



**EFFECTO DE LA RADIACIÓN IONIZANTE SOBRE UNA INTERFASE  
GENERADA POR UN ADHESIVO EXPERIMENTAL CON  
NANOPARTÍCULAS DE CuO-ZnO**

Trabajo de investigación.  
Requisito para optar al  
Título de Cirujano Dentista

**Alumnos:**

Ricardo González Coloma  
Macarena Guerra González  
Cinthia Vásquez Quiroz

**Docente guía:**

Prof. Dr. Miguel Muñoz Pérez  
Cátedra Operatoria Dental

Valparaíso – Chile  
2018

## ÍNDICE

### Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	3-4
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	5
2.1 Histología dental	5
2.1.1 Esmalte	5
2.1.2 Dentina	5-6
2.1.2.1 Tipos de dentina	6
2.2 Adhesión en odontología	6
2.2.1 Adhesión en esmalte	7-8
2.2.2 Adhesión en dentina	8-10
2.2.3 Sistemas adhesivos	10-17
2.3 Radioterapia	17
2.3.1 Efectos colaterales de la radiación	17-18
2.3.1.1 Saliva	18
2.3.1.2 Caries de la radiación	18
2.3.2 Radiación y los tejidos dentales	18-19
2.3.2.1 Esmalte irradiado	19-20
2.3.2.2 Dentina irradiada	20-21
2.3.3 Adhesión dental a los tejidos irradiados	21-22
2.4 El rol del biofilm en degradación de las interfaces del adhesivo dental	22-23
2.4.1 Nanopartículas de cobre y sus propiedades antibacterianas	23-24
2.5 Estabilidad de la química de la resina dental	24
2.5.1 Efecto de las metaloproteinasas en la unión diente-restauración	25-26
<b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	27
<b>4. HIPÓTESIS</b>	27
<b>5. OBJETIVOS</b>	
5.1 General	27
5.2 Específico	27
<b>6. METODOLOGÍA</b>	
6.1 Tipo de estudio	28
6.2 Selección de la muestra	28-29
6.3 Criterios de inclusión	29
6.4 Criterios de exclusión	29
6.5 Variables	30-31
6.6 Evaluación de resistencia adhesiva a tejidos duros dentales	31
6.7 Preparación de los cuerpos de prueba	31
6.8 Preparación de la muestra de dentina	31-32
6.9 Estrategias adhesivas	32
6.10 Restauración y corte de cuerpo de prueba de dentina	33
6.11 Proceso de radiación	33
6.12 Resistencia de unión de microtracción resina-dentina	33-34
<b>7. RESULTADOS</b>	35-36
<b>8. DISCUSIÓN</b>	37-42
<b>9. CONCLUSIÓN</b>	43
<b>10. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS</b>	43
<b>11. CONFLICTO DE INTERESES</b>	43
<b>12. RESUMEN</b>	44
<b>13. REFERENCIAS</b>	45-54
<b>14. ANEXOS</b>	55-62

## **1. INTRODUCCIÓN**

La radioterapia es una de las principales opciones para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, a pesar de ser efectivo para el control de los tumores, esta produce una serie de toxicidades en los tejidos sanos que rodean el tumor y que se encuentran dentro del campo de la radiación, lo que lleva a una hiposalivación, mucositis, trismus, osteoradionecrosis y caries relacionadas con la radiación<sup>1, 2</sup>. Este último, marcado por un rápido inicio y un alto potencial de destrucción dental generalizada, que afecta aproximadamente al 25% de los pacientes que concluyen dicho tratamiento, lo que genera un impacto negativo en la función oral general y calidad de vida<sup>2</sup>. Clínicamente se observa como una decoloración marrón generalizada en superficies lisas del esmalte, siendo un desarrollo distinto, partiendo con una fractura de cizallamiento de esmalte, continuando con un rápido deterioro de la parte externa de la dentina subyacente<sup>3</sup>. Sin contar el rol de las bacterias durante el proceso, quienes encuentran un ambiente favorable y que colaboran en el progreso de patologías orales y pérdida progresiva de las restauraciones<sup>1</sup>.

Estudios actuales basados en radioterapia in vitro y en tejido dental evidenciaron la destrucción radiogénica directa del esmalte, dentina, unión esmalte-dentina, pulpa y odontoblastos<sup>3</sup>. Demostrando una interacción negativa entre las radiaciones ionizantes en diferentes dosis<sup>2</sup> lo que dificulta la supervivencia clínica de los materiales restauradores como el ionómero de vidrio y los cementos de ionómero vidrio modificado con resina, siendo afectados de forma indirecta por la hiposalivación relacionada con el daño de las glándulas salivales posterior a la radiación<sup>3</sup>.

Por estos motivos actualmente se está investigando lograr mejoras desarrollando materiales dentales con propiedades antibacterianas para reducir la formación del biofilm en los márgenes de las restauraciones<sup>4</sup>. Entre los agentes más prometedores con propiedades antibacterianas están las nanopartículas metálicas, que muestran una mayor actividad química y biocidad<sup>5</sup>. La actividad antibacteriana de las nanopartículas de cobre y plata han sido ampliamente investigadas, en donde, las nanopartículas de cobre mostraron una mayor capacidad antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* en comparación con las de plata<sup>6, 7</sup>. Paradójicamente, el uso de nanopartículas de cobre en materiales dentales ha sido poco explorado, a pesar de su potencial antimicrobiano<sup>8</sup>.

Igualmente, los procedimientos adhesivos se clasifican en dos grandes estrategias, de autograbado y de grabado y lavado<sup>13</sup> que contribuyen a la degradación de la matriz de colágeno en la dentina poniendo en peligro la longevidad de las restauraciones<sup>9, 10</sup>, por lo que se necesita una estrategia adecuada para aumentar la longevidad logrando la

inhibición de la actividad de las MMP dentro de la matriz de colágeno desmineralizado<sup>11</sup>. Recientemente se ha demostrado que la calidad y la longevidad de la interfaz resina-dentina pueden aumentar mediante el uso de adhesivos dentales que contienen zinc en su composición, debido a que estos promueven la resistencia proteolítica protegiendo al colágeno de la actividad de las MMP y además puede influir en vías de señalización que estimulan la mineralización de la dentina<sup>12</sup>.

De esta forma, una investigación con el objetivo de desarrollar un sistema adhesivo que proteja la interfaz diente-restauración del biofilm y la degradación endógena, ayudará a prevenir caries recurrentes y mejorará la longevidad de la restauración, reduciendo los costos públicos asociados con retratamientos y mejorando la calidad de vida de los pacientes, especialmente en pacientes con un microambiente oral desfavorable como pacientes irradiados de cabeza y cuello.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Histología dental**

#### **2.1.1 Esmalte**

El esmalte, llamado también tejido adamantino o sustancia adamantina, cubre a manera de casquete a la dentina en su porción coronaria ofreciendo protección al tejido conectivo subyacente integrado en el isosistema dentino-pulpar<sup>(13)</sup>.

Es el tejido más duro del organismo debido a que estructuralmente está constituido por millones de prismas altamente mineralizados que lo recorren en todo su espesor, desde la conexión amelodentinaria (CAD) a las superficie externa o libre en contacto con el medio bucal<sup>13</sup>.

Dentro de su composición química, es un tejido que contiene un 95% material inorgánico que está constituida por sales minerales de carbonato y de fosfato<sup>14</sup>. Está formada en su mayor parte por cristales de hidroxiapatita, un 1,8% de material orgánica que corresponde a un componente proteico en base a un sistema de multiagregados polipéptidos y un 3.2% de agua que se localiza en la periferia de los cristales formando parte de la zona de hidratación, cuya cantidad es mínima y disminuye al avanzar la edad<sup>13, 14,15</sup>.

#### **2.1.2 Dentina**

Es el eje estructural del diente y constituye el tejido mineralizado que conforma el mayor volumen de la pieza dentaria<sup>13</sup>. Se diferencia del esmalte por ser un tejido metabólicamente activo, lo que permite que se forme tejido dentinario durante toda la vida y permitiendo al diente la posibilidad de repararse cuando sufre algún daño<sup>16</sup>.

Es un tejido conectivo mineralizado que está compuesto por cristales inorgánicos de hidroxiapatita en un 70%, una matriz orgánica en 18% donde el 95% corresponde a colágeno (principalmente colágeno tipo I) con cantidades mínimas de polisacáridos, lípidos y proteínas y agua en un 12%<sup>13,14,18</sup>.

Morfológicamente está formada por una serie de túbulos (túbulos dentinarios) que se extienden desde la pulpa dentinaria hasta la unión amelodentinaria y cementodentinaria y por la matriz intertubular<sup>13, 18</sup>.

Los túbulos dentinarios tienen forma de cono invertido, una dirección en forma de “s” y se extienden por todo el espesor de la dentina<sup>13,14,18</sup>. En el tercio cercano al límite amelodentinario se encuentran en una cantidad aproximada de 20.000 por mm<sup>2</sup>

con un diámetro de 0,7um, en cambio más cerca de la pulpa, se encuentran en una cantidad aproximada de 60.000 mm<sup>2</sup> con un diámetro de 2,6 um, o sea que contra más cercano nos encontremos a la pulpa existirá una menor cantidad de dentina intertubular por la mayor cantidad y grosor de los túbulos<sup>14, 18</sup>.

El diámetro de los túbulos puede verse modificado por la edad, ya que a través del tiempo existe un depósito de dentina en la pared interna de los túbulos de manera lenta y continua, causando obstrucción parcial de los túbulos denominada esclerosis dentinaria<sup>18</sup>.

La matriz intertubular se distribuye entre las paredes de los túbulos dentinarios y su componente fundamental son las fibras de colágeno que constituyen una malla fibrilar entre la cual y sobre la cual se depositan los cristales de hidroxiapatita<sup>13</sup>.

### **2.1.2.1 Tipos de dentina**

Primaria: Primera dentina en ser formada y la más abundante, es la que se deposita desde el comienzo de la dentinogénesis y antes de que el diente entre en contacto en una oclusión funcional<sup>13, 18</sup>.

Secundario: o también llamada fisiológica, se produce después de la formación del diente, se deposita mucho más lento que la primaria, se caracteriza por irse depositando dentro de los túbulos por toda la vida. A medida que ésta se va formando va determinando una disminución progresiva de la cámara pulpar, trayendo como consecuencia la disminución de odontoblastos<sup>14, 18</sup>.

Terciaria: o también llamada reparativa, reaccional o de defensa, se forma más internamente, deformando la cámara, pero sólo en los sitios donde existe una noxa o estímulo localizado. Es decir que es producida por los odontoblastos que se encuentran directamente implicados por el estímulo nocivo, de manera que sea posible aislar la pulpa de la zona afectada<sup>13,18</sup>.

## **2.2 Adhesión en odontología**

Se entiende como un proceso de unión de dos materiales diferentes que se unen por una fuerza de unión física, química o por ambas<sup>18, 19</sup>.

La evaluación de la eficacia de los adhesivos se basa en la medición de la resistencia de unión adhesiva mediante pruebas de cizallamiento o de tracción de una muestra de adhesivo hasta que este se fracture. Puede existir una gran variación en los datos obtenidos en estas pruebas que pueden ser atribuidas a características inherentes de la superficie dentinaria, como la presencia de agua, si existe o no barro dentinario, permeabilidad de la dentina, orientación de los túbulos<sup>19</sup>.

### 2.2.1 Adhesión a esmalte

La adhesión a esmalte está íntimamente relacionada con el grabado ácido de su superficie o también denominado acondicionamiento adamantino, que cambia una superficie suave y lisa a una irregular, logrando la formación de micro poros lo que aumenta su energía superficial<sup>15,18</sup>.

Los mejores resultados se han obtenido mediante el tratamiento con ácidos, actualmente el ácido más utilizado es el ácido ortofosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), que es muy compatible con la composición del esmalte, a diferencia de otros ácidos que son muy reactivos, como el sulfúrico o el clorhídrico, o muy poco reactivos como el ácido cítrico o el láctico. El ácido ortofosfórico actúa sobre la hidroxiapatita del esmalte, extrayendo el calcio, que pasa a formar parte de la solución<sup>15</sup>.

Existen concentraciones variadas que van desde el 15% al 37%, la más utilizada en la actualidad es al 37,5%, ya que se ha observado que concentraciones mayores logran menor formación de micro poros, así como una menor profundidad de grabado, y concentraciones menores del ácido, aumentan la velocidad de formación de estos<sup>17,18</sup>. Posteriormente la superficie debe lavarse ya que la presencia de restos de ácido contaminará la superficie disminuyendo la adhesión y una vez lavada la superficie se debe realizar un completo secado de esta, ya que un mínimo de humedad en ella impedirá el contacto real buscado<sup>15, 19</sup>.

A través de esta técnica de acondicionamiento se logra una superficie llena de poros de aproximadamente 10 a 70um, que permite:

- Aumento de la superficie de esmalte capaz de adherirse, liberando toda su potencialidad de la energía superficial<sup>19</sup>.
- Mayor adaptación de las paredes cavitarias de los sistemas resinosos con unión a esmalte a través de la formación de una capa de hibridación micromecánica<sup>18</sup>.
- Disminución de la infiltración marginal<sup>18</sup>.
- Disminución de la pigmentación superficial<sup>18</sup>.

La superficie final del esmalte que se obtiene se puede clasificar según si se afectó de la superficie del centro o de la periferia del prisma, determinando la formación de los patrones de acondicionamiento adamantino:

Tipo I: Cuando el ácido desmineraliza la cabeza o el cuerpo de la varilla adamantina, y la periferia casi intacta<sup>15</sup>.

Tipo II: se disuelve más la periferia que el centro del prisma (cuello, cola o zona interprimática) donde el núcleo del prisma permanece intacto<sup>18</sup>.

Tipo III: Se produce cuando el acondicionamiento se prolonga por más de 15 segundos, hay una mezcla de los patrones anteriores, no se evidencia estructura prismática, produce una disminución de la amplitud y profundidad de los microporos<sup>15, 18</sup>.

Así el adhesivo puede humedecer la superficie con alta energía para luego ser arrastrado dentro de las microporosidades creadas, por la condición de tracción capilar creando un puente y envolviendo los prismas. Después de la polimerización, estas extensiones de resina en las micro porosidades, conocidas como “tags”, forman una fuerte trabazón micro mecánica y reológica con el esmalte<sup>15</sup>.

Los sistemas de adhesión para esmalte dependen principalmente de la formación de estos tags resinosos que se crean en las irregularidades superficiales producidas por el grabado ácido. Los nanotags formados son los de mayor importancia puesto que son más numerosos y dan una mayor superficie de contacto. La resistencia de unión estará determinada por el espesor de la capa de adhesivo y por la resistencia al cizallamiento de los tags formados<sup>20</sup>.

### **2.2.2 Adhesión a dentina.**

La adhesión en este ámbito ha sido mucho más difícil debido a que las composiciones entre esmalte y dentina, es diferente por lo que la manera que tienen ambos tejidos de interactuar con los sistemas adhesivos es distinta. La adhesión a dentina ha sido difícil de desarrollar principalmente por su compleja estructura y variable composición<sup>21</sup>.

Además de la compleja histología de la dentina existe otra dificultad para lograr una correcta adhesión a esta, y es la formación del barro dentinario o *smear layer* que se forma tras el fresado o tallado de la dentina<sup>21, 18</sup>.

La capa de barrillo dentinario tiene un espesor aproximado de 0,5um, que en su composición presenta componentes orgánicos del diente, como hidroxiapatita, saliva, sangre y bacterias. El barro dentinario se compone de dos capas de carácter amorfo, una superficial y otra profunda, esta última puede extenderse hasta 110um dentro de los túbulos dentinarios y se denomina *smear plug*. Esta capa de barrillo sella la interfase adhesiva y no contribuye al acoplamiento entre el adhesivo y la dentina<sup>22</sup>.

La estructura de la dentina puede ser modificada con el uso de agentes ácidos acondicionadores como el ya mencionado ácido ortofosfórico que genera porosidades variables que pueden alterar las características físicas y morfológicas de los túbulos dentinales. De esta forma se puede eliminar la capa de barro dentinario y generar una

rugosidad en la superficie a través de la desmineralización, que permite mejorar la adhesión de las resinas al sustrato dental<sup>23, 24</sup>.

