



**Efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento
dental ortodóntico: una revisión sistemática**

Jhon Ricardo Quénguan Taquez

20761929678

Universidad Antonio Nariño

Programa Especialización en Ortodoncia

Facultad de Odontología

Armenia, Colombia

2022

**Efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento
dental ortodóntico: una revisión sistemática**

Jhon Ricardo Quénguan Taquez

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Ortodoncia

Director (a):

(Esp. Patología y Cirujano Bucal, MSc Biología) Diego Andrés Castañeda Peláez

Codirector (a):

(Esp. en Ortodoncia, MSc en Imagenología) Nicolás Arboleda Ariza

(*B.Sc., MSc., PhD.* En ciencias Biomédicas) Raúl Eduardo Rivera Quiroga

Línea de Investigación:

Ciencias Básicas Aplicadas a la clínica

Sub-línea: Metabolismo óseo

Universidad Antonio Nariño

Programa Especialización en Ortodoncia

Facultad de Odontología

Armenia, Colombia

2022

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado Efectos del Calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico: una Revisión Sistemática, cumple con los requisitos para optar Al título de Especialista en Ortodoncia.

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

Armenia, Mayo 20 de 2022

(Dedicatoria)

A Dios, a la virgen de la medalla milagrosa, quienes siempre me acompañaron en este largo y difícil camino de la especialización; a mis padres y hermanos quienes siempre me apoyaron con su compañía y sobre todo con palabras de aliento para seguir adelante y brindar todas mis capacidades.

También quiero agradecer a todo el cuerpo de docentes quienes desde primer semestre cuando todo inició, han sido muy exigentes con el ánimo de brindar a la sociedad especialistas en ortodoncia con una formación impecable.

Finalmente no puede faltar una persona muy especial que me colaboró demasiado a lo largo de todo este proceso con sus consejos, críticas, recomendaciones; pero sobre todo con su valiosa amistad.

Agradecimientos

En primer lugar a Dios y a la virgen milagrosa porque gracias a su poder divino me permitieron ingresar a un posgrado que había anhelado por mucho tiempo y por lo cuál sacrifiqué muchas cosas.

A toda mi familia, quienes con mucho esfuerzo me brindaron un acompañamiento durante estos tres años y a todos mis docentes y compañeros que se convirtieron en un familia.

Tabla de contenido

Agradecimientos	1
Resúmen	1
Abstract	2
Introducción	3
1. Planteamiento del problema	5
2. Objetivos	8
2.1 Objetivo General	8
2.2 Objetivos Específicos	8
3. Justificación	9
4. Marco Teórico	11
4.1 Movimiento dental ortodóntico	11
4.2 Homeostasis ósea	13
4.3 Calcio (vitamina D3)	15
4.4 Hormona paratiroidea (PTH)	17
4.5 Hormona tiroidea	18
4.6 Estrógeno	19
4.7 Calcio en la dieta	20
4.8 Fármacos	20
5. Diseño metodológico	22
5.1 Métodos de búsqueda	23
5.1.1 Búsqueda Pubmed	24
5.1.2 Búsqueda Scopus	25
5.1.3 Búsqueda LILACS	26
5.1.4 Búsqueda ScienceDirect	27
5.1.5 Búsqueda Google Scholar	28
5.2 Extracción de datos	29
5.3 Evaluación del riesgo del sesgo	29
Resultados	33
Discusión	47
Conclusiones	52
Referencias Bibliográficas	54

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.	36
Figura 2. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados según el método modificado por Smit ³⁵ <i>et al.</i>	38

Lista de tablas

Tabla 1. Descripción de la estructura PICOS utilizada para la búsqueda bibliográfica.	22
Tabla 2. Descripción de los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de artículos.	22
Tabla 3. Artículos definitivos Pubmed	24
Tabla 4. Artículos definitivos Scopus	25
Tabla 5. Artículos definitivos LILACS	26
Tabla 6. Artículos definitivos ScienceDirect	27
Tabla 7. Lista de 11 criterios de control y evaluación de la calidad	30
Tabla 8. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados	32
Tabla 9. Descripción de la totalidad artículos seleccionados por base de datos	35
Tabla 10. Resumen de las principales características de los estudios elegidos	37
Tabla 11. Cambios reportados, beneficios y efectos secundarios de los estudios incluidos en la investigación	45

Lista de Símbolos y Abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatur

Término

a

<i>1,25-DHCC</i>	1,25 dihidroxicolecalciferol
<i>g</i>	Gramos
<i>mg</i>	Miligramos
<i>μg</i>	Microgramos
<i>μL</i>	Microlitros
<i>MDO</i>	Movimiento dental ortodóntico
<i>NITI</i>	Aleación níquel titanio
<i>OPG</i>	Osteoprotegerina
<i>PTH (1-34)</i>	Hormona paratiroidea humana recombinante
<i>PTHrP</i>	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
<i>PGE2</i>	Prostaglandina E2
<i>BP</i>	Bifosfonatos

Resumen

El movimiento dental ortodóntico (MDO) es un fenómeno biológico que involucra reabsorción y formación ósea y en donde el calcio y sus reguladores cumplen un papel esencial¹ (Perez et al.,2020), El papel del calcio en el cuerpo humano puede tener efectos en el MDO, pero los mismos no están claros en la literatura.

El objetivo de ésta revisión fué evaluar los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico por medio de una revisión sistemática que se desarrolló mediante una búsqueda literaria en diferentes bases de datos siguiendo los lineamientos PRISMA. La búsqueda inicial arrojó 742 estudios donde finalmente 6 fueron seleccionados al cumplir los criterios de inclusión, en los cuales se encontró que el promedio de la muestra fue de 34.1 ratas y el principal efecto respecto al movimiento dental, fue la inhibición del mismo con la OPG y bifosfonatos; lo cual podría ser útil para el anclaje durante y el postratamiento ortodóntico; mientras que con la 1,25-DHCC, PTH (1-34) y PGE2 se mejoró el MDO, lo cual podría permitir la aceleración del tratamiento.

Palabras clave: movimiento dental ortodóntico, reguladores hormonales del calcio, reguladores farmacológicos del calcio.

Abstract

Orthodontic tooth movement (OTM) is a biological phenomenon that involves bone resorption and formation and in which calcium and its regulators play an essential role (Perez et al.,2020). The role of calcium in the human body can have effects on OMM, but these are not clear in the literature.

The objective of this review was to evaluate the effects of calcium and its hormonal and pharmacological regulators on orthodontic dental movement by means of a systematic review that was developed by means of a literature search in different databases following the PRISMA guidelines. The initial search yielded 742 studies where finally 6 were selected as they met the inclusion criteria, in which it was found that the average sample was 34.1 rats and the main effect with respect to dental movement was the inhibition of dental movement with OPG and bisphosphonates; which could be useful for anchorage during and after orthodontic treatment; while with 1,25-DHCC, PTH (1-34) and PGE2 the OTM was improved, which could allow the acceleration of treatment.

Key words: orthodontic tooth movement, hormonal calcium regulators, pharmacological calcium regulators.

Introducción

El movimiento dental ortodóntico (MDO) se ha descrito como un fenómeno biológico que involucra reabsorción y formación ósea en donde el calcio y sus reguladores como la hormona paratiroidea (PTH), las hormonas tiroideas (tiroxina, calcitonina), hormonas sexuales (estrógenos) y la vitamina D3, cumplen un papel esencial¹ (Perez et al.,2020), El papel del calcio en el cuerpo humano se extiende a varias actividades fisiológicas como la contracción muscular, el equilibrio de los fluidos, las actividades enzimáticas, la integridad del sistema esquelético y nervioso² (Nimeri et al., 2013), por lo que existen varias alternativas farmacológicas para regular su homeostasis y que en definitiva pueden tener efectos en el MDO, pero los cuales no están completamente dilucidados en la literatura, en parte, por la diversidad de medicamentos existentes y la forma de nombrarlos en diferentes artículos; por consiguiente, el presente anteproyecto evaluó los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico por medio de una revisión sistemática.

Como objetivo general se determinó: evaluar los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico por medio de una revisión sistemática; mientras que los objetivos específicos se abordaron de la siguiente manera: comparar los cambios reportados en el movimiento dental ortodóntico durante el uso farmacológico del Calcio y/o sus reguladores versus sus reguladores hormonales fisiológicos o farmacológicos; determinar posibles beneficios del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos durante el movimiento dental ortodóntico; determinar posibles efectos adversos o secundarios del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos durante el movimiento dental ortodóntico.

Para desarrollar la presente investigación se realizaron búsquedas en seis bases de datos (Pubmed, Scopus, Lilacs, ScienceDirect, Google académico y Cochrane library) en las cuales se implementaron fórmulas para cada una de ellas, arrojando un número de artículos que fueron analizados y evaluados para finalizar en una revisión sistemática siguiendo los lineamientos de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), cuyo protocolo fué registrado en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO).

1. Planteamiento del problema

En la actualidad, un alto porcentaje de la población ingiere calcio, sus derivados y reguladores para el tratamiento de algunas enfermedades como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, entre otras³ (Taddei et al., 2014), en consecuencia, la evaluación de los efectos de éstos en el movimiento dental ortodóntico (MDO) es una clara necesidad para evaluar las variaciones durante la terapéutica ortodóntica. El hueso, y en especial el hueso alveolar sometido a movimientos ortodónticos, es un tejido dinámico muy vascularizado, ricamente innervado y sometido a continuos procesos de remodelado y reparación¹, que se ven influenciados por variaciones en los electrolitos que acumula, como son el 99% del calcio, 85% del fósforo, 60% del magnesio y 35% del sodio de la economía humana², cumpliendo funciones metabólicas esenciales las cuales están reguladas a nivel celular, y que varían en función de diversas enfermedades metabólicas relacionadas con el calcio y sus reguladores¹.

