



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Estomatología

Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado

MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON OPCIÓN TERMINAL EN REHABILITACIÓN ORAL

TESINA

**“PROPIEDADES DE LA NARINGENINA COMO ESTRATEGIA PARA
MEJORAR LA DURABILIDAD DE LA INTERFASE RESINA-DENTINA”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA CON OPCIÓN TERMINAL EN
REHABILITACIÓN ORAL

PRESENTA

C.D. Elizabeth Mares Favela
Matrícula 219450017

DIRECTOR DISCIPLINARIO

M.E.I. Guillermo Franco Romero
ID. 100294988

DIRECTOR METODOLÓGICO

D. en C.S. María de los Ángeles Moyaho Bernal
ID. 10028926

LECTOR

DC. Ismael Juárez Díaz
ID. 100517019

Junio 2021



Oficio No. FESIEP/101/2021

C. Elizabeth Mares Favela
Matrícula: 219450017
Alumno de la Maestría en Estomatología
Con opción Terminal en Rehabilitación Oral
De la Facultad de Estomatología
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
PRESENTE.

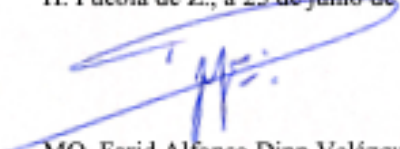
El que suscribe, MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez, Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por este medio me permito informar a usted que esta Secretaría aprueba la impresión de la Tesina titulada "Propiedades de la naringenina como estrategia para mejorar la Durabilidad de la interfase resina – dentina", misma que presentará para realizar su examen profesional y obtener el grado de Maestro en Estomatología con Opción Terminal en Rehabilitación Oral.

Sin más por el momento, deseándole lo mejor, le reitero mi distinguida consideración.

Atentamente

"Pensar bien, para vivir mejor"

H. Puebla de Z., a 25 de junio de 2021.



MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez
Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Estomatología




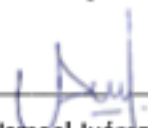
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS RECEPCIONAL


Para obtener el Grado de: **Maestro(a) en Estomatología con opción terminal en Rehabilitación Oral**
Registro CIFE: 2021036 Fecha: 24 de junio de 21

Título de la Tesis: "PROPIEDADES DE LA NARINGENINA COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA DURABILIDAD DE LA INTERFASE RESINA – DENTINA".

Nombre del alumno: ELIZABETH MARES FAVELA **Matrícula:** 219450017
Domicilio: MOCTEZUMA #1680 COLONIA BENITO JUÁREZ, CIUDAD ACUÑA, COAHUILA. C.P. 26215
Tel: 8441790729 **Fecha de ingreso a la Facultad:** ENERO 2019
Firma: 

Director de tesis: M.E.I. Guillermo Franco Romero **Grado académico:** Maestría en Estomatología Integral.
Adscripción: Facultad de Estomatología ID: 100294988 **TEL:** _2222120657
Firma: 

Director metodológico: D. en C.S. María de los Ángeles Moyaho Bernal **Grado académico:** Doctora en Ciencias de la Salud **Adscripción:** Facultad de Estomatología ID: 100289266 **Tel:** 2222788841
Firma: 

Lector: DC. Ismael Juárez Díaz **Grado académico:** Doctor en Ciencias **Adscripción:** Facultad de Estomatología ID:100517019 **Tel:** 2461016944
Firma: 

Nombre y firma de aprobación del responsable de la Maestría en Estomatología con Opción terminal en Rehabilitación Oral

M.E.I Guillermo Franco Romero

Firma: 

La Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología, autoriza la impresión de la Tesis.

MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez



Fecha: 24 de junio de 2021

Sello _____

Agradecimientos

A Dios, por acompañarme en el trayecto de mis estudios, iluminando cada paso de mi vida y permitirme culminar una meta más con fuerza, fortaleza y fe.

A mi madre, a quien le debo todo, por su valentía, por su amor, confianza y mucha paciencia.

A mi más que abuelo padre, porque a pesar de que nunca pudimos despedirnos, donde quiera que te encuentres sé que siempre estuviste a mi lado cuidándome y guiándome siempre.

A mis hermanos por apoyarme siempre con palabras de aliento y hacerme saber que siempre estaremos unidos.

Agradezco a la Dra. María de los Ángeles Moyaho, mi asesora, quien fue una gran guía para esta investigación, por su infinita paciencia, por el apoyo y conocimiento que me brindó en todo momento.

Al Dr. Guillermo Franco, mi asesor y coordinador de este posgrado, por darme la oportunidad de pertenecer a la familia de rehabilitación oral, por su apoyo al realizar esta investigación y compartirme siempre sus conocimientos.

Así mismo agradezco a cada maestro y doctor que fue parte de este proceso, por ayudarnos día a día y a mis amigos/hermanos de generación Karla, Pedro y Raúl por haberme ayudado en todo momento, sin duda me llevo a una gran familia.

Índice

<i>Resumen</i>	1
<i>Introducción</i>	2
<i>Capítulo I. Marco Contextual</i>	4
<i>Capítulo II. Marco teórico conceptual</i>	6
Dentina	6
Adhesión	8
Fundamentos de la adhesión a la dentina	10
Permeabilidad de la dentina	11
Mecanismos de adhesión a dentina	11
Sistemas adhesivos	11
Clasificación de los sistemas adhesivos según su estrategia de adhesión	13
Sistemas de grabado y enjuague	13
Sistemas autograbantes	14
Degradación de la interfase adhesiva	15
Papel de las metaloproteinasas en la matriz de dentina	16
Inhibidores de metaloproteinasas	16
Flavonoides	17
Naringenina	19
Microfiltración	20
<i>Capítulo III. Marco referencial</i>	21
<i>Capítulo IV. Metodología y Análisis</i>	29
Fuentes de información	29
Criterios de selección	29
<i>Capítulo V. Discusión y Conclusión</i>	32
Discusión	32
Conclusión	35
<i>Bibliografía</i>	36

“Propiedades de la naringenina como estrategia para mejorar la durabilidad de la interfase resina-dentina”

Resumen

Un gran desafío de la odontología ha sido la adhesión de materiales restauradores a la dentina debido a su compleja estructura histológica y la composición variable de la propia dentina.

Dado que la adhesión se crea mediante la impregnación del sustrato dentinario con monómeros de resina, la estabilidad de la interfase adhesiva depende de la creación de una capa híbrida compacta y homogénea lo que promueve una mejor longevidad de las restaruraciones adhesivas.

Dentro de las causas endógenas que llegan a degradar esta capa es la activación de metaloproteinasas (MMPs). Recientemente se ha investigado la capacidad de los flavonoides para provocar la inhibición de las MMPs. La naringenina es un tipo de flavonoide natural que presenta actividad antioxidante y no muestra citotoxicidad, además ha demostrado actuar como inhibidor de *Quórum Sensing* (QS) durante la formación de biopelículas por bacterias *Gram –* y *Gram +*, así como contra bacterias patógenas como *L. monocytogenes*, *E. coli* y *S. aureus*.

La presente revisión bibliográfica pretende describir las propiedades de la naringenina como estrategia para mejorar la durabilidad de la interfase resina-dentina y así brindar sustento a rutas clínicas seguras en el protocolo adhesivo de los diferentes materiales dentales.

Introducción

El advenimiento de la adhesión ha tenido un gran impacto en la práctica de la odontología restauradora, cambiando varios paradigmas y protocolos en aras de la preservación del diente natural y la emulación de este, ampliando significativamente la gama de alternativas de tratamiento que los clínicos pueden ofrecer a sus pacientes, tornando la odontología menos invasiva y más conservadora (1).

Actualmente las restauraciones adhesivas se han convertido en el estándar de oro cuyo objetivo principal es crear una adaptación eficaz y hermética de éstas al sustrato dental. Sin embargo hay pruebas sustanciales de que ésta fijación íntima es difícil de alcanzar en la dentina, al ser un tejido mineralizado complejo, que presenta un alto contenido mineral en el 70%, contenido de tipo orgánico en un 18% y agua 12% (2–4).

La integridad de la interfase adhesiva no se mantiene constante debido a la degradación hidrolítica de los monómeros adhesivos en la capa híbrida a lo largo de un período de tiempo y a la incapacidad del adhesivo para cubrir completamente las fibras colágenas. Se ha demostrado que existen causas endógenas que desempeñan un papel importante en el proceso de degradación de esta capa tales como la activación de las metaloproteinasas (MMPs), lo que conduce a la pérdida de resistencia en la interfase resina-dentina, un problema que influye directamente en la longevidad de las restauraciones adhesivas (5–7).

El digluconato de clorhexidina (CHX) ha sido aceptado como una estrategia eficaz para aumentar la durabilidad de la interfase adhesiva así como la reducción de la actividad de MMP-2, MMP-9 y MMP-8, sin embargo se sabe que la CHX puede estimular la apoptosis y muerte celular autofágica/necrótica in vitro, así también se ha demostrado que cuando entra en contacto directo con dentina se observan efectos citotóxicos transdentinales moderados en células MDPC-23 (8).

Recientemente, el uso de productos naturales para la inhibición de MMPs, así como la estabilización de las fibras colágenas para la disminución de la degradación enzimática ha ganado una creciente atención (9). Se ha explorado el efecto de los

flavonoides como alternativa para mejorar la durabilidad de la interfase resina–dentina, los cuales se caracterizan por ser altamente biocompatibles y exhiben importantes propiedades farmacológicas (10).

La naringenina al ser un flavonoide natural que se encuentra en grandes cantidades en frutas y verduras ha evidenciado tener actividad antioxidante, antibacteriana contra diferentes cepas y no muestra citotoxicidad (11,12).

El siguiente estudio tiene como propósito describir las propiedades de la naringenina como una estrategia para mejorar la durabilidad de la interfase resina-dentina.

Capítulo I. Marco Contextual

Actualmente las restauraciones adhesivas se han convertido en el estándar de oro debido a que no requieren la eliminación de la estructura dental sana para una retención mecánica adicional. Sin embargo, aunque estas restauraciones suelen cumplir los principales requisitos de un tratamiento más conservador y estético su longevidad clínica oscila entre 5 a 7 años. Se ha reportado que casi el 70% de las restauraciones adhesivas son sustituciones de restauraciones fallidas (13,14).

El principal objetivo de estas restauraciones es crear una unión eficaz y duradera, conservando la integridad de las fibras colágenas mejorando la durabilidad de la interfase resina-dentina. Dentro de los factores más importantes que determinan la estabilidad, mayor longevidad e integridad de la adhesión es la llamada capa híbrida la cual fue descrita por *Nobuo Nakabayashi* en 1982, quien demostró que las resinas podían infiltrarse en dentina grabada con ácido para formar una nueva estructura compuesta por una matriz de resina reforzada por fibras colágenas (15). Asimismo la literatura ha reportado que para lograr una interfase resina-dentina que sea estable a largo plazo lo ideal es una capa híbrida formada por enlaces continuos y estables entre la resina adhesiva y la dentina (11).

Degradación de la capa híbrida

Una infiltración incompleta de la resina en la parte inferior de la capa híbrida dará lugar a una encapsulación incompleta del colágeno y potenciará la degradación proteolítica por la acción de enzimas colagenolíticas como las metaloproteinasas (MMPs) lo que dará lugar a la presencia de microfiltración marginal en restauraciones adhesivas provocando sensibilidad posoperatoria, hipersensibilidad crónica, caries recidivante y patología pulpar debido a la falta de una adaptación adecuada, lo que origina que se vea comprometida la durabilidad de la restauración, obligando al especialista a sustituir las restauraciones en intervalos relativamente cortos (2).