El grabado ácido no solo remueve el smear layer a su vez descalcifica la dentina intertubular y peritubular, aumenta la permeabilidad dentinaria y ensancha los túmulos<sup>14, 21</sup>. La profundidad de la descalcificación se ve afectada por varios factores como el Ph, concentración, viscosidad y tiempo de aplicación del ácido<sup>15</sup>. En la dentina los cristales de hidroxiapatita son disueltos, quedando la malla de colágeno expuesta debilitando las fibras de colágeno al eliminarles su capa inorgánica superficial<sup>18</sup>. Al eliminar el smear layer existe un aumento del flujo hacia el exterior del fluido dentinario resultando una interfase de adhesión húmeda que debilita la adhesión con las resinas hidrofóbicas contenidas en los sistemas adhesivos. Por otra parte, sin un adecuado tratamiento post grabado de la dentina, podría producirse sensibilidad post-operatoria e irritación pulpar<sup>15</sup>.

La base de la adhesión a la dentina está constituida por una estructura llamada capa híbrida, que tiene un espesor entre 3 a 6  $\mu\text{m}$ , se define como una zona intermedia entre la dentina y la restauración constituida por fibras colágenas y adhesivo, que se forma como resultado de la infiltración de este último en estado fluido entre las fibras colágenas, ya que la fase mineral ha sido disuelta por el ácido fosfórico<sup>25, 26</sup>. La unión adhesiva depende de varios factores, dentro de los cuales tenemos: la humedad y profundidad del sustrato dentinario, la penetración del adhesivo a través de los túbulos y el entrecruzamiento de los mismos con las fibras colágenas expuestas en la dentina intertubular desmineralizada y los componentes del adhesivo<sup>26</sup>.

La capa híbrida en dentina superficial se compone, en su mayor parte, por dentina intertubular desmineralizada, y en menor grado por los tag de resina que penetran con mayor dificultad en forma de embudo dentro de los túbulos dentinales más estrechos<sup>27</sup>. En la dentina profunda hay menor cantidad de dentina intertubular desmineralizada, pero los túbulos son más grandes y más numerosos, por esta razón los tag de resina representan una fracción importante de unión de las superficies cercanas a la pulpa. La penetración e imprimación del adhesivo en la dentina acondicionada, crea un enlace con el colágeno, generando una retención química y una retención micromecánica con la formación de los tag que contribuyen, en un 30%, a la resistencia total de la unión adhesiva<sup>26, 27</sup>.

Resumiendo se puede decir que para que las resinas compuestas se unan de manera eficaz y duradera a la estructura dentaria, es fundamental el empleo de una resina de baja viscosidad o adhesivo, que sea capaz de penetrar en las micro porosidades creadas por el grabado ácido y ahí polimerizar. En la actualidad todos los

sistemas adhesivos se componen básicamente de una resina hidrofílica, una resina hidrofóbica y un solvente, además de los elementos iniciadores de la polimerización<sup>15</sup>.

### 2.2.3 Sistemas Adhesivos

Los sistemas adhesivos se pueden clasificar de distintas maneras:

En función de si los adhesivos eliminan o modifican el barrillo dentinario.

Otras según su agente grabador los clasifican en:

1. Según sus componentes:
  - Adhesivo de tres pasos: las etapas de grabado, acondicionamiento y adhesión están en botellas separadas.
  - Adhesivos en dos pasos con grabado previo: el agente imprimante y adhesivo están en una misma botella.
  - Adhesivos en dos etapas con auto grabado: un agente imprimante ácido produce el grabado y la penetración de este en un solo paso, y por separado está el adhesivo.
  - Adhesivos en un solo paso: el agente imprimante, el adhesivo y la parte ácida que produce el grabado está todo junto.
2. Según acondicionamiento ácido:
  - Los que requieren grabado y acondicionamiento previo.
  - Los que graban y acondicionan la superficie a la vez que penetra el monómero adhesivo.
3. Según el solvente los adhesivos pueden ser:
  - Adhesivos con solvente acuoso.
  - Adhesivos con solvente alcohólico.
  - Adhesivos con solvente acetónico.
4. Según método de activación, pueden ser:
  - Fotoactivados.
  - De activación química.
  - Duales.

## 5. Según orden de aparición:

- 1a generación: Se basó en el uso de dimetacrilatos de ácido glicerofosfórico (GMDP), para mejorar la unión de la resina al esmalte, el cual fue desarrollado por Buonocore y colaboradores, en el año 1956<sup>16</sup>. Más tarde evolucionaría a la molécula bifuncional N-fenilglicil y glicidil metacrilato (NPG-GMA), pero la resistencia de unión era muy pobre, de sólo 1 a 3 MPa<sup>29</sup>.
- 2a generación: Se enfocó hacia el mejoramiento de los agentes de unión de los adhesivos, se incorporan ésteres halofosforados, bisfenol a glicidil metacrilato (bis-GMA) o al hidroxietil metacrilato (HEMA), basando su acción en la unión iónica al calcio por los grupos clorofosfatos sin embargo, la resistencia de unión seguía siendo muy baja, de 5 a 7 MPa, lo que permitía la hidrólisis por la exposición a la saliva causando microfiltración<sup>29</sup>.
- 3a generación: el grabado ácido parcial de la dentina, se introduce para modificar parcialmente el smear layer, incrementando la permeabilidad dentinaria. La utilización de dos componentes como son: el imprimador (primer) con moléculas de monómeros bifuncionales con un extremo hidrofílico y otro extremo hidrófobo (extremo carboxilo), que tienen la capacidad de transportar una molécula hidrófoba como son los monómeros adhesivos a un tejido con humedad relativa como la dentina, al cual tiene la capacidad de unirse por su extremo hidroxilo a los monómeros hidrófobos del adhesivo por su extremo carboxilo, permitiendo incremento significativo de la resistencia de unión a la dentina, entre 8 y 15 MPa, lo que eliminó la necesidad de preparaciones cavitarias retentivas para las restauraciones adhesivas, disminuyendo de igual manera la sensibilidad posoperatoria<sup>29</sup>.
- 4a generación: se introdujo la técnica de grabado total, que permite remover completamente el smear layer, grabando simultáneamente esmalte y dentina con la utilización de ácido fosfórico; sin embargo, la principal preocupación era evitar el colapso de la red de fibras colágenas expuestas en la capa de dentina desmineralizada y favorecer la formación de las interdigitaciones de resina (resin tags) y ramificaciones laterales en los túbulos dentinarios, lo que conforma la denominada capa híbrida, descrita por Nakabayashi en 1982<sup>30</sup>. Se logró la retención micromecánica, logrando valores de resistencia de unión de aproximadamente 31 MPa<sup>29</sup>.
- 5a generación: permitió simplificar el procedimiento clínico de aplicación del sistema adhesivo, reduciendo relativamente el tiempo de trabajo, sin embargo, al igual que en la cuarta generación se debía evitar el colapso de la red de fibras colágenas durante el proceso de grabado total. Sistema de un frasco, combinando el imprimador y el adhesivo dentro de una solución aplicada después del grabado de esmalte y dentina con ácido fosfórico al 35-37% por 15

a 20 s, permitiendo la formación de las interdigitaciones de resina y de la capa híbrida, creando una retención micromecánica de la resina al sustrato desmineralizado, lo cual demostró valores de resistencia de unión tanto a esmalte como a dentina de aproximadamente 29 Mpa<sup>29, 31</sup>.

### 2.2.3.1 Componentes básicos de los sistemas adhesivos:

#### 1. Ácido acondicionador de esmalte y/o dentina

Como se había mencionado anteriormente el ácido fosfórico es el más utilizado, en concentraciones que oscilan entre 15% al 37%<sup>18</sup>.

#### 2. Primer

Resinas hidrófilas que se comportan como una molécula bifuncional (hidrófila e hidrófoba), por la que a través de su actividad hidrófila se unen al colágeno de la dentina por traba micromecánica y por su extremo hidrófugo se incorporan al sistema resinoso de restauración mediante una reacción química. Se compone de una resina hidrófila, de bajo peso molecular, como el HEMA o el PENTA, disueltos en un solvente orgánico como la acetona, etanol o agua, o sin solventes.

Sus acciones básicas son:

- Agente de enlace entre la dentina y adhesivo
- Modificar químicamente la fibra colágena dentinaria y el smear layer
- Limpiar, activar o autoactivar superficialmente la dentina, a través de la incorporación de ácidos débiles en baja concentración.
- Disminuir ángulo de contacto entre adhesivo/sustrato.
- Humedecer y penetrar los túbulos dentinarios y la dentina intertubular, como también ser capaz de modificar químicamente el smear layer.
- Facilitar la unión del adhesivo a dentina<sup>18</sup>.

#### 3. Solventes

- Agua: Es un disolvente fuertemente polar, capaz de disolver las rejillas iónicas y los compuestos polares, siendo capaz de romper los enlaces de hidrógeno entre las fibras de colágeno. Su capacidad de disolución se determina en gran medida por su capacidad de formar puentes de hidrógeno fuertes. Sin embargo, el agua es un disolvente pobre para compuestos orgánicos (tales como monómeros), que son usualmente más bien hidrófobos. Esta dificultad puede ser superada mediante la adición de un disolvente secundario, tal como etanol o acetona. La función del agua es ionizar los monómeros ácidos que, a su vez, se tornan aptos a desmineralizar la

smear layer y la dentina subyacente para formar una capa híbrida verdadera. Presenta buena capacidad de penetración, permite el autograbado con ácidos orgánicos. Su evaporación es lenta, por lo cual es difícil de remover. El agua remanente puede impedir la polimerización, existiendo la posibilidad de generar sensibilidad postoperatoria. El exceso de agua en la resina adhesiva compromete la resistencia de unión de los adhesivos debido al atrapamiento de ampollas de agua<sup>32</sup>.

- Etanol: Es un disolvente polar que formará enlaces de hidrógeno con sus solutos. Sin embargo, debido a su constante dieléctrica mucho menor, el etanol es también un disolvente más apropiado para solutos menos polares. Su mayor presión de vapor en comparación con el agua permite una mejor evaporación por secado al aire. Usualmente el etanol se usa junto con agua como co-disolvente, resultando en una mejor evaporación de estos agregados agua-etanol que el agua pura, resultando en una mayor eliminación de agua del adhesivo y en una mayor deshidratación de la superficie. El etanol tiene un efecto de rigidez en el colágeno desmineralizado, lo cual explica por qué el etanol puede mantener amplios espacios interfibrilares después de la evaporación del disolvente. Tiene mayor capacidad de humectabilidad<sup>32</sup>.
- Acetona: Es una buena opción de disolvente en adhesivos que combinan componentes hidrófobos e hidrófilos debido al alto momento dipolar de la acetona en combinación con su constante dieléctrica relativamente baja, permitiendo la disolución mutua de compuestos polares y apolares. Su alta volatilidad puede conducir a reducir la vida útil de los adhesivos que contienen acetona, por evaporación rápida del disolvente. La acetona se usa frecuentemente como disolvente solo, pero también se presenta como co-disolvente con agua. La acetona tiene una muy buena capacidad de remoción de agua, debido a su alto momento dipolar ya su excelente capacidad de evaporación. Estos sistemas deben ser aplicados en la dentina desmineralizada que se mantiene en estado húmedo para prevenir el colapso del colágeno<sup>32</sup>.

#### 4. Componentes resinosos

- MDP: Se utiliza principalmente como un monómero de grabado, debido al grupo dihidrogenofosfato, que puede disociarse en agua para formar dos protones. Es monómero bastante hidrófobo. Como consecuencia, el etanol y la acetona son los disolventes más adecuados para este monómero. Es relativamente estable en hidrólisis, ya que el agua se mantendrá a distancia. Este monómero es capaz de formar fuertes enlaces iónicos con calcio debido a la baja velocidad de disolución

de la sal cálcica resultante en su propia solución. Es calificado como el monómero más prometedor para la unión química a hidroxiapatita del esmalte o dentina<sup>32</sup>.

- HEMA (2-hidroxietilmetacrilato): Presenta relativamente buena biocompatibilidad. Otra característica importante de HEMA es su hidrofiliidad. Aun cuando este monómero no puede ser utilizado como un agente desmineralizante, al ser hidrofílico hace que sea un monómero promotor de la adhesión excelente. Al mejorar la humectancia de la dentina, el HEMA mejora significativamente la resistencia de unión. Sin embargo, absorberá fácilmente agua (influye negativamente en la resistencia mecánica). Al igual que todos los metacrilatos, el HEMA es vulnerable a la hidrólisis, especialmente a pH básico, pero también a pH ácido. El HEMA es muy frecuentemente añadido a los adhesivos, para asegurar una buena humectación, y debido a su naturaleza de disolvente. Esta propiedad mejora la estabilidad de soluciones que contienen componentes hidrófobos e hidrófilos y mantiene los ingredientes en solución<sup>32</sup>.
- 4-MET (4 metacriloxietil trimetacrilato): Se usa frecuentemente como monómero promotor de adhesión y desmineralizante. Mejora la humectación de metales, tales como amalgama u oro. 4-MET es fácilmente disponible como su anhídrido, 4-META, que es un polvo cristalino. Después de la adición de agua al polvo 4-META, se producirá una reacción de hidrólisis fácil y rápida para formar 4-MET. Los dos grupos carboxílicos unidos al grupo aromático proporcionan propiedades ácidas y, por tanto, desmineralizantes, mejorando también la humectación. El grupo aromático, sin embargo, es hidrófobo, el cual moderará la acidez y la hidrofilia de los grupos carboxilo. Como consecuencia, este monómero es bien soluble en acetona, moderadamente soluble en etanol y difícilmente soluble en agua. No obstante, el etanol no es un disolvente apropiado para este monómero, ya que puede ocurrir la esterificación de los grupos carboxílicos con el grupo hidroxilo, especialmente en condiciones ácidas. Es capaz de establecer un enlace iónico con el calcio en la hidroxiapatita, aunque, menos intenso que otros monómeros funcionales, como el 10-MDP. Además, la sal de Ca-4MET resultante tiene una solubilidad relativamente alta, por lo tanto, no es muy estable<sup>32</sup>.
- BIS-GMA: Bisfenol-glicidil-metacrilato, también llamada "Molécula de Bowen". El núcleo de este monómero es idéntico al del éter diglicidílico del bisfenol A, un monómero epoxi. El bis-GMA no curado es altamente viscoso. Debido a su alto peso molecular, proporciona una menor contracción de polimerización y un rápido endurecimiento, y el polímero resultante se caracteriza por sus cualidades mecánicas superiores. Los dos anillos aromáticos voluminosos en el espaciador también hacen este monómero bastante rígido. Esta propiedad ha demostrado

tener un efecto negativo sobre la tasa de conversión, ya que los grupos de metacrilato polimerizables tendrán dificultades para encontrar un grupo de metacrilato de apareamiento. Por lo tanto, se requiere que la mezcla de otros monómeros de bajo peso molecular no comprometa la polimerización<sup>32</sup>.

- UDMA: Dimetacrilato de uretano, también llamado UDMA es el más comúnmente usado en adhesivos. A pesar de su peso molecular comparable al de Bis-GMA, la UDMA exhibe propiedades de menor viscosidad. En adhesivos, la UDMA se usa a menudo solo, o en combinación con TEGDMA y/o BisGMA. Su principal diferencia con esta última es su flexibilidad, ya que los enlaces éter en UDMA permiten una rotación fácil en comparación con los dos anillos aromáticos voluminosos en Bis-GMA<sup>32</sup>.
- TEGDMA (trietilenglicol dimetacrilato): Se usa usualmente junto con Bis-GMA o UDMA. La mayor flexibilidad de TEGDMA compensará la rigidez de Bis-GMA y la mezcla dará como resultado resinas con mayor tasa de conversión. Además, esto también se demostró que da como resultado una mayor resistencia a la tracción, pero reducida del polímero resultante<sup>32</sup>.

## 5. Iniciadores

### Fotoiniciadores

- Canforquinona (CQ): Entre los fotoiniciadores más populares en adhesivos (y también compuestos) se encuentra CQ combinado con un co-iniciador. Después de la excitación con luz azul, se formará un complejo excitado que producirá radicales mediante la "abstracción de hidrógeno". Las aminas son donantes de hidrógeno eficientes y se usan ampliamente. La efectividad de varios co-iniciadores diferentes en conjunto con CQ ha sido probada. LA CQ es un excelente fotoiniciador que absorbe en un amplio espectro de longitudes de onda de 360-510 nm, con absorbancia máxima alrededor de 468 nm (luz azul). Su amplio espectro de absorción es una ventaja. Una de las principales desventajas de CQ es su color inherentemente de color marrón amarillento. Aunque este iniciador se usa generalmente en cantidades diminutas (0.03-01%), influye significativamente en el color de la resina adhesiva.