Por su parte, el MDO se produce en presencia de un estímulo mecánico controlado por la fuerza aplicada que secuencia la remodelación (reabsorción ósea en la zona de presión y de formación ósea en la zona de tensión) del hueso alveolar y del ligamento periodontal (LP), y el cual podría verse modificado por el calcio y sus reguladores⁴ ⁵(Davidovitch Z.,1991) (Davidovitch et al., 1988), lo anterior justificado en algunas investigaciones, como la de Collins y cols., en la que inyectaron vitamina D en el ligamento periodontal (LP) de gatos durante varias semanas, encontrando que esta acelera el movimiento de dientes en un 60% más que el grupo de control debido al aumento de los osteoclastos en el sitio de presión, como se detectó histológicamente⁶ (Collins et al., 1988). Adicionalmente, se ha demostrado que la parato hormona (PTH) acelera el movimiento

dental ortodóntico en ratas, lo cual se estudió mediante la infusión continua de PTH (1 a 10 µg/100 g de peso corporal/día) implantada en la región dorsocervical, y los molares se movieron de 2 a 3 veces más rápido mesialmente mediante un resorte ortodóntico⁷ (Soma et al., 1999). Algunos estudios han demostrado que la PTH inyectada localmente induce la resorción ósea local, y es más ventajoso administrar PTH localmente que de forma sistémica⁶. Adicionalmente, otra serie de estudios mostraron una disminución en la tasa del MDO en presencia de medicación de enfermedades relacionadas con el metabolismo del calcio (hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, osteoporosis, entre otras) y sus reguladores³, por lo que es necesario clarificar el real papel de estos durante los procesos de remodelado óseo generado por el tratamiento ortodóntico. En consecuencia, la ingesta del calcio, de sus diferentes reguladores, de medicamentos tratantes para algunas patologías y su accionar en el hueso conlleva a la necesidad de considerar los posibles efectos que se podrían generar durante los movimientos de ortodoncia.

Así mismo, debido a la medicación para ciertas enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo, la estimación de los posibles efectos de dichos medicamentos en el MDO se hacen fundamentales en el ámbito ortodóntico; pese a lo anterior, los estudios encontrados en la literatura se centran en el calcio o en medicamentos en tendencia como son los bifosfonatos, dejando de lado otra serie de fármacos y factores hormonales presentes en la literatura y que regulan la actividad del calcio durante el MDO, como se evidencia en la revisión sistemática de Makrygiannakis *et al.* donde concluyen que “los medicamentos que se prescriben habitualmente pueden tener efectos variables sobre la tasa de movimiento dental ortodóntico, aunque la calidad de evidencia fue considerada en el mejor de los casos como baja⁸ (Makrygiannakis *et al.*, 2018)”.

Lo anterior, sugiere un papel relevante del calcio y sus reguladores farmacológicos y hormonales durante el MDO, pero las consecuencias de esta interacción se encuentran dispersas en la literatura, lo que hace difícil la valoración de los datos reportados; por lo anterior, el presente proyecto de investigación se preguntó: ¿Cuáles son los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico?.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico por medio de una revisión sistemática.

2.2 Objetivos Específicos

Comparar los cambios reportados en el movimiento dental ortodóntico durante el uso farmacológico del Calcio y/o sus reguladores versus sus reguladores hormonales fisiológicos o farmacológicos.

Determinar posibles beneficios del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos durante el movimiento dental ortodóntico.

Determinar posibles efectos adversos o secundarios del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos durante el movimiento dental ortodóntico.

3. Justificación

Con el aumento de edad de los pacientes, cada vez más son las personas de edad adulta o avanzada que acuden al ortodoncista para mejorar su aspecto dental, y la presencia de ciertas enfermedades metabólicas relacionadas al calcio (como por ejemplo el hipotiroidismo el cual afecta al 2% de la población mundial y 5 millones de colombianos, o hiperparatiroidismo, la osteoporosis, entre otras⁹), se observa la presencia de variaciones en la densidad ósea que pueden afectar el MDO, ya sea por variaciones hormonales en los reguladores del calcio o por los efectos asociados a la ingesta de fármacos¹⁰.

Las implicaciones del calcio y sus reguladores sobre el MDO son diversas, dado que algunos reportes muestran efectos reguladores positivos y otros negativos, lo que puede derivarse de la calidad de los artículos, métodos de investigación empleados y algoritmos de búsqueda utilizados que limitan los resultados de estudios similares (es necesario mencionar que del 30% al 50% de los niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia son deficientes de Vitamina D. Específicamente en Estados Unidos, hay una prevalencia de 41,6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en personas de raza negra e hispanos)¹⁰. Ejemplos de algunos fármacos y el MDO lo encontramos en las estatinas, en donde varios estudios evaluaron el efecto de la administración local y sistémica de estas sobre el control del MDO (anclaje o recidiva), con efectos prometedores pero al parecer insuficientes sobre el anclaje en los tratamientos de ortodoncia¹¹; en el caso de los bifosfonatos, estos reducen la tasa del MDO, pero aunque parece que el efecto es de regulación negativa, el mismo podría beneficiar el control de la pérdida de anclaje¹², pero la

proporcionalidad entre los resultados de la regulación negativa y positiva de estos medicamentos no ha sido discutida. Como ejemplo final, en el caso de la vitamina D, estimula la resorción ósea al inducir la diferenciación de los osteoclastos a partir de sus precursores y aumentando la actividad de los osteoclastos existentes, lo cual aunque puede parecer un efecto negativo, beneficia el aumento de la tasa de movimiento dental durante la retracción del canino y mejora la estabilidad de la posición de los dientes^{13 14}.

Los ejemplos anteriores muestran que aunque la regulación del calcio puede tener efectos reguladores favoreciendo o no el MDO, los mismos pueden tener ventajas en ciertos momentos del tratamiento ortodóntico, por lo que una mirada a profundidad de los efectos del calcio y sus reguladores podría representar ventajas terapéuticas a ser estudiadas y a su vez generar un documento de recomendaciones en el campo de la ortodoncia. Por los anteriores argumentos, elaborar una revisión sistemática de la literatura que evalúe la calidad de los artículos relacionados con el tema en mención, y que clarifique el alcance y las limitaciones de los mismos para concluir acuerdos terapéuticos, y de riesgos y beneficios del calcio y sus reguladores, es una clara necesidad así como una posible ventaja en la consideración de nuevas alternativas terapéuticas.

4. Marco Teórico

4.1 Movimiento dental ortodóntico

El movimiento dental ortodóntico (MDO) es un fenómeno biológico que involucra reabsorción y formación ósea; su base mecánica se fundamenta en la aplicación de una fuerza a los dientes a través de un dispositivo, desencadenando en un evento biológico con cambios en el tejido dentario y periodontal¹⁵.

Biológicamente el MDO tiene dos requerimientos importantes, el ligamento periodontal y el recambio óseo, lo que genera una respuesta a la fuerza ortodóntica del ligamento modulando la movilidad del diente en el alvéolo¹⁶; durante este, la actividad osteoclástica se caracteriza por cambios en los biomarcadores de los tejidos de soporte dentarios de los receptores activadores de factores nucleares durante el movimiento dentario¹⁷.

Adicionalmente, el MDO durante la terapia de ortodoncia depende en gran medida de la buena salud de los tejidos orales que a su vez requieren de una serie de componentes nutricionales que se podrían encontrar en una dieta balanceada permitiendo una adecuada actividad celular en los diferentes tejidos de la cavidad oral. Lars-Åke *et al.*, afirman que la eficacia del tratamiento de ortodoncia depende de la respuesta de los tejidos periodontales, donde el movimiento dental ortodóntico implica una reestructuración del hueso alveolar que depende, de los procesos fisiológicos de la actividad celular en el tejido conectivo periodontal y de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos en el hueso alveolar¹⁸.

La literatura muestra que para conservar estas condiciones periodontales se requiere que los tejidos estén en óptimas condiciones para el tratamiento ortodóntico, se habla de la

vitamina C como un factor fundamental en la producción de colágeno y de la vitamina D como un promotor de la deposición ósea, donde su déficit puede generar un ritmo más lento en el movimiento dental⁴.

Para el caso de la vitamina C, se ha evidenciado que influye en las fuerzas ortodónticas debido a que éstas inducen respuestas biológicas, que implican un complejo acoplamiento de las actividades osteoclásticas y osteoblásticas, donde el movimiento de los dientes requiere el funcionamiento simultáneo y sincrónico del metabolismo del colágeno; éste depende de un suministro adecuado de vitamina C para la producción de colágeno maduro¹⁹. El déficit de vitamina C afecta al ligamento periodontal y crea amplios espacios endoteliales y perioteliales con actividad osteoclástica, lo que afecta al movimiento y la retención de los dientes posterior al tratamiento de ortodoncia¹⁹. También se ha observado en individuos con deficiencia de vitamina C que los dientes corregidos con ortodoncia son inestables y la recidiva es más rápida en comparación con individuos sin deficiencia de vitamina C¹⁹. Para una adecuada salud ósea, la relación calcio-fósforo debe ser superior a 1, esto permite que no se presenta gran actividad osteoclástica, sin embargo, Mc Canlies observó grandes lagunas de reabsorción y una mayor actividad osteoclástica secundaria a la deficiencia de vitamina C, lo cual pone en peligro la remodelación ósea, relentizando el movimiento dental ortodóntico⁵. Desde ésta perspectiva, en el MDO hay una serie de factores hormonales que se encuentran relacionados con la homeóstasis ósea y la biosíntesis del calcio; los cuales se detallan a continuación:

4.2 Homeostasis ósea

La vía del mevalonato es una importante vía metabólica que proporciona a las células moléculas bioactivas esenciales, vitales en múltiples procesos celulares. Esta vía convierte el mevalonato en isoprenoide esterol, como el colesterol, precursor indispensable de los ácidos biliares, las lipoproteínas y las hormonas esteroides, y en una serie de moléculas hidrofóbicas, los isoprenoides no esteroles. Estos intermediarios de la vía biosintética del mevalonato desempeñan un papel importante en la modificación post-translacional de una multitud de proteínas implicadas en la señalización intracelular y son esenciales en el crecimiento/diferenciación celular, la expresión génica, la glicosilación de proteínas y el ensamblaje del citoesqueleto²⁰.

