (MMPs-9) B estos y entro otros has demostrado desgastar de la membrana basal colágeno tipo IV por otra parte MMPs-2 también posee colágenos intersticial I, II y III. La MMPs-9, no siempre se encuentra en los tejidos normales se halla liberada por células como: hematopoyéticas, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, escindir, fibroblastos y linfocitos (Mazzoni et al., 2015).

MMPs-3, MMPs-10 y MMPs-11 que son estromelinas digieren componentes de la MEC y a su vez la membrana basal. MMPs-3 tiene control en la migración celular y es secretada por células endoteliales, linfocitos, dendríticas y fibroblastos. MMPs-11 se encuentra vinculada con las acciones de adipogenesis, siendo reflejada por el tejido adiposo a un proceso tumoral, llevando consigo a la acumulación de células peritumorales a fibroblastos, dando lugar a la progresión tumoral en el cuerpo. Las MMPs están relativamente asociadas a la membrana MT-MMPs (membranetype matrix metalloproteases) que también integra la membrana basal y participa en la actividad proteolítica de otras MMPs y puede dividirse en dos tipos: proteínas transmembrana unidas por un sitio hidrófobo: MMPs-14, MMPs-15, MMPs-16, MMPs-24 y proteínas que dispone de glicofosfatidilinositol: MMPs-17 y MMPs-25. MMPs-14 siendo la más estudiada, ya es liberada por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y hematopoyéticas (de Moraes et al., 2020).

Asimismo, algunas MMPs son incluidas por su similitud y función en familias e MMPs individuales tal es el caso de la MMPs-12 que se expresa principalmente en macrófagos, se caracteriza por su elastina. MMPs-2, digiere proteínas de la matriz extracelular de los miembros amelogéninas, MMPs-22 según los estudios todavía se desconoce y MMPs-23, se expresa en el tejido reproductor y MMPs-28, se hallan en queratinocitos y son parte en la hemostasis y también de la cicatrización de heridas en el cuerpo (Mazzoni et al., 2015).

3.3 Metaloproteinasas y su papel en la adhesión

Como se mencionó anteriormente, la reducción en la fuerza de unión de la interfaz adhesiva se encuentra relacionada a la degradación enzimática de la matriz de colágeno de la capa híbrida. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) se cree, son el componente principal de dicha degradación junto con otras enzimas (Zheng & Chen, 2017). Según la literatura actual, las MMPs están presentes en la saliva y en la composición de la dentina (MMPs-8, MMPs-2, MMPs-9, MMPs-3, MMPs-20) y las mismas, después de ser expuestas y activadas por el proceso de grabado con ácido (independientemente si es grabado y lavado o autograbado), o incluso, cuando se ha creado un ambiente ácido debido a la caries dental, dan lugar a la degradación de las fibras colágenas de tipo I alterando así la fuerza de unión (Saffarpour et al., 2020). Debido a que, con frecuencia los monómeros del sistema adhesivo no se impregnan completamente en la superficie, las matrices de colágeno que quedan desnudas, al asociarse con agua libre resultan vulnerables a la acción enzimática de las MMP y las catepsinas y por consiguiente a la degradación de la capa híbrida y destrucción de la interfaz de unión. (Anshida et al., 2020)

Existe evidencia de actividad colagenolítica y gelatinolítica en dentina desmineralizada de forma parcial después de utilizar adhesivos de grabado y enjuague o de autograbado que sugiere la ruptura, debido a la participación de las MMP, de las fibras de colágeno en la capa híbrida que no fueron impregnadas en su totalidad de adhesivo. (Mazzoni et al., 2006) Posteriormente, se confirmaron estos resultados mediante ensayos específicos de MMP-2 y MMP-9 en dentinas tratadas con adhesivos de autograbado y grabado y enjuague. (Nishitani et al., 2006)

Del mismo modo, se probó que la síntesis de MMP-2 aumenta al utilizar adhesivos de autograbado lo que probablemente incrementa la penetración, a través del líquido dentinario, de MMP-2 en la capa híbrida. (Anshida et al., 2020) Los monómeros ácidos que componen los adhesivos, activan formas de MMP que se encuentran latentes además de catepsinas de cisteína que se cree, también están involucradas en la degradación en el tiempo de la capa híbrida. (Anshida et al., 2020).