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las capas híbridas se degradan en un período de entre 6 meses y 3-5 años. La conversión de fibras colágenas

insolubles en péptidos de gelatina solubles provoca la pérdida de continuidad entre la capa híbrida y las fibras colágenas mineralizadas ancladas a la dentina subyacente. Esto resulta en pérdida de unión de la interfase resina-dentina y puede medirse como una disminución en la fuerza adhesiva (16).

Zhang et al señalan que el colágeno se degrada por la MMP-8, una verdadera colagenasa y la posterior degradación se debe a las gelatinasas MMP-2 y MMP-9 (6).

Existen diversos inhibidores de MMPs, no obstante, se sabe que inducen reacción inflamatoria, necrosis tisular y baja resistencia en la adhesión. Recientemente se ha investigado la capacidad de los flavonoides para causar la inhibición de MMPs con alto potencial para proteger contra la degradación de la matriz de colágeno minimizando la microfiltración (17).

Es por esto que durante el proceso de adhesión a la dentina, sería ventajoso aplicar inhibidores de MMPs que tienen la capacidad no solo de inhibir la degradación del colágeno de la dentina dentro de las capas híbridas, sino también son una alternativa razonable para aumentar la vida útil de las restauraciones adhesivas, y con esto evitar el reemplazo temprano de la restauración (10). Esto impactaría en los mecanismos de adhesión a la dentina, permitiría el empleo de sustancias de origen natural para mejorar el acondicionamiento de la parte orgánica de la dentina.

Capítulo II. Marco teórico conceptual

Dentina

La dentina es un tejido conectivo especializado de origen mesodérmico. Es una estructura porosa, hidratada y está compuesta aproximadamente 70% en volumen de mineral en forma de apatita carbonatada situada en los espacios entre las fibras colágenas, 18% en volumen de componentes orgánicos (en su mayoría colágeno tipo I 90%) y 12% en volumen de agua (3,18,19). El colágeno tipo I es el componente orgánico más abundante de la matriz extracelular responsable de la resistencia a la tracción y propiedades bioquímicas de la dentina (6). Su composición y morfología proporcionan la elasticidad y resistencia necesarias para soportar al esmalte y proteger el tejido pulpar durante toda la vida (20). Morfológicamente está formada por: túbulos dentinarios, dentina peritubular y dentina intertubular (Tabla 1) e (Ilustración 1).

Tabla 1. Composición morfológica de la dentina.

Túbulos dentinarios	Su longitud promedio oscila entre 1,5 a 2mm, miden de 1 hasta 10µm y hay de 15 a 25 mil túbulos/mm ² y en la parte más profunda de 45 a 65 mil; representan prolongaciones de células odontoblásticas desde la unión amelodentinaria o cemento hacia la cámara pulpar. La densidad y orientación de los mismos varían de acuerdo a su localización (21). Dentro de sus funciones están: hidratar al diente y sirven como anclaje a la unión adhesiva (22).
Dentina peritubular	Rodea los túbulos dentinarios, con abundantes cristales de hidroxiapatita y carece de fibras colágenas. Presenta variaciones con la edad, aumenta de espesor disminuyendo el diámetro de los túbulos dentinarios (18).
Dentina intertubular	Compuesta por glucosaminoglicanos, proteoglicanos, factores de crecimiento, proteínas dentinogénicas y una densa matriz de fibras colágenas siendo esta su principal componente, proporcionan un andamiaje para la deposición de cristales de apatita (19,20,23).

Fuente: Özcan M, Dündar M, Çömleko ME. Adhesion concepts in dentistry: tooth and material aspects. J Adhes Sci Technol. 2012;24(24):2661–81.

Soares, P., Grippo J. Noncarious Cervical Lesions and Cervical Dentin Hypersensitivity. 1st Ed. Chicago: Quintessence Pub Co; 2017.

Bedran-Russo A, Leme-Kraus AA, Vidal CMP, Teixeira EC. An Overview of Dental Adhesive Systems and the Dynamic Tooth–Adhesive Interface. *Dent Clin North Am.* 2017;61(4):713–31.

Marshall, G. W., Marshall, S. J., Kinney, J. H., & Balooch M. The dentin substrate : Structure properties related to bonding. *J Dent.* 1997;25(6):441–58.

Arola, D. D., Gao, S., Zhang, H., & Masri R. The Tooth. *Dent Clin North Am.* 2017;61(4):651–68.

Martucci D. Adhesión a tejidos dentarios. *Rev Fac Odon UBA.* 2014;29(67):5–13.

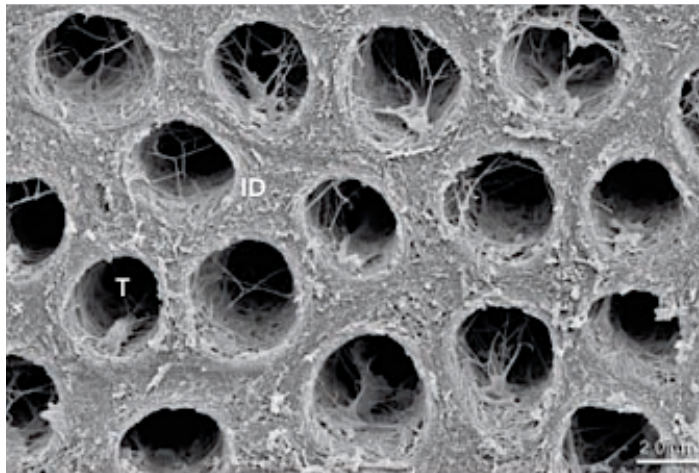


Ilustración 1. *Morfología de dentina profunda grabada con ácido, se aprecian túbulos dentinarios (T), dentina intertubular (ID) y dentina intertubular. Escala a 5,000x. Duarte S., Sartori N., Sadan A., Phark J. Adhesive Resin Cements for Bonding Esthetic Restorations: A Review. QDT. 2011; 36:40-66.*

La dentina se forma mediante células especializadas llamadas odontoblastos (24). Se considera un tejido vivo, con la capacidad de reaccionar a estímulos fisiológicos y patológicos que dan como resultado diferentes formas de dentina (Tabla 2).

Tabla 2. Diferentes formas de dentina.

Dentina primaria	Se produce durante la odontogénesis hasta la erupción del diente en la arcada. Su volúmen y conformación reflejan la forma del diente (4).
Dentina secundaria	Se forma sobre la cámara pulpar debajo de la dentina primaria, dando lugar a la reducción de la cámara pulpar (25).
Dentina esclerótica fisiológica	Dentina tubular impermeabilizada formada debajo de esmalte. Fenómeno natural propio del envejecimiento (25).
Dentina terciaria	Dentina de reparación, se asocia con una patología dentinaria grave. Estructura menos regular con pocos túbulos dentinarios (4).
Dentina esclerótica patológica	Se deposita superficialmente debajo de una zona de lesión, registra un alto grado de mineralización. Es la primera barrera biológica de la que dispone el organismo y reduce la permeabilidad dentinaria. No es ideal para una óptima adhesión (25).

Fuente: Tjäderhane L. Dentin basic structure, composition, and function. In: The Root Canal Anatomy in Permanent Dentition. Finland: Springer; 2018. p. 17–27.

F. Brenna LB. Odontología restauradora. Procedimientos terapéuticos y perspectivas de futuro. 1a ed. España: Elsevier; 2010.

Adhesión

La palabra adhesión deriva del latín *Adhaesio*, que significa unir o pegar una cosa con otra (26). Es la propiedad de la materia por la cual se unen dos superficies de sustancias iguales o diferentes cuando entran en contacto y se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares (27).

Hoy en día la adhesión juega un papel muy importante en la odontología ya que su aplicación permite un enfoque más conservador y menos invasivo.

Una adhesión eficaz consiste en la capacidad del agente adhesivo para infiltrarse completamente en las fibras colágenas expuestas, brindando sellado y protección para todo tipo de degradación (28).

Existen diversos mecanismos primarios para lograr una buena adhesión como lo son:

- Buena humectabilidad de la superficie, este es el requisito primordial para lograr un buen contacto interfacial entre el material adhesivo y el sustrato.
- Microretención.
- Interacción química.
- Adecuada polimerización de la resina (20,29).

Tabla 3. Tipos de adhesión.

Tipos de adhesión	
Química o específica	Se logra por reacción química entre dos superficies en contacto. Fija la restauración al diente sellando túbulos dentinarios (30,31).
Física o mecánica	Se logra entre dos superficies por la generación de tensiones entre ellas, este tipo de adhesión se subdivide en adhesión macro y micromecánica (30,31).
Adhesión macromecánica	Es aquella en la que las partes quedan trabadas en función de su morfología macroscópica (30,31).
Adhesión micromecánica	Unión entre dos superficies a través de un enlace entre las partes a unir o por la generación de tensión entre las mismas (30,31).

Fuente: Barrancos M, Barrancos J. Operatoria Dental. Avances clínicos, restauraciones y estética. 5a ed. Operatoria Dental. Panamericana; 2006.

Manuja N, Nagpal R, Pandit IK. Dental Adhesion: Mechanism, Techniques and Durability. J Clin Pediatr Dent. 2012;36(3):223–234.

Fundamentos de la adhesión a la dentina

La dentina al ser un tejido completamente húmedo por la presencia de túbulos dentinarios, los materiales de adhesión deben ser inicialmente hidrófilos esto quiere decir que presenten bajo ángulo de contacto con el agua, mientras que lo ideal es que se transformen tras la polimerización a un estado hidrófobo con un alto ángulo de contacto para limitar la absorción de agua (29).

La adhesión a dentina se logra principalmente por la formación de la capa híbrida (23), la cual se crea mediante un proceso de interdifusión e impregnación de monómeros resinosos a la dentina previamente desmineralizada parcial o totalmente y su posterior polimerización (32,33), a la vez se crean prolongaciones de los adhesivos llamados “Tags de resina”. Este proceso se denomina comúnmente “hibridación” y fue propuesto por primera vez por Nakabayashi en 1982 (15) (Ilustración 2). La formación de la capa híbrida en la superficie de la dentina depende de dos factores principales: La permeabilidad de la dentina y la difusión de los monómeros aplicados (18).

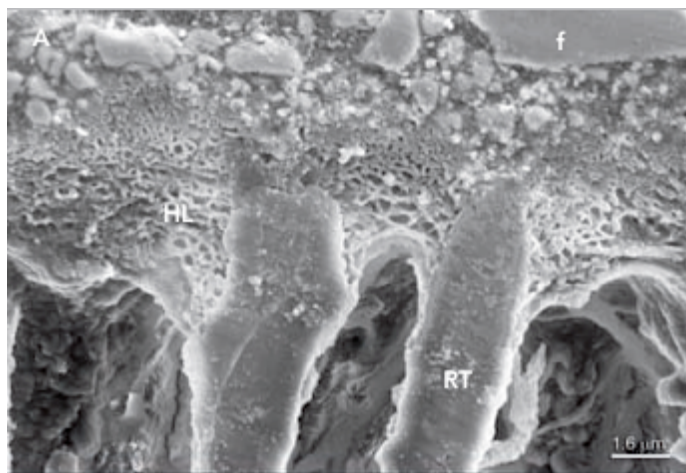


Ilustración 2. Microscopio electrónico de barrido (MEB), capa híbrida (HL), tags de resina (RT), adhesivo (A), resina (f), demuestra la capa híbrida de un adhesivo. Escala a 15,000x. Duarte S., Sartori N., Sadan A., Phark J. *Adhesive Resin Cements for Bonding Esthetic Restorations: A Review.* QDT. 2011; 36:40-66.