## Iniciadores químicos

El uso de iniciadores químicos generalmente está restringido a cementos y resina que no pueden confiar únicamente en polimerización ligera. Los adhesivos que se polimerizan químicamente de manera estándar necesitan la mezcla del iniciador con el coiniciador, después de lo cual se iniciará la reacción de fraguado. Consisten en dos botellas separadas, cuyo contenido debe mezclarse antes de la aplicación sobre la superficie del diente. El iniciador más común en las resinas de autopolimerización sería el peróxido de benzoilo (BPO) junto con una amina terciaria. BPO reaccionará con la amina terciaria como co-iniciador produciendo radicales. Es un sólido incoloro, cristalino, que es muy poco soluble en agua, pero soluble en etanol y acetona. Al igual que todos los peróxidos orgánicos, BPO se somete a fotólisis lenta cuando se expone a la luz, y los adhesivos de autopolimerización deben almacenarse siempre en la oscuridad. Las temperaturas elevadas también favorecerán la formación de radicales.

### 6. Inhibidores

Los inhibidores añadidos a las resinas dentales son en realidad antioxidantes que son capaces de eliminar los radicales libres que se originan de los iniciadores que reaccionaron prematuramente. Especialmente en condiciones extremas de almacenamiento, como altas temperaturas algunas moléculas iniciadoras pueden descomponerse o reaccionar espontáneamente para formar radicales. Los inhibidores y retardadores evitarán entonces la iniciación espontánea y la propagación de la reacción de polimerización por radicales libres atenuando rápidamente estos radicales. Como tal, los inhibidores promueven la vida útil. La concentración de inhibidor requerida depende de la inestabilidad inherente de los monómeros en el adhesivo (acrilato frente a metacrilato).

Grandes cantidades de inhibidor, sin embargo, pueden inducir una disminución de la tasa de polimerización. Se debe alcanzar un buen equilibrio entre la vida útil y la velocidad de polimerización, y entre la concentración de iniciador e inhibidor.

Los inhibidores más utilizados en los adhesivos son hidroxitolueno butilado, también butilhidroxitolueno (BHT) y monometil éter hidroquinona (MEHQ). Mientras que BHT se usa con mayor frecuencia en compuestos y resinas adhesivas hidrofóbicas, se prefiere MEHQ para resinas más hidrófilas<sup>20</sup>.

### 7. Relleno

Los fabricantes a menudo añaden partículas de relleno para modificar la viscosidad de los adhesivos. Además, su efecto espesante impide un adelgazamiento excesivo de la capa adhesiva. Una capa adhesiva demasiado delgada puede sufrir una

polimerización de resina incompleta debido a la inhibición del oxígeno. Las capas adhesivas más gruesas también pueden proporcionar un buen alivio de las tensiones de contracción producidas por el compuesto de la resina restauradora, gracias a su elasticidad inherentemente más alta. Dependiendo de su composición química, los rellenos también pueden proporcionar en liberación de fluoruro y radiopacidad. El tamaño apropiado para el relleno es preferiblemente inferior a 20nm. En consecuencia, se añade con mayor frecuencia sílice de tamaño nanométrico, sin embargo, a pesar de su pequeño tamaño (hasta 7nm y menor), todavía existe debate sobre si estas partículas pueden infiltrar realmente en el colágeno desmineralizado<sup>32</sup>.

## **2.3 Radioterapia**

La radioterapia utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas. Es uno de los tratamientos más comunes contra el cáncer conociéndose también como radiación, irradiación o terapia de rayos x, es de aplicación local que utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas<sup>33,34</sup>.

En relación a la finalidad, la radioterapia puede ser curativa o paliativa. La radioterapia curativa tiene por objetivo curar la neoplasia, normalmente es de larga duración (más de cuatro semanas). El tratamiento radioterápico paliativo está indicado en la enfermedad avanzada; puede ser de corto o largo plazo y busca: la remisión de síntomas ocasionados por el tumor como sangramientos y alivio del dolor causado por obstrucciones y por la compresión neurológica<sup>35</sup>.

Está prescrita en su mayoría para pacientes con cáncer oral, la dosis necesaria depende del tipo de tumor maligno, ubicación y si se utilizarán otros métodos como quimioterapia, cirugía o en conjunto.

### **2.3.1 Efectos colaterales de la radiación**

Los pacientes de cáncer de cabeza y cuello, son sometidos a altas dosis de radiación, involucrando cavidad oral, maxilar, mandíbula y glándulas salivales, produciendo efectos colaterales según el área que se encuentre involucrada dependiendo de la dosis de radiación y duración de la terapia, sin embargo factores propios de los pacientes como mala higiene oral, condición de tejidos orales, tabaquismo y alcohol también deben ser considerados<sup>36</sup>.

Los efectos colaterales pueden ser clasificados como temporales o agudos, en donde se encuentran la mucositis oral, candidiasis, disgeusia/ageusia, dermatitis, trismus, xerostomía/hiposalivación y disfagia como también efectos colaterales permanentes o tardíos, donde encontramos xerostomía/hiposalivación, disfagia, caries de radiación y osteorradionecrosis<sup>36</sup>.

Las reacciones temporales ocurren durante el tratamiento y son generalmente reversibles. En tanto las tardías, llegan a ser irreversibles, disminuyendo considerablemente la calidad de vida del paciente<sup>36</sup>.

### **2.3.1.1 Saliva**

La saliva es una secreción compleja proveniente de las glándulas salivales mayores en el 93% de su volumen y menores en el 7% restante. El 99% de la saliva es agua mientras que el 1% restante está constituido por moléculas orgánicas e inorgánicas. Si bien la cantidad de saliva es importante, también lo es la calidad de la misma<sup>37</sup>.

La saliva juega un rol importante en la mantención de la salud oral y regulación de la microbiota. Esta lubrica tejidos duros y blandos, diluye restos de comida y bacterias, además mejora el *clearence* de los microorganismos y los carbohidratos de la dieta de la cavidad oral. Proporciona actividad antimicrobiana a través de numerosas proteínas y péptidos que incluyen lactoferrina, lactoperoxidasa, lisozima, histatinas y estaterinas.

Durante la radiación se ha reportado que puede modificar los mecanismos de defensa oral, particularmente por la disminución del flujo salival, alteración de la composición de la saliva<sup>38</sup>.

### **2.3.1.2 Caries de radiación**

La caries de radiación es una de las complicaciones tardías de la radioterapia, debido a efectos directos y, principalmente indirectos de la radiación sobre los dientes, siendo la hiposalivación el más importante<sup>36</sup>. Además se identificó un aumento de bacterias cariogénicas (Estreptococos y lactobacilos) en pacientes con caries inducida por radiación<sup>39, 40</sup>. El cambio microbiano a organismos cariogénicos ha sido documentado durante y después del tratamiento de radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello<sup>41</sup>.

Este tipo de lesión presenta un patrón clínico distinto en comparación con las caries no asociadas a radioterapia. Son de progresión rápida y afectan las superficies lisas, desarrollando lesiones radiculares e incisales en forma de cavidades y/o manchas cafés<sup>42</sup>. La prevalencia de enfermedades dentales parece aumentar significativamente con el tiempo, como lo demostró un estudio retrospectivo realizado en 314 pacientes con cáncer de nasofaringe. En este estudio, la prevalencia de la enfermedad dental se incrementó del 16% el primer año después de la radiación al 36%, 55% y 74% a los 3, 5 y 7 años después del tratamiento, respectivamente<sup>43</sup>.

### **2.3.2 Radiación y los tejidos dentales**

La rotura de la dentición inducida por la radiación comienza a ocurrir dentro del primer año y con el tiempo se vuelve más severa<sup>44</sup>. El desglose puede hacerse

aparente a los tres meses de la radiación y, en casos graves, la dentición antes sana puede ser completamente destruida en un año<sup>44</sup>.

Sin embargo, una publicación reciente informó que la gravedad de la descomposición de la dentición también está relacionada con la dosis dental individual con tres niveles de dosis-respuesta dental. El daño dental mínimo ocurre por debajo de 30 Gray (Gy); un aumento de 2-3 veces en el riesgo de una ruptura dental entre 30-60 Gy probablemente relacionado con el impacto de la glándula salival; y un riesgo 10 veces mayor de daños a los dientes cuando la dosis a nivel de los dientes es >60 Gy, lo que indica daño inducido por radiación en el diente además del daño de la glándula salival. Estos hallazgos sugieren un efecto directo de la radiación sobre la estructura del diente al aumentar la dosis de radiación al diente<sup>42</sup>.

### **2.3.2.1 Esmalte irradiado**

En los tejidos dentales duros que son sometidos a altas dosis de radiación gamma se pueden detectar cambios funcionales a largo plazo, ya que la formación de radicales libres podrían ser los responsables de las reacciones adversas sobre los tejidos duros incluso cuando se haya completado la irradiación. Además de la emisión de los rayos gamma, la radioterapia también suministra energía a la superficie irradiada. De esta manera, la radiación ionizante es capaz de modificar la microestructura de adhesivos, resinas compuestas, ionómero de vidrio y cerámica, especialmente en altas dosis de irradiación<sup>45</sup>.

Varios factores probablemente contribuyan a la degradación del diente después de la radioterapia, estudios sugieren que los efectos directos de la radiación sobre los dientes pueden causar alteraciones en la integridad de la unión dentina-esmalte (UED), promoviendo la pérdida de la unión entre el esmalte y la dentina, la desorganización de la estructura prismática y una capacidad limitada para resistir ataques ácidos de las bacterias<sup>46, 47</sup>.

De esta manera, teniendo en cuenta las diferentes dosis de radiación y las profundidades del esmalte, la capa superficial de éste después de una dosis acumulativa de radiación de 40 Gy presenta un debilitamiento en su microdureza en comparación con el esmalte no irradiado<sup>48</sup>. Estos cambios hacen que el esmalte se desintegre con mayor facilidad y esté más susceptible a la formación de grietas, lo que contribuye a la hipersensibilidad de la dentina y favorece la infiltración marginal de las restauraciones. Se ha observado que la alteración dental en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello después de la radioterapia, se debe a las alteraciones en la matriz orgánica del esmalte<sup>50, 50</sup>. De hecho un estudio, en donde se realizó un análisis con el

microscopio electrónico de barrido (MEB) reveló que las alteraciones morfológicas más significativas se desarrollan en la región interprismática, que corresponde a la matriz orgánica del esmalte. Es probable que las alteraciones de la región interprismática, lugar donde se concentra el agua, sea el resultado de la acumulación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno que pueden reaccionar y dañar los componentes orgánicos.

Además, hay estudios que informan que la gravedad del debilitamiento de los dientes también está relacionada con la dosis de radiación individual que recibe cada paciente, pudiendo observar tres niveles de dosis-respuesta del diente<sup>48</sup>. El daño dental mínimo se produce por debajo de los 30 Gy; hay un aumento de 2 a 3 veces del riesgo de una fractura del esmalte entre los 30-60 Gy, además de probablemente estar relacionado con el impacto sobre las glándulas salivales; y un riesgo 10 veces mayor de alteración sobre los tejidos dentales cuando la dosis es >60 Gy, lo que indica un daño inducido por la radiación en el diente además del daño de la glándula salival. Estos hallazgos sugieren un efecto directo de la radiación sobre la estructura del diente al aumentar la dosis de radiación al diente<sup>51</sup>.

### **2.3.2.2 Dentina irradiada**

Como ya se mencionó, se especula que la radioterapia altera mayormente a la matriz orgánica del esmalte<sup>52, 49</sup>. En estudios actuales, se ha visto disminuida la relación entre proteínas y minerales después de la radioterapia tanto en esmalte como dentina, lo que apoya la suposición de cambios en la composición orgánica después del tratamiento de radiación. Mecánicamente, se cree que las reducciones en la relación proteína / mineral podría deberse en parte a las alteraciones estructurales del colágeno en el esmalte y la dentina.

Suponiendo que los componentes de la matriz orgánica del esmalte desempeñan un papel en la unión del esmalte a la dentina, cualquier cambio inducido por la radiación en esa estructura colágena podría afectar potencialmente la estabilidad del UED, lo que llevaría a la fractura del esmalte que ocurre después de la radioterapia.

La dentina se comportó con una disminución en la microdureza en función de las dosis de radiación. Anteriormente se informó que la microdureza de la dentina se reducía después de la irradiación en dientes permanentes<sup>53</sup>. En estudios previos, en donde se analizó la estructura de la dentina irradiada con MEB se observó alteración de la dentina intertubular, peritubular e intratubular, presencia de grietas en la estructura dentinaria, obliteración de los túbulos dentinarios y aumento de la destrucción de la red de colágeno con fibras fragmentadas<sup>48</sup>. El análisis al MEB de la

dentina dental permanente después de dosis acumulativas de radiación de 30 y 60 Gy reveló la degradación de la red de fibras de colágeno y alteraciones micro morfológicas generalizadas. En este estudio, hubo obliteración y fisuras en la estructura dentinaria y fragmentación de la red de fibras de colágeno, posiblemente como resultado de la pérdida de hidratación de la fibra de colágeno, dejando el tejido seco y friable. La irradiación de proteínas causa alteraciones en sus estructuras secundarias y terciarias, con efectos nocivos sobre la hidratación de las fibras de colágeno por la acción de los radicales libres<sup>48</sup>.

La radiación ionizante tuvo diferentes efectos sobre la microdureza del esmalte y la dentina. Una posible explicación podría ser el hecho de que la dentina tiene un contenido de agua mayor que el esmalte, 10% contra 4% en peso<sup>36</sup>. Un hecho conocido es que la radiación actúa sobre el agua, lo que lleva a la formación de radicales libres y peróxido de hidrógeno<sup>55</sup>. De esta manera, el tejido con mayor contenido de agua podría ser más vulnerable a los efectos de la radiación que otro con menor contenido de agua y que tenga un efecto más fuerte sobre las propiedades mecánicas del tejido. Los cambios micro morfológicos en la dentina también podrían explicar la disminución progresiva de la microdureza con el aumento de la dosis de radiación. Como la dentina es compatible con el esmalte, un tejido de dentina más blando se vuelve menos eficiente, lo que permite la aparición de fracturas y grietas en el esmalte.

Finalmente, si bien es importante entender el mecanismo subyacente relacionado con la degradación de la dentición después de la radioterapia, también se ha demostrado que la radiación in vitro contribuye a una disminución de la resistencia de unión del compuesto de resina al esmalte y la dentina, lo que afecta negativamente la restauración exitosa de dientes dañados por radiación<sup>55</sup>.

### **2.3.3 Adhesión dental a los tejidos irradiados**

Cuando se trata de la adhesión, hay estudios in vitro e in situ que muestran que la resistencia de unión de los materiales dentales a los dientes irradiados no se ve afectada por las diferentes cantidades de energía procedentes de la radioterapia<sup>38</sup>.

Un estudio in vitro comparó cuatro sistemas adhesivos diferentes sobre la dentina sana y la dentina irradiada con 60 Gy. El resultado indicó que no hay influencia de la radiación en ningún sistema adhesivo. Lo mismo se encontró cuando Galetti et al, en un estudio que utilizaba dientes y dientes sanos extraídos de pacientes irradiados (60-70 Gy), probaron tres sistemas adhesivos diferentes. Llegaron a la conclusión de que no había diferencia entre los dos tipos del sustrato y los tres sistemas adhesivos

utilizados. Aunque la irradiación fue capaz de cambiar la microdureza y la matriz de colágeno, estos cambios no fueron suficientes para interferir en la resistencia de la unión entre la dentina y el adhesivo<sup>36</sup>. Además, Soares et al en un estudio in vitro, con 60 Gy y un adhesivo de todo tipo de grabado sistema, probó la resistencia de la unión con diferentes direcciones, ya sea paralelas o perpendiculares a los túbulos dentinarios y prismas. Los autores encontraron que los dientes irradiados presentaban valores de resistencia de unión disminuidos independientemente de la dirección de los túbulos y prismas<sup>47</sup>.

Por último, Naves et al estudiaron la resistencia de unión de la dentina irradiada in vitro cuando el sistema adhesivo se usó antes o después de la irradiación con 60Gy. El resultado mostró que cuando el adhesivo se utilizó antes de la irradiación, no hubo diferencias estadísticas cuando los resultados se compararon con los de dientes sanos. Sin embargo, cuando se realizaron los procedimientos adhesivos después de la irradiación, la resistencia de la unión disminuyó. Por lo que se supone que la dentina debe haber sufrido efectos, eso perjudicó la resistencia de la unión, probablemente en la capa híbrida<sup>37</sup>.