3.4 Inhibición de las MMP

Existen agentes bioactivos naturales y sintéticos capaces de inhibir las enzimas endógenas de la matriz de colágeno usados con el objetivo de conseguir una interfaz adhesiva tanto fuerte como duradera (de Moraes et al., 2020). La preservación de la capa híbrida y el aumento la durabilidad de la interfaz adhesiva puede ser conseguidos con el uso de estas sustancias, ya sea integradas en la composición del sistema adhesivo, incorporadas en el ácido usado para el grabado o incluso con la aplicación directa sobre la dentina previamente grabada con ácido (Mazzoni A, et al. 2013).

Los mecanismos de acción de MMP son los siguientes:

i. Inhibición por quelación

Consiste en el “secuestro” mediante sustancias quelantes, de iones metálicos de los sitios activos de las enzimas los mismos que son necesarios para la activación de sus funciones enzimáticas (de Moraes et al., 2020).

3.4.1.1 Clorhexidina (CHX)

Es el inhibidor de MMP más estudiado según la literatura y actúa como inhibidor no específico de las MMP mediante la quelación de iones metálicos (Ca^{2+} , Zn^{2+}) y la alteración de la estructura tridimensional de las enzimas (Ghazvehi et al., 2022). Al ser aplicada directamente sobre la dentina posterior al grabado con ácido o incorporada en la composición del adhesivo, aun en concentraciones bajas se ha evidenciado que la CHX mantiene la integridad de la capa híbrida aumentando de este modo la fuerza de unión entre la dentina y la resina, se recomiendan concentraciones de al 2% y al 0,2% para lograr estos resultados. (Pereira et al., 2020). Sin embargo, debido a su solubilidad y a la reversibilidad del enlace electrostático entre la

CHX y el colágeno, su función inhibidora se reduce con el tiempo dentro de 12 meses siendo su tiempo de acción un restrictivo para su uso (Mazzoni A, et al. 2013).

(Menezes et al., 2021) mediante la adición a un adhesivo de arcilla la misma que sirve como agente modulador de liberación, logro un sistema modificado de liberación logrando incrementar la capacidad de inhibición de MMP de la CHX y su resistencia incluso después de 18 meses (Valério et al., 2019).

3.4.1.2 Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y las tetraciclinas

Poseen un mecanismo de acción semejante al de la CHX ya que su mecanismo de acción es mediante la quelación de cationes Zn^{2+} y Ca^{2+} (de Moraes et al., 2020). Las tetraciclinas actúan mediante la unión de Calcio y Zinc a sus carbonos -11 y -12 logrando así una función inhibitoria enzimática, por otro lado, el EDTA ejerce su función quelante a pH neutro además de contener 4 grupos de ácido carboxílico (de Moraes et al., 2020).

3.4.1.3 Galardina

Es un inhibidor sintético selectivo de MMP-2, MMP-3, MMP-8 Y -9 cuya estructura es similar a la del colágeno lo que permite una fácil unión al sitio activo de las MMP (de Moraes et al., 2020). La Galardina actúa de manera similar a la CHX en la dentina desmineralizada por un periodo de 12 meses, sin embargo, se siguen realizando investigaciones para conseguir mantener su efecto por más tiempo. (de Moraes et al., 2020) Del mismo modo que otros inhibidores específicos, se necesita una concentración muy pequeña (0.2 mM) por 30 segundos para lograr su objetivo, por lo tanto, su uso significa una buena opción para mejorar la sostenibilidad de la capa híbrida (de Moraes et al., 2020).

3.4.1.4 Compuestos de amonio cuaternario (QAC)

Los QAC son un grupo de agentes antimicrobianos que son capaces de unirse a los grupos carboxilo en la hidroxiapatita y fosfato en el colágeno y muestran actividad anti MMP semejante a la CHX. (de Moraes et al., 2020) Sin embargo, sus interacciones electrostáticas son débiles razón por la cual los QAC se disuelven de la estructura adhesiva ya que son solubles en agua reduciendo de esta manera su actividad antiproteolítica con el paso del tiempo (de Moraes et al., 2020).