Permeabilidad de la dentina

Es una de las propiedades de mayor importancia en la práctica clínica por el sistema de adhesión de los biomateriales, ésta es directamente proporcional al diámetro y a la cantidad de túbulos expuestos (25).

El número de túbulos dentinarios disminuye de 45.000/mm² cerca de la pulpa a 20.000/mm² cerca de la unión amelodentinaria. Por lo tanto, la dentina cercana a la cámara pulpar es más permeable. La dentina afectada por caries (esclerótica) es menos permeable que la dentina normal (30).

Durante el tratamiento o preparación en la dentina mediante el empleo de fresas, crea una capa de barrillo dentinario la cual está formada por minerales, residuos de colágeno y en casos de antecedentes de caries dentinaria, la forman también restos de bacterias y sus productos metabólicos (24). Se ha comprobado que el barrillo dentinario rellena los orificios de los túbulos dentinarios, formando tapones de barrillo (Smear Plug) y logra disminuir la permeabilidad de la dentina en un 86% (30).

Mecanismos de adhesión a dentina

Sistemas adhesivos

Las ventajas de usar materiales adhesivos son: la disminución de la contracción, sellado dentinario, retención de la restauración y el refuerzo de estructura dental debilitada (34).

Anteriormente los adhesivos se clasificaban por generaciones que reflejaban la técnica de manipulación o los avances realizados en sus formulaciones (20,29). En la tabla 4 se muestran las generaciones de adhesivos y su mecanismo de adhesión.

Tabla 4. Generaciones de sistemas adhesivos.

Generación	Tratamiento previo de la superficie	Fuerza de unión MPa	Número de pasos	Descripción
Primera 1951	Grabado del esmalte	2-3 MPa	2	Contenían GDPM como ingrediente activo que tiene un potencial de unión iónica a la hidroxiapatita (HAp) a través de su grupo funcional de fosfato (29).
Segunda 1970- 1980	Grabado del esmalte	5-6 MPa	2	Se clasificaron en: tipos de adhesión de calcio y colágeno. Capa de barrillo dentinario como sustrato adhesivo (29).
Tercera 1980-1990	Acondicionamiento de la dentina	12-15 MPa	3	Grabar la dentina tuvo aceptación mundial (29).
Cuarta 1982	Grabado total Grabado de esmalte y dentina con ácido fosfórico.	25 MPa	3 Ácido + primer + adhesivo	“Estándar de oro”. Mecanismo de unión micromecánico (36).
Quinta Mediados de 1990	Grabado total	25 MPa	2 Ácido + primer y adhesivo	Adhesivos de grabado y enjuague de dos pasos. Mayor hidrofiliidad y permeabilidad (29,36).
Sexta Finales de 1990	Autograbado	20 MPa	2 Primer autograbante + adhesivo	Se subdividen de acuerdo con su acidez y agresividad de autograbado (29,36).
Séptima 2000	Autograbado	25 MPa	1 All in one	Contiene ésteres metacrílicos de ácido fosfórico como monómeros funcionales disueltos en agua (29,36).
Octava 2010	Adhesivos universales	+30 MPa		Pueden aplicarse en tres modos: <ul style="list-style-type: none"> • Autograbado. • Grabado total. • Grabado selectivo y autograbado (29,36).

Fuente: Meerbeek B Van, Landuyt K Van. From Buonocores Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives . A Status Perspective of Rapidly Advancing Dental Adhesive Technology. J Adhes Dent. 2020;22(1):7–34.

Eshrak Sofan, Afrah Sofan, Gaspare Palaia, Gianluca Tenore, Umberto Romeo GM. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. Ann Stomatol (Roma). 2017;8(1):1–17.

Los materiales y técnicas adhesivas han evolucionado a favor de la simplificación y optimización del procedimiento adhesivo (37). Con el uso de adhesivos contemporáneos, el intercambio de sustancias entre el biomaterial y los tejidos del diente puede ser llevado a cabo en uno, dos o tres pasos (38).

Clasificación de los sistemas adhesivos según su estrategia de adhesión

Los sistemas adhesivos actuales interactúan con el sustrato de esmalte y dentina y utilizan dos estrategias diferentes, es decir eliminando por completo la capa de barrillo dentinario (técnica de grabado y enjuague) o manteniendo la capa de barrillo dentinario como sustrato para la adhesión (técnica autograbante) (39). Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de sistemas adhesivos según su estrategia adhesiva.

Grabado y enjuague	Autograbantes	Universales
<p><u>3 pasos:</u> Ácido + Primer + Adhesivo</p> <p><u>2 pasos:</u> Ácido + Primer/ Adhesivo fotoactivados</p>	<p><u>2 pasos:</u> Primer ácido + Adhesivo</p> <p><u>1 paso:</u> Primer ácido/ adhesivo (todo en uno)</p>	<p>-La clasificación es dada por el modo de uso por parte del clínico.</p> <p>-Grabado total</p> <p>-Autograbante.</p> <p>-Grabado selectivo.</p>

Fuente: Bedran-Russo A, Leme-Kraus AA, Vidal CMP, Teixeira EC. An Overview of Dental Adhesive Systems and the Dynamic Tooth–Adhesive Interface. Dent Clin North Am. 2017;61(4):713–31

Sistemas de grabado y enjuague

Los sistemas adhesivos de grabado y enjuague pueden ser de 2 o 3 pasos, dependiendo si el primer y el adhesivo están separados o combinados en un solo frasco (39).

El principal mecanismo de adhesión es el entrelazamiento micromecánico por lo que el esmalte y la dentina son acondicionados con un gel ácido (comúnmente ácido fosfórico a 30-40%), su principal función es remover completamente el barrillo dentinario que bloquea al túbulo dentinario y crea una disolución selectiva de los cristales de hidroxiapatita más superficiales en un espesor de 3-5 μm , dejando las fibras de colágeno totalmente expuestas (28,29,33). Pashley, indicó que el tiempo de acondicionamiento ácido varía en función del tipo que se emplea. Para los geles de ácido fosfórico entre 30% y 37% se requieren de 15 segundos, y así se consiguen porosidades de 0.005 μm a 1.0 μm de diámetro en la dentina intertubular y de uno a 3 micrómetros en la dentina peritubular. Estas porosidades son más pequeñas de las que se crean en el esmalte, que son de 5 a 7 micrómetros (40). Aunque esta técnica ha sido el *estándar de oro* para la adhesión dental, la mayor complicación para este sistema es la posible penetración incompleta de las resinas en las fibras colágenas expuestas (18).

Sistemas autograbantes

En este sistema no se utiliza ácido grabador, la parte que desmineraliza la dentina es un primer ácido con un pH normalmente de 2.5, así el acondicionamiento y el primer se realiza simultáneamente en el esmalte y la dentina lo que disuelve parcialmente los cristales de hidroxiapatita y el barrillo dentinario residual y estos se incorporan a la interfaz del adhesivo (28,38).

De acuerdo con el grado de ácido presente, debe hacerse una distinción entre los adhesivos de autograbados suaves, medianos y fuertes. Los fuertes tienen un pH bajo (<1) con una profundidad de interacción de varios micrómetros, los medianos (>1.5) con una profundidad de interacción de 1 a 2 μm y los suaves tienen un pH (+2) aproximadamente de 1 μm , que disuelven parcialmente la superficie de la dentina de manera que una cantidad sustancial de hidroxiapatita permanece disponible dentro de una capa híbrida submicrónica (29,33,38).

El rendimiento de adhesión a dentina se logró con los adhesivos autograbantes suaves que combinan la unión micromecánica y química, pero se ha demostrado que presentan pobre adhesión a esmalte (29).

Los sistemas autograbantes de dos pasos se basan en la disolución sin la eliminación de la capa del barrillo dentinario, utilizan primers autograbantes que disuelven los minerales y las resinas para impregnar a la red de colágeno, o monómeros ácidos que disuelven la capa de barrillo dentinario, desmineralizan la dentina y la impregnan simultáneamente, evitando así la formación de áreas no infiltradas sobredesmineralizadas y disminuyendo el riesgo de sensibilidad postoperatoria (34).

Los adhesivos autograbantes tienen la capacidad de grabar gracias a la incorporación de agua para la ionización de los monómeros ácidos sin reducir la concentración de estos monómeros que comprometa la eficiencia de esta unión. Esto permite la formación de iones hidronio (H_3O^+), los cuáles graban la hidroxiapatita. Los adhesivos autograbantes contienen aproximadamente de 30% a 40% de agua (2). Un ejemplo de este tipo de adhesivo es el Clearfil SE Bond.

Degradación de la interfase adhesiva

La finalidad de toda restauración dental es sellar la dentina expuesta al ambiente oral y así evitar daño pulpar o una degradación de la interfase adhesiva dando lugar a problemas clínicos como la microfiltración y posteriormente caries secundaria, pérdida de retención y decoloración marginal (32).

La degradación de las fibras de colágeno no encapsuladas es la principal causa de la degradación de la capa híbrida y por lo tanto de la adhesión del diente y la restauración, ésta implica una secuencia de eventos (41):

- **Etapa 1:** El primer paso hacia la degradación empieza con el grabado de la dentina con ácido fosfórico para eliminar barrillo dentinario exponiendo las fibras colágenas, subyacente para la formación de la capa híbrida.

- **Etapa 2.** Extracción de resinas que se han infiltrado dentro de la dentina a través de huecos nanométricos llenos de agua dentro de la capa híbrida.
- **Etapa 3:** Ataque enzimático de las fibras de colágeno expuestas.

Papel de las metaloproteinasas en la matriz de dentina

La matriz de metaloproteinasas (MMPs) son un grupo de clase de endopeptidasas dependientes de calcio activadas por zinc tienen una actividad muy importante en la formación y desarrollo de los tejidos dentarios y la caries (42). *Caron et al* refirieron que intervienen en el proceso de reabsorción de raíces de dientes temporales, en la amelogénesis y además están presentes en la dentina como futuros mecanismos de defensa (43). Además se han vinculado con la degradación de las interfases dentina-adhesivo (29). Se ha documentado que estas enzimas se activan por otras proteasas o por un entorno ácido proveniente del ácido grabador o del ácido láctico secretado por bacterias patógenas orales (20,44).

Las MMPs fueron las primeras enzimas vinculadas a un huésped que influyeron en la degradación del colágeno debido a la ruptura de los componentes de la matriz extracelular dentro de la interfase resina-dentina (20).

Durante los procedimientos de adhesión con los sistemas adhesivos autograbantes que son ácidos (pH 1.5- 2.7), la dentina desmineralizada activa las enzimas proteolíticas MMPs que también son responsables de la degradación de las fibras de colágeno expuestas (44,45).