El ácido Araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-6, formado por una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces cis. Forma parte de fosfolípidos de las membranas de las células, y es el precursor de la biosíntesis de eicosanoides. Hay dos vías por las que el AA es metabolizado: la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, los productos de la primera son las prostaglandinas (Pgs) de la serie E y F, presentes en los fosfolípidos de la membrana celular y liberadas por estímulos inflamatorios bajo la acción de la fosfolipasa A₂, éstas favorecen la quimiotaxis vascular, la permeabilidad de la membrana celular del calcio y el número de osteoblastos, los cuales a su vez regulan la actividad de los osteoclastos a la vez que activan los segundos mensajeros AMPC y GMPC; la prostaglandina E favorece la actividad osteoclástica y osteoblástica, por lo que el proceso final depende de éstas. También encontramos prostaciclina (como la PG₁₂) y los de la segunda son los leucotrienos. Los leucotrienos, pueden ayudar a la movilización del calcio en el interior de la célula. Los leucocitos producen y liberan células

inflamatorias que dan lugar a las citosinas, que a su vez, liberan interleuquinas, que interactúan con los receptores de las células implicadas en el proceso de remodelado como los osteoblastos²¹.

La célula madre hematopoyética se diferencia a una célula precursora osteoclástica que tiene un receptor denominado RANK, éste receptor es activado por una proteína llamada RANK-L que es secretada por el osteoblasto. RANK y RANK-L se unen y activan una cascada que estimula la resorción ósea a través de los osteoclastos activos que forman la laguna de Howship. El osteoblasto secreta la osteoprotegerina (OPG) que se une al RANK-L e inhibe toda la activación de la vía RANK – RANK-L. Es muy importante que ambos se encuentren en equilibrio. Lo que promueve la producción del RANK-L es la vitamina D, la PTH y la prPTH (proteína relacionada a PTH), la IL 1, PgE2. Lo que promueve la producción de OPG y ayuda a disminuir la resorción ósea es el estrógeno y la IL10. Así mismo, la Calcitonina que es una hormona secretada por células parafoliculares de la tiroides cuando las concentraciones de calcio están aumentados, por lo cual lo disminuye en el plasma; la calcitonina llega al receptor que se encuentra en la célula precursora osteoclástica y disminuye la resorción. Medicamentos como el Denosumab funciona como la OPG, ya que se une al RANK-L y la secuestra, impidiendo que se una a su receptor RANK, por lo que también disminuye la resorción ósea²⁰. Dentro de la atención ortodóncica, se deben identificar medicamentos que podría inhibir el movimiento dental ortodóntico como los Estrogenos, la calcitonina, los bifosfonatos, los AINES y los corticosteroides (dosis 1mg/kg); así mismo, los medicamentos que podrían aumentar el MDO son la hormona tiroidea y los corticosteroides (dosis 15mg/kg)²².

La homeostasis ósea se basa en un equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos. Estos procesos en el hueso se rigen fundamentalmente por el eje RANK-RANKL-OPG. RANKL y OPG son miembros de las superfamilias del factor de necrosis tumoral y del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), respectivamente. Su unión al receptor activador de NF-kB (RANK) regula la diferenciación de los osteoclastos, la maduración y la supervivencia de los osteoclastos, promoviendo así su activación en el modelado del hueso normal y en la remodelación ósea. En odontología, muchas modalidades de tratamiento, como los implantes dentales, el tratamiento periodontal y el movimiento dental ortodóntico, dependen de una homeostasis ósea adecuada. De forma muy simplista, los dientes se mueven debido a la reabsorción ósea en los lugares de presión y a la formación ósea en las zonas de tensión²³.

Existen otros medios que favorecen el MDO; según Huang y Cols la hormona paratiroidea es el principal regulador hormonal de la remodelación ósea y la homeostasis del calcio. Los estudios en animales han demostrado que con infusión o inyección local de hormona paratiroides se acelera el movimiento dental ortodóntico de 1.6 a 2 veces, aumentando significativamente el número de osteoclastos²⁴. Adicionalmente, existen otra serie de mediadores hormonales que contribuyen con la homeostasis ósea, los cuales se explican a continuación:

4.3 Calcio (vitamina D3)

El calcio es el catión más abundante en el organismo y, aunque prácticamente la totalidad del calcio corporal total (98%) se encuentra depositado en el tejido óseo, la pequeña fracción libre presente en los líquidos corporales desempeña un papel biológico

muy importante como cofactor enzimático en un gran número de procesos biológicos y actividades hormonales imprescindibles para mantener la integridad del organismo²⁵. Es también conocido como 1,25 dihidroxicolecalciferol (vitamina D₃); juega un papel en la remodelación del hueso alveolar y puede aumentar el movimiento dental en la ortodoncia²⁶, pues El 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25[OH]₂D₃) es la forma hormonal más activa de la vitamina D. Regula los niveles séricos de calcio y fosfato favoreciendo su absorción intestinal y la reabsorción en los riñones. Además, promueve la deposición ósea e inhibe la liberación de la hormona Paratiroidea (PTH). También interviene en la respuesta inmunitaria al promover la inmunosupresión⁷. La deficiencia de 1,25(OH)₂D₃ puede ser el resultado de una ingesta inadecuada combinada con una exposición inadecuada a la luz solar, lo que puede conducir a una mineralización ósea deficiente, raquitismo y osteoporosis. Además, puede conducir a mayor susceptibilidad a la hipertensión arterial, la enfermedad periodontal, trastornos afectivos y enfermedades autoinmunes²⁷. Varios autores han estudiado el efecto de la 1,25(OH)₂D₃ en el MDO en ratas. En una investigación, se administraron inyecciones con 2,109 o 2,107 mol de 1,25(OH)₂D₃ cada tercer día en la zona submucosa palatina de la bifurcación radicular de los primeros molares, que a su vez fueron movidos bucalmente con fuerzas de 5 a 20 cN²⁷. En otro estudio, se inyectaron 2,109 mol de 1,25(OH)₂D₃ cada tres días a los incisivos, que fueron movidos en sentido distal con fuerzas de 20 cN. Ambos estudios mostraron que la 1,25(OH)₂D₃ estimulaba la tasa de MDO de forma dependiente de la dosis. Se encontró un efecto similar en la retracción canina en gatos tras la administración local de 1,25(OH)₂D₃ en dosis tan bajas como 0,25 1013 mol y una fuerza aplicada de 60 cN. Dosis fisiológicas de 1,25(OH)₂D₃ no estimulan la resorción ósea; por el contrario, la administración de suplementos bajos sí lo hace²⁷.

Otras investigaciones recomiendan que los pacientes de ortodoncia con insuficiencia de vitamina D pueden encontrar un ritmo más lento en el movimiento dental. Hubo un incremento inicial significativo del movimiento osteoclástico perseguido por una acción osteoblástica. Estos descubrimientos proponen que la vitamina D y sus metabolitos pueden favorecer el tratamiento de ortodoncia²⁷. Algunos estudios muestran que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es fundamental para la capacidad del cuerpo de elevar la ingestión intestinal de calcio al 40% y la asimilación intestinal de fósforo al 80%, que son esenciales para la salud ósea en los seres humanos²⁸.

Entendiendo la importancia para el movimiento dental ortodóntico de una dieta rica en nutrientes, es importante identificar el papel que cumple el calcio y los reguladores de calcio durante el movimiento generado por las fuerzas aplicadas a través de los brackets. El calcio es esencial en varios procesos fisiológicos como la contracción muscular, la regulación de los latidos del corazón, el equilibrio de los fluidos y las actividades enzimáticas. Las hormonas, como la hormona paratiroidea (PTH), las hormonas tiroideas (tiroxina, calcitonina), hormonas sexuales (estrógenos) y las vitaminas (vitamina D3) son importantes reguladores de la homeostasis del calcio. La ingesta dietética de calcio en la dieta también es importante²⁹.

4.4 Hormona paratiroidea (PTH)

La PTH es segregada por las glándulas paratiroides. Su principal efecto es un aumento de la concentración de calcio en la sangre; por consiguiente, estimula la resorción ósea. Consta de 84 aminoácidos, pero el fragmento activo contiene sólo los aminoácidos 1 a 34⁷. Aunque la elevación continua de la PTH provoca pérdida ósea, las elevaciones cortas e

intermitentes del nivel de la hormona puede ser anabólica para el hueso. Muchos datos experimentales y clínicos muestran que tales aplicaciones diarias de corta duración conducen a aumentos de la masa ósea, la densidad y fuerza. El efecto de la PTH sobre el MDO se estudió en ratas, donde una estimulación significativa exógena de la PTH puede a su vez estimular la tasa de MDO de manera dependiente de la dosis, pero sólo cuando se aplica de forma más o menos continua ya sea por infusión sistémica o por administración local cada dos días en una formulación de liberación lenta. En un grupo experimental, la PTH fue disuelta en solución salina fisiológica. Esto puede considerarse una aplicación corta e intermitente. Sin embargo, no se encontró ningún efecto inhibitor sobre la MDO, probablemente porque la actividad osteoblástica fue estimulada, pero la actividad osteoclástica no se vio afectada. La evidencia indirecta del efecto de la PTH en la tasa de MDO puede derivarse de los estudios que tratan de los efectos de una dieta baja en calcio, que aumenta la liberación de PTH en los animales⁷²⁹.