## **2.4 El rol del biofilm en la degradación de las interfaces del adhesivo dental**

Los microorganismos presentes en la cavidad oral se adhieren a las superficies de los dientes (placa dental), formando una comunidad diversa que funciona como una biopelícula<sup>48</sup>.

La formación de esta biopelícula orales es mayor en compuestos de resina que en el esmalte sano y otros materiales restauradores. Diferentes monómeros pueden aumentar la actividad de una variedad de especies de bacterias cariogénicas. El efecto cariogénico se desencadena por altas cantidades de monómero liberado de la matriz compuesta de resina debido al aumento hidrofiliidad y mayor contenido polimerizado en el material<sup>49</sup>.

Además, las bacterias orales pueden inducir la biodegradación de los materiales basados en resina por la actividad esterasa, dando como resultado la liberación de subproductos hidrolizados a partir de monómeros. En particular para los sistemas adhesivos, la actividad esterasa de las bacterias cariogénicas puede degradar las resinas polimerizadas<sup>50</sup>. Sin embargo, los derivados de fosfato de metacrilatos presentes en esos adhesivos (como el 10-MDP) pueden liberar polímeros ácidos que realmente inhiben el crecimiento bacteriano debido a un pH muy bajo. Por lo tanto, la hidrofiliidad del sistema adhesivo así como su pH puede influir en el crecimiento bacteriano<sup>51</sup>.

Las principales deficiencias clínicas de las resinas compuestas de resina son la degradación marginal, fractura, despegamiento y caries secundarias. Aunque el manejo adecuado de los materiales maximizará su rendimiento, intrínseco (química, mecanismo de unión, biología) y extrínseco (ambiente oral), los factores afectarán la longevidad de las restauraciones adhesivas. Los mecanismos de degradación de las interfaces adhesivas dentales son complejos, principalmente impulsados por la ruptura del sistema adhesivo y el tejido dental subyacente, potencialmente mediado por respuestas biológicas o ambientales<sup>56</sup>.

#### **2.4.1 Nano partículas de cobre y sus propiedades antibacterianas**

Las restauraciones realizadas con resina compuesta acumulan más biofilm y están sujetas a una degradación más rápida que las realizadas con otros materiales<sup>64, 57</sup>. Además, se ven afectadas por la contracción de polimerización que puede dar como resultado la formación de espacios entre la resina y el diente<sup>58</sup>. Esto, a su vez, puede conducir a una acumulación de biofilm en los márgenes de las restauraciones, produciendo una mayor cantidad de ataques ácidos por parte de los microorganismos que se van alojar en esta zona, causando caries secundarias. Esto se ha sugerido como una razón principal de la pérdida de este tipo de restauración dentales<sup>59, 60</sup>.

Por estas razones, que se podrían lograr mejoras adicionales mediante el desarrollo de materiales dentales con propiedades antibacterianas para reducir la formación de biofilm en los márgenes de las restauración, sin poner en peligro las propiedades mecánicas de la formación del adhesivo<sup>5-61</sup>. Entre los agentes más prometedores con propiedades antibacterianas se encuentran las nanopartículas metálicas, que exhiben una mayor actividad química y biocida<sup>7</sup>.

La actividad antibacteriana de las nanopartículas de cobre y plata ha sido ampliamente investigada. Las nanopartículas de cobre mostraron una mayor actividad antibacteriana en comparación con las nanopartículas de plata contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*<sup>10, 12</sup>. Además de la actividad antimicrobiana superior, el cobre es más barato en comparación con la plata, de fácil disponibilidad y la síntesis de nanopartículas de cobre es rentable<sup>62</sup>. Una ventaja adicional de las nanopartículas de cobre es que se oxidan en el aire o en medios acuosos para producir nanopartículas de óxido de cobre. Mientras que el óxido de cobre demuestra una acción bactericida lo suficientemente alta, este se mezcla fácilmente con polímeros o macromoléculas produciendo una formulación con propiedades químicas y físicas relativamente estables<sup>63-64</sup>.

Paradójicamente, el uso de nanopartículas de cobre en materiales dentales no ha sido muy explorado, a pesar de su potencial antimicrobiano<sup>65</sup>. Dos estudios recientes mostraron que un adhesivo que contiene nanopartículas de cobre presentó

una actividad antimicrobiana contra *Streptococcus mutans* (*S. mutans*)<sup>1, 66</sup>, sin embargo, aún no está claro cuál es la concentración óptima de cobre que se puede agregar a un sistema adhesiva, para expresar la actividad antimicrobiana sin comprometer otras propiedades mecánicas de este material dental.

## **2.5 La estabilidad de la química de la resina dental**

La mayor preocupación biológica es la liberación de monómeros y/o productos libres de la matriz de resina durante la reacción de polimerización o con el tiempo debido a la biodegradación y erosión. Los monómeros sin reaccionar pueden difundirse y lixiviar fuera de la matriz de resina<sup>52, 53</sup>.

La descomposición y liberación de monómeros no unidos de la matriz de resina también puede tener lugar mediante catálisis enzimática<sup>52</sup>, junto con cambios de pH y oxidación, lo que conduce a la degradación de materiales basados en resina<sup>53</sup>. De hecho, la hidrólisis de monómeros se agrava por la absorción de agua a través de nanoporosidades dentro de la capa híbrida que acepta la degradación de la resina adhesiva y da como resultado áreas de fibrillas de colágeno desprotegidas y un enlace dentina-resina más débil<sup>54</sup>.

Se cree que las principales enzimas involucradas en la degradación de los materiales basados en resina son las metaloproteinasas de matriz (MMP) salivales. Las MMP son liberadas por las glándulas salivales, el fluido crevicular gingival y los microorganismos orales<sup>67</sup>. Las MMP pueden degradar hidrolíticamente los enlaces de condensación en monómeros de resina. La hidrólisis depende de la absorción de agua, que es más probable que ocurra en sistemas adhesivos compuestos de monómeros de resinas hidrófilas y ácidas que actúan como membranas semipermeables que permiten el movimiento del agua a través de la interfaz, independientemente de la estrategia de grabado y autograbado.

Por lo tanto, las metaloproteinasas pueden actuar de forma sinérgica para promover la biodegradación compuesta de resina. Por lo tanto, la degradación del compuesto de resina por las MMP depende de la formulación adhesiva o monomérica de resina y de la composición salival del individuo<sup>52</sup>.

### **2.5.1 Efecto de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en la unión diente-restauración.**

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc estructuralmente relacionadas<sup>68</sup>. Las MMP 2, 8, 9 y 20 están presentes en la dentina y contribuyen a la organización y mineralización de la matriz de dentina. Además desempeñan un papel no solo en la modulación de la matriz de dentina durante la progresión de la caries<sup>68, 69</sup>, sino también en la degradación del colágeno en la interfase de dentina-resina, poniendo en peligro la longevidad de las restauraciones<sup>70, 3</sup>. Se ha informado una disminución de la eficacia de unión a lo largo del tiempo y se atribuye a la acción de las MMP derivadas del huésped<sup>71, 9</sup>. Por lo tanto, una de las estrategias propuestas utilizadas para aumentar la longevidad de las restauraciones adhesivas ha sido inhibir la degradación inducida por MMP del colágeno dentinario<sup>70, 72</sup>. Se ha demostrado que el zinc puede reducir la expresión de algunas MMP<sup>73, 74</sup>. También se ha informado recientemente que el zinc reduce efectivamente la degradación mediada por MMP del colágeno de la dentina<sup>75</sup>.

El zinc tiene un papel estructural en las proteínas, produciendo cambios conformacionales sutiles en el colágeno después de la unión del zinc que conducen a la protección de los sitios sensibles donde actúan las metaloproteinasas. Por lo tanto, la concentración de zinc alrededor de las MMP unidas a la matriz podría ser muy importante para determinar su actividad sobre el colágeno de la dentina.

Otro factor que puede aumentar el efecto de las MMP es la técnica adhesiva que se va utilizar, en estudios previos<sup>70, 73</sup> se ha demostrado que el grabado con ácido fosfórico (etch-and-rinse) de la dentina aumenta la actividad de las MMP. En el caso de los adhesivos autograbantes existe controversia de que aumenten<sup>76, 77</sup> o que no tengan efecto<sup>76</sup> en la actividad de MMP. También se ha podido observar que la degradación del colágeno se reduce significativamente cuando la dentina desmineralizada presentaba una infiltración de resina, las resinas hidrófilas pueden bloquear o incluso inmovilizar molecularmente los sitios catalíticos de las MMP<sup>78, 79</sup>. La posible coordinación del grupo hidroxilo de HEMA (resina hidrofílica) con el catión bivalente (Zn<sup>2+</sup>) que está presente en el dominio catalítico de las MMP se ha sugerido como un posible efecto inhibitorio<sup>80, 81</sup>.

El ZnO es un óxido anfótero, aunque normalmente muestra propiedades básicas. Es casi insoluble en agua y alcohol, pero es soluble y degradado por ácidos. La alta solubilidad de ZnO cuando se combina con ácidos<sup>82</sup> también podría explicar la liberación efectiva de iones de zinc en la interfaz resina-dentina.

Estudios recientes sugieren que la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello puede aumentar las formas activas de la metaloproteinasa dentarias y salivales endógenas, las cuales van a jugar un papel importante en el proceso de caries<sup>83, 84</sup>. Al menos MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 y MMP-20 se han indicado que participan en el proceso de la caries dentinaria<sup>84,85</sup> MMP-20 se considera una MMP específica del diente<sup>86</sup> porque, además de los tejidos dentales, se ha detectado in vivo solo en algunos tumores odontogénicos<sup>87</sup>. MMP-20 degrada amelogenina, colágenos tipo IV y V, agregano, fibronectina, laminina y tenascina-C<sup>87,88</sup> y es esencial para la correcta adherencia de unión del esmalte a la dentina y la formación del esmalte. En dientes irradiados, se ha sugerido que la activación de MMP-20 degrada el UDE y la matriz orgánica del esmalte y la dentina circundante<sup>88</sup>, lo que lleva a la fractura del esmalte, que se considera un paso clínico fundamental en el inicio y progresión de la caries de la radiación.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿No existe influencia de la radiación ionizante en las propiedades adhesivas (resistencia de unión y nanoinfiltración) de la interfase dentina-restauración obtenida con un adhesivo convencional o experimental con nanopartículas?

### **4. HIPÓTESIS**

**H01:** Los diferentes niveles de radiación (0 - 30-70 Gy) no influyen en la resistencia de unión (MPa) de la dentina irradiada utilizando un adhesivo convencional o experimental.

**H02:** Los diferentes niveles de radiación (0 - 30 - 70 Gy) no influyen en la nanoinfiltración (%) de la dentina irradiada utilizando un adhesivo convencional o experimental.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 General:**

Evaluar las propiedades adhesivas in vitro sobre una interfase diente-restauración utilizando un adhesivo experimental con nanopartículas de CuO-ZnO posterior al uso de radiación ionizante.

#### **5.2 Específico:**

1. Evaluar la resistencia de unión (MPa) de las restauraciones utilizando un adhesivo experimental con nanopartículas de CuO-ZnO en la interfase luego de diferentes dosis de radiación (30 - 70 Gy, y no irradiada)
2. Evaluar la nanoinfiltración (%) de las restauraciones utilizando un adhesivo experimental con nanopartículas de CuO-ZnO en la interfase luego de diferentes dosis de radiación (30 - 70 Gy, y no irradiada).

## 6. METODOLOGÍA

**6.1 Tipo de estudio:** Estudio experimental *in vitro*.

### 6.2 Selección de la muestra:

Este trabajo fue financiado por proyecto FONDECYT regular año 2016 - N°1161435 “Estudio del impacto de la radiación en los tejidos dentales duros y evaluación *in vitro* de nuevas estrategias restauradoras para la rehabilitación de pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello” (Anexo 1). Fue sometido al Comité Ético-Científico (Anexo 2) y de Bioseguridad de la Universidad de Valparaíso (Anexo 3) para su revisión y aprobación. Se utilizaron terceros molares humanos sanos libres de caries, los cuales fueron extraídos por indicación terapéutica y con asignación del consentimiento informado.

Para el cálculo de muestra se replicó protocolos disponibles en la literatura en relación con el tema en estudio para determinar el valor referencial del grupo control como medida continua de 32,5 MPa, siendo calculada una magnitud de efecto por equivalencia no mayor de 50 MPa, con un poder (1-beta) de 80% y un nivel de significancia (alfa) de 5%<sup>60</sup>. Resultando un total de 5 unidades experimentales mínimo por grupo (n=5), sobre los cuales los test deben ser aplicados. La fórmula utilizada para realizar el cálculo a seguir:

$$n = f(\alpha, \beta/2) \times 2 \times \sigma^2 / d^2$$

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

Donde  $\sigma$  es la desviación estándar, y  $\Phi^{-1}$  es la función acumulativa de función de la desviación normal estandarizada.

En base a lo anterior se trabajará con un número de objetos de prueba de 30, seleccionados mediante agrupación decisional.

Grupos	Tipo de grupo	Descripción	Nº
DS XP	Experimental	Restauración dentina sana con adhesivo XP Bond	5
DS CZ	Experimental	Restauración dentina sana con adhesivo experimental con nanopartículas Cu-Zn	5

DI 30 XP	Experimental	Restauración dentina irradiada a 30 Gy con adhesivo XP Bond	5
DI 30 CZ	Experimental	Restauración dentina irradiada a 30 Gy con adhesivo experimental con nanopartículas Cu-Zn	5
DI 70 XP	Experimental	Restauración dentina irradiada a 70 Gy con adhesivo XP Bond	5
DI CZ	Experimental	Restauración dentina irradiada a 70 Gy con adhesivo experimental con nanopartículas Cu-Zn	5
XP	Experimental	Restauración dentina con adhesivo XP Bond en dentina irradiada a 30 Gy	5
CZ	Experimental	Restauración dentina con adhesivo experimental con nanopartículas de Cu-Zn en dentina irradiada a 30 Gy	5
XP	Experimental	Restauración dentina con adhesivo XP Bond en dentina irradiada a 70 Gy	5
CZ	Experimental	Restauración dentina con adhesivo experimental con nanopartículas de Cu-Zn en dentina irradiada a 70 Gy	5
<b>TOTAL:</b>			<b>50</b>

**Tabla I.** DS: Dentina Sana, DI: Dentina Irradiada, XP: Adhesivo convencional, CZ: Adhesivo Experimentales

### 6.3 Criterios de inclusión

- Terceros molares obtenidos bajo consentimiento informado
- Terceros molares íntegros
- Terceros molares libre de caries

### 6.4 Criterios de exclusión

- Abordaje quirúrgico (odontosección, fracturas)
- Dientes que se almacenen en líquidos que no alteren su composición

## 6.5 Variables

Variable	Tipo de Variable	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operacional
Dosis de radiación	Cuantitativa discreta	Grays (Gy)	Indica la dosis de radiación absorbida por un tejido biológico atravesado por una radiación.	Indica la dosis a la cual fue sometida la muestra, simulando la progresión gradual de la dosis en tratamientos de cáncer. (0-30-70 Gy)
Momento de radiación	Cualitativa dicotómica	-	Instancia en la cual el material restaurador es colocado sobre el diente.	Utilización de adhesivo control o XP modificado sobre el diente antes o después de ser irradiado.
Adhesivos	Cualitativa nominal		Material que colocado en capa fina sirve para adherir el material restaurador al diente.	Adhesivo control: Adhesivo XP Bond sin ninguna modificación.  Adhesivo experimental: Adhesivo XP Bond modificado con nanopartículas Cu O-ZnO
Nanoinfiltración	Cuantitativa continúa	Porcentaje (%)	Proceso en el cual se producen micro porosidades en relación a la capa híbrida permitiendo el paso de pequeñas moléculas hacia esta.	Medición a través de tinciones de nitrato de plata amoniacal para determinar la nanoinfiltración con resultados registrados en porcentaje
Resistencia de	Cuantitativa	Mega Pascales	Capacidad de	Resistencia

unión adhesiva	continúa	(MPa)	una restauración de oponerse al desalojo ante fuerzas extrusivas.	microtraccional para evaluar la resistencia de unión adhesiva con resultados registrados en MPa.
----------------	----------	-------	---	--

## 6.6 Evaluación de resistencia adhesiva a tejidos duros dentales

Para la evaluación de estas propiedades, se utilizaron terceros molares extraídos, libres de caries, y se asignaron en 10 grupos aleatoriamente (n=5) correspondientes a los grupos experimentales descritos. Todas las restauraciones dentales se describirán a continuación.