Inhibidores de metaloproteinasas

Se han estudiado posibles inhibidores de MMPs para contrarrestar la biodegradación enzimática, sin embargo, según una revisión sistemática y meta-análisis realizado por *Montagner et al* en 2014, el inhibidor más usado es el digluconato de clorhexidina (CHX), la literatura reporta que la durabilidad promedio de su efecto es de aproximadamente 6 meses (46). Se cree que actúa por quelación

catiónica, secuestrando los iones de calcio y zinc que son esenciales para la activación de los dominios catalíticos de las MMPs (47).

Hebling et al en 2005, sugirieron el uso de CHX para inhibir las MMPs y detener la autodestrucción de las matrices de colágeno gracias a la actividad anticologénica de la CHX en las enzimas impulsadas por el huésped (MMPs) de la dentina (48).

Sin embargo, un estudio que realizaron *Hirashi et al* en 2009, investigaron el efecto del pretratamiento con CHX en la resistencia de unión microtensil y la nanofiltración en la interfase resina-dentina. Concluyeron que el pretratamiento con CHX afectaba la integridad de la adhesión de la dentina (49).

Por esta razón se empieza a buscar el mejor inhibidor de las MMPs para evitar la degradación de la capa híbrida.

Flavonoides

Flavonoide deriva de la palabra latina "*flavus*", que significa amarillo. Se trata de un producto secundario de las plantas que tiene características de pigmentos rojos, azules y púrpuras en los tejidos vegetales (50). Son un grupo de amplia distribución de compuestos polifenólicos de 15 carbonos con dos anillos aromáticos unidos por un puente de tres carbonos, es decir $C_6-C_3-C_6$, cuenta con diversas subclases como: *flavonol*, *flavanona*, *isoflavonas*, *flavanol*, *flavona*, *antocianinas* (Tabla 6). Son los más numerosos de los fenólicos y se encuentran en todo el reino vegetal. Se encuentran entre las clases más atractivas de materiales bioactivos presentes sobre todo en la epidermis de las hojas y en la piel de los frutos, verduras, hierbas medicinales, flores, té y tallos (51–53).

En los últimos años, las investigaciones sobre los flavonoides procedentes de fuentes alimentarias han suscitado un interés cada vez mayor como consecuencia de sus beneficios para la salud, cuya versatilidad está bien establecida (54).

Se ha argumentado que muestran una amplia gama de actividades terapéuticas contra tumores, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las alergias, así también muestran propiedades antioxidantes (55,56), acciones antiinflamatorias,

antialérgicas, anticancerígenas y antihepatotóxicas (57), manifiestan diversos efectos fisiológicos como la inducción de apoptosis celular, la prevención de la proliferación celular, quelación de metales y eliminación de radicales libres (52).

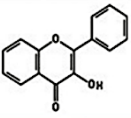
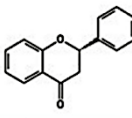
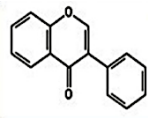
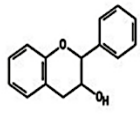
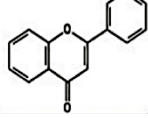
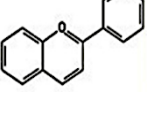
Por otra parte estos compuestos han llamado la atención por su actividad antibacteriana frente a las bacterias patógenas, al ser de origen natural, parecen más seguros para los consumidores que los fármacos de síntesis química, además tienen ventaja sobre los antibióticos ya que cuentan con múltiples actividades que actúan sobre las células, por lo que es difícil que las bacterias desarrollen resistencia a ellos (58). Para esto, se han llevado a cabo muchos enfoques para buscar flavonoides de origen natural con efecto antibacteriano y desarrollarlos para que tengan una mayor eficacia. Por ejemplo, las catequinas pueden alterar la membrana bacteriana al interactuar con ella e inhibir las enzimas. La isovitexina (apigenina-6-glucósido 14), la epicatequina y el 5, 7, 5-trihidroxi-flavanol fueron activos contra el *Staphylococcus aureus* con actividad antibiofilm (12).

Además se han realizado estudios in vitro donde se comprueba la posibilidad de utilizar algunos flavonoides para la prevención de placa dentobacteriana ya que inhiben la formación de *Streptococcus Mutans* (59).

Gracias a su estructura, los flavonoides y los grupos hidroxilo fenólicos de los flavonoides cítricos pueden actuar en los sitios catalíticos o alostéricos de las enzimas a través del enlace hidrofílico o hidrofóbico, inactivando las MMPs directamente.

Flavonoides como la Epigallocatequina-3-Galato (EGCG), procedente del extracto del té verde, ha sido evaluada en diferentes estudios como un inhibidor enzimático para mejorar la fuerza de adhesión y ha demostrado aumentar los valores en las pruebas in vitro entre la resina y la dentina (60).

Tabla 6. Clasificación de flavonoides en base a su estructura química.

Flavonolol	Flavonona	Isoflavona	Flavanol	Flavona	Antocianinas
					
<ul style="list-style-type: none"> • Quercetina • Kempferol 	<ul style="list-style-type: none"> • Naringenina • Hesperitina 	<ul style="list-style-type: none"> • Genisteina • Daidzeína 	<ul style="list-style-type: none"> • Epigallocatequina • EGCG 	<ul style="list-style-type: none"> • Apigenina • Luteolina 	<ul style="list-style-type: none"> • Delfinidina • Cianidina

Fuente: Bhia M, Motallebi M, Abadi B, Zarepour A, Pereira-Silva M, Saremnejad F, et al. Naringenin nano-delivery systems and their therapeutic applications. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):1–29.

Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009;26(8):1001–43.

Naringenina

Uno de los flavonoides más importantes e interesantes desde el punto de vista farmacéutico es la naringenina. Pertenece a la subclase de flavonoides denominada flavanonas, fue descubierta por **Power y Tutin** en 1907(52), tiene un peso molecular de 580,5 g/mol, un logP de -0,44 y una solubilidad de 1 mg/mL a 40 °C en agua, es un sólido con un punto de fusión de 83 °C. La naringenina es casi insoluble en agua y es soluble en disolventes orgánicos como el alcohol, procede de la hidrólisis de formas gliconas de esta flavanona, como la naringina o la narirutina (50). Se distribuye ampliamente en una variedad de frutas y verduras como las naranjas (*Citrus sinensis*), tomates, pomelos (*Citrus paradisi*), mandarina, cáscara de limón, lima, el cacao y la cereza, por lo tanto su consumo en la dieta puede ser relativamente elevado (52,61).

Este flavonoide ha sido de interés para la comunidad científica debido a la variedad de propiedades interesantes desde el punto de vista farmacológico (57). Se ha demostrado que tiene un efecto inhibitor sobre osteoclastos y la reabsorción ósea (62). Además se ha documentado experimentalmente que posee numerosas propiedades biológicas como efectos antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas, antivirales, antibacterianas, antimutagénicas, antiaterogénicas

(63–65). Así también, se ha informado de su actividad hipocolesterolemia, antiestrogénica, hipolipidémica y antihipertensiva (56).

Dentro de los múltiples beneficios también se ha demostrado que la naringenina actúa como inhibidor de *Quórum Sensing* (QS) durante la formación de biopelículas por bacterias *Gram –* y *Gram +*, también actúa contra bacterias patógenas como *L. monocytogenes*, *E. coli O157:H7* y *S. aureus*, por ende se piensa que éste flavonoide puede ser utilizado como agente antimicrobiano en la odontología (58,64).

La naringenina también ha demostrado tener un papel en la modulación de MMP-2 y MMP-9, ya que estas tienen en su composición Zn^{+} , y para que exista una interacción con este elemento, es necesario átomos con pares de electrones libres, como el oxígeno que presenta en su estructura molecular la naringenina (66).

Microfiltración

A lo largo de los años se ha sugerido que la infiltración incompleta de monómeros de resina en las fibras de colágeno desmineralizadas expuestas por grabado ácido o adhesivos autograbantes es la barrera crítica para el progreso de la adhesión dentinaria (67). La microfiltración en la interfase resina-dentina cavila como uno de los factores más predominantes que influyen en la longevidad de la restauración adhesiva (68).

Se define como microfiltración al paso clínicamente indetectable de fluidos, bacterias, moléculas o iones entre un material de restauración y el sustrato dental (69). Dada esta circunstancia, las fibras colágenas son susceptibles a la degradación (67). La literatura documenta que los principales fallos clínicos de las restauraciones de resina son la microfiltración, fractura y caries secundaria (20).

Hay varios factores que contribuyen a la presencia de microfiltración tales como: estrés oclusal, propiedades físicas de los materiales restauradores y adhesivos, expansión térmica del material, sensibilidad de la técnica, composición y estructura de los tejidos dentales duros y la contracción por polimerización (70,71).

Capítulo III. Marco referencial

Gustafsson et al en 1958 evaluaron el efecto de la naringenina y de la protamina sobre la caries experimental en hámsters sirios machos que según otros estudios eran susceptibles a la caries. Se suministró una dieta que consistía en leche desnatada en polvo 30%, azúcar de repostería 20%, harina de trigo integral 20%, harina de papa 25%. El agua destilada se suministraba en botellas con boquilla de vidrio, la dieta de los animales se complementó con un 0.2% de Naringenina y un 0.1% de sulfato de Protamina. La Naringenina se preparó por hidrólisis de naringenina (Eastman Kodak) hirviendo durante 3 horas 100g de este compuesto y 40ml de ácido sulfúrico concentrado en 1000ml de agua destilada. Después de enfriar la naringenina precipitada se filtró, se lavó con agua y se secó. Los animales fueron alimentados con la dieta mencionada a los 20-26 días de edad y la duración del período experimental fue de 125 días. Los animales fueron sacrificados por sangrado del corazón bajo anestesia. Las cabezas se esterilizaron en autoclave, se retiraron los tejidos blandos y se examinaron los dientes con un microscopio de disección (X 16). Concluyeron que la adición de sustancias como la naringenina o la protamina, inhibían la producción de ácido in vitro, produciendo una reducción de la incidencia de caries en experimentos con hámsters. Los dos compuestos tuvieron modos de acción diferentes, ya que la protamina produjo una mayor reducción de la caries en las superficies oclusales, por otro lado, la naringenina tuvo un mayor efecto inhibitor que la protamina en las superficies interproximales, linguales y bucales de los dientes (72).

Lima Santiago et al en el año 2013 evaluaron el efecto del pretratamiento de la dentina con el bioflavonoide Epigallocatequina-3-Galato (EGCG) a diferentes concentraciones (0.02%, 0.1%, 0.5%) y clorhexidina (CHX) al 2% durante 60 segundos en la conservación de la interfase resina-dentina con adhesivos de grabado y enjuague (Adper Single Bond 2). La mitad de las muestras se probaron inmediatamente, mientras que las muestras restantes se analizaron después del almacenamiento en una solución de azida sódica de 3nMol/l a 37°C durante 6 meses, fueron sometidos a una fuerza de tracción a 0.5mm/min en una máquina universal Instron 4411 y fueron evaluados a 60X aumento (Stereo Zoom Leica). Se

examinó el modo de fractura en 3 grupos. Se concluyó que el pretratamiento con EGCG conservó la unión de Adper Single Bond 2 a la dentina después de seis meses de almacenamiento igualmente bien como el pretratamiento con CHX ($p > 0.05$) (73).