(Umer et al., 2017) formuló el silano de amonio cuaternario (QAS) al 2%, 5% y 10% y demostró que el mismo lograba un efecto inhibitorio en la MMP y en las catepsinas de cisteína. Posteriormente en otro estudio, utilizo QAS previo al adhesivo en dentina grabada (Saffarpour et al., 2020). Al usar un organosilano tetrafuncional como anclaje para las moléculas de trialcóxidosilano se forma una red tridimensional en la dentina reduciendo de esta manera la filtración fuera de la interfaz adhesiva de las moléculas de QAS prolongando su tiempo de actividad. (El Gezawi et al., 2018) El QAS al 2% es una buena alternativa a la CHX al 2% como inhibidor de MMP para aumentar la durabilidad adhesiva (El Gezawi et al., 2018).

3.4.1.5 Cloruro de benzalconio (BAC)

Es un agente antimicrobiano que ha manifestado capacidad inhibitoria contra proteasas endógena ya que contiene un grupo de amonio cuaternario en su estructura. Daood U, (Umer et al., 2017). Se comercializa como un grabador de ácido fosfórico que contiene BAC y posee resultados discutibles (Liu et al., 2013), por un lado (Sabatini & Kim, 2014). manifiesta que después de 6 meses el BAC presenta una buena eficacia previniendo la ruptura de la interfaz adhesiva mientras que (El Gezawi et al., 2018) su estudio probó que no existe estabilidad en la unión después del mismo periodo de tiempo. (Liu et al., 2013) Se requieren más pruebas antes de poder usar BAC clínicamente (de Moraes et al., 2020).

3.4.1.6 Alcoholes

El las propiedades inhibitoras de MMP de los alcoholes guardan relación con fuerzas hidrofóbicas, Las MMP necesitan agua para realizar la proteólisis ya que mediante la adición de agua a los enlaces peptídicos destruye las cadenas peptídicas (de Moraes et al., 2020). Según estudios, los alcoholes tienen la capacidad de inhibir la MMP-9 y las proteasas de la dentina de manera dependiente a su dosis ya que su actividad inhibitora es inversamente relacionada a su concentración y los alcoholes con 4 grupos, etileno son más efectivos que el metanol o el etanol (de Moraes et al., 2020).

ii. Reticulación de colágeno

3.4.2.1 Proantocianidina (PA)

La PA tiene una función de tanto de inhibición de proteasa como de Reticulación de colágeno. (de Moraes et al., 2020) Debido a su interactividad con proteínas ricas en prolina la PA produce entrecruzamientos intermoleculares dentro de la matriz colágena aumentando de esta manera su estabilidad mecánica (de Moraes et al., 2020).

(Liu et al., 2013) manifestó que al utilizar PA al 2% por 30 segundos sobre dentina desmineralizada se logró mejorar la resistencia del colágeno a la degradación por MMP (de Moraes et al., 2020).

3.4.2.2 Glutaraldehído

Posee una gran idoneidad para unir proteínas de manera irreversible y aumentar el módulo de elasticidad de las fibras de colágeno, razón por la cual es útil en el mejoramiento de la estructura del colágeno (de Moraes et al., 2020).

Debido a su alta citotoxicidad no es la mejor opción ni el reticulado más recomendable (de Moraes et al., 2020).

3.4.2.3 Baicaleína

Mejora de forma favorable la durabilidad de la unión resina-dentina al ser utilizado como preacondicionador de la dentina previo al uso de un sistema adhesivo de grabado y lavado. (Mazzoni A, et al. 2013).