4.5 Hormona tiroidea

La tiroides produce 2 hormonas: tiroxina y calcitonina. La tiroxina (T4) es una prohormona que puede convertirse en su forma activa, la triyodotironina (T3). Esta hormona activa influye en la actividad y el metabolismo de todas las células y desempeñan un papel importante en el desarrollo físico y el crecimiento. Además, la T4 afecta a la absorción intestinal de calcio, por lo que participa indirectamente en el recambio óseo. El hipertiroidismo o la tiroxina pueden provocar osteoporosis. El efecto de la tiroxina exógena sobre el MDO se ha estudiado en un modelo de ratas en el que se aplicó una fuerza ortodóncica de 25 cN en el primer molar durante 21 días. Tras un periodo de inducción de 4 semanas, en el que se añadió tiroxina al 0,003% al agua de bebida, se encontró un aumento

significativo en la tasa de MDO. La administración intraperitoneal de dosis de 5, 10 y 20 mg por kilo por día de tiroxina dio lugar a una dosis dependiente de la estimulación del movimiento molar mesial en ratas inducido por una fuerza de 60 cN. En muchos sentidos, la calcitonina tiene los efectos opuestos a la PTH; la calcitonina disminuye la absorción de calcio intestinal, la actividad de los osteoclastos en el hueso y la reabsorción renal de calcio. Aunque la calcitonina interviene en la remodelación ósea y la homeostasis del calcio, no se dispone de datos experimentales sobre el efecto de la administración de calcitonina exógena sobre la tasa de MDO²⁹.

4.6 Estrógeno

Los estrógenos son hormonas sexuales femeninas que se producen de forma natural en tres formas. La primera y más importante forma de estrógeno es el estradiol, que se produce desde la menarquia hasta la menopausia y es importante en la regulación del ciclo menstrual. La segunda forma es la estrona, producida después de la menopausia, cuando la cantidad total de estrógenos ha disminuido. La tercera forma, el estriol, se expresa principalmente durante el embarazo. La relación entre la disminución de estrógenos después de la menopausia y el desarrollo de la osteoporosis está bien establecida. Durante mucho tiempo, la suplementación con estrógenos se utilizó para superar los problemas posmenopáusicos. Sin embargo, ha quedado claro que este tratamiento aumenta el riesgo de cáncer de mama, accidentes cerebrovasculares y posiblemente otros problemas cardíacos²⁹. Esto ha llevado al desarrollo de moduladores específicos de los receptores de estrógenos, como el raloxifeno, que tiene un efecto estrogénico en los huesos, pero reduce el riesgo de cáncer de mama. Por lo tanto, se considera una buena alternativa a la terapia

hormonal sustitutiva para el tratamiento de la osteoporosis⁹. Sólo se dispone de investigaciones sobre el efecto de los estrógenos sobre el MDO. Un estudio se centró en la tasa de movimiento bucal de los molares provocado por una fuerza de 12,5 cN durante el ciclo estral normal en ratas. Se descubrió que la tasa de MDO estaba inversamente relacionada con el nivel sérico de estrógenos⁹. El segundo estudio examinó el efecto de la ovariectomía en el movimiento bucal de los molares en la rata provocado por una fuerza de 10 cN. Se observó un aumento significativo en la tasa de MDO. Ambos estudios sugieren que la suplementación con estrógenos podría frenar el MDO. Pero, no se dispone de estudios experimentales en los que estrógenos exógenos fueran administrados para evaluar su efecto en el MDO. Lo mismo ocurre con el raloxifeno. Al igual que la suplementación con estrógenos, podría relentizar el MDO, pero se carece de estudios experimentales²⁹.

4.7 Calcio en la dieta

Los adultos necesitan entre 1000 y 1300 mg de calcio en su dieta diaria. A menudo se prescribe como suplemento dietético para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El efecto del calcio en la dieta sobre el MDO se estudió en perros alimentados con dietas bajas o altas en calcio durante 10 semanas antes de inducir el movimiento premolar ortodóntico con una fuerza de 100 cN durante 12 semanas. A partir de las 8 semanas, el régimen con bajo contenido en calcio provocó una tasa más elevada de MDO que el régimen con alto contenido de calcio. Estos resultados coinciden con un estudio comparable en ratas, en el que se alimentó a ratas lactantes con una dieta baja en calcio durante 1 semana antes del movimiento molar de ortodoncia con una fuerza de 60 cN. Este régimen condujo a un MDO más rápido

que en los animales de control. Estos datos apoyan los estudios de recambio óseo que muestran un aumento número de osteoclastos y osteoblastos en ratas con una dieta baja en calcio. El resultado final fue un aumento en el fenotipo del remodelado óseo en donde la resorción ósea excesiva prevaleció sobre la deposición²⁹.

4.8 Fármacos

Así mismo, dentro de los reguladores farmacológicos del calcio encontramos medicamentos como la tiroxina exógena que aumenta la tasa de MDO de manera dependiente de la dosis. Algo similar acontece con la calcitonina que se encuentra implicada en la remodelación ósea y en la homeóstasis del calcio, aunque no hay datos experimentales sobre su efecto sobre la tasa de MDO^{30 31}. Lo mismo ocurre con los moduladores específicos de los receptores de estrógenos (como el raloxifeno), y los anticonceptivos orales. Aunque existe una relación inversa entre los estrógenos y el MDO, no se dispone de pruebas directas de este efecto en la literatura. Por su parte, la administración de vitamina D3 aumenta la tasa de MDO de forma dependiente de la dosis, mientras que la administración de bifosfonato disminuye esta misma tasa de MDO de forma dependiente de la dosis³².

5. Diseño metodológico

Esta investigación se realizó por medio de una revisión sistemática siguiendo los lineamientos de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³³, cuyo protocolo fué registrado en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO)³⁴ (Sideri et al., 2018).

Para la presente revisión sistemática se utilizaron los siguientes criterios mediante el formato PICOS. (Tabla 1)

Tabla 1. Descripción de la estructura PICOS utilizada para la búsqueda bibliográfica.

<i>P= Población /Problema</i>	<i>I= Intervención</i>	<i>C= Comparación o Control</i>	<i>O= Outcome Resultados</i>	<i>S= Tipos de estudio</i>
Modelos murinos a quienes se les realizará movimiento ortodontico.	Modelos murinos a quienes se les administró calcio y sus componentes farmacológicos relacionados evaluando MDO.	Modelos murinos en estado basal (que no se les haya aplicado fármacos).	Variaciones del MDO causados por el calcio y sus reguladores farmacológicos y hormonales.	Estudios <i>IN VIVO</i> .

Tabla 2. Descripción de los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de artículos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ● Estudios <i>IN VIVO</i> que mencionen tasa de movimiento dental ortodóntico por dosificación farmacológica de Calcio y sus reguladores farmacológicos y hormonales en ratas. ● No hay límite de tiempo en las publicaciones de los artículos. ● No hay ninguna restricción del idioma. ● Estudios que hayan realizado cálculo de la dosis del medicamento aplicado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Revisiones narrativas de la literatura. ● Opiniones de expertos. ● Guías de manejo clínico. ● Estudios en otro tipo de animales ● Estudios en humanos ● Estudios que no hayan realizado cálculo de la dosis del medicamento aplicado

5.1 Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas preliminares (no sistemáticas) que ayudaron a identificar términos claves, sinónimos y la construcción inicial de la presente revisión.

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas publicadas o en proceso de publicación relacionadas con el presente estudio, esto se hizo en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO).

Se utilizaron las siguientes bases de datos: Pubmed, SCOPUS, Cochrane Library, LILACS, ScienceDirect, en toda la red por medio de Google Scholar, y en la literatura gris, sin restricción de lenguaje y sin restricción de tiempo de publicación, utilizando palabras clave bajo términos Mesh y No Mesh.

Dos autores realizaron la búsqueda por separado utilizando las mismas palabras clave en una fórmula previamente definida, seleccionando o eliminando aquellas referencias cuyo título no tuvo relación con el tema. Posteriormente se compararon los títulos seleccionados por ambos autores para eliminar los duplicados y por mutuo acuerdo incluyeron o excluyeron aquellos que diferían en ambas búsquedas; en caso de no generarse un consenso con alguno de ellos, un tercer revisor definió la inclusión o no de estos.

Dos autores leyeron por separado los resúmenes y texto completos aplicando los criterios de inclusión y exclusión. De nuevo, se compararon los elegidos por cada parte y se

resolvieron las diferencias por común acuerdo; cualquier discusión relacionada con la selección del texto completo se discutió con el tercer revisor.

Se determinaron fuentes relevantes de literatura gris, basándose en el referente bibliográfico de los artículos elegidos tras la selección de archivos digitales, y se hizo una suscripción a la base de datos generando alertas para nuevos artículos sobre el tema, garantizando la inclusión de la información más actualizada.

A continuación se evidencia la descripción detallada que se realizó con cada buscador.