Carvalho et al en 2016 realizaron una evaluación in vitro del efecto de dos inhibidores de MMPs: clorhexidina (CHX) al 2% y extracto de té verde (EGCG) al 2% aplicados después del grabado ácido, en la durabilidad de la unión de un sistema de grabado y enjuague (Adper Single Bond 2) a la dentina afectada por caries, los molares fueron sometidos a un protocolo de inducción de caries por 15 días. Se eliminó la dentina cariada y las muestras se acondicionaron con ácido fosfórico al 37% durante 15 segundos, posteriormente la dentina fue tratada con los inhibidores de MMPs durante 60 segundos. Después de 24 horas no hubo diferencia significativa entre los grupos en la fuerza de unión sin embargo después de 6 meses, el grupo de té verde tuvo valores significativamente más altos. Se concluyó que la aplicación del extracto de té verde podía aumentar la durabilidad de la unión del sistema de grabado a la dentina a diferencia de los demás tratamientos que tuvieron ningún efecto sobre la resistencia de la unión después del almacenamiento en agua (74).

Neri et al en 2016 evaluaron la eficacia de la biomodificación de la dentina con el flavonoide epigallocatequina-3-galato (EGCG) en la interfase resina-dentina a lo largo del tiempo. Se utilizaron 27 molares humanos que se dividieron en 3 grupos: agua destilada (grupo control), digluconato de clorhexidina (CHX) al 2% o EGCG al 0.1%. Las soluciones se frotaron durante 60 s y se procedió a la adhesión con Adper Easy One y a la elaboración de una corona de resina de 5 mm de grosor. Los dientes adheridos se almacenaron en agua destilada durante 24 horas, posteriormente se seccionaron longitudinalmente para obtener barras. Un tercio de las muestras se sometió inmediatamente a una prueba de resistencia a la tracción a 0,5 mm/min, mientras que las muestras restantes se sometieron a pruebas tras 6 y 12 meses de almacenamiento en agua destilada a 37 °C. Concluyeron que después de 24 horas de almacenamiento, los valores medios de resistencia a la adhesión no fueron

significativamente diferentes entre todos los grupos ($p > 0.05$), la fuerza de adhesión de EGCG y CHX se mantuvo estable después de 6 y 12 meses ($p > 0.05$). Determinaron la EGCG y CHX, pueden utilizarse como agentes bioactivos antes de la aplicación del adhesivo autograbante, sin afectar la resistencia de la unión inmediata entre la resina y la dentina y pueden preservar la resistencia de la unión entre la resina y la dentina hasta 12 meses (75).

Zhengya Liu et al en 2017 evaluaron la capacidad anti MMPs de diferentes flavonoides estructurales como: hesperetina (Hst), hesperidina (Hsd) y naringenina (Nge), con el uso de clorhexidina (CHX) como grupo control, y así valorar cual es el más adecuado para ser utilizado en los sistemas de adhesión de la dentina, para mejorar la durabilidad de la unión resina-dentina. Se utilizó un kit de colagenasa/gelatinasa EnzChek (E12055) y se evaluó el aumento de la fluorescencia proporcional a la actividad proteolítica mediante un ensayo fluorométrico. Los haces de dentina desmineralizada se trataron previamente con flavonoides (Sigma-Aldrich) se probaron a una concentración de 125 μ g/mL, 250 μ g/mL y 500 μ g/mL durante 10 minutos. Se demostró que las muestras de dentina pretratadas con flavonoides mostraron menor activación de las enzimas (MMPs) a más del 90% en la concentración de 500 μ g/mL, preservado el colágeno dentinario y mejorando la durabilidad de la unión resina- dentina (76).

Rajeswari Kalaiselvam et al en 2018 evaluaron el efecto de dos flavonoides epigallocatequina- 3-galato (EGCG), catequina y la clorhexidina (CHX) en la fuerza de adhesión inmediata y retardada de los sistemas adhesivos de autograbado (Adper Easy bond) y grabado total (Single Bond 2). Las muestras fueron divididas en 4 grupos: grupo control, dentina tratada con EGCG al 5%, dentina tratada con CHX al 2%, dentina tratada con catequina 0.02M. Estos grupos se subdividieron según el sistema de adhesivo utilizado: adhesivo autograbante o adhesivo de grabado total, los cuales se trataron con ácido fosfórico al 37% durante 20s. La mitad de los subgrupos se sometieron a un proceso de termociclaje (termociclador 2000, Heto- Holten) durante 10.000 ciclos entre 5° y 50°C.

Determinaron que los 3 inhibidores de enzimas aumentan los valores de fuerza de adhesión de la interfase resina-dentina, sin embargo, la EGCG mostró mayor fuerza de adhesión (57.2MPa) inmediata utilizando ambos sistemas adhesivos, seguido de la CHX al 2% con grabado total (51.83MPa) incluso después del termociclado, lo que indica que tienen la capacidad no solo de inhibir el colágeno de descomposición dentro de la capa híbrida sino también de conservar la durabilidad de la unión de la dentina durante un tiempo (60).

Jiaxi Yue et al en 2018 evaluaron la influencia de la naringenina en la formación de biopelículas de *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) e investigaron preliminarmente los mecanismos de acción y citotoxicidad biológica relacionados. Determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias, las curvas de crecimiento y las tasas de inhibición de la biopelícula de la naringenina para evaluar su efecto antimicrobiano en *S. mutans*. La morfología de *S. mutans* y la estructura de la biopelícula fueron observadas por el microscopio electrónico de barrido (FESEM) y Microscopía de escaneo láser confocal (CLSM). Además, se realizó el método MTT para evaluar la citotoxicidad de la naringenina en las células de la pulpa dental humana (HDPC). Como resultado obtuvieron que la naringenina a una concentración de 100 y 200µg/mL suprimía la segunda (adhesión bacteriana) y tercera etapa (maduración de la biopelícula) de la formación de la biopelícula de *S. mutans*. Concluyeron que este flavonoide mostró una biocompatibilidad aceptable y pudiera aplicarse ampliamente como un agente antibacteriano eficaz, también en materiales dentales como la modificación del adhesivo, el ionómero de vidrio, los materiales de resina, y además ayudar a la lucha contra la caries dental (64).

Porto et al en 2018 evaluaron el efecto de pretratamiento de la dentina con los flavonoides Quercetina y Resveratrol sobre la fuerza de adhesión microtensil (µTBS) de la resina a dentina y la estabilidad de las fibras colágenas en la interfase adhesiva. Utilizaron 148 molares permanentes humanos libres de caries, los dientes fueron almacenados en solución de Cloramina T al 0.5% a 4°C antes del experimento.

Utilizaron diferentes concentraciones de los flavonoides las cuales se prepararon disolviendo Quercetina deshidratada o Resveratrol en una mezcla de etanol/agua (80:20; vol/vol), seguida de agitación vórtex y posteriormente se diluyó de la misma mezcla hasta obtener una concentración final de (100, 250, 500 o 1,000 μ l/ml) o una mezcla de Quercetina (Q) o Resveratrol (R) (3:1, 1:1, 1:3 vol/vol), así como agua destilada (DW) o Digluconato de Clorhexidina al 2% (CHX) se aplicaron a dentina grabada. Los dientes se dividieron en 22 grupos según el pretratamiento de la dentina. Se removió el tercio oclusal de la corona para crear una superficie de dentina plana, se creó una capa de barrillo dentinario desgastando la superficie de la dentina con papel de 600 granos. Las superficies de dentina expuestas de todos los dientes se grabaron con gel de ácido fosfórico al 35% (Scotchbond Phosphoric Acid Etchant; 3M ESPE, St Paul, MN, USA) durante 15 s, se enjuagaron durante 30 s con agua destilada y se mantuvo la dentina húmeda. Se dejaron caer 5 μ l de una de las soluciones experimentales sobre la dentina grabada, se agitó ligeramente con un pequeño cepillo durante 3 s y se dejó reposar en contacto con la superficie de la dentina durante 60 s, posteriormente se aplicó adhesivo (sistema adhesivo Single Bond Universal; 3M ESPE) siguiendo las instrucciones del fabricante, se fotopolimerizó por 10s, se colocaron dos incrementos de resina de 2mm de grosor cada uno, cada incremento se fotopolimerizó durante 20s. Los dientes fueron almacenados en agua destilada a 37°C durante 24 horas antes de ser cortados en tiras.

Se realizaron mediciones de la μ TBS resina-dentina después de 1 y 120 días. La estabilidad de las fibrillas de colágeno en la capa híbrida se evaluó mediante microscopía electrónica de transmisión. Concluyeron que el resveratrol tuvo mayor rendimiento, con valores de μ TBS significativamente más altos después de 120 días para todas las concentraciones probadas. El pretratamiento con (Q) produjo un aumento significativo de la μ TBS cuando se utilizó en concentraciones de 100 y 500 μ g/ml. La quercetina + el resveratrol en la proporción de 1:1 obtuvo mejores resultados que en las proporciones de 3:1 o 1:3. Determinando que el resveratrol pudiera mostrar un enfoque potencial permitiendo mayor estabilidad adhesiva y así reducir la sustitución frecuente de las restauraciones adhesivas (11).

Nogueira Fialho et al en 2019 evaluaron el uso de epigallocatequina-3-galato (EGCG) en diferentes concentraciones acuosas sobre la resistencia de la unión microtensil de la resina a la dentina (μ TBS), el patrón de fractura y nanofiltración (NL) en el intervalo de tiempo inmediato (IM) y después de 12 meses de almacenamiento en agua cuando se utiliza un sistema adhesivo de dos pasos de grabado total. Se utilizaron 40 molares humanos que fueron sometidos a un protocolo de inducción de caries microbiológica y fueron distribuidos aleatoriamente en 5 grupos ($n = 8$) (0,02% EGCG; 0,2% EGCG; 0,5% EGCG; 2% clorhexidina (CHX) y ningún tratamiento como grupo control (NT). Los datos se analizaron estadísticamente mediante ANOVA de dos vías y pruebas de Tukey ($\alpha = 0,05$). Los resultados mostraron que el uso de EGCG y CHX no afectó a la μ TBS de forma inmediata ($p > 0,05$). Después de 1 año, se produjo una reducción de la μ TBS en todos los grupos experimentales ($p < 0,05$). Predominaron las fracturas adhesivas en IM en todos los grupos, excepto en EGCG al 0,05% y en el grupo control. Después de 1 año, hubo un aumento de estas fracturas adhesivas en todos los grupos. Concluyeron que, aunque el uso de EGCG a diferentes concentraciones y de CHX redujo la nanofiltración, no pudieron reducir la degradación de μ TBS con el tiempo (77).

Dávila-Sánchez et al en 2020 evaluaron el efecto de soluciones formuladas con diferentes flavonoides como pretratamiento de la dentina sobre la fuerza de unión microtensil (μ TBS), la nanodureza (NH) y las características ultramorfológicas de la dentina artificial afectada por caries (CAD) adherida mediante un sistema de adhesivo universal. Utilizaron un método microbiológico para crear dentina artificial afectada por caries en 91 molares humanos, crearon 5 soluciones experimentales de pretratamiento de la dentina donde utilizaron los siguientes flavonoides: quercetina (QUE), hesperidina (HES), rutina (RUT), naringenina (NAR) y proantocianidina (PRO), así como una solución placebo (PLA) sin flavonoides. Las soluciones fueron colocadas a la dentina afectada por caries antes de la aplicación y fotoactivación del adhesivo universal (Scotchbond Universal, 3M Oral Care). También se evaluó un grupo control (CON) donde solo se aplicó el adhesivo. Se construyeron bloques de composite de resina (Opallis, FGM) de 3mm de grosor

que fueron fotopolimerizadas de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Los especímenes fueron seccionados transversalmente obteniendo porciones de resina de 0,8mm².