3.4.3 Inhibición competitiva por sitios activos de la molécula de colágeno

Un mecanismo alternativo propuesto en un intento por inhibir la actividad de las MMP es la inhibición competitiva mediante la unión a los sitios activos de la molécula de colágeno (de Moraes et al., 2020). Según estudios, el Zn^{2+} u otros metales pueden reducir la actividad enzimática de las MMP (de Moraes et al., 2020). P.H. Freitas et al. menciona que la doxiciclina en concentraciones del 0.05 a 1% posee una capacidad inesperada para inhibir la actividad de las MMP y la destrucción del tejido conectivo de varios tejidos no relacionados a sus propiedades antibióticas. También demostró en su estudio que hubo un mantenimiento de la fuerza de unión dentina de resina y nanofiltración para los adhesivos dopados con DOX (Freitas et al., 2021).

Menezes et al., (2021). Indicaron que la inhibición de las MMP-2 refuerza la adhesión mecánica de los sistemas adhesivos. El uso de doxiciclina al 1 y 2% elevo la durabilidad de la adhesión hasta por después de 18 meses lo que indica que la doxiciclina es una alternativa prometedora para los sistemas de adhesión dental (de Menezes et al., 2021). En contraste Varela de Carvalho menciona que 0.2% de doxiciclina fue capaz de inhibir la MMP-2 y mantener los valores hasta por 6 meses, sin embargo, como una desventaja de la DOX es que puede generar tinción en la interfaz adhesiva (de Carvalho et al., 2020). Sin embargo, Favetti et al. Menciona en su estudio que no existe diferencia en la retención de restauraciones cervicales con el uso de la clorhexidina 2% (Favetti et al., 2017).

Shen menciona La aplicación de CHX o MDP solo puede mejorar la durabilidad de la unión a la dentina. Sin embargo, CHX puede interferir con la formación de sales de MDP-Ca (Shen et al., 2020).

Giacomini et al. En su estudio tuvo mejores resultados usando clorhexidina al 2% con el sistema de autograbado (Giacomini et al., 2020).

4. Conclusiones

Inhibidores de MMP, que previenen la degradación del colágeno durante la caries dentinaria, debe recomendarse para uso en la cicatrización natural de la matriz de dentina cariada a través de una mayor remineralización. Durante el proceso de adhesión a la dentina, sería ventajoso aplicar inhibidores de MMP que tienen la capacidad no solo de inhibir la descomposición del colágeno de la dentina dentro las capas híbridas, mejorando así la durabilidad de la adhesión a la dentina, sino también para prevenir la aparición de caries secundarias alrededor de las restauraciones. Las metaloproteinasas juegan un papel indispensable en la adhesión, sin embargo, compuestos como la clorhexidina a pesar de los estudios no está ciertamente comprobado aun que mejoraran la adhesión en largo tiempo, a diferencia de la doxiciclina que tiene estudios que respaldan su mejora en la adhesión a largo tiempo. Se recomienda más ensayos clínicos controlados aleatorios de estos compuestos en beneficio de la odontología adhesiva.

Reconocimientos

G. Ordoñez e I. Iñiguez quienes con su amor y paciencia hoy ven forjado un anhelo, una ilusión y un deseo. Johamara G.

A Mercí y Delia, su amor, ternura y paciencia me dan la motivación para continuar en mi vida académica y laboral. Jhonny G