## 6.7 Preparación de los cuerpos de prueba

La donación de los dientes es una práctica clínica habitual. Se utilizarán terceros molares donados de pacientes remitidos a la sala de Cirugía de la Facultad de Odontología UV, extraídos por indicación terapéutica, previamente aceptando el consentimiento informado (Anexo 4). Se recolectarán 50 molares humanos, libres de caries obtenidos de pacientes voluntarios.

Para la etapa de caracterización 50 molares serán distribuidos en 10 grupos, según las siguientes variables: Adhesivo sin modificación; Adhesivo experimental con nano partículas de Cu-Zn en dientes irradiados en dosis de 0, 30, 70 Gy y en dientes restaurados previamente e irradiados en dosis de 30, 70 Gy. En cada diente se eliminará el esmalte y parte de su raíz mediante la utilización de una recortadora dejando una superficie plana con exposición de la dentina.

## 6.8 Preparación de la muestra de dentina

Se procederá a lijar la superficie plana de la dentina coronal de cada diente utilizando una lija #600 en un recipiente de vidrio con agua realizando amplios

movimientos circulares en sentido horario durante 30 segundos, de este modo, lograremos simular la formación de smearlayer.

Acabado esto se dará paso a la restauración del diente aplicando los adhesivos convencional y experimental para dar paso a la restauración con resina compuesta como se describe a continuación.

Todos los procedimientos adhesivos y restauradores serán realizados por un único operador, en ambiente controlado de 24°C.

En este momento se llevará a cabo estrategias adhesivas en dientes irradiados previamente, como también en dientes restaurados previamente como se detalla a continuación:

### **6.9 Estrategias adhesivas**

1. Se realizará grabado con ácido ortofosfórico al 37% durante 15 segundos en dentina (con diferentes dosis de radiación).
2. Se lavará por 15 segundos y secará por 5 segundos. La etapa de lavado y secado, en todo procedimiento será realizado a una distancia estandarizada de 10 cm.
3. Aplicación de adhesivo convencional (XP Bond, Dentsply) o experimental (XP Bond modificado con nanopartículas de CuO-ZnO, 1 capa, frotando durante 20 segundos, y posteriormente soplar por 5 segundos. El adhesivo será aplicado en estricta conformidad con las instrucciones del fabricante y se replicará esto para el adhesivo experimental.
4. Fotopolimerización durante 10 segundos. El sistema adhesivo será fotoactivado utilizando un dispositivo LED Ivoclar Vivadent Bluephase N®MC
5. Dientes almacenados durante 24 horas en agua destilada a 37°C en un horno de cultivo.

## **6.10 Restauración y corte de cuerpos de prueba de dentina**

Sobre la superficie previamente tratada se colocarán 2 incrementos de 2 mm cada uno de resina compuesta Opalis, siguiendo el contorno de la superficie del diente, el primer incremento fotoactivado por 20 segundos con el dispositivo LED (IvoclarVivadentBluephase N<sup>®</sup>MC). La última fotopolimerización realizada será de 40 segundos. Posteriormente se seccionarán longitudinalmente en dirección mesio-distal y vestibulo-lingual a través de la interfaz de unión, utilizando un disco diamantado (15 HC-4in Buehler Ltd., Lake Bluff, Illinois, EUA), bajo irrigación a 300 rpm montada en una máquina de corte (Isomet 1000 Ltd., Lake Bluff, Illinois EUA, serán seccionadas en dos secuencias de cortes perpendiculares: una en eje X y otra en eje Y, de lo cual se obtendrán varillas con un área transversal de  $0,8 \pm 0,1 \text{ mm}^2$ , medidas con un pie de metro digital (Digital Vernier caliper, Ubermann, Chile).

## **6.11 Proceso de radiación**

Los grupos de radiación, los cuales fueron sometidos a dosis únicas de radiación, donde se logró conseguir un grupo con dosis de 30 Gy, un segundo grupo con una dosis de 70 Gy para simular la dosis de la radioterapia en pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello. El procedimiento de la radiación fue posible gracias a la colaboración de la Dra. Ximena Quintanela Dávila, participante del actual proyecto, quien facilitó el uso del equipo de radioterapia ubicado en la Unidad de Oncología del Hospital Carlos Van Buren, para fines de la investigación. El procedimiento fue estandarizado por el Físico Médico Juan Carlos Leal, quien determinó como suministrar la dosis prescrita y calculó tiempo necesario para que el acelerador lineal (Acelerador lineal dual 6-18 MV básico con colimador 80 hojas) suministre esa dosis, todo realizado bajo las medidas de seguridad necesarias.

## **6.12 Resistencia de unión de microtracción resina-dentina**

Se medirá el área transversal de cada varilla obtenida utilizando un pie de metro digital y posteriormente serán sometidas a fuerzas de tracción, a través del test de microtracción, con ayuda, de una máquina de microtracción (Instron Eric 235s, Brasil) a una velocidad de 0,5 mm/min. Esto se logrará mediante la fijación de cada varilla a un dispositivo, cuyos extremos se adherirán haciendo uso de cianocrilato (“la Gotita Gel”). Los datos de fuerza se obtienen en MPa con los cuales se se realizará el análisis estadístico de varianza.

Se sugiere realizar estudios estandarizando en el uso de las muestras, vale decir, el uso de 3eros molares de pacientes de un rango etario determinado, con el fin de evitar varianza en la calidad del sustrato dentario a trabajar.

El poder implementar un test para medir el potencial antimicrobiano del adhesivo experimental, esta sugerencia nos es super importante ya que estamos llevando a cabo este procedimiento.

## 7. RESULTADOS

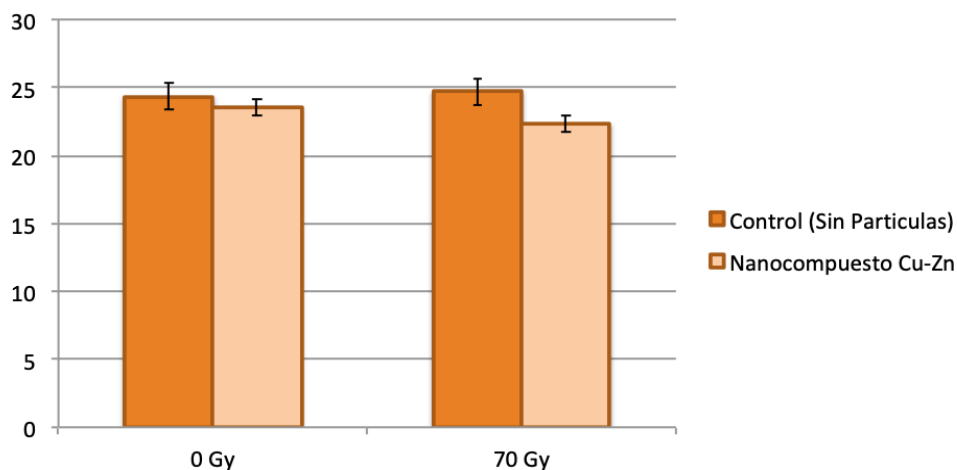
Los valores de resistencia de unión obtenidos por cada diente fueron cuantificados y realizada una media por grupo. Los datos fueron sometidos a test de normalidad, y en la secuencia a test de ANOVA de dos vías. El post-test de Tukey's será utilizado para la comparación por pares en todos los test estadísticos. El nivel de significancia utilizado será de preestablecido en 5%.

Los valores medios obtenidos del test de resistencia de unión (MPa) para los grupos de dentina restaurada previo a radiación se resumen en el gráfico I

### 1. Restauración Realizada Previa a la Irradiación Ionizante

Sistema Adhesivo	Dosis de Radiación Ionizante	
	0 Gy	70 Gy
Control (Sin Partículas)	24,36 ± 8,2 Aa	25,11 ± 9,2 Aa
Nanocompuesto Cu-Zn	23,59 ± 9,5 Aa	22,32 ± 9,4 Aa

\*Letras mayúsculas diferentes indican diferencia estadística significativa en sentido horizontal. Minúsculas en sentido vertical.



**Gráfico I.** Resultados resistencia de unión adhesivo control v/s adhesivo experimental, restauración pre radiación

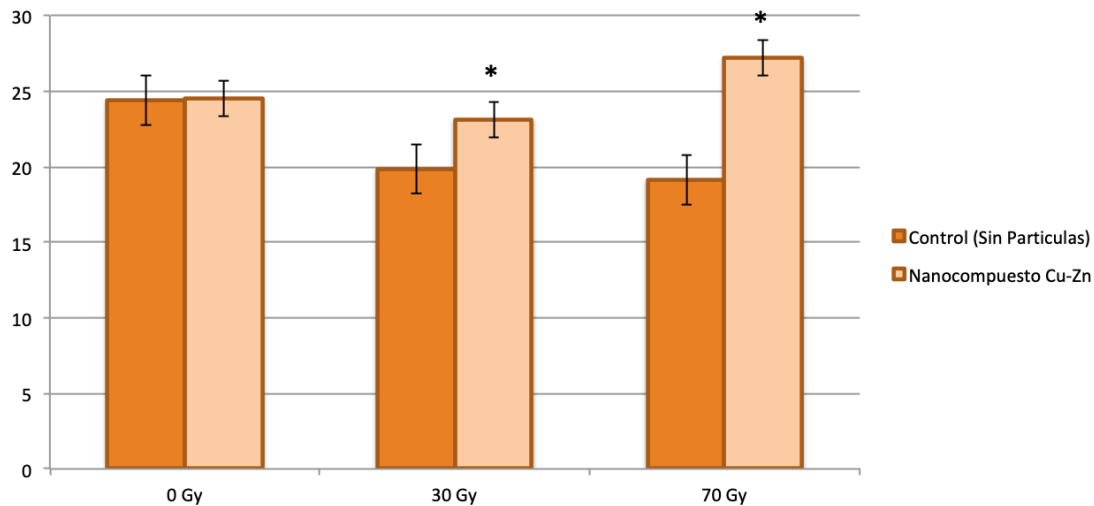
Cuando la estrategia restauradora fue realizada sobre el tejido dentinario previo a ser expuesta a la radiación ionizante (dosis de 70 Gy), no se observaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos controles y experimentales. Las dosis de radiación parecen no afectar la resistencia adhesiva del adhesivo experimental inmediato cuando se ha realizado las restauraciones previas al tratamiento. Es necesario someter estas probetas a test de longevidad (ciclaje) para observar su comportamiento frente a la hidrólisis.

Los valores medios obtenidos del test de resistencia de unión (MPa) para los grupos de dentina restaurada posterior a la radiación se resumen en el gráfico II

## 2. Restauración Realizada Posterior a la Irradiación Ionizante

Sistema Adhesivo	Dosis de Radiación Ionizante		
	0 Gy	30 Gy	70 Gy
Control (Sin Partículas)	24,36 ± 8,2 Aa	19,87 ± 6,7 Bb	19,1 ± 9,3 Bb
Nanocompuesto Cu-Zn	24,5 ± 8,7 Aa	23,13 ± 7,7 BAa	27,18 ± 9,2 Aa

\*Letras mayúsculas diferentes indican diferencia estadística significativa en sentido horizontal. Minúsculas en sentido vertical.



**Gráfico II.** Resultados resistencia de unión adhesivo control v/s adhesivo experimental, restauración post radiación

Cuando la restauración fue realizada sobre el tejido dentinario, posterior a la radiación ionizante se observaron pérdidas en los valores de resistencia de unión en los grupo controles independiente de la dosis de Radiación. Sin embargo, cuando fue utilizado el adhesivo que contenía partículas de Cu-Zn los valores de resistencia de unión adhesiva se mantuvieron aún en las más altas dosis de radiación ionizante, siendo estadísticamente significativo. Esto quiere decir que el sistema adhesivo con Cu-Zn mostro un efecto protector de la interfaz adhesiva realizada sobre un tejido dentinario irradiado. Al igual que en el primer grupo, es necesario someter estas probetas a test de longevidad (ciclaje) para observar su comportamiento frente a la hidrólisis.

## 8. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que no existe influencia de la radiación ionizante sobre la resistencia de unión independiente del tipo de adhesivo por lo que hipótesis nula fue aceptada, lo cual es alentador o positivo debido a que el adhesivo experimental mostró un comportamiento adecuado para ser utilizado como un sistema de adhesivo.

Debido a que no existe una metodología apropiada para examinar dientes antes y después de aplicar radiación *In vivo*, un aspecto fundamental de este estudio fue el desarrollo de un modelo *in vitro* que controla la mayor cantidad de variables posibles, considerando una de las más críticas el almacenamiento y el tiempo transcurrido desde la extracción dental hasta la radioterapia, realizándose dentro de no más de 3 días extraídos los dientes, debido a que con el paso del tiempo ocurre una reacción de degradación endógena en el tejido dentario que es causado por las metaloproteinasas y la cisteína-catepsina, con el fin de simular un ambiente lo más similar posible a un paciente con cáncer de cabeza y cuello sometido a dicho tratamiento<sup>(89)</sup>.

Es importante destacar que las dosis de radiación se aplicaron mediante protocolos no fraccionados, al igual que los estudios de Dibo da Cruz et al. Esto representa una mayor cantidad de radiación ionizante y una simulación menos realista, en comparación con el tratamiento de tumores de cabeza y cuello<sup>(90)(91)</sup>.

Como se comentó anteriormente entre los efectos adversos de la radio terapia como la xerostomía o la osteorradionecrosis, varios autores han demostrado que la radiación afecta los tejidos duros. Con respecto a estas consecuencias, algunos estudios evaluaron la fuerza de adhesión en los dientes irradiados y la importancia de realizar las restauraciones previas a la radiación.

El hecho de haber restaurado antes del proceso de irradiación, ha sido beneficioso pues así se ha tenido un sustrato más estable que si hubiese sido el proceso inverso, por ejemplo en el estudio de Castillo et al; del 2017<sup>(89)</sup>, demostró que a diferentes dosis de radiación y luego su posterior restauración, la resistencia adhesiva a dentina disminuyó considerablemente, otro estudio realizado por Naves et al; también ha respaldado que en dientes restaurados después de aplicar el protocolo de radiación, disminuyen la resistencia de unión adhesiva tanto en esmalte como en dentina<sup>(92)</sup>.

En comparación con una revisión sistemática realizada por Madrid Troconis et al; donde informa que la resistencia de los sistemas adhesivos cuando se realizó un procedimiento restaurador antes de la radioterapia, sólo un estudio informó una reducción significativa en los valores de resistencia de unión. Por el contrario dentro del mismo estudio, cuando el procedimiento de restauración se realizó después de la

radioterapia *in vitro*, tres estudios revelaron valores estadísticamente inferiores en comparación con los grupos control. En general, los resultados de la revisión sistemática mostraron que los valores de resistencia de unión de los sistemas adhesivos no se vio deteriorado cuando se realizó el procedimiento de unión antes de la radioterapia *in vitro*. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento de radioterapia contra el cáncer no afecta el comportamiento mecánico de la capa híbrida preexistente<sup>(93)</sup>.

Otra investigación de Galetti et al; en su estudio realizado en el año 2013 pudieron evidenciar lo opuesto a este estudio, pudieron concluir que la resistencia de la unión de los adhesivos utilizados no difirió entre los grupos de dientes irradiados y no irradiados cuando se usaron tanto sistemas de unión de lavado o adhesivos de auto-grabado, si bien en este trabajo no se ocuparon adhesivos de auto-grabado los resultados obtenidos con un sistema adhesivo de lavado se pueden comparar. Los datos obtenidos por el grupo de investigadores apoyan la falta de cambios morfológicos y microestructurales inducidos por la radiación entre la dentina *in vivo* irradiada y no irradiada<sup>(92)</sup>.

Los cambios resultantes de la irradiación en la dureza, la estructura cristalina o la matriz de colágeno, parecen influir en la fuerza de unión de los agentes adhesivos a la dentina. El sustrato dental podría haber experimentado efectos de radiación que podrían comprometer la capacidad de unión al impedir la formación de capas híbridas. En el estudio de Bernard et al; concluyen que la radioterapia puede afectar la resistencia de la unión de las restauraciones con la dentina irradiada, por lo que recomienda que el odontólogo restaure todas las caries antes de la radioterapia e inicie las modalidades de prevención de caries en pacientes sometidos a radioterapia<sup>(94)</sup>.