Se evaluó la μ TBS, NH y la ultramorfología confocal de la interfase resina-dentina a las 24 horas y tras el envejecimiento por termociclaje (25,000 ciclos).

Dentro de los resultados se observó que las muestras con flavonoides mostraron valores mayores que las del grupo control ($p < 0,05$) y ninguna degradación morfológica en la interfase resina-dentina tras el envejecimiento. Concluyeron que el uso de flavonoides como pretratamiento de la dentina antes de los procedimientos de adhesión puede representar una estrategia para mejorar la longevidad de los sistemas adhesivos (10).

Franziska Beck et al en 2020 evaluaron el beneficio en la fuerza de adhesión al cillazamiento (SBS) de un composite de resina a la dentina introduciendo distintos flavonoides como antioxidantes con diversos mecanismos biomoleculares tales como: epigallocatequina (EGCG), digluconato de Clorhexidina (CHX), proantocianidina (PA) y hesperidina (HPN). Utilizaron 900 muestras, aplicaron los 4 agentes sobre la dentina, posteriormente el primer del adhesivo autograbante de dos pasos. El protocolo de adhesión fue ejecutado según las instrucciones del fabricante.

Se utilizaron 163 terceros molares sanos y se almacenaron en solución de azida sódica (0,2%) a 20° C. Se realizaron cortes en cada diente para exponer la dentina con una sierra de diamante de baja velocidad (IsoMet, Buehler; Lake Bluff, IL, USA). Cada mitad se cortó en cuatro partes que representaban los ángulos mesiobucal, mesiolingual, distobucal y distolingual dando como resultado un total óptimo de ocho partes por diente. Las muestras se lijaron para obtener una capa de barrillo dentinario estandarizada con papel SiC de 600 granos (Leco, St. Joseph, MI, EE.UU.). Los agentes mencionados se integraron en el proceso de adhesión añadiéndolos al primer de un adhesivo autograbante (Clearfil SE Bond 2, Kuraray Noritake, Chiyoda Japón). Para las soluciones de ensayo, los agentes se disolvieron en sus respectivas concentraciones (EGCG = 100 μ M, CHX = 2%, PA = 3,75% y HPN = 5%) en el primer de Clearfil SE Bond 2 o en agua destilada. En el grupo

control no se añadió ningún aditivo al proceso de adhesión. Los nueve grupos de prueba (cada agente añadido en el primer y en el agua destilada más el grupo de control) fueron probados al cabo de 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año de inmersión en agua destilada, 37 °C. En total, 45 grupos de prueba de 20 muestras. Concluyeron que después de seis meses de inmersión, se identificaron SBS superiores en PA en comparación con todos los demás agentes ($p < 0,01$) y una mayor fiabilidad tanto en la aplicación en el primer como de la solución en comparación con el grupo control. Después de un año, ambos grupos de prueba incorporados a PA demostraron el resultado más fiable. Por lo que determinaron que el uso de Proantocianidina en las clínicas pudiera ayudar a prolongar la vida útil de las restauraciones a base de resina (17).

Dávila-Sánchez et al en 2021 evaluaron la influencia de flavonoides como reticulantes sobre la interfase de resina dentina utilizando un sistema adhesivo universal mediante ensayos de resistencia a la unión microtensil (μ TBS), propiedades nanomecánicas y microscopía confocal. Aplicaron 5 soluciones experimentales usando una concentración estándar (6.5%) como pretratamiento de la dentina tras el grabado ácido tales como: hesperidina (HES), quercetina (QUE), naringenina (NAR), rutin (RUT), semilla de uva alta en proantocianidina (PRO), así como un grupo control sin ningún flavonoide. Se aplicó el adhesivo universal, seguido de un composite de resina de 3mm de grosor. Las muestras se seccionaron en barras y se sometieron a un ensayo de μ TBS o a un análisis de nanoindentación a lo largo de la interfase (24 h o 25.000 termociclos). Los resultados arrojaron que los flavonoides mejoraron los valores de μ TBS a corto y largo plazo ($p < 0,01$), mientras que sólo algunas soluciones específicas de este tipo mejoraron las propiedades nanomecánicas ($p < 0,05$) y preservaron la morfología estructural de la interfase tras el envejecimiento. Concluyeron que el pretratamiento con flavonoides de la dentina grabada con ácido puede ser un enfoque prometedor para mejorar tanto las propiedades nanomecánicas como la durabilidad de los sistemas adhesivos (78).

Capítulo IV. Metodología y Análisis

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda de artículos en un rango de 2015-2021, los descriptores para la búsqueda en inglés US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) y el algoritmo "AND" y "OR" fueron: "**Microtensile Bond Strength AND Flavonoids**", "**Microtensile bond strength OR Bonding strength OR Dentin Bond Strength AND Microleakage AND Flavonoids OR Bonding strength AND Flavonoids**", "**Naringenin AND Metalloproteinases**" (Tabla 7) fueron en total 645 artículos.

Se utilizaron 7 motores de búsqueda PubMed, Elsevier (Science Direct), EBSCO, Dentistry and Oral Sciences Source, Wiley, Scopus y Springer, abarcando revistas científicas de alto impacto en el área de la adhesión y biomateriales dentales, esto se corroboró utilizando la herramienta Web of Science Master Journal List.

Criterios de selección

Inclusión

- Estudios que evaluaran la fuerza de adhesión de dentina acondicionada con flavonoides.
- Artículos con diseño de estudio *in vitro*, estudios de revisión.
- Artículos en idioma inglés y español.
- Artículos publicados en un rango de tiempo 2015 - 2021.

Exclusión

- Artículos que no evaluaran la fuerza de adhesión de dentina acondicionada con flavonoides.
- Bibliografía obtenida de capítulos de libros.
- Artículos que no presentaran texto completo.

Eliminación

- Material bibliográfico que no se encuentre en el Web of Science Master Journal List.
- Artículos publicados con fecha anterior a 2015.

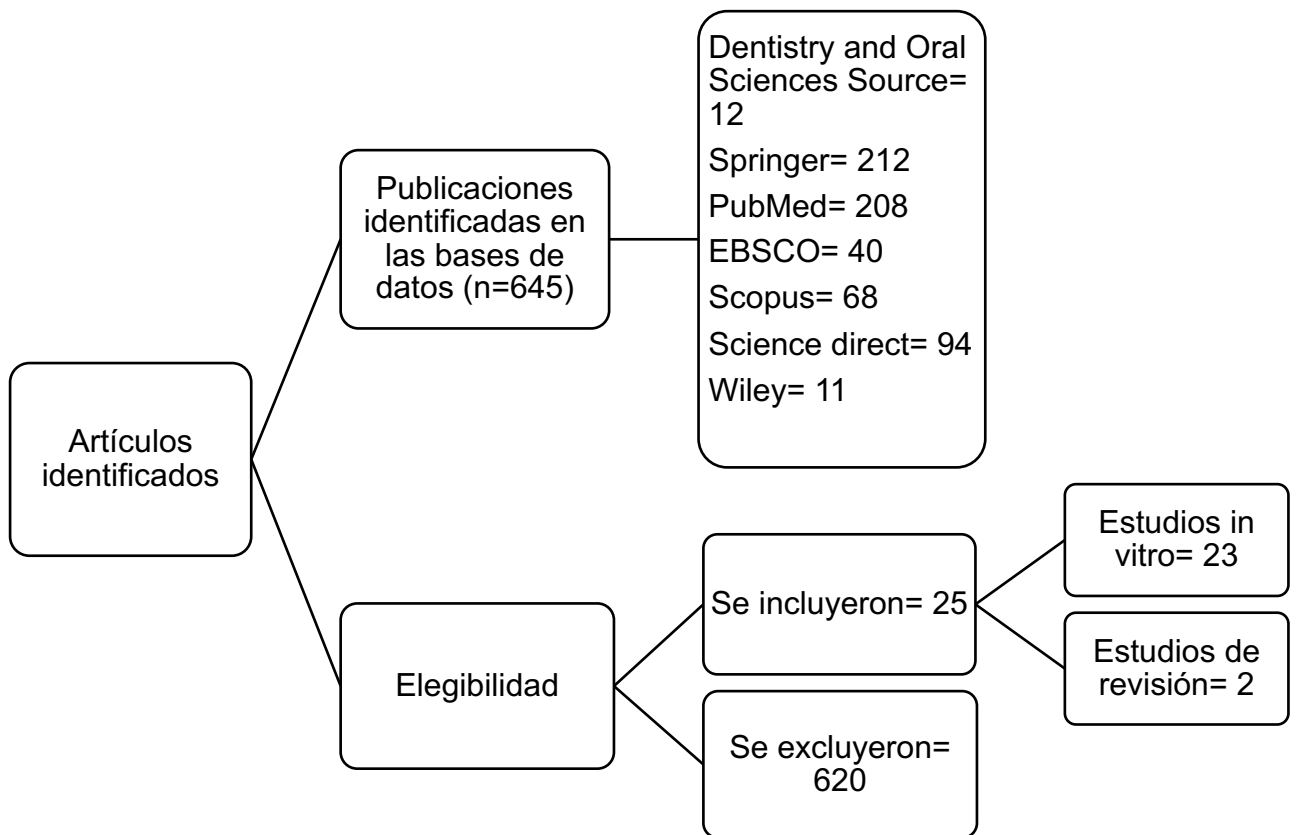
Tabla 7. Reporte de resultados de las búsquedas

Base de datos	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	No. de resultados
Dentistry & Oral Sciences Source	17/11/2020	Microtensile bond strength AND flavonoids	1
Springer	17/11/2020	Microtensile bond strength AND flavonoids	1
PubMed	30/11/20	Microtensile bond Strength AND flavonoids	33
Science Direct	30/03/21	Microtensile bond Strength AND flavonoids	21
EBSCO	30/11/20	Microtensile bond Strength AND flavonoids	4
EBSCO	30/11/20	Dentin bond strength AND flavonoids	35
EBSCO	30/11/20	Dentin AND bioflavonoid AND naringenin	1
Dentistry & Oral Sciences Source	30/11/20	Bioflavonoids AND dentin	11
Springer	30/11/20	Naringenin AND metalloproteinases	211
Scopus	08/12/20	Microtensile bond strength OR microleakage AND flavonoids	68
Wiley	08/12/20	Microtensile bond strength AND flavonoids	11
PubMed	05/05/2021	Bonding strength AND flavonoids	122
Science Direct	09/05/21	Dentin bond strength AND Flavonoids	73
PubMed	18/05/21	Dentin bond strength AND Flavonoids	53

Resultados

Se identificaron un total de 645 artículos, 620 fueron excluidos por lo cual se incluyeron 25 artículos que cumplían con los criterios de selección, los cuales fueron leídos y analizados.

Diagrama de flujo de la selección de artículos



Capítulo V. Discusión y Conclusión

Discusión

La adhesión a la dentina es una forma única de ingeniería tisular en la que se utiliza una matriz de colágeno de dentina desmineralizada como andamio para la infiltración de resina, para crear una capa híbrida que acople los adhesivos/composites de resina a la dentina mineralizada subyacente por lo que la estabilidad y el mantenimiento de las fibras de colágeno de la dentina son fundamentales para una adhesión eficaz. Sin embargo, la unión adhesiva a la dentina todavía se considera sensible a la técnica.