5.1.1 Búsqueda Pubmed

Se ingresó a la página web de PubMed, se digitó la fórmula de búsqueda: ((tooth movement) OR (dental movement) OR (orthodontic movement) OR (orthodontic treatment) OR (acceleration tooth movement)) AND ((drugs) OR (bisphosphonates) OR (statins) OR (vitamin D) OR (thyroid hormones) OR (thyroxine)) AND ((bone disease) OR (hypocalcemia) OR (hypercalcemia) OR (osteoporosis))

Se escogió la opción “Create Alert”, esta opción permitió crear una cuenta la cual fue creada con el correo institucional de la Universidad Antonio Nariño.

Para conservar y guardar la búsqueda realizada, se seleccionó E-mail, fué digitado el correo de la cuenta creada; Selection (All Results); Format (summary) y Send E-mail.

El algoritmo de búsqueda inicial arrojó 247 resultados, de los cuáles, al analizarlos con el título, se escogieron 34 artículos, de éstos; al analizar los resúmenes de cada uno, solo 8 cumplieron con los criterios de inclusión y finalmente dos estudios mencionaron el cálculo de la dosis del medicamento usado. (Tabla 3).

Tabla 3. Artículos definitivos Pubmed

Autor	Título	Tipo de estudio	Año de publicación	Categoría de la revista
T. takano-yamamoto, m. kawakami, and t. yamashiro	Effect of Age on the Rate of Tooth Movement in Combination with Local Use of 1,25(OH)2D3 and Mechanical Force in the Rat	<i>In vivo</i>	1992	Pubmed
F. J. Fernandez-Gonzalez J. L. Lopez-Caballo A. Canigral ~ I. Menendez-Diaz A. Brizuela F. J. de Cos T. Cobo J. A. Vega	Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement	<i>In vivo</i>	2015	Pubmed

5.1.2 Búsqueda Scopus

Para ingresar en esta base de datos, se accedió desde la plataforma de biblioteca de la universidad Antonio Nariño, creando la cuenta con el correo institucional de la universidad para poder acceder a la búsqueda de acuerdo con el algoritmo planteado.

En Key Words fué digitada la fórmula de búsqueda:

movement OR aceleration AND dental OR tooth OR orthodontic AND drugs OR bisphosphonates OR statins OR vitamin-d OR thyroid AND hormones OR thyroxine AND bone AND disease OR hypocalcemia OR hypercalcemia OR osteoporosis AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Rat"))

Esta fórmula arrojó 113 resultados de los cuáles, de acuerdo al título solo 11 se relacionaron tentativamente con el tema de investigación.

Se guardó la búsqueda en “búsquedas guardadas” y se creó la alerta poniendo el correo electrónico de la Universidad Antonio Nariño con frecuencia semanal.

De los 11 resultados elegidos por el título, al analizar los resúmenes de cada uno, 6 cumplieron con los criterios de inclusión; pero de éstos, dos se encontraban repetidos en el buscador Pubmed y uno de ellos no fue posible descargarse, pese a que se intentó contactar con el autor del estudio, por lo cual fueron descartados quedando seleccionados solo 3 estudios, de éstos, uno mencionó el cálculo de la dosis del medicamento usado. (Tabla 4).

Tabla 4. Artículos definitivos Scopus

Autor	Título	Tipo de estudio	Año de publicación	Categoría de la revista
Fan Li, Guifeng Li, Haikun Hu, Renkai Liu, Jianwei Chen and Shujuan Zou	Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats	<i>In vivo</i>	2013	Scopus

5.1.3 Búsqueda LILACS

Se accedió a la página de LILACS (Portal Regional de la BVS), se digitó la fórmula de búsqueda en inglés: (tooth movement) OR (orthodontic movement) AND (drugs) OR (bisphosphonates) OR (statins) OR (vitamin-d) AND (calcium regulators) OR (thyroid hormones) OR (thyroxine) AND (la:("en" OR "pt" OR "es"))

Esta fórmula arrojó 82 resultados de los cuáles, de acuerdo al título solo 20 se relacionaron tentativamente con el tema de investigación.

Para guardar la búsqueda realizada, ingresamos en “Enviar Resultado” fue seleccionado E-mail, se digitaron los datos pedidos, entre ellos el correo de la cuenta y enviar e-mail. Esta búsqueda quedó registrada en el correo digitado y se pudo descargar como archivo PDF.

De los 20 resultados, 5 artículos cumplieron con los criterios de inclusión; de los cuáles dos se encontraban repetidos con el buscador Pubmed y uno más no fue posible ser descargado pese a que se intentó contactar al autor, por estos motivos motivos, fueron descartados. Finalmente dos estudios fueron seleccionados en este buscador pero solo uno de ellos aplicó el cálculo de la dosis del medicamento usado. (Tabla 5).

Tabla 5. Artículos definitivos LILACS

Autor	Título	Tipo de estudio	Año de publicación	Categoría de la revista
Selin Kale,lken Kocadereli, Pergin Atilla, Esin As	Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement	<i>In vivo</i>	2004	LILACS

5.1.4 Búsqueda ScienceDirect

Ingresamos a la página de ScienceDirect con el usuario de la Universidad Antonio Nariño; se digitó la fórmula de búsqueda:

((tooth movement) OR (dental movement) OR (orthodontic movement) OR (orthodontic treatment) OR (acceleration tooth movement)) AND ((bisphosphonates) OR (statins) OR (vitamin D) AND ((calcium regulators)

Ésta fórmula de búsqueda arrojó 38 resultados, de los cuáles de acuerdo al título se seleccionaron 11 estudios. Los 11 artículos seleccionados de acuerdo a su título se descargaron como PDF a través de la opción “Download selected articles”.

Al ser evaluados los 11 artículos descargados, se evidenció que 5 artículos cumplen con los criterios de búsqueda, de los cuáles uno se encontró repetido en la búsqueda de

PubMed y por esto fué descartado; quedando 4 artículos, de los cuáles solo dos cumplieron con el cálculo de la dosis del medicamento usado. (Tabla 6).

Tabla 6. Artículos definitivos ScienceDirect

Autor	Título	Tipo de estudio	Año de publicación	Categoría de la revista
Neelambar R. Kaipatur, Yuchin Wu, Samer Adeeb, Thomas R. Stevenson, Paul W. Major and Michael R. Doschakf	Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study	<i>In vivo</i>	2013	ScienceDirect
Jeremy C. Karras, James R. Miller, James S. Hodges, John P. Beyer and Brent E. Larson	Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats	<i>In vivo</i>	2009	ScienceDirect

5.1.5 Búsqueda Google Scholar

Se inició con la creación del perfil de este buscador para lo cual se debió registrar con el correo institucional de la Universidad Antonio Nariño. Cuando ya se creó el usuario, se procede a iniciar la búsqueda de acuerdo a la fórmula creada para la revisión sistemática.

intitle:((tooth movement) OR (dental movement) OR (orthodontic movement) OR (orthodontic treatment) OR (acceleration tooth movement)) AND ((bisphosphonates) OR (statins) OR (vitamin D) OR (thyroid hormones) OR (thyroxine)) AND ((hypocalcemia)

De los 256 resultados se escogieron 29 artículos relacionados con el tema de acuerdo a su título; fueron guardados en “Mi biblioteca” y exportados. Posterior a la selección de los 29 artículos de acuerdo al título, se crea la alerta de búsqueda.

Al evaluar los 29 artículos se observó que 6 de ellos cumplieron con los criterios de selección. De éstos 6 artículos, tres se encontraron repetidos en buscadores como PubMed, Scopus y LILACS, y adicional a esto, un artículo más fué un estudio *In Vitro*; por estos motivos fueron descartados, quedando solo 2 artículos referentes. Sin embargo, ninguno de ellos mencionó el cálculo de la dosis de medicamento, motivo por el cual fueron descartados, por ende, este buscador no aportó ningún artículo al estudio.

5.1.6 Búsqueda Cochrane Library

Búsqueda sin fórmula: se digitaron las palabras clave en inglés en la base de datos Cochrane Library; la cual arrojó 6 resultados donde todos se descartaron por completo al no tener relación con la presente investigación de acuerdo a su título.

5.2 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó por los autores, los cuales fueron digitados en una tabla de excel®.

Se extrajo y consignó la información de los artículos elegidos en el formato establecido; en caso de faltar algún dato de un estudio, se hizo el intento de contactar a los autores originales por información adicional no reportada. Cualquier discrepancia que se presentó con los artículos evaluados fué discutida y resuelta en consenso junto al asesor temático, y en caso de no ser posible llegar a un acuerdo, ésta fué resuelta por el tercer revisor.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (Mendeley) como fuente común para almacenar y procesar las referencias halladas en la consulta a cada base de datos, como

también para eliminar los duplicados. El resumen del proceso de selección de los estudios se hizo por medio del diagrama de flujo PRISMA.

5.3 Evaluación del riesgo del sesgo

Teniendo en cuenta que los tipos de estudio utilizados en la presente revisión fueron estudios *In vivo*, se realizó la evaluación siguiendo directrices de la lista de comprobación adaptada en un metanálisis previo que contiene once puntos referentes a su estudio³⁵ (Smit *et al.*, 2018). Dado que la temática de este metaanálisis fue concerniente a los efectos de la hiperoxia sobre el tono vascular en modelos animales, hubo la necesidad de realizar la modificación de 3 de los 11 criterios para que fuesen relacionados con la presente revisión sistemática. Cada uno de los estudios encontrados para la presente revisión sistemática fueron evaluados mediante una lista de comprobación hecha a la medida que contenía once puntos referentes al cegamiento, a la estandarización en la investigación, a la comparación de medicamentos, a la dosis, a los resultados, a las características del animal, al protocolo del estudio, al tamaño de la muestra, a la revista de publicación, a la aprobación por un comité de ética y al conflicto de interés. La lista de los criterios utilizados se encuentra en la tabla 7.

Tabla 7. Lista de 11 criterios de control y evaluación de la calidad

Lista de control y evaluación de la calidad	
Componente	Comentarios/aclaraciones
1.¿Los evaluadores/analistas de datos estaban cegados?	Sí: Se realizó el cegamiento y se describió adecuadamente. No: No se menciona el cegamiento y/o los experimentos se realizaron siempre en el mismo orden o el proceso no se describió suficientemente.

2. ¿Hubo procesos de estandarización en la investigación?	Sí
	No
3. ¿Los autores verificaron la comparación del medicamento usado con otro fármaco?	Sí
	No
4. ¿Los autores verificaron la dosis de medicamento suministrado a los animales?	Sí
	No
5. ¿Hubo una notificación selectiva de los resultados?	Sí: No había ninguna indicación para la notificación selectiva de resultados
	No: Se describió un efecto, pero no se mostraron datos
6. ¿Se han descrito correctamente las características del animal?	Sí: Los autores mencionaron la especie, la edad/peso, el sexo y el número de animales utilizados
	No: Los autores no describieron una o más de las características anteriores
7. ¿Fueron descritos correctamente los protocolos del estudio?	Sí:
	No
8. ¿El tamaño del grupo se basó en un análisis fuerte?	Sí: Un apropiado análisis fuerte fué descrito
	No: No se ha descrito o mencionado un análisis fuerte
9. ¿Se ha publicado el estudio en una revista revisada por pares?	Sí
	No
10. ¿El estudio fue aprobado por un comité ético?	Sí
	No
11. ¿No existe conflicto de interés?	Sí
	No

A cada componente; es decir, a cada uno de los 11 criterios se les asignó un comentario de “SI” o “NO”, donde a los comentarios “SI” se les atribuyó una puntuación de 1; mientras que a los comentarios “NO”, la puntuación asignada fué de 0. Se determinó un riesgo de sesgo alto (puntuaciones de 0 a 4), moderado (5 a 7) y bajo (8 a 11). (Tabla 8)

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados													
Estudio	1. ¿Los evaluadores o analistas de datos estaban cegados?	2. ¿Hubo procesos de estandarización en la investigación?	3. ¿Los autores verificaron la comparación del medicamento usado con otro fármaco?	4. ¿Los autores verificaron la dosis de medicamento suministrado a los animales?	5. ¿Hubo una notificación selectiva de los resultados?	6. ¿Se han descrito correctamente las características del animal?	7. ¿Fueron descritos correctamente los protocolos del estudio?	8. ¿El tamaño del grupo se basó en un análisis fuerte?	9. ¿Se ha publicado el estudio en una revista revisada por pares?	10. ¿El estudio fue aprobado por un comité ético?	11. ¿No Existe conflicto de interés?	Total	Calificación del sesgo
Takano et al.	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	7	Moderado
Fernandez et al.	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	8	Bajo
Kale et al.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	Bajo
Li et al.	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	10	Bajo
Neelambar et al.	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	9	Bajo
Karras et al.	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	7	Moderado

Resultados

Un diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios se muestra en la Figura 1. Se encontraron 247 resultados en Pubmed, 113 en Scopus, 82 en LILACS, 38 en Science Direct, 256 en Google Scholar y 6 en Cochrane Library, para un total de 742 artículos en las seis bases de datos. Así mismo, se realizó la búsqueda en la biblioteca virtual de la Universidad Antonio Nariño y en su repositorio, sin embargo no se lograron encontrar estudios referentes a la búsqueda de la presente revisión sistemática. De estos primeros resultados, fueron seleccionados por su título un total de 105 artículos. Posteriormente se descartaron por su abstract 86 artículos quedando un total de 19. En estos 19 artículos seleccionados se buscó en la bibliografía de cada uno, estudios similares que pudiesen ser incluidos en la investigación, pero no se encontraron resultados; adicional a lo anterior se analizaron los 19 artículos evaluando el cálculo de la dosis quedando un total de 6 estudios los cuales fueron considerados en la realización de la presente revisión sistemática; los 6 estudios elegidos fueron estudios *In vivo* que cumplieron todos los criterios de inclusión, además fueron publicados en los años 1992, 2004, 2009, 2013 (2) y 2015 (Tabla 9).

La evaluación del sesgo de los estudios elegidos se presenta en la Figura 2, donde la puntuación de la calidad total se mantuvo en un rango entre 7 y 11; los estudios de Karras⁴² y Takano³⁷ *et al.* (33,3%) presentaron un riesgo de sesgo moderado; mientras que los cuatro estudios restantes (66,6%) presentaron un riesgo de sesgo bajo y ningún artículo fue catalogado con riesgo de sesgo alto. Una limitante común que se presentó en cuatro de los seis artículos fue que no se compararon medicamentos con otros fármacos; solo

Fernandez³⁸ y Kale³⁹ et al. realizaron esta comparación con Zoledronato vs OPG y 1,25(OH)₂D₃ vs PGE2 respectivamente. De igual modo, solo en el (50%) de los estudios; Kale³⁹ et al., Li⁴⁰ et al., Kaipatur⁴¹ et al., los evaluadores o analistas de datos estaban cegados. Así mismo, en los estudios de Takano³⁷ et al., Fernandez³⁸ et al., Kale³⁹ et al. y Li⁴⁰ et al., (66.6% del total de los estudios) el tamaño de la muestra se basó en un análisis fuerte, teniendo desde 30 hasta 60 ratas como muestra. Por el contrario, el 100% de los estudios tuvo procesos de estandarización en la investigación, verificaron la dosis de medicamento suministrado a los animales, tuvieron una notificación selectiva de los resultados, describieron correctamente las características del animal y no tuvieron conflicto de intereses. Al tratar de comparar los estudios de modelos de calcio que utilizaron 1,25(OH)₂D₃ con sus reguladores, se encontró que los estudios presentaban diferentes diseños experimentales ya que por ejemplo las fuerzas aplicadas fueron diferentes, aunque cinco de los estudios sí utilizaron resortes para evaluar los movimientos (Takano³⁷, Fernandez³⁸, Li⁴⁰, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴²).

En los seis artículos seleccionados se encontraron medicamentos como el 1,25(OH)₂D₃ (conocido como vitamina D3), bifosfonatos como el alendronato y el zoledronato, proteínas como la osteoprotegerina (OPG); la prostaglandina E2 (PGE2) y la hormona paratiroidea humana recombinante. En todos los artículos incluidos se pudieron identificar las dosis, se realizaron en modelo de ratas pertenecientes a las razas Sprague Dawley (Fernandez³⁸, Kale³⁹, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴²) y Wistar (Takano³⁷ y Li⁴⁰); en todos los estudios la fuerza aplicada se realizó a través de resortes a excepción del estudio Kale³⁹ quien utilizó un aparato con bandas, brazos y loops y en todos los estudios se describió el método para medir la cantidad de movimiento.

Se encontró variabilidad en las unidades de medida para la cantidad del medicamento aplicado y la fuerza ejercida respectivamente, por lo que para efectos de comparación en este documento, se homogenizaron las unidades de medida a miligramos (mg) para la cantidad de medicamento aplicado y para la fuerza ejercida a gramos (g).

Las principales características de los artículos seleccionados se muestran en la tabla 10., donde se evidencia la homogenización de las unidades de medida referidas anteriormente.

Tabla 9. Descripción de la totalidad artículos seleccionados por base de datos

Base de datos	Total artículos encontrados	Artículos seleccionados por título	Artículos seleccionados por abstract	Total artículos seleccionados aplicando cálculo de dosis del medicamento
PubMed	247	34	8	2
Scopus	113	11	3	1
LILACS	82	20	2	1
Science Direct	38	11	4	2
Google scholar	256	29	2	0
Cochrane Library	6	0	0	0
TOTAL	742	105	19	6

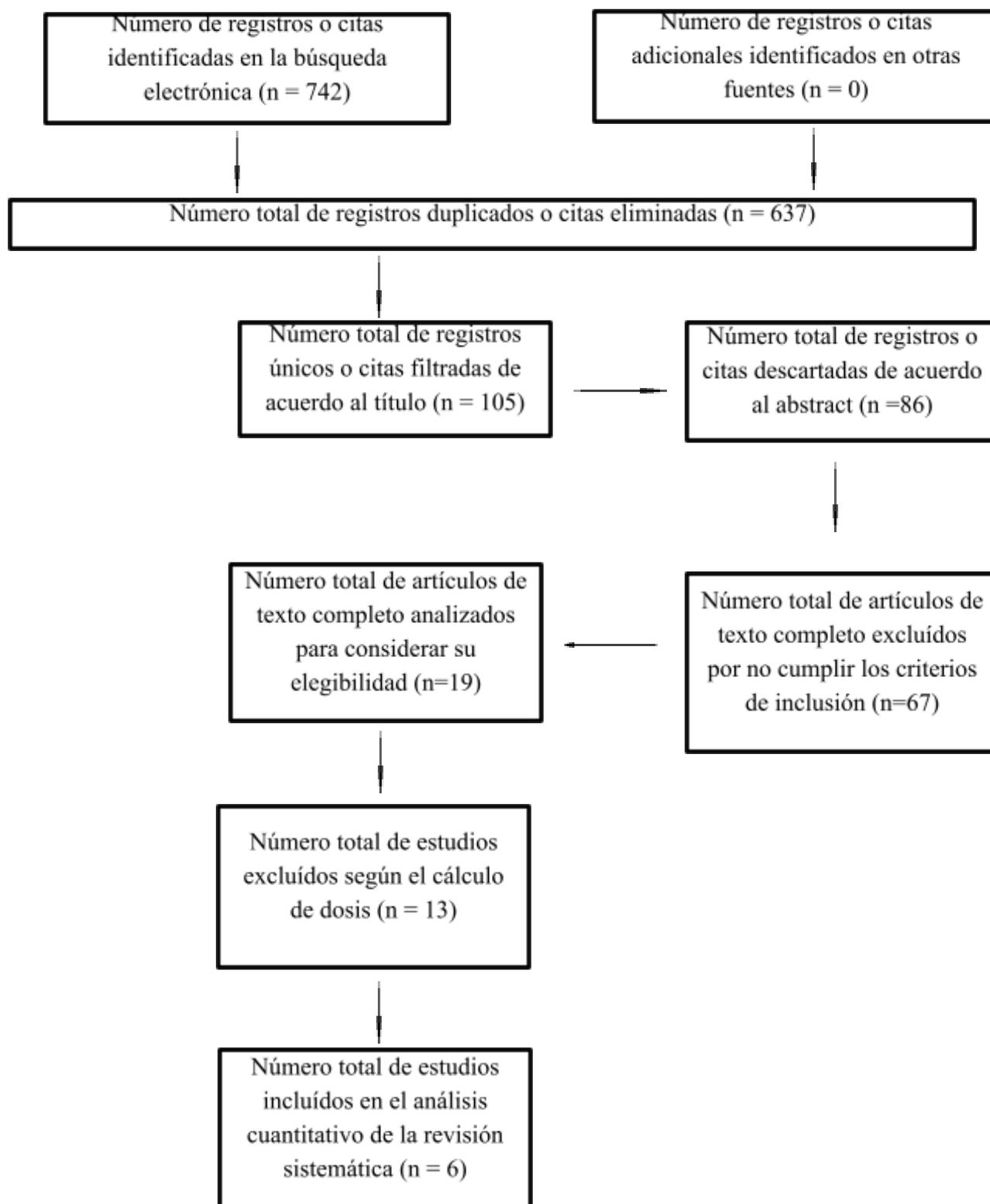


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 10. Resumen de las principales características de los estudios elegidos

Autores	Takano et al. 1992	Fernandez et al. 2015	Kale et al. 2004	Li et al. 2013	Kaipatur et al. 2013	Karras et al. 2009
Título	Effect of Age on the Rate of Tooth Movement in Combination with Local Use of 1,25(OH) ₂ D ₃ and Mechanical Force in the Rat	Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement	Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement	Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats	Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study	Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats
Número de muestra	30 ratas wistar	36 ratas macho Sprague-Dawley	37 ratas macho Sprague-Dawley	60 ratas macho Wistar	20 ratas hembras Sprague Dawley	22 ratas Sprague-Dawley
Aleatorización de la muestra	Muestra dividida pero no aleatorizada	Si fueron aleatorizadas	Si fueron aleatorizadas	Si fueron aleatorizadas	Si fueron aleatorizadas	Si fueron aleatorizadas
¿Se menciona el cálculo de la dosis?	La dosis de 1,25(OH) ₂ D ₃ fué seleccionada porque previamente se encontró que era la dosis más eficaz para potenciar el aumento de los osteoclastos inducidos por el movimiento dental experimental	Siguiendo el protocolo de Ortega et al. , se inyectó una solución de 50 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS), que contenía 16 microgramos de zoledronato en el grupo experimental 1. En el grupo experimental 2, se inyectó PBS con 5 mg/kg de OPG-Fc humano	Las dosis y los intervalos de inyección utilizados en este estudio fueron considerados óptimos en estudios anteriores	El protocolo de inyección de hormona paratiroidea se decidió de acuerdo con estudios anteriores	Este esquema de dosificación subcutánea antirresorción, dos veces por semana, del fármaco alendronato de BP se ha utilizado previamente con éxito en ratas. El intervalo de pre-dosificación de 12 semanas se eligió para imitar una dosis eficaz de BP	Esta dosis fue diseñada para aproximarse a una dosis común utilizada en humanos para prevenir o tratar la osteoporosis y se correlaciona bien con los estudios que demostraron que en las ratas esta cantidad parece ser una dosis umbral que provoca un efecto biológico
Tipo de medicamento	1,25(OH) ₂ D ₃	Osteoprotegerina (OPG-Fc) y Zoledronato	PGE2 y 1,25(OH) ₂ D ₃	Hormona paratiroidea humana recombinante	Alendronato	Alendronato sódico
Cantidad del medicamento aplicado	20 miligramos de 1,25(OH) ₂ D ₃	Dosis única de Zoledronato 0.016 miligramos y una dosis quincenal de human OPG-Fc (5,0 mg/kg)	20 mg de 1,25(OH) ₂ D ₃ y 0.0001 mg de PGE2	0.004 miligramos / 100 g de peso corporal	0,015 mg/kg por vía subcutánea	7 mg por kilo de peso corporal por semana
Tiempo de uso del medicamento	Cada 7 días se aplicaba el medicamento durante 21 días	21 días	9 días	12 días	8 semanas	4 semanas
Medicamento comparativo	No	(OPG-Fc)	El dimetil sulfoxido (DMSO) es el vehículo de la 1,25(OH) ₂ D ₃	No	No	No
Objeto y magnitud de la fuerza aplicada	Resorte de 5 y 30 gramos	Resorte Niti super elástico de 50 gramos	Aparato con bandas, brazos y loops de 20 + - 0.1 gramos	Resorte cerrado elástico de 40 g	Resorte cerrado de Niti de 50 g	Resorte cerrado sentalloy de 0.05 gramos
Cantidad de movimiento en milímetros	El total de movimiento dental en ratas maduras fue de 0,5 mm y en ratas jóvenes fue de 1,2 mm	Ambos grupos mostraron una disminución significativa del movimiento molar en el día 21 en comparación con el grupo control en (0.99 mm +- 0.03)	El movimiento de los dientes en el grupo control con aparatología y el grupo de DMSO eran ambos 1,72 +- 0,06 mm. El movimiento de los dientes en los grupos de 1,25(OH) ₂ D ₃ y PGE2 fue de 2,11 +- 0,04 mm y 2,16 +- 0,06 mm, respectivamente	Grupo PTH 0,72 mm +- 0,03 y grupo control 0,52 mm +- 0,04	En términos de distancias medidas, los resultados mostraron reducciones estadísticamente significativas del movimiento dental de 0,51 +- 0,1 mm (77% de reducción) y 1,7 +- 0,1 mm (86% de reducción) a las 4 y 8 semanas respectivamente, entre los animales pre-dosificados con BP y el grupo control.	Grupo de control: diastema de 0,24 mm (SD, 0,16) a las 2 semanas y de 1,06 mm (SD, 0,33) a las 4 semanas. Grupo alendronato: diastema de 0,06 mm (SD, 0,13) a las 2 semanas y de 0,45 mm (SD, 0,38) a las 4 semanas
Efecto o resumen del resultado	Aunque no hubo diferencias en la magnitud de la fuerza aplicada a las ratas jóvenes y maduras, se observó un periodo de retardo corto y una mayor tasa de movimiento tardío en las ratas jóvenes La tasa de movimiento de los dientes en las ratas maduras se redujo a casi la mitad de la de las ratas jóvenes al final del experimento	Una dosis única, pequeña y aplicada localmente de zoledronato o una dosis alta, dos veces por semana, de OPG-Fc permitieron un anclaje máximo al aplicar fuerza ortodóntica.	No hubo diferencias significativas en el movimiento de los dientes entre los grupos de PGE2 y 1,25(OH) ₂ D ₃ . Tanto PGE2 como 1,25(OH) ₂ D ₃ mejoraron significativamente la cantidad de movimiento dental en comparación con el grupo de control.	El movimiento de los dientes y el número de osteoclastos fueron significativamente mas elevados en el grupo de la hormona paratiroidea en comparación con el grupo de control. la administración intermitente de la hormona paratiroidea podría ser una solución para acelerar el movimiento de los dientes mediante la remodelación del hueso alveolar.	El alendronato sódico inhibió el movimiento de los dientes en un 86% a las 8 semanas y un 77% a las 4 semanas en el grupo de carga ósea frente a las ratas de control de la misma edad. El ortodoncista debe formular con precaucion los planes de tratamiento ideales para evitar la prolongación del tiempo del tratamiento o resultados ortodónticos adversos.	La administración de alendronato inhibe el MDO en ratas en un 75% a las 2 semanas y en un 58% a las 4 semanas.

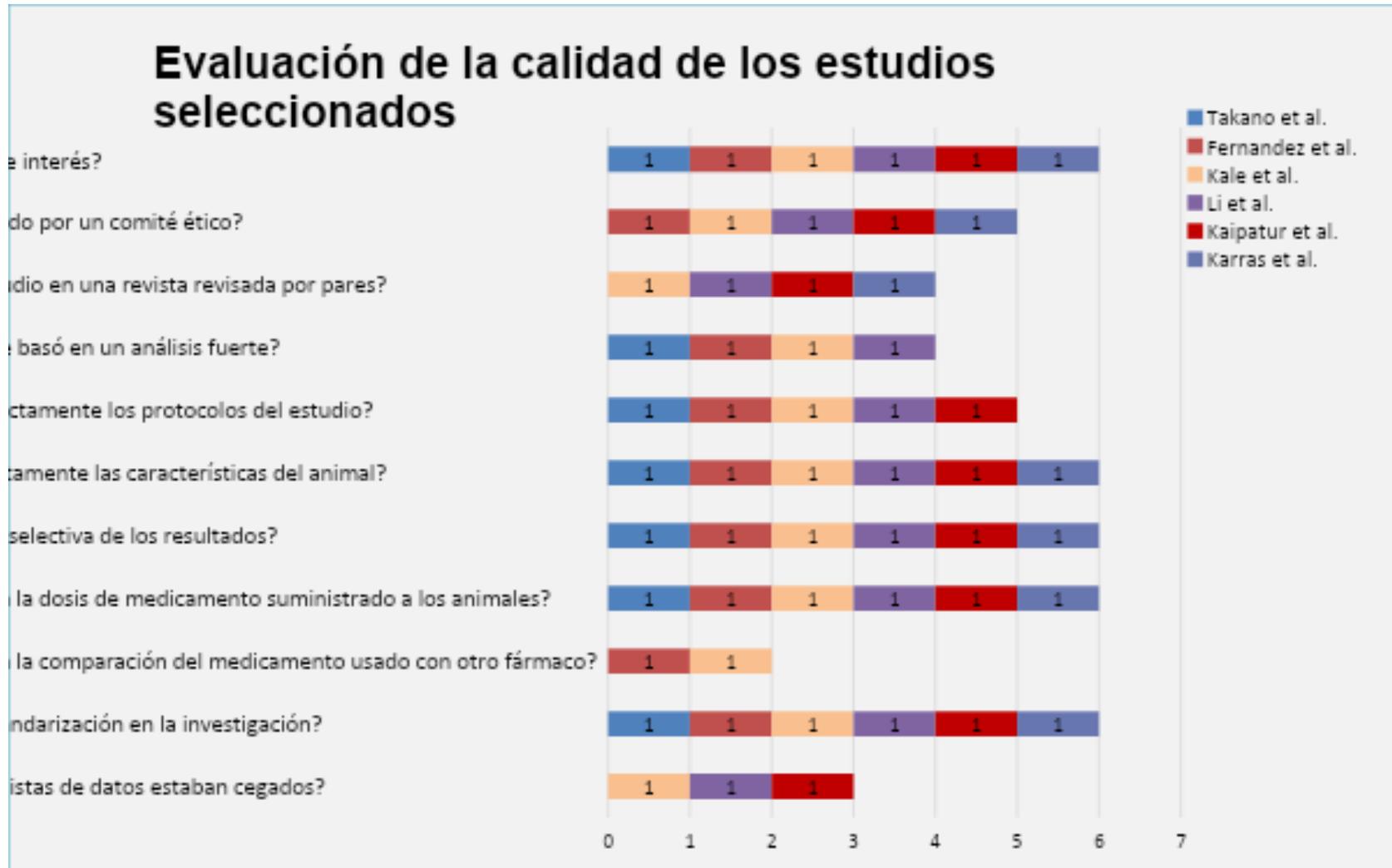


Figura 2. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados según el método modificado por Smit³⁵ *et al.* Sesgo bajo corresponde a valores 8 – 11. Moderado 5 – 7 y alto 0 – 4.

El estudio de Takano³⁷ *et al.* publicado en el año 1992 se dispuso como objetivo comparar la cantidad y la tasa de movimiento dental en ratas jóvenes y maduras a las que se les administró 1,25(OH)₂D₃ y simultáneamente se les aplicó fuerza mecánica; este estudio tuvo como muestra 30 ratas Wistar que fueron divididas pero no aleatorizadas, donde el cálculo de la dosis se realizó gracias a un estudio previo que reportó la dosis más eficaz para potenciar el aumento de los osteoclastos inducido por el movimiento dental experimental. El medicamento y la dosis que se usó en este estudio fué 20 mg de 1,25(OH)₂D₃ durante 21 días y no tuvo ningún otro medicamento comparativo; adicional a ésto, la fuerza que se ejerció la realizó un resorte de 5 y 30 gr para obtener un movimiento total dental en ratas maduras de 0,5 mm y en ratas jóvenes de 1,2 mm. Takano³⁷ *et al.*, reportaron la pérdida de peso en las ratas como efecto secundario y concluyó que aunque no hubo diferencias en la magnitud de la fuerza aplicada a las ratas jóvenes y maduras, se observó un periodo de retardo corto y una mayor tasa de movimiento tardío en las ratas jóvenes; además que la tasa de movimiento de los dientes en las ratas maduras se redujo a casi la mitad de la de las ratas jóvenes al final del experimento.

Por su parte, en 2015, Fernandez³⁸ *et al.* evaluaron los efectos de la administración local de la proteína de fusión recombinante osteoprotegerina (OPG-Fc) y el zoledronato en el hueso y el ligamento periodontal durante el movimiento dental en un modelo de 36 ratas macho Sprague-Dawley que fueron aleatorizadas y a quienes se les calculó la dosis mediante el estudio previo de Ortega⁴³ *et al.* El estudio utilizó dos grupos experimentales; uno con dosis única de Zoledronato (16 µg) convertidas a 0.016 mg, mientras que el segundo grupo experimental usó una dosis quincenal de human OPG-Fc (5,0 mg/kg) que fueron inyectadas en un lapso de 21 días. Se utilizó un resorte de niti super elástico de 50 g

y ambos grupos mostraron una disminución significativa del movimiento del molar en el día 21 en comparación con el grupo control. Finalmente, no hubo signos de osteonecrosis asociada a los BP de los maxilares en ninguna rata, concluyendo que una dosis única, pequeña y aplicada localmente de zoledronato o una dosis alta, dos veces por semana, de OPG-Fc permitieron un anclaje máximo al aplicar una fuerza ortodóntica.

Entre tanto, Kale³⁹ *et al.* en el año 2004 comparó los efectos de la administración local de PGE2 y 1,25(OH)₂D₃ durante el movimiento dental ortodóntico en 37 ratas macho Sprague-Dawley que fueron aleatorizadas y cuya dosis e intervalos de inyección utilizados en este estudio fueron considerados óptimos en estudios anteriores. 20 µL de 1,25(OH)₂D₃ equivalentes a 20 mg y 0.1 µg de PGE2 equivalentes a 0.0001 mg de PGE2 se inyectaron en un lapso de 9 días ejerciendo 20 g de fuerza con un aparato de bandas, brazos y loops. La cantidad de movimiento dental en los grupos de 1,25(OH)₂D₃ y PGE2 fue de 2,11 +- 0,04 mm y 2,16 +- 0,06 mm, respectivamente; no hubo irritación de tejidos ni pérdida de peso como eventos adversos y se concluyó que no hubo diferencias significativas en el movimiento de los dientes entre los grupos de PGE2 y 1,25(OH)₂D₃ debido a que tanto la PGE2 como 1,25(OH)₂D₃ mejoraron significativamente la cantidad de movimiento dental en comparación con el grupo de control.

Del mismo modo, en el estudio publicado en 2013 por Li⁴⁰ y colaboradores se investigó el efecto de la inyección de la hormona paratiroidea (PTH) en el movimiento dental en 60 ratas Wistar macho que fueron aleatorizadas y cuyo protocolo de inyección de la hormona paratiroidea se decidió de acuerdo con estudios anteriores, el cual definió la dosis en 4 µg / 100 g de peso corporal, equivalentes a 0.004 mg /100 g de peso corporal

durante 12 días utilizando un resorte cerrado elástico de 40 g de fuerza que generó en el grupo PTH 0,72 mm \pm 0,03 y en el grupo control 0,52 mm \pm 0,04. No fueron mencionados efectos secundarios y se concluyó que el movimiento de los dientes y el número de osteoclastos fueron significativamente más elevados en el grupo de la hormona paratiroidea en comparación con el grupo de control, es así que la administración intermitente de la hormona paratiroidea podría ser una solución para acelerar el movimiento de los dientes mediante la remodelación del hueso alveolar.

De igual manera, en el estudio publicado en 2013 por Kaipatur⁴¹ et al., se investigó el efecto del uso de fármacos bifosfonatos a largo plazo sobre el movimiento dental ortodóntico en un modelo de rata. Se usaron 20 ratas hembras Sprague Dawley que fueron aleatorizadas y el esquema de dosificación fue subcutánea, inyectando dos veces por semana el fármaco alendronato que se utilizó previamente con éxito, en donde el intervalo de predosificación de 12 semanas se eligió para imitar una dosis eficaz de BP capaz de bloquear la reabsorción ósea durante el periodo de 12 semanas. 0,015 mg/kg de alendronato se inyectó por vía subcutánea durante 8 semanas con una fuerza de 50 g ofrecida por un resorte cerrado de niti. Esta fuerza aplicada ocasionó reducciones estadísticamente significativas del movimiento dental de 0,51 \pm 0,1 mm (77% de reducción) y 1,7 \pm 0,1 mm (86% de reducción) a las 4 y 8 semanas respectivamente, entre los animales predosificados con BP y el grupo control. No se observaron efectos secundarios, y el peso de los animales no cambió significativamente; por lo cual este estudio concluyó que el alendronato sódico inhibió el movimiento de los dientes en un 86% a las 8 semanas y un 77% a las 4 semanas en el grupo de carga ósea frente a las ratas de control de la misma edad.

Finalmente, Karras⁴² et al. en su estudio de 2009; evaluaron el movimiento dental ortodóntico en 22 ratas Sprague-Dawley que recibieron tratamiento con bifosfonatos de tipo alendronato cuya dosis aplicada durante 4 semanas de 7 mg/kg de peso corporal por semana fué diseñada para aproximarse a una dosis común utilizada en humanos para prevenir o