Referencias

- Anshida, V. P., Kumari, R. A., Murthy, C. S., & Samuel, A. (2020). Extracellular matrix degradation by host matrix metalloproteinases in restorative dentistry and endodontics: An overview. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 24(2), 352–360. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_34_20
- Balalaie, A., Rezvani, M. B. y Mohammadi Basir, M. (2018). Función dual de las proantocianidinas como inhibidor de MMP y reticulante en la biomodificación de la dentina: una revisión de la literatura. *Revista de Materiales Dentales*, 37(2), 173–182. <https://doi.org/10.4012/dmj.2017-062>
- Breschi, L., Maravic, T., Cunha, S. R., Comba, A., Cadenaro, M., Tjäderhane, L., Pashley, D. H., Tay, F. R., & Mazzoni, A. (2018). Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 34(1), 78–96. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.11.005>
- de Carvalho, R. V., Vieira, E. O., Gavioli, E., Graunke, A., Chisini, L. A., Bacchi, A., Ghiggi, P. C., & van de Sande, F. H. (2020). Doxycycline as a dentin pretreatment agent for MMP-2 inhibition and maintaining hybrid layer stability over time. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 98(102510), 102510. <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2019.102510>
- de Menezes, L. R., de Oliveira, D. C. R. S., Brito, C. A., & da Silva, E. O. (2021). Use of the adhesive layer as a controlled release platform for doxycycline, as promising advancement for longer durability of dentin adhesion. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 108(102889), 102889. <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2021.102889>
- de Moraes, I. Q. S., do Nascimento, T. G., da Silva, A. T., de Lira, L. M. S. S., Parolia, A., & Porto, I. C. C. de M. (2020). Inhibition of matrix metalloproteinases: a troubleshooting for dentin adhesion. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 45(3), e31. <https://doi.org/10.5395/rde.2020.45.e31>
- El Gezawi, M., Haridy, R., Abo Elazm, E., Al-Harbi, F., Zouch, M., & Kaisarly, D. (2018). Microtensile bond strength, 4-point bending and nanoleakage of resin-dentin interfaces: Effects of two matrix metalloproteinase inhibitors. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 78, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.11.024>
- Favetti, M., Schroeder, T., Montagner, A. F., Correa, M. B., Pereira-Cenci, T., & Cenci, M. S. (2017). Effectiveness of pre-treatment with chlorhexidine in restoration retention: A 36-month follow-up randomized clinical trial. *Journal of Dentistry*, 60, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.02.014>
- Freitas, P. H., André, C. B., Fronza, B. M., Giannini, M., Rosalen, P. L., Consani, S., & França, R. (2021). Physicochemical properties, metalloproteinases inhibition, and antibiofilm activity of doxycycline-doped dental adhesive. *Journal of Dentistry*, 104, 103550.
- Garcilazo-Gómez, A., Miguelena-Muro, K. E., Guerrero-Ibarra, J., Ríos-Szalay, E., & Bonilla-Haro, R. (2019). Factores que afectan y mejoran la adhesión en dentina, una puesta al día. Una revisión de la literatura. *Revista ADM*, 76(3), 162–168.
- Ghazvehi, K., Saffarpour, A., & Habibzadeh, S. (2022). Effect of pretreatment with matrix metalloproteinase inhibitors on the durability of bond strength of fiber posts to radicular dentin. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(4), 893–899. <https://doi.org/10.1002/cre2.569>