El deterioro de las fibras colágenas de la dentina es considerado uno de los principales mecanismos responsables de la degradación de la fuerza adhesiva limitando la longevidad de restauraciones adhesivas (5,79). Las metaloproteinasas son ampliamente expresadas por los odontoblastos humanos y el tejido pulpar, éstas pueden desencadenarse en un entorno de pH bajo inducido por los ácidos bacterianos de la placa dental cariogénica o por el acondicionamiento de la cavidad, se han estudiado estrategias y sustancias para minimizar los procesos de degradación de la unión adhesiva, como los inhibidores enzimáticos (17).

El digluconato de clorhexidina (CHX) es el inhibidor de MMPs más estudiado y utilizado en la práctica clínica, por sus efectos beneficiosos tanto en aplicaciones periodontales como restauradoras, se informa que ayuda a la reducción de la actividad de MMP-2, MMP-9 y MMP-8 (17,80). En contraste, en un estudio realizado por *Hirashi et al* en 2009, investigaron el efecto del pretratamiento con CHX en la resistencia de unión microtensil y la nanofiltración en la interfase resina-dentina concluyendo que el pretratamiento con CHX afectaba la integridad de la adhesión de la dentina (49). Un año después *Lessa et al* demostraron que cuando la CHX entra en contacto directo con la dentina acondicionada con ácido se observan efectos citotóxicos transdentinales, estimulando la apoptosis y la muerte celular autofágica/necrótica (8,81).

A pesar del efecto inmediato de la clorhexidina como inhibidor de las MMPs, el efecto limitado y de corta duración de esta sustancia ha desplazado la atención de

los investigadores hacia subestrategias terapéuticas que puedan ofrecer un efecto de larga duración (10). Así entonces *Liu et al* en 2013 investigaron la resistencia del colágeno de la dentina a la degradación biológica después de ser tratado con el flavonoide proantocianidina (PA) durante varios períodos de tiempo, demostraron que este flavonoide mejoraba las propiedades biomecánicas de la matriz de la dentina y mostró un efecto inhibitor de MMPs superior al de la CXH (82).

En un estudio reportado por *Rajeswari et al* en 2018 en su búsqueda para identificar inhibidores naturales de MMPs con alto nivel de biocompatibilidad compararon el efecto de dos flavonoides Epigallocatequina-3-Galato (EGCG), Catequina y la Clorhexidina (CHX) en la fuerza de adhesión inmediata y retardada de los sistemas adhesivos de autograbado y grabado total, concluyeron que los 3 inhibidores de enzimas aumentaban los valores de fuerza de adhesión de la interfase resina-dentina, sin embargo, la EGCG mostró mayor fuerza de adhesión (57.2MPa) inmediata utilizando ambos sistemas adhesivos, seguido de la CHX al 2% con grabado total (51.83MPa) incluso después del termociclado, lo que indica que tienen la capacidad no solo de inhibir la degradación del colágeno dentro de la capa híbrida sino también de conservar la durabilidad de la interfase de unión resina-dentina durante un tiempo (60).

Se ha demostrado que los flavonoides pueden inhibir la actividad de las MMPs por quelación del zinc, ya que tienen una gran afinidad de complejación con los iones metálicos, y el zinc es esencial para la actividad de las MMPs. En el año 2016 *Carvalho et al* evaluaron in vitro el efecto de la clorhexidina al 2% (CHX) y el extracto de té verde al 2% (EGCG), en la durabilidad de la unión de un sistema adhesivo de grabado y enjuague (Adper Single Bond 2) a la dentina afectada por caries. Demostrando que después de 24 horas no hubo diferencia significativa entre los grupos en la fuerza de unión sin embargo después de 6 meses, el grupo de té verde tuvo valores significativamente más altos que la CHX (74).

En el año 2017 *Zhengya et al* evaluaron la capacidad anti MMPs de diferentes flavonoides Hesperetina (Hst), Hesperidina (Hsd) y Naringenina (Nge), con el uso

de Clorhexidina (CHX) como grupo control, demostraron que las muestras de dentina pretratadas con flavonoides mostraron menor activación de las enzimas (MMPs) a más del 90% en la concentración de 500µg/mL, preservado el colágeno dentinario y mejorando la durabilidad de la unión resina- dentina (76). Sin embargo en un estudio realizado por *Nogueira et a* en 2019 donde evaluaron el uso de epigallocatequina-3-galato (EGCG) sobre la resistencia de unión microtensil de la resina a la dentina, el patron de fractura y la nanofiltración, demostraron que después de 1 año, hubo un aumento de las fracturas adhesivas en todos los grupos, el uso de EGCG a diferentes concentraciones y de CHX disminuyó la nanofiltración, pero no pudieron reducir la degradación de µTBS con el tiempo (77).

Por su parte en 2020 *Dávila-Sánchez et al* evaluaron el efecto de los flavonoides Quercetina (QUE), Hesperidina (HES), Rutina (RUT), Naringenina (NAR) y Proantocianidina (PRO), así como una solución placebo (PLA) como pretratamiento de la dentina sobre la fuerza de unión microtensil (µTBS), la nano dureza (NH) y las características ultramorfológicas de la dentina artificial afectada por caries (CAD) adherida mediante un sistema de adhesivo universal. Demostraron que las muestras con flavonoides mostraron valores mayores que las del grupo control ($p < 0,05$) y ninguna degradación morfologica en la interfase resina-dentina tras el envejecimiento (10).

La naringenina es un flavonoide con pocos estudios en el área de la odontología, sin embargo con base a los estudios previos y al poseer excelentes propiedades farmacológicas la convierte en una alternativa prometedora para mejorar la adhesión.

Conclusión

Dentro de las limitaciones de esta revisión, gracias a los estudios realizados con anterioridad se han buscado estrategias para minimizar los procesos de degradación de la interfase adhesiva resina-dentina. El digluconato de clorhexidina recientemente es el inhibidor enzimático más utilizado en la odontología adhesiva sin embargo estudios previos demuestran que a pesar de que ayuda a la reducción de MMPs con el paso de tiempo afecta la integridad de la adhesión de la dentina teniendo efectos citotóxicos.

Se ha observado que la epigallocatequina-3-galato (EGCG) es uno de los inhibidores naturales de MMPs más estudiados, ha demostrado aumentar los valores de adhesión a corto plazo, sin embargo existen pruebas donde se observa que a pesar de su uso con el paso del tiempo se muestra degradación de la interfase de unión.

Proponer la naringenina como estrategia para mejorar la durabilidad de la interfase resina-dentina, viene de explorar sus propiedades, su nula citotoxicidad al ser de origen natural y de estudios previamente realizados con diversos flavonoides.

Es necesario destacar que se requieren más estudios que exploren las propiedades de la naringenina y sus efectos sobre la dentina para establecer su viabilidad clínica y así trazar rutas clínicas más adecuadas.

Bibliografía

1. Krejci I, Stavridakis M. New perspectives on dentin adhesion-differing methods of bonding. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 2000;12(8):727–34.
2. Perdigão J, Reis A, Loguercio AD. Dentin adhesion and MMPs: A comprehensive review. *J Esthet Restor Dent*. 2013;25(4):219–41.
3. Breunig TM, Balooch M, Marshall GW, Habelitz S, Marshall SJ. AFM-Based Nanomechanical Properties and Storage of Dentin and Enamel. *MRS Proc*. 2011;676(1):3–7.
4. Tjäderhane L. Dentin basic structure, composition, and function. In: *The Root Canal Anatomy in Permanent Dentition*. Finland: Springer; 2018. p. 17–27.
5. Frassetto, A., Breschi, L., Turco, G., Marchesi, G., Di Lenarda, R., Tay, F. R., Cadenaro M. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability - A literature review. *Dent Mater*. 2016;32(2):41–53.
6. Zhang S, Kern M. The Role of Host-derived Dentinal Matrix Metalloproteinases in Reducing Dentin Bonding of Resin Adhesives. *Int J Oral Sci*. 2009;1(4):163–76.
7. A. Mazzoni, P. Scaffa, M. Carrilho, L. Tjäderhane, R. Di Lenarda, A. Polimeni, A. Tezvergil-Mutluay, F.R. Tay DHP, Breschi. Effects of Etch-and-Rinse and Self-etch Adhesives on Dentin MMP-2 and MMP-9. *J Dent Res*. 2013;92(1):82–6.
8. Rosetti Lessa FC, Nogueira I, Huck C, Hebling J, De Souza Costa CA. Transdentinal cytotoxic effects of different concentrations of chlorhexidine gel applied on acid-conditioned dentin substrate. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2010;92(1):40–7.
9. Mosallam R, Younis N, Farouk H, Mosallam O. Effect of green tea and two mulberry leaf extracts on micro-tensile bond strength to dentin. *Futur Dent J*. 2018;4(2):150–5.
10. Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, Bermudez JP, Méndez-Bauer ML,

- Hilgemberg B, Sauro S, et al. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin. *Dent Mater.* 2020;36(9):1151–60.
11. Porto ICCM, Nascimento TG, Oliveira JMS, Freitas PH, Haimeur A, França R. Use of polyphenols as a strategy to prevent bond degradation in the dentin–resin interface. *Eur J Oral Sci.* 2018;126(2):146–58.
 12. Song, H.-S.; Bhatia, S.K.; Gurav, R.; Choi, T.-R.; Kim, H.J.; Park, Y.-L.; Han, Y.-H.; Park, J.Y.; Lee, S.M.; Park SL. Naringenin as an antibacterial reagent controlling of biofilm formation and fatty acid metabolism in MRSA. *bioRxiv.* 2020;340–52.
 13. Cardoso M V., De Almeida Neves A, Mine A, Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, et al. Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56(1):31–44.
 14. Stewart CA, Finer Y. Biostable, antidegradative and antimicrobial restorative systems based on host-biomaterials and microbial interactions. *Dent Mater.* 2019;35(1):36–52.
 15. Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res.* 1982;16:265–73.
 16. Carrilho M, Tezvergil-Mutluay A, Breschi L, Pashley DH, Tay FR, Tjäderhane L, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dent Mater.* 2010;27(1):1–16.
 17. Beck F, Ilie N. Antioxidants and collagen-crosslinking: Benefit on bond strength and clinical applicability. *Materials (Basel).* 2020;13(23):1–19.
 18. Özcan M, DüNDAR M, Çömleko ME. Adhesion concepts in dentistry: tooth and material aspects. *J Adhes Sci Technol.* 2012;24(24):2661–81.
 19. Soares, P., Grippo J. *Noncarious Cervical Lesions and Cervical Dentin Hypersensitivity.* 1st Ed. Chicago: Quintessence Pub Co; 2017. 17–27 p.
 20. Bedran-Russo A, Leme-Kraus AA, Vidal CMP, Teixeira EC. An Overview of Dental Adhesive Systems and the Dynamic Tooth–Adhesive Interface. *Dent*

Clin North Am. 2017;61(4):713–31.