La pérdida de las restauraciones adhesivas puede deberse a una alteración de los tejidos dentales como consecuencia de la irradiación de la cabeza y el cuello. Se ha observado una disminución significativa de la microdureza de la dentina después de la irradiación. Estas observaciones fueron acompañadas por la reducción de la estabilidad de la unión del esmalte / dentina. La alteración de la unión del esmalte / dentina podría dar lugar a la formación de una brecha (10  $\mu\text{m}$ ), pérdida de la estructura prismática y colonización bacteriana asociada a la obliteración de los túbulos dentinales y atrofia del proceso odontoblástico. Estas características pueden observarse a través de microscopía electrónica de barrido. Además, la destrucción radiológica del colágeno de la dentina podría dar lugar a un fallo de la unión. A favor de nuestro estudio, el realizado por Freitas Soares et al; los resultados obtenidos indicaron que la radioterapia antes del procedimiento de restauración generó una disminución en la fuerza de

unión, por lo que concluyeron que el procedimiento de restauración debe realizarse antes de la radioterapia, independientemente del sistema adhesivo utilizado<sup>(95)</sup>.

Los resultados de esta investigación indican que no existe una diferencia en la resistencia de unión entre el adhesivo XP Bond (control) y el XP Bond modificado con nano partículas metálicas, demostrando que este último aun siendo modificado ha podido mantenerse estable.

La durabilidad a largo plazo de las resinas compuestas sigue siendo una preocupación. La proliferación bacteriana debida a la descomposición marginal, y la hidrólisis de los polímeros basados en resinas por esterasas salivales y el colágeno desmineralizado por proteasas endógenas se han investigado ampliamente en las últimas décadas. Se han propuesto agentes con propiedades antibacterianas y antiprotolíticas como las nanopartículas metálicas. Esto es presumiblemente porque se sabe que los metales actúan sobre una amplia gama de objetivos microbianos, y tendrían que ocurrir varias mutaciones para que los microorganismos resistan su actividad antibacteriana.

Según Renné WG et al y Alghanema A. Et al<sup>(96,97)</sup>; la incorporación de partículas de yoduro de cobre recubierto con ácido poliacrílico han reducido la degradación del colágeno, además se especula que los adhesivos de partículas de yoduro de cobre recubierto con ácido poliacrílico pueden ayudar a retrasar la degradación del enlace. En el estudio de Alghanema A. Et al<sup>(97)</sup>; en cuanto a la fuerza de unión no se observaron variaciones significativas después de 6 meses para ninguno de los grupos en relación con sus valores después 24 h, luego de 1 año se evidenció una degradación significativa de la unión restauración diente, dentro de los adhesivos utilizados se ocupó el XP Bond, donde este tuvo los peores resultados en comparación con los otros adhesivos utilizados, en cuanto a la resistencia de unión, el menor rendimiento de XP en relación con otros adhesivos ha sido documentado previamente, y puede ser el resultado de su menor contenido de relleno. En el estudio realizado por Sabatini et al<sup>(66)</sup>; las mezclas de adhesivos que contenían dos concentraciones diferentes de partículas de cobre recubiertas con ácido poliacrílico, demostraron una actividad antibacteriana significativa contra *Streptococcus mutans*. La incorporación de estas partículas causó la muerte celular bacteriana en el rango de 79.65 a 99.99% en comparación con los controles que no presentaban cobre, además la incorporación de cobre no afectó la resistencia de la unión a la dentina en relación con sus correspondientes adhesivos de control<sup>(66)</sup>, al igual que en el estudio de M.F. Gutiérrez et al<sup>(98)</sup>; todos los adhesivos experimentales que contienen cobre mostraron propiedades antibacterianas contra *S. mutans* significativamente más alto que el control. El mayor efecto antimicrobiano se observó con una mayor concentración de adhesivos que contienen cobre (0,1, 0,5 y 1%). Además la adición de diferentes

concentraciones de esta nanoparticulametalica no influyó en la resistencia a la tracción final y el grado de conversión de los adhesivos probados, también todos los adhesivos experimentales que contienen cobre mostraron una solubilidad significativamente menor que el sus contrapartes sin cobre, y se evidenció un porcentaje de nanoinfiltraciónsimilares entre los períodos inmediatos y de 1 año<sup>(98)</sup>.

Las partículas de cobre deberían poder caber dentro de los espacios de intercolágeno que tienen un tamaño aproximado de 20 nm. Esto permitiría que las partículas de PAA-CuI se integren dentro de la capa híbrida, lo que hace que sea más fácil ejercer sus propiedades antibacterianas en este extremadamente vulnerable espacio<sup>(99)</sup>.

La presencia de cobre debería ser una ventaja debido a sus propiedades bactericidas, de las cuales están esperando los resultados. En general se acepta que el mecanismo de acción del cobre es la interrupción colectiva de las proteínas de la membrana bacteriana, las proteínas y del ADN, a través de la generación de radicales libres, que se manifiesta por un desequilibrio eléctrico introducido como consecuencia de la conductividad y la proximidad de las bacterias al cobre<sup>95, 96</sup>, también Los iones de cobre dentro de las células bacterianas también pueden interrumpir los procesos bioquímicos. Además, después de entrar en la célula, las nanopartículas de cobre pueden unirse a las moléculas de ADN y cambiar su estructura helicoidal mediante la reticulación dentro y entre las cadenas de ácido nucleico, alterando la replicación de ADN de los microorganismos. Otra posible explicación se basa en el hecho de que las nanopartículas de cobre pueden unirse a grupos amino y carboxílicos en la superficie del microorganismo y causar modificaciones en sus membranas celulares<sup>(98)</sup>.

Renné WG et al <sup>(96)</sup>; encontró recientemente que el cobre puede reducir tanto la degradación del colágeno <sup>(96)</sup> como la actividad de la esterasa (observaciones no publicadas). Además, también se sabe que el cobre es un catalizador para la polimerización por radicales de HEMA<sup>(100)</sup>, por lo que se especula que un mayor grado de conversión de monómeros puede haber hecho que algunos de los adhesivos que contienen cobre sean más resistentes a la degradación hidrolítica y, por lo tanto, menos susceptibles a la degradación del enlace <sup>(97)</sup>, al igual que M.F. Gutiérrez et al <sup>(98)</sup>; la adición de cobre, principalmente en la concentración más alta, redujo significativamente la solubilidad del material, haciendo que el material sea menos propenso a la degradación temprana. Con respecto a la durabilidad de 1 año de las interfaces resina-dentina, se observó una reducción de aproximadamente el 23% en el valor de la resistencia de la unión resina-dentina y se observó un aumento del 70% de nanoinfiltración en los adhesivos de control libres de cobre<sup>(98)</sup>. La degradación de estas interfaces adhesivas del grupo de control puede explicarse por la actividad colagenolítica y gelatinolítica en la dentina parcialmente desmineralizada después de la

aplicación de adhesivos etch and rinse simplificados por activación de metaloproteinasas<sup>(101)</sup> y cisteína-catepsinas(CT)<sup>(84)</sup>. Esto da lugar a una autodegradación de las fibrillas de colágeno parcialmente infiltradas<sup>(9)</sup> produce reducciones de los valores de resistencia de la unión a lo largo del tiempo<sup>(102)</sup>.

Por otro lado, esto no se observó en los adhesivos que contienen cobre con concentraciones que van desde 0,0075 a 1%. Estos adhesivos produjeron interfaces capaces de minimizar la degradación de las interfaces unidas a la resina y la dentina después de 1 año de almacenamiento de agua, en comparación con los adhesivos libres de cobre. Estos hallazgos pueden explicarse por la capacidad del cobre para inhibir específicamente la MMP-2 de la dentina<sup>(74)</sup>. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, ya que hay estudios que muestran que el cobre puede aumentar los niveles de MMP-2 y la secreción de inhibidores tisulares de MMP (TIMPs)<sup>(103)</sup>.

La otra hipótesis detrás de la buena resistencia de los adhesivos que contienen cobre en las propiedades de 1 año es que el cobre puede aumentar la fuerza de la red de colágeno, uno de los componentes de la capa híbrida, porque la enzima de reticulación del colágeno, la lisil oxidasa, depende del cobre<sup>(104)</sup> y, por lo tanto, el cobre tiene un efecto indirecto como agente de reticulación. Esta acción de entrecruzamiento del cobre puede aumentar la resistencia del colágeno, hecho que incrementa indirectamente la fuerza de unión inmediata. Al aumentar la concentración de colágeno, este sustrato se vuelve menos susceptible a los efectos de las enzimas proteolíticas, como las MMP y las CT<sup>(98)</sup>.

La razón detrás de la incorporación del cobre en las formulaciones adhesivas es mantener sus propiedades antimicrobianas durante largos períodos de tiempo. Al evaluar el mecanismo de la liberación de cobre a lo largo del tiempo, podemos predecir si esto puede ser posible o no. Se ha observado una liberación inicial de cobre de ráfaga corta, probablemente atribuible al cobre en la superficie exterior. Esto fue seguido por un período más largo de liberación continua pero lenta. El estallido de liberación ayuda a alcanzar la concentración máxima de cobre en la superficie adhesiva, mientras que la liberación sostenida mantendría el cobre en una concentración lenta sobre el adhesivo durante un largo tiempo. Teniendo en cuenta que incluso en la concentración de cobre más pequeña (0,0075%), las nanopartículas de cobre fueron capaces de producir un halo de inhibición contra *S. mutans* más alto que el adhesivo de control, se puede especular que esta liberación lenta puede agregar al adhesivo un beneficio antimicrobiano adicional, aparte del sellado y retención<sup>(98)</sup>.

Incluso el valor de liberación más alto por día (1,27 µg / ml)<sup>(66)</sup> todavía está muy por debajo del umbral de toxicidad informado. Esto indica, por lo tanto, que es

altamente improbable un efecto tóxico sistémico de los adhesivos que contienen cobre. El desarrollo de sistemas adhesivos con propiedades antibacterianas sostenidas puede aumentar considerablemente la longevidad de las restauraciones adhesivas, reduciendo la formación de biopelículas en los márgenes de la restauración, sin poner en peligro las propiedades mecánicas de la formación del adhesivo, lo que limitaría la frecuencia con la que estas requieren reemplazo y, por lo tanto, contribuye a aumentar la vida útil general del diente.

Mientras que la incorporación de zinc solo podrá ser evaluada en este estudio a los 6 meses para saber si tuvo efecto en inhibir las MMP, se ha informado que la presencia de estas genera una disminución de la eficacia de unión a lo largo del tiempo y se atribuye a la acción de las MMP derivadas del huésped. Por lo tanto, una de las estrategias propuestas utilizadas para aumentar la longevidad de las restauraciones adhesivas ha sido inhibir la degradación inducida por MMP del colágeno dentinario<sup>(96)</sup>.

Buzalaf et al., 2015; Tjäderhane et al., 2015 sugieren que la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello puede aumentar las formas activas de la metaloproteinasas dentarias y salivales endógenas, las cuales van a jugar un papel importante en el proceso de caries.

## **9. CONCLUSIÓN**

Con las limitaciones de este estudio podemos concluir:

Que no existe influencia de la radiación ionizante en la resistencia de unión de la interfase diente- restauración independiente del sistema adhesivo utilizado.

La restauración previa ejercería una protección frente a la radiación ionizante.

Se espera que el adhesivo experimental genere una influencia en la degradación endógena mediada por MMP la cual será evaluada a los 6 meses a través de la nanoinfiltración.

## **10. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS**

Este estudio es un experimento in vitro por lo que las condiciones experimentales que se utilizaron no corresponden con las condiciones reales, a pesar de establecer un protocolo ideal de trabajo para obtener resultados inmediatos.

Se sugiere realizar estudios estandarizando en el uso de las muestras, vale decir, el uso de 3eros molares de pacientes de un rango etario determinado, con el fin de evitar varianza en la calidad del sustrato dentario a trabajar.

El poder implementar un test para medir el potencial antimicrobiano del adhesivo experimental, esta sugerencia nos es importante ya que estamos llevando a cabo este procedimiento.

## **11. CONFLICTO DE INTERESES**

Esta tesis no está asociada a alguna marca o empresa en particular, por lo que no posee conflictos de intereses.

## **12. RESUMEN**

**Título:**EFECTO DE LA RADIACIÓN IONIZANTE SOBRE UNA INTERFASE GENERADA POR UN ADHESIVO EXPERIMENTAL CON NANOPARTÍCULAS DE CuO-ZnO

**Introducción:**La radioterapia es una de las principales opciones para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, a pesar de ser efectivo para el control de los tumores, esta produce una serie de toxicidades en los tejidos sanos que rodean el tumor, viéndose afectado el tejido dentario. De esta forma, se busca desarrollar un sistema adhesivo que proteja la interfaz diente-restauración del biofilm y la degradación endógena, ayudando a prevenir caries recurrentes y mejorar la longevidad de la restauración.

**Objetivos:** Evaluar las propiedades adhesivas in vitro sobre una interfase diente-restauración utilizando un adhesivo experimental con nanopartículas de CuO-ZnO posterior al uso de radiación ionizante.

**Materiales y método:** Se utilizaron 30 terceros molares humanos libres de caries, los cuales se separaron en esmalte y dentina, se dividieron en 6 grupos (n=5) de estudio, según las siguientes variables: adhesivo sin modificación (XP Bond); experimental CuO-ZnO (CZ) en dosis de radiación 0, 30, 70 Gy. Los datos fueron analizados con ANOVA de dos vías, de una vía y Test de Tukey ( $\alpha=0,05$ ).

**Resultados:**Cuando fueron aplicadas dosis de irradiación de 70 Gy no significó una pérdida de la resistencia adhesiva en comparación con el control de 0 Gy tanto para el adhesivo experimental como convencional.

**Conclusiones:**No existe influencia de la radiación ionizante en la resistencia de unión en la interfase diente-restauración independiente del sistema adhesivo utilizado.

### **13. REFERENCIAS**

1. Argueta-Figueroa L, Scougall-Vilchis RJ, Morales-Luckie RA, Olea-Mejia OF. An evaluation of the antibacterial properties and shear bond strength of copper nanoparticles as a nanofiller in orthodontic adhesive. *Australian orthodontic journal*. 2015;31(1):42.
2. Breschi L, Martin P, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Tjäderhane L, et al. Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. *Dental Materials*. 2010;26(6):571-8.
3. Carrilho MR, Tay FR, Donnelly AM, Agee KA, Tjäderhane L, Mazzoni A, et al. Host-derived loss of dentin matrix stiffness associated with solubilization of collagen. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2009;90(1):373-80.
4. Galetti R, Santos-Silva AR, da Gama Antunes AN, de Abreu Alves F, Lopes MA, de Goes MF. Radiotherapy does not impair dentin adhesive properties in head and neck cancer patients. *Clinical oral investigations*. 2014;18(7):1771-8.
5. Imazato S, Ma S, Chen J-h, Xu HH. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components. *Dental Materials*. 2014;30(1):97-104.
6. Jansma J, Vissink A, Jongebloed W, Retief D. Natural and induced radiation caries: A SEM study. *American journal of dentistry*. 1993;6(3):130-6.
7. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, Holt K, Kouri JB, Ramírez JT, et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005;16(10):2346-53.
8. Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Román JS, Toledano M. Zinc-doped dentin adhesive for collagen protection at the hybrid layer. *European journal of oral sciences*. 2011;119(5):401-10.
9. Pashley DH, Tay F, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho R, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *Journal of dental research*. 2004;83(3):216-21.
10. Ruparelia JP, Chatterjee AK, Duttagupta SP, Mukherji S. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Acta biomaterialia*. 2008;4(3):707-16.
11. Troconis CCM, Santos-Silva AR, Brandão TB, Lopes MA, de Goes MF. Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: A systematic review. *Dental Materials*. 2017.

12. Yoon K-Y, Byeon JH, Park J-H, Hwang J. Susceptibility constants of Escherichia coli and Bacillus subtilis to silver and copper nanoparticles. Science of the Total Environment. 2007;373(2-3):572-5.
13. María Elsa Gómez de Ferraris ACM. *Histología, Embriología E Ingeniería Tisular Bucodentalo Title. 2a.*; 2004.
14. Barrancos Mooney, J. "Operatoria Dental. Integración Clínica" 4ª edición. Editorial Panamericana, 2006.
15. Manuel C. "Estudio comparativo in vitro al microscopio electronico de barrido del efecto sobre el esmalte dental de la tecnica de grabado acido convencional v/s tres sistemas adhesivos autogabantes"., 2007
16. María Elsa Gómez de Ferraris ACM. *Histología, Embriología E Ingeniería Tisular Bucodentalo Title. 3a.*; 2009.
17. Fuentes Fuentes Mª V.. Propiedades mecánicas de la dentina humana. Av Odontoestomatol [Internet]. 2004 Abr [citado 2018 Jul 15]; 20( 2 ): 79-83.
18. O. Steenbeckerr, W. Garone, C. Da Souza, J. Uribe, N. Núñez EP. *Principios Y Bases de Los Biomateriales En Operatoria Dental Estética Adhesiva.* (Valparaíso-Editorial U de, ed.); 2006.
19. Kenneth J. Anusavice, PhD D. *Phillips Ciencia de Los Materiales Dentales.* 11°. (ELSEVIER, ed.); 2004
20. Sturdevant, Clifford M et al., "Arte y ciencia de operatoria dental". 3ra edición 1999.
21. Swift EJ., Peredigao J., Heymann H. "Bonding to enamel and dentine: a brief history and state of art, 1995". Quint. Int. 26(2): 95-110. 1995.
22. Eldarrata AH, High AS, Kale GM. In vitro analysis of 'smear layer' on human dentine using ac-impedance spectroscopy. J Dent 2004; 32: 547-554.
- 23, Farge P, Alderete L, Ramos SM. Dentin wetting by three adhesive systems: Influence of etching time, temperature and relative humidity. J Dent 2010; 38: 698-706.
24. Brajdic D, Krznaric O M, Azinovic Z, Macan D, Baranovic M. Influence of different etching times on dentin surface morphology. Coll Antropol 2008; 32: 893-900.
25. Pashley DH, Tayb FR, Breschic L, Tjäderhane L, Carvalho RM, Carrilhog M et al. State of the art etch-andrinse adhesives. Dent Mater 2011; 27: 1-16.

26. Ramos Sánchez Gisela, Calvo Ramírez Norberto, Fierro Medina Ricardo. ADHESIÓN CONVENCIONAL EN DENTINA, DIFICULTADES Y AVANCES EN LA TÉCNICA. Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet]. 2015 June [cited 2018 July 14] ; 26( 2 ): 468-486. Available from:
27. Fawzy AS. Variations in collagen fibrils network structure and surface dehydration of acid demineralized intertubular dentin: effect of dentin depth and air-exposure time. Dent Mater 2010; 26: 35-43.
28. Buonocore MG, Wileman W, Brudevold F. A report on a resin composition capable of bonding to human dentin surfaces. J Dent Res 1956; 35: 846-851.
29. Kugel G, Ferrari M. The science of bonding: from first to sixth generation. J Am Dent Assoc 2000; 131: 20-25.
30. Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth states. J Biomed Mat Res 1982; 16: 265-273
31. Parra M, Garzón H. Sistemas adhesivos autograbadores, resistencia de unión y nanofiltración: una revisión. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2012; 24(1): 133-150.
32. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*. 2007;28(26):3757-3785. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.04.044.
33. Dow KH, Bucholtz JD, Iwamoto RR, Fieler VK, Hilderley LJ. Nursing Care in Radiation Oncology. 2nd ed. WB Saunders Co; 1997.
34. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2002.
35. Muniz Rosani Manfrin, Zago Marcia Maria Fontão. La experiencia de los pacientes sometidos a radioterapia oncológica: una medicina-veneno. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 July 26] ; 16( 6 ): 998-1004
36. González-Arriagada Wilfredo Alejandro, Santos-Silva Alan Roger, Carvalho de Andrade Marco Aurélio, Elias Rogério de Andrade, Lopes Marcio Ajudarte. Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento de las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2010 Dic [citado 2018 Jul 26] ; 4( 3 ): 255-266.
37. Llena Puy Carmen. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) [Internet].

2006 Sep [citado 2018 Jul 26] ; 11( 5 ): 449-455.

38. Gonzalez-Arriagada WA, Ramos LM, Silva AA, Vargas PA, Coletta RD, Bingle L, Lopes MA. Salivary BPIFA1 (SPLUNC1) and BPIFA2 (SPLUNC2 A) are modified by head and neck cancer radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:48–58. doi:10.1016/j.oooo.2014.09.026

39. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22.]

40. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update* 2012;39(2):135–8. 40.]

41. Hae-Soon L, Kyung-Yi C, Ae-Ok K, Mi-Ran K, Youn-Shin K, Mi-Sun K, et al. Cariogenic activity in saliva of Korean head and neck cancer patients. *Int J Oral Biol* 2014;39(2):57–63.]

42. Silva, A. R. S.; Alves, F. A.; Antunes, A.; Goes, M. F. & Lopes, M. A. Patterns of demineralization and dentin reactions in radiation-related caries. *Caries Res.*, 43:43-9, 2009.]

43. Siala W, Mnejja W, Elloumi F, Ghorbel A, Mnif J, Frikha M, et al. Late toxicities after conventional radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: incidence and risk factors. *J Radiother* 2014;2014(Article ID 268340):8 pages.]

44. Silva AR, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. *Support Care Cancer* 2010 Jan;18(1):83-87

45. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, McGaw T, Rieger J, Wolfaardt J, Hanson J. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Aug;130(8):956-961.

46. Galetti R, Santos-Silva AR, Antunes AN, Alves Fde A, Lopes MA, de Goes MF. Radiotherapy does not impair dentin adhesive properties in head and neck cancer patients. *Clin Oral Investig* 2014 Sep;18(7):1771-1778

47. Soares CJ, Castro CG, Neiva NA, Soares PV, Santos-Filho PC, Naves LZ, Pereira PN.

Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *J Dent Res* 2010 Feb;89(2):159-164.

48. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res* 2004;38(3):204–11.
49. Hansel C, Leyhausen G, Mai UE, et al. Effects of various resin composite (co) monomers and extracts on two caries-associated micro-organisms in vitro. *J Dent Res* 1998;77(1):60–7.
50. Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, et al. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res* 2013;92(11):989–94.
51. Brambilla E, Ionescu A, Mazzoni A, et al. Hydrophilicity of dentin bonding systems influences in vitro *Streptococcus mutans* biofilm formation. *Dent Mater* 2014;30(8):926–35.
52. Bedran-Russo A, Leme-Kraus AA, Vidal CMP, Teixeira EC. An Overview of Dental Adhesive Systems and the Dynamic Tooth–Adhesive Interface. *Dental Clinics of North America*. 2017 Oct 1;61(4):713-731. Available from, DOI: 10.1016/j.cden.2017.06.001
53. Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clin Oral Investig* 2008;12(1):1–8
54. Kwon HJ, Oh YJ, Jang JH, et al. The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and bisphenol A in dental composite resins. *Dent Mater J* 2015;34(3):327–35.
55. Bulucu B, Avsar A, Demiryürek EO, Yesilyurt C. Effect of radiotherapy on the microleakage of adhesive systems. *J Adhes Dent*. 2009;11(4):305-309.
56. Beyth N, Domb AJ, Weiss EI. An in vitro quantitative antibacterial analysis of amalgam and composite resins. *JDent* 2007;35:201–6.
57. Busscher HJ, Rinastiti M, Siswomihardjo W, van der Mei HC. Biofilm formation on dental restorative and implant materials. *J Dent Res* 2010;89:657–65.
58. Turkun M, Turkun LS, Ergucu Z, Ates M. Is an antibacterial adhesive system more effective than cavity disinfectants. *Am J Dent* 2006;19:166–70.
59. Cenci MS, Tenuta LM, Pereira-Cenci T, Del Bel Cury AA, tenCate JM, Cury JA. Effect of microleakage and fluoride on enamel-dentine demineralization around restorations. *Caries Res* 2008;42:369–79.

60. Nedeljkovic I, Teughels W, De Munck J, Van Meerbeek B, VanLanduyt KL. Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dent Mater* 2015;31:247–
61. Chen L, Shen H, Suh BI. Antibacterial dental restorative materials: a state-of-the-art review. *Am J Dent* 2012;25:337–46.
62. Ingle AP, Duran N, Rai M. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98:1001–9.
63. Usman MS, Ibrahim NA, Shameli K, Zainuddin N, Yunus WM. Copper nanoparticles mediated by chitosan: synthesis and characterization via chemical methods. *Molecules* 2012;17:14928–36.
64. Wang Y, Zi XY, Su J, Zhang HX, Zhang XR, Zhu HY, et al. Cuprous oxide nanoparticles selectively induce apoptosis of tumor cells. *Int J Nanomedicine* 2012;7:2641–52.
65. Argueta-Figueroa L, Morales-Luckie RA, Scougall-Vilchis RJ, Olea-Mejía OF. Synthesis, characterization and antibacterial activity of copper, nickel and bimetallic Cu–Ni nanoparticles for potential use in dental materials. *Prog Nat Sci* 2014;24:321–8.
66. Sabatini C, Mennito AS, Wolf BJ, Pashley DH, Renne WG. Incorporation of bactericidal poly-acrylic acid modified copper iodide particles into adhesive resins. *J Dent* 2015;43:546–55.
67. Santerre JP, Shajii L, Leung BW. Relation of dental composite formulations to their degradation and the release of hydrolyzed polymeric-resin-derived products. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12(2):136–51.
68. Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metallo-proteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res* 1998; 77: 1622–1629.
69. Boukpepsi T, Menashi S, Camoin L, Tencate JM, Goldberg M, Chaussain-Miller C. The effect of stromelysin-1 (MMP-3) on non-collagenous extracellular matrix proteins of demineralized dentin and the adhesive properties of restorative resins. *Biomaterials* 2008; 29: 4367–4373.

70Breschi L, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Visintini E, Tjäderhane L, Ruggeri A Jr, Tay FR, Dorigo ES, Pashley DH. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: a 2-year in vitro study. *Dent Mater* 2010; 26: 320–325.

71Hashimoto M, Ohno H, Sano H, Kaga M, Oguchi H. In vitro degradation of resin dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. *Biomaterials* 2003; 24: 3795–3803.

72. De Munck J, Van Den Steen PE, Mine A, Van Landuyt KL, Poitevin A, Opendakker G, Van Meerbeek B. Inhibition of enzymatic degradation of adhesive-dentin interfaces. *J Dent Res* 2009; 88: 1101–1106.

73. Henn S, Carvalho RV, Ogliairi FA, de Souza AP, Line SR, da Silva AF, Demarco FF, Piva E. Addition of zinc meth-acrylate in dental polymers: MMP-2 inhibition and ultimate tensile strength evaluation. *Clin Oral Invest* 2011; doi:10.1007/ s00784-011-x.

74. Souza AP, Gerlach RF, Line SRP. Inhibition of human gingival gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts. *Dent Mater* 2000; 16: 103–108.

75. Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Ruiz-Requena ME, Pashley DH, Tay FR, Toledano M. Zinc reduces collagen degradation in demineralized human dentin explants. *J Dent* 2011; 39: 148–153.

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

77. Lehmann N, Debret R, Romeas A, Magloire H, Degrange M, Bleicher F, Sommer P, Seux D. Self-etching increases matrix metalloproteinase expression in the dentin-pulp complex. *J Dent Res* 2009; 88: 77–82.

78. Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Ruiz-Requena ME, Pashley D, Tay F, Toledano M. Effect of dentin etching and Zinc-doped dental adhesive 409 chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 79–85.

79. Reno` F, Traina V, Cannas M. Adsorption of matrix metalloproteinases on biomedical polymers: a new aspect in biological acceptance. *J Biomater Sci Polymer Ed* 2008; 19: 19–29.
80. Carvalho RV, Ogliari FA, Souza AP, Silva AF, Petzhold CL, Line SR, Piva E, Etges A. 2-hydroxyethyl methacrylate as an inhibitor of matrix metalloproteinase-2. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 64–67.
81. Spero JM, Devito B, Theodore L. *Regulatory chemicals handbook*. New York: Marcel Dekker Inc., 2000.
82. Buzalaf MA, Charone S, Tjaderhane L: Role of host-derived proteinases in dentine caries and erosion. *Caries Res* 2015; 49(suppl 1):30–37.
83. Tjaderhane L, Buzalaf MAR, Carrilho M, Chaussain C: Matrix metalloproteinases and other matrix proteinases in relation to cariology: the era of “dentin degradomics”. *Caries Res* 2015; 49: 193–208.
84. Vidal CM, Tjaderhane L, Scaffa PM, Tersariol IL, Pashley DH, Nader HB, Nascimento FD, Carrilho MR: Abundance of MMPs and cysteinecathepsins in carious dentin. *J Dent Res* 2014; 93: 269–274.
85. Llano E, Pendas AM, Knauper V, Sorsa T, Salo T, Salido E, Murphy G, Simmer JP, Bartlett JD, Lopez-Otin C: Identification and structural and functional characterization of human enamelysin (MMP-20). *Biochemistry* 1997; 36: 15101–15108.
86. Turk BE, Lee DH, Yamakoshi Y, Klingenhoff A, Reichenberger E, Wright JT, Simmer JP, Komisarof JA, Cantley LC, Bartlett JD: MMP-20 is predominately a tooth-specific enzyme with a deep catalytic pocket that hydrolyzes type V collagen. *Biochemistry* 2006; 45: 3863–3874
87. Mazzoni A, Breschi L, Carrilho M, Nascimento FD, Orsini G, Ruggeri A, Gobbi P, Mazzotti G, Tay FR, Pashley DH, Tjaderhane L: A review on nature, role and functions of dentin non-collagenous proteins. 2. Enzymes, serum proteins and growth factors. *Endod Topics* 2012; 21: 19–40.
88. McGuire JD, Mousa AA, Zhang BJ, Todoki LS, Huffman NT, Chandrababu KB, Moradian-Oldak J, Keightley A, Wang Y, Walker MP, Gorski JP: Extracts of irradiated mature human tooth crowns contain MMP-20 protein and activity. *J Dent* 2014a;42:

626–635.

89. Castillo M, Castro P, Morant S, “Influencia de la radioterapia en la resistencia de unión de la interfase diente -restauración”, Valparaíso, Universidad de Valparaíso 2017
90. Dibo da Cruza A, Sinhoretia MAC, Ambrosano GM, Rastelli AN BV and BF. Effect of therapeutic dose x rays on mechanical and chemical properties of esthetic dental materials. *Mater Res*. 2008;11(3):313-318.
91. Ho KF, Fowler JF, Sykes AJ, Yap BK, Lee LW, Slevin NJ. IMRT dose fractionation for head and neck cancer: Variation in current approaches will make standardisation difficult. *Acta Oncol (Madr)*. 2009;48(3):431-439. doi:10.1080/02841860802372272.
92. Soares CJ, Castro CG, Neiva NA, Soares P V., Santos-Filho PCF, Naves LZ, et al. Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *J Dent Res*. 2010;89(2):159–64.
93. Madrid Troconis CC, Santos-Silva AR, Brandão TB, Lopes MA, de Goes MF et al. Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: A systematic review. *Dent Mater*. 2017 Nov;33(11):1229-1243. doi: 10.1016/j.dental.2017.07.014
94. Bernard , C Villat, C Abouelleil, H Gustin, MP Grosogeat B. Tensile Bond Strengths of Two Adhesives on Irradiated and Nonirradiated Human Dentin Cécile. *Biomed Res Int*. 2015;28(9):814–20.
95. Soares E., Naves L, Correr A, Costa A, Consani S, Soares C. Effect of radiotherapy, adhesive systems and doxycycline on the bond strength of the dentin-composite interface. *Am J Dent*. 2016;29(6):352–6.
96. Renné WG, Lindner A, Mennito AS, Agee KA, Pashley DH, Willett D, et al. Antibacterial properties of copper iodide-doped glass ionomer-based materials and effect of copper iodide nanoparticles on collagen degradation. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):369–79.
97. ALGhanem A, Fernandes G, Visser M, Dziak R, Renné WG, Sabatini C. Biocompatibility and bond degradation of poly-acrylic acid coated copper iodide-adhesives. *Dent Mater [Internet]*. The Academy of Dental Materials; 2017;33(9):e336–47.
98. Gutiérrez MF, Malaquias P, Matos TP, Szesz A, Souza S, Bermudez J, et al. Mechanical and microbiological properties and drug release modeling of an etch-and-rinse adhesive containing copper nanoparticles. *Dent Mater [Internet]*. The Academy of Dental Materials; 2017;33(3):309–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2016.12.011>.

99. Da Silva BM, França FM, Flório FM, Basting RT. In situ anticariogenic effect of adhesive systems containing fluoride and MDPB. *Am J Dent.* 2010;23(2):75–80.
100. Kamigaito M, Ando T, Sawamoto M. Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization: Discovery and Developments. *Chem Rec.* 2004;4(3):159–75.
101. Mazzoni A, Nascimento FD, Carrilho M, Tersariol I, Papa V, Tjäderhane L, et al. MMP activity in the hybrid layer detected with in situ zymography. *J Dent Res.* 2012;91(5):467–72.
102. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater.* 2008;24(1):90–101.
103. Simeon A, Emonard H, Hornebeck W, Maquart F. The tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu<sup>2+</sup> stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures. 2000;67(18):2257–65
104. Marelli B, Le Nihouannen D, Hacking SA, Tran S, Li J, Murshed M, et al. Newly identified interfibrillar collagen crosslinking suppresses cell proliferation and remodelling. *Biomaterials.* 2015;54:126–35.
- 105.

## 5. ANEXO

### Anexo 1:

---



Comisión Nacional de Investigación  
Científica y Tecnológica - CONICYT

#### RECIBO SIMPLE N°.....

Viático Nacional  Subsidio Tesistas  
 Viático Internacional  Viaje Vehículo Particular  
 Otros (especificar)(\*):

Nombre Investigador(a)  
Responsable: Miguel Angel Munoz Perez

N° Proyecto: 1161435

Nombre Beneficiario(a): Cinthia Makarena Vasquez Quiroz

Rut /N° Pasaporte(\*\*): 18299480-4

Monto de Recursos: \$1.200.000  
Nota: indicar N° de días y monto diario y total

Motivo: \_\_\_\_\_  
Nota: En caso de asistencia a congreso, estadías y/o trabajo en terreno o visita de su colaborador(a) extranjero(a),  
indicar el período de la estadía

Fechas: \_\_\_\_\_  
Nota: En caso de asistencia a congreso, estadías y/o trabajo en terreno o visita de su colaborador(a) extranjero(a),  
debe indicar el período de la estadía

Firma  
Beneficiario(a) \_\_\_\_\_ Fecha 26 Enero 2018

(\* ) Adjuntar documentos que respalden el(los) gasto(s) efectuados



## Anexo 2:



Comité Ético-científico  
Universidad de Valparaíso  
CEC-UV

Valparaíso, 28 de Julio de 2016.

Estimado Investigador:

Junto con saludar, nos dirigimos a usted para comunicarle la resolución del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Valparaíso CEC-UV, en relación a su proyecto CEC125-16 "Study of the impact of radiation in dental hard tissues and in vitro evaluation of restorative new strategies for rehabilitation of irradiated patients by head and neck cancer" presentado para revisión.

Después de haber sido analizado en sesión ordinaria del día 26 de Julio, el comité de Ética Científica de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Valparaíso, ha aprobado su protocolo y consentimiento informado. En esta comunicación usted está recibiendo los siguientes documentos:

**ACTA DE APROBACIÓN:** Debe conservarla ya que le será requerida durante el seguimiento del estudio, y deberá mencionarla en las publicaciones originadas por su proyecto. Esta acta sólo da cuenta de la aprobación del estudio presentado, pero en caso de cualquier enmienda o variación de su protocolo, este Comité debe ser informado en forma inmediata.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO APROBADO:** Debe fotocopiarlo o imprimirlo y foliarlo. Este consentimiento sólo es válido con el timbre del Comité de Ética y así le será requerido en caso de seguimiento del proyecto. Se le recuerda que según la ley vigente todo consentimiento debe contener además la firma de la persona encargada del lugar donde se realiza la investigación.

**RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR:** Debe firmar su recepción. Le rogamos leerlas cuidadosamente, ya que debe cumplirlas en todo momento durante la ejecución de su protocolo aprobado. Según la legislación vigente los Comités Ético-Científicos están facultados para detener la ejecución de cualquier proyecto de investigación en caso de incumplimiento.

Sin otro particular lo felicitamos y deseamos el mayor éxito durante la ejecución de su proyecto.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Eva Madrid Aris".

**Eva Madrid Aris**

Presidenta Comité de Ética Científica Universidad de Valparaíso.

## ACTA DE APROBACIÓN BIOÉTICA CEC125-16

Título del protocolo: "Study of the impact of radiation in dental hard tissues and in vitro evaluation of restorative new strategies for rehabilitation of irradiated patients by head and neck cancer"

Protocolo número: CEC125-16  
Fuente de Financiamiento: Fondecyt Regular  
Condición: Aprobado.  
Fecha de aprobación: 26 de Julio 2016  
Fecha expiración aprobación: 26 de Julio 2017

El Comité Ético-científico de la Universidad de Valparaíso CEC-UV, revisa el proyecto "Study of the impact of radiation in dental hard tissues and in vitro evaluation of restorative new strategies for rehabilitation of irradiated patients by head and neck cancer", del Investigador Principal Miguel Muñoz Pérez, adscrito a la Facultad de Odontología.

Para su evaluación el Comité de Bioética revisó los siguientes antecedentes:

- a.- Protocolo de Investigación original presentado a Fondecyt
- b.- Formulario de postulación del proyecto al CEC-UV
- c. Consentimiento informado
- d. Respuesta a observaciones a Objeciones Comité Etico científico Universidad de Valparaíso.
- e. Ficha de antecedentes de pacientes Facultad de Odontología.

En la valoración bioética del proyecto, se consideraron los siguientes aspectos: Valor Social y Científico, Validez Científica, Relación Riesgo/Beneficio, selección justa de Sujetos, Consentimiento Informado, respeto por los Sujetos de Investigación y conflictos de interés.

**CONCLUSIÓN:** En base a los antecedentes evaluados, se acuerda que este proyecto respeta los criterios básicos contemplados en las Pautas Éticas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos vigentes (CIOMS, 2002) y Guía de Buenas Prácticas Clínicas, así como la legislación vigente. Este protocolo se encuentra **APROBADO**, para iniciar su ejecución.



**Eva Madrid Aris**

Presidenta Comité de Ética Científica Universidad de Valparaíso.

## RESPONSABILIDADES DE TODO INVESTIGADOR QUE ESTUDIA SERES HUMANOS

Según los principios éticos que resguardan a los sujetos de investigación, el investigador debe conducir el estudio según lo establecido en el protocolo aprobado por el Comité de Evaluación Ético-Científico respectivo (Resolución Exenta N° 403/2013, que Aprueba Norma Técnica N°151 sobre Estándares de Acreditación de los Comités Ético-Científicos, Estándar 10. Responsabilidades de los investigadores).

1. Para dar cumplimiento a las leyes y regulaciones vigentes, usted sólo puede ejecutar su estudio en concordancia con el protocolo aprobado por el CEC-UV.
2. Sólo puede iniciar la ejecución del estudio una vez obtenida la autorización del Director o encargado del recinto donde realizará su investigación (Hospital, consultorio, Centro privado de atención, empresa, Municipio, etc). En caso de estudio con fármacos o dispositivos médicos usted sólo puede iniciar su estudio con la resolución de autorización de internación y uso del producto objeto de investigación, otorgada por el Instituto de Salud Pública.
3. Debe poner a disposición del Comité Ético-Científico de su institución toda la documentación relativa al modo de reclutamiento de sujetos (volantes, página web, etc) y debe informar toda compensación entregada a los participantes.
4. La obtención del Consentimiento Informado (CI), no puede realizarse con coerción o presión indebida sobre los sujetos, otorgando al potencial participante la oportunidad y tiempo suficiente para tomar su decisión libremente. Debe explicar a cada participante el protocolo y verificar, durante el estudio, el cumplimiento de las indicaciones. Debe usar la última versión del CI aprobada, debe llevar el timbre del Comité Ético-Científico CEC-UV y debe ir foliada.
5. Cualquier desviación planificada o imprevista del protocolo debe ser notificada y pre-aprobada por el CEC-UV. No puede efectuar modificaciones al protocolo sin la aprobación expresa del Comité de Evaluación Ético-Científico respectivo, a menos que exista un peligro inminente para el sujeto en estudio, en cuyo caso deberá informar al Comité tan pronto como sea posible (Res. Exenta N° 403/2013, que Aprueba Norma Técnica N° 151 sobre Estándares de Acreditación de los Comités Ético-Científicos, Estándar 10. Responsabilidades de los investigadores).
6. Debe informar al CEC-UV de cualquiera nueva información que pueda afectar la seguridad de los pacientes/voluntarios/participantes, o el debido desarrollo del proyecto.
  - a. Notificar dentro de las 24 horas de ocurridos, los eventos adversos serios e inesperados que hayan ocurrido en participantes reclutados para este estudio.
  - b. Notificar todos los eventos adversos serios e inesperados que se relacionen con el proyecto dentro de dos semanas de haber tomado conocimiento de éstos.
  - c. Notificar oportunamente de otros eventos no anticipados que potencialmente pongan en riesgo a los sujetos participantes del estudio o a los investigadores.
7. El investigador debe informar a los patrocinadores si el CEC-UV rechaza o retira su aprobación al estudio.
8. El investigador debe informar periódicamente al Comité respecto de la evolución del estudio. La frecuencia de los reportes será fijada por el mismo Comité según cada protocolo, no debiendo ser inferior a una vez al año (Res Exenta 403/2013, que Aprueba Norma Técnica 151 sobre Estándares de

Acreditación de los Comités Ético-Científicos, Estándar 10. Responsabilidades de los investigadores).

9. En caso de estudios que involucren dispositivos, fármacos u otros productos, el investigador debe cautelar la integridad y conservación de los productos usados en la investigación.
10. En el caso de estudios clínicos el investigador es responsable de informar a los pacientes o voluntarios incluidos en el estudio de los progresos de ésta por medios apropiados, periódicamente y de una forma comprensible. Además debe informar cuando el estudio haya terminado o ante cualquier eventual suspensión asegurándose que los sujetos reciban un tratamiento adecuado, si procede (Resolución Exenta N° 403/2013, que Aprueba Norma Técnica N° 151 sobre Estándares de Acreditación de los Comités Ético-Científicos, Estándar 10. Responsabilidades de los investigadores).
11. El investigador es responsable de garantizar la seguridad y el bienestar de los participantes durante el transcurso de la investigación; debe también dar justificación científica y ética del protocolo y de la integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión (Decreto 114, Reglamento de la Ley N° 20.120, artículo 26).
12. Es de responsabilidad del investigador publicar el conocimiento generado por su investigación, cualquiera sean los resultados y con independencia de los patrocinadores. En las publicaciones generadas por un estudio, el investigador es responsable de la adecuada mención de los autores en relación directa al aporte intelectual que éstos realicen a la ejecución y análisis de este estudio. Constituye responsabilidad ética de todos los autores declarar todos sus conflictos de intereses en las publicaciones y presentaciones generadas.
13. El investigador debe informar al Comité de cualquier cambio en el lugar de investigación que pueda afectar el curso de ésta y/o reducir la protección de los participantes, disminuir los beneficios o aumentar los riesgos para los participantes (Resolución Exenta 403/2013, que Aprueba Norma Técnica N° 151 sobre Estándares de Acreditación de los Comités Ético-Científicos, Estándar 10. Responsabilidades de los investigadores).
14. El investigador debe revelar ante el Comité, potenciales o aparentes conflictos de intereses (Decreto 114, Reglamento de la Ley N° 20.120, artículo 18 bis, inciso segundo).
15. En casos de cierre o no renovación de una autorización otorgada por el CEC-UV, el investigador deberá detener las actividades de la investigación, y no podrá evaluar ni enrolar a ningún nuevo participante y no podrá realizar el análisis de los datos que identifiquen a los participantes.
16. El investigador debe enviar al CEC-UV un informe de cierre y reporte final al término del proyecto, que contenga información respecto al número de pacientes enrolados, eventos adversos ocurridos, y publicaciones relacionadas con este proyecto.

---

**Firma de toma de conocimiento del investigador:**

Nombre:

Firma:

Fecha:

### Anexo 3:



Facultad de Odontología  
Proyecto FONDECYT Regular 2016



Anexo 4:

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA EL USO DE DIENTES EN LA INVESTIGACIÓN TITULADA "ESTUDIO DEL IMPACTO DE LA RADIACION  
EN LOS TEJIDOS DENTALES DUROS Y EVALUACION IN VITRO DE NUEVAS ESTRATEGIAS  
RESTAURADORAS PARA LA REHABILITACION DE PACIENTES IRRADIADOS POR CANCER DE CABEZA Y  
CUELLO"**

Este formulario tiene dos partes

- La hoja informativa
- El certificado de Consentimiento
- Consentimiento (para registrar su autorización)

Recibirá una copia de este formulario completo

#### Parte 1. Hoja Informativa

Este estudio dirigido por el Dr. Miguel Angel Muñoz Pérez, investigador de La Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, es una investigación con financiamiento del Estado de Chile por medio del concurso FONDECYT REGULAR.

Tiene como objetivo comprender los efectos de la radiación, que sufren pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en los tejidos dentales y restauraciones. Para el tratamiento del cáncer los pacientes son expuestas a Radiación en busca de detener el avance el cáncer, pero esto genera otros problemas de salud, por ejemplo en los dientes.

Para esta investigación es necesario dientes sanos (sin caries o tapaduras), por eso necesitamos su muela del juicio que se va a extraer por indicación de su dentista. A estos dientes se les hará el mismo tratamiento que a los pacientes con cáncer, es decir, los dientes extraídos se expondrán a radiación para luego ser analizados en diferentes laboratorio de la Universidad de Valparaíso, también se les colocara una tapadura para probarlas.

Se observará si el diente que fue irradiado es igual que el diente sano y si las tapaduras son igual de efectivas.

Su dentista llenará una ficha con datos como su nombre, rut, sexo, edad, motivo de la extracción, si tienes alguna enfermedad que pueda afectar al diente. Esta información es importante para el estudio y será utilizada solo por el equipo de esta investigación. Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales, es decir, no se publicarán ni su nombre, RUT o dirección, ni nada que lo identifique.

Tanto su diente como su ficha se mantendrán bajo llave, custodiado por el Dr. Miguel Muñoz. Terminada la investigación, que dura tres años, su diente y ficha será eliminado.

Es importante que sepa que la investigación realizada no necesariamente tiene beneficios para usted. A sí mismo, no se pagará ni se dará otro incentivo por el o los dientes entregados para ésta investigación.

Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Valparaíso CEC-UV, que se encarga de revisar todas las investigaciones que se realizan con seres humanos y velar por que



Facultad de Odontología  
Proyecto FONDECYT Regular 2016



se protejan los derechos de quienes participan en investigación. El CEC-UV es presidido por Doña Eva Madrid cuyo email de contacto es [cec.uv@uv.cl](mailto:cec.uv@uv.cl), en caso desee realizar alguna consulta.

Si tiene alguna duda posterior a la firma de este documento o desea que su diente no sea utilizado para esta investigación puede hacerlo Dr. Miguel Angel Muñoz Pérez, Director del Proyecto Fondecyt Regular, Cátedra de Operatoria Dental, Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso. Subida Carvallo 211, Playa Ancha, Valparaíso, Teléfono: 032 2508520 - email: [miguel.munoz@uv.cl](mailto:miguel.munoz@uv.cl)



Facultad de Odontología  
Proyecto FONDECYT Regular 2016

**Parte 2. Certificado de Consentimiento para diente extraído**

He leído la información, o se me ha leído. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y se me ha respondido satisfactoriamente. Consiento de manera voluntaria a disponer de mi diente de la manera y para los propósitos indicados previamente en este formulario.

Nombre del Paciente \_\_\_\_\_

Firma del Paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_  
Día/mes/año

**Si es analfabeto**

He atestiguado la lectura precisa de este formulario de consentimiento informado al paciente, quien ha tenido la posibilidad de realizar preguntas. Confirmo que el individuo ha dado su consentimiento de manera libre

Nombre del Testigo \_\_\_\_\_

AND

huella digital del participante

Firma del Testigo \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_  
Día/mes/año

**Declaración del Profesional**

He leído de manera precisa la hoja informativa al paciente y me he preocupado que el paciente comprenda lo siguiente:

1. Para que se utilizará el diente a donar y la ficha
2. Que no se utilizarán datos personales de identificación en esta investigación
3. Que se resguardarán los dientes y las fichas bajo llave y se mantendrá la confidencialidad de los datos personales

Confirmo que el paciente tuvo la posibilidad de realizar preguntas acerca de los objetivos de la investigación y uso de su diente y ficha. Todas las preguntas fueron respondidas de manera correcta. Confirmo que el individuo otorgó su consentimiento de manera libre y voluntaria.

Se entregó una copia de este consentimiento al paciente

Nombre del profesional que toma el Consentimiento \_\_\_\_\_

Firma del profesional que toma el Consentimiento \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_  
Día/mes/año