- Giacomini, M. C., Scaffa, P. M. C., Gonçalves, R. S., Zabeu, G. S., Vidal, C. de M. P., Carrilho, M. R. de O., Honório, H. M., & Wang, L. (2020). Profile of a 10-MDP-based universal adhesive system associated with chlorhexidine: Dentin bond strength and in situ zymography performance. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 110(103925), 103925. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103925>
- Hardan, L., Bourgi, R., Kharouf, N., Mancino, D., Zarow, M., Jakubowicz, N., Haikel, Y., & Cuevas-Suárez, C. E. (2021). Resistencia de unión de adhesivos universales a la dentina: una revisión sistemática y un metanálisis. *Polímeros*, 13(5), 814. <https://doi.org/10.3390/polym13050814>
- Kiuru O, Sinervo J, Vähänikkilä H, Anttonen V, Tjäderhane L. MMP inhibitors and dentin bonding: Systematic review and meta-analysis. *Int J Dent [Internet]*. 2021;2021:9949699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9949699>.
- Kiuru, O., Sinervo, J., Vähänikkilä, H., Anttonen, V., & Tjäderhane, L. (2021). MMP inhibitors and dentin bonding: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dentistry*, 2021, 9949699. <https://doi.org/10.1155/2021/9949699>
- Liu, Y., Chen, M., Yao, X., Xu, C., Zhang, Y., & Wang, Y. (2013). Enhancement in dentin collagen's biological stability after proanthocyanidins treatment in clinically relevant time periods. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 29(4), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.01.013>
- Mazzoni, A., Pashley, D. H., Nishitani, Y., Breschi, L., Mannello, F., & Tjäderhane, L. (2006). Reactivación de actividades proteolíticas endógenas inactivadas en dentina grabada con ácido fosfórico mediante adhesivos de grabado y lavado. *Biomateriales*, 27, 4470–4476.
- Mazzoni, A., Scaffa, P., Carrilho, M., Tjäderhane, L., Di Lenarda, R., Polimeni, A., ... & Breschi, L. (2013). Effects of etch-and-rinse and self-etch adhesives on dentin MMP-2 and MMP-9. *Journal of dental research*, 92(1), 82-86.
- Mazzoni, A., Tjäderhane, L., Checchi, V., Di Lenarda, R., Salo, T., Tay, F. R., Pashley, D. H., & Breschi, L. (2015). Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *Journal of Dental Research*, 94(2), 241–251. <https://doi.org/10.1177/0022034514562833>
- Nishitani, Y., Yoshiyama, M., Wadgaonkar, B., Breschi, L., Mannello, F., Mazzoni, A., ... & Pashley, D. H. (2006). Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *European journal of oral sciences*, 114(2), 160-166.
- Pereira Prado Vanesa, Asquino Natalia, Apellaniz Delmira, Bueno Rossy Luis, Tapia Gabriel, Bologna Molina Ronell. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. *Odontostomatología [Internet]*. 2016 Nov [citado 2022 Jul 29] ; 18(28): 20-29. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200004&lng=es.
- Pereira Prado, V., Asquino, N., Apellaniz, D., Bueno Rossy, L., Tapia, G., & Bologna Molina, R. (2016). Metalloproteinases (MMPs) of the extracellular matrix in dentistry. *Odontostomatología*, 18(28), 20-29
- Pinna, R., Maioli, M., Eramo, S., Mura, I., & Milia, E. (2015). Carious affected dentine: its behaviour in adhesive bonding. *Australian Dental Journal*, 60(3), 276–293. <https://doi.org/10.1111/adj.12309>
- Rother, E.T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20 (2). <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/>.
- Sabatini, C., & Kim, J. H. (2014). Ortiz Alias P. In vitro evaluation of benzalkonium chloride in the preservation of adhesive interfaces. *Oper Dent*, 39, 283–290.
- Saffarpour, A., Valizadeh, S., Amini, A., Kharazifard, M.-J., & Rohaninasab, M. (2020). Effect of matrix metalloproteinase inhibitors on microtensile bond strength of dental composite restorations to dentin in use of an etch-and-rinse adhesive system. *Clinical and Experimental Dental Research*, 6(6), 686–692. <https://doi.org/10.1002/cre2.313>
- Shen, J., Xie, H., Wang, Q., Wu, X., Yang, J., & Chen, C. (2020). Evaluation of the interaction of chlorhexidine and MDP and its effects on the durability of dentin bonding. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 36(12), 1624–1634. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.10.006>
- Stape, T. H. S., Tjäderhane, L., Abuna, G., Sinhoreti, M. A. C., Martins, L. R. M., & Tezvergil-Mutluay, A. (2018). Optimization of the etch-and-rinse technique: New perspectives to improve resin-dentin bonding and hybrid layer integrity by reducing residual water using dimethyl sulfoxide pretreatments. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 34(7), 967–977. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.03.010>
- Torres, A. F. C., Antunes, L. S., Oliveira, N. F. de, Küchler, E. C., Gomes, C. C., & Antunes, L. A. A. (2020). Genetic polymorphism and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periapical lesions: Systematic review. *Journal of Endodontics*, 46(1), 3-11.e1. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.011>
- Umer, D., Yiu, C. K. Y., Burrow, M. F., Niu, L.-N., & Tay, F. R. (2017). Effect of a novel quaternary ammonium silane on dentin protease activities. *Journal of Dentistry*, 58, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.01.001>
- Valério, R. A., Galo, R., Galafassi, D., Corona, S. A., & Borsatto, M. C. (2019). Seguimiento clínico prospectivo de cuatro años de la restauración de resina compuesta después de la eliminación selectiva de caries con láser Er:YAG. *Clin Oral Investig.*
- Zheng, P., & Chen, H. (2017). Evaluate the effect of different mmps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substarte activity. *Scientific Reports*, 7(1), 4975. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04340-1>