21. Marshall, G. W., Marshall, S. J., Kinney, J. H., & Balooch M. The dentin substrate : Structure properties related to bonding. J Dent. 1997;25(6):441–58.
22. Arola, D. D., Gao, S., Zhang, H., & Masri R. The Tooth. Dent Clin North Am. 2017;61(4):651–68.
23. Martucci D. Adhesión a tejidos dentarios. Rev Fac Odon UBA. 2014;29(67):5–13.
24. Flury S. Principios de la adhesión y de la técnica adhesiva. Vol. 25, Quintessence (ed. esp.). 2012. 604–609 p.
25. F. Brenna LB. Odontología restauradora. Procedimientos terapéuticos y perspectivas de futuro. 1a ed. España: Elsevier; 2010. 212–233 p.
26. Henostroza G. Adhesión en Odontología Restauradora. 1a ed. Curitiba: Editora Maio; 2003. 27–52 p.
27. Anusavice K, Shen C, Rawls HR. Phillips Science of Dental Materials. 12th ed. Elsevier; 2012. 17–29 p.
28. Matos, A. B., Trevelin, L. T., Silva, B. T. F. da, Francisconi, L. F., Siriani, L. K., Cardoso M V. Bonding efficiency and durability : Current possibilities. Braz Oral Res. 2017;31(1):3–22.
29. Meerbeek B Van, Landuyt K Van. From Buonocores Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives . A Status Perspective of Rapidly Advancing Dental Adhesive Technology. J Adhes Dent. 2020;22(1):7–34.
30. Manuja N, Nagpal R, Pandit IK. Dental Adhesion: Mechanism, Techniques and Durability. J Clin Pediatr Dent. 2012;36(3):223–234.
31. Barrancos M, Barrancos J. Operatoria Dental. Avances clínicos, restauraciones y estética. 5a ed. Operatoria Dental. Panamericana; 2006. 259–268 p.
32. Lambrechts P, De Munck J, Poitevin A, Van Meerbeek B, Braem M, Van Landuyt K, et al. A Critical Review of the Durability of Adhesion to Tooth

- Tissue: Methods and Results. *J Dent Res.* 2009;84(2):118–32.
33. B Van Meerbeek, Munck J De, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, et al. Adhesion to Enamel and Dentin. *Oper Dent.* 2003;28(3):215–35.
 34. Iovan G, Stoleriu S, Andrian S. Self-Etch Bonding Systems: More Reliable or More Challenging for the Practitioner? *Int J Med Dent.* 2017;21(3):189–95.
 35. Bart Van Meerbeek, Kumiko Yoshiharab, Kirsten Van Landuytc, Yasuhiro Yoshidad MP. From Buonocore ' s Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives . A Status Perspective of. *J Adhes Dent.* 2020;22(1):7–34.
 36. Eshrak Sofan, Afrah Sofan, Gaspare Palaia, Gianluca Tenore, Umberto Romeo GM. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Ann Stomatol (Roma).* 2017;8(1):1–17.
 37. Scotti N, Cavalli G, Gagliani M, Breschi L. New adhesives and bonding techniques. Why and when? *Int J Esthet Dent.* 2017;12(4):524–35.
 38. Peumans M, Kanumilli P, Munck J De, Landuyt K Van, Lambrechts P, Meerbeek B Van. Clinical effectiveness of contemporary adhesives : A systematic review of current clinical trials. *Dent Mater.* 2005;21(9):864–81.
 39. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di R, Stefano E De. Dental adhesion review : Aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater.* 2008;4:90–101.
 40. Breschi L, Maravic T, Ribeiro S, Comba A, Cadenaro M, Tjäderhane L, et al. Dentin bonding systems : From dentin collagen structure to bond preservation and clinical. *Dent Mater.* 2017;1–19.
 41. Sano H. Microtensile Testing, Nanoleakage, and Biodegradation of Resin-Dentin Bonds. *J Dent Res.* 2006;85(1):11–4.
 42. Chaussain-Miller C., Fioretti F., Goldberg M. MS. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries. *J Dent Res.* 2006;85(1):22–32.
 43. Caron C., Xue J., Simmer J. BJ. Gelatinase A (MMP-2) in developing tooth tissues and amelogenin hydrolysis. *J Dent Res.* 2001;80(7):1660–4.

44. Nishitani Y, Yoshiyama M, Wadgaonkar B, Breschi L, Mannello F, Mazzoni A, et al. Activation of gelatinolytic / collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:160–6.
45. Pashley D.H., Tay F.R., Yiu C., Hashimoto M., Breschi L. CRM. Collagen Degradation by Host-derived Enzymes during Aging. *J Dent Res.* 2004;83(3):216–21.
46. Montagner A.F., Sarkis R., Pereira T. CM. MMP Inhibitors on Dentin Stability : A Systematic Review. *J Dent Res.* 2014;93(8):733–43.
47. Tezvergil-mutluay A., Agee K., Hoshika T., Carrilho M., Breschi L., Tjäderhane L., Nishitani Y., Carvalho R., Looney S. TF. The requirement of zinc and calcium ions for functional MMP activity in demineralized dentin matrices. *Dent Mater.* 2010;26(11):1059–67.
48. Tjäderhane L, Tay FR. Subclinical Degradation of Dentin Hybrid Layers in vivo. *J Dent Res.* 2005;84(8):741–6.
49. Hiraishi N, Yiu CKY, King NM, Tay FR. Effect of chlorhexidine incorporation into a self-etching primer on dentine bond strength of a luting cement. *J Dent.* 2010;38(6):496–502.
50. P, Venkateswara Rao P, Kiran S, Rohini P, Bhagyasree P. Flavonoid : A review on Naringenin. *J Pharmacogn Phytochem.* 2017;6(5):2778–83.
51. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26(8):1001–43.
52. Bhia M, Motallebi M, Abadi B, Zarepour A, Pereira-Silva M, Saremnejad F, et al. Naringenin nano-delivery systems and their therapeutic applications. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):1–29.
53. Sankari S., Babu N., Rani V., Priyadharsini C. MK. Flavonoids – Clinical effects and applications in dentistry : A review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6:26–30.
54. Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C, Leuzzi U, Caristi C. Flavonoid composition of citrus juices. *Molecules.* 2007;12(8):1641–73.
55. Anagnostopoulou MA, Kefalas P. Bioflavonoid profile of citrus juices from

- Greece. *Biomed Chromatogr.* 2012;26(10):1252–68.
56. Patel K, Singh GK, Patel DK. A Review on Pharmacological and Analytical Aspects of Naringenin. *Chin J Integr Med.* 2018;24(7):551–60.
 57. Joshi R, Kulkarni YA, Wairkar S. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and formulations aspects of Naringenin: An update. *Life Sci.* 2018;215:43–56.
 58. Céliz G, Daz M, Audisio MC. Antibacterial activity of naringin derivatives against pathogenic strains. *J Appl Microbiol.* 2011;111(3):731–8.
 59. Nagwa A., Ahmed D., Nagwa O., Soheir G. NA. Flavonoids as a Possible Preventive of Dental Plaque. *Arch Pharm Res.* 1990;13(2):211–3.
 60. Kalaiselvam R, Ganesh A, Rajan M, Kandaswamy D. Evaluation of Bioflavonoids on the Immediate and Delayed Microtensile Bond Strength of Self-etch and Total-etch Adhesive Systems to Sound Dentin. *Indian J Dent Res.* 2018;29(2):27–33.
 61. Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar MJ. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: A promising treatment strategy against COVID-19. *Phyther Res.* 2020;(June):1–11.
 62. Epasinghe D., Yiu C., Burrow M., Tsoi J. TF. Effect of flavonoids on the mechanical properties of demineralised dentine. *J Dent.* 2014;42(9):1178–84.
 63. Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, Arya DS, Delhi N. Preclinical Evidence for the Pharmacological Actions of Naringin: A Review. *Planta Med.* 2014;80:437–51.
 64. Yue J, Yang H. Influence of naringenin on the biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *J Dent.* 2018;76:24–31.
 65. Salehi B, Fokou PVT, Sharifi-Rad M, Zucca P, Pezzani R, Martins N, et al. The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials. *Pharmaceuticals.* 2019;12(1):1–18.
 66. Cavia-Saiz M, Busto MD, Pilar-Izquierdo MC, Ortega N, Perez-Mateos M, Muñiz P. Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: A

- comparative study. *J Sci Food Agric*. 2010;90(7):1238–44.
67. Chen J, Liu Y, Niu L, Tay FR. A Feasible Method to Eliminate Nanoleakage in Dentin Hybrid Layers. *J Adhes Dent*. 2014;16(5):429–34.
 68. Gupta A, Tavane P, Tejolatha B. Evaluation of Microleakage with Total Etch , Self Etch and Universal Adhesive Systems in Class V Restorations : An In vitro Study. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(4):53–6.
 69. E. K. Microleakage: a review. *J Dent*. 1976;4(5):200–6.
 70. Piemjai M, Watanabe A, Iwasaki Y. Effect of remaining demineralised dentine on dental microleakage accessed by a dye penetration : how to inhibit microleakage? *J Dent*. 2004;32(6):495–501.
 71. Zaia AA, Nakagawa R, Quadros I De, Gomes BPFA, Ferraz CCR, Teixeira FB. An in vitro evaluation of four materials as barriers to coronal microleakage in root-filled teeth. *Int Endod J*. 2002;35:729–34.
 72. Gustafsson BE, Krasse B. The caries reducing effect of naringenin and of protamine in hamsters. *Acta Odontol Scand*. 1958;16(4):355–61.
 73. Lima S, Osorio R, Neri R. Effect of the Flavonoid Epigallocatechin-3-Gallate on Resin-Dentin Bond Strength. *J Adhes Dent*. 2013;15(6):535–40.
 74. Carvalho C, Fernandes FP, Freitas P, Gomes FM, Basting RT, Turssi CP, et al. Effect of green tea extract on bonding durability of an etch-and-rinse adhesive system to caries- affected dentin. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(3):211–7.
 75. Neri JR, Yamauti M, Silveira FD d., Mendonça JS, Carvalho RM d., Santiago SL. Influence of dentin biomodification with epigallocatechin-3-gallate on the bond strength of self-etch adhesive: Twelve-month results. *Int J Adhes Adhes*. 2016;71:81–6.
 76. Liu Z, Li F, Zhang L, Yu H, Yu F, Chen J. The effect of active components from citrus fruits on dentin MMPs. *Arch Oral Biol*. 2017;83:111–7.
 77. Fialho MPN, Hass V, Nogueira RP, França FMG, Turssi CP, Basting RT, et al. Effect of epigallocatechin-3- gallate solutions on bond durability at the

- adhesive interface in caries-affected dentin. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;91:398–405.
78. Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, Bermudez JP, Méndez-Bauer L, Pulido C, Kiratzc F, et al. Effects of dentine pretreatment solutions containing flavonoids on the resin polymer-dentine interface created using a modern universal adhesive. *Polymers (Basel).* 2021;13(7):1–15.
 79. Fang M, Liu R, Xiao Y, Li F, Wang D, Hou R, et al. Biomodification to dentin by a natural crosslinker improved the resin-dentin bonds. *J Dent.* 2012;40(6):458–66.
 80. Gendron R, Grenier D, Sorsa T, Mayrand D. Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(3):437–9.
 81. Lessa FCR, Aranha AMF, Nogueira I, Giro EMA, Hebling J, Costa CA de S. Toxicity of chlorhexidine on odontoblast-like cells. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(1):50–8.
 82. Liu Y, Chen M, Yao X, Xu C, Zhang Y, Wang Y. Enhancement in dentin collagen's biological stability after proanthocyanidins treatment in clinically relevant time periods. *Dent Mater.* 2013;29(4):485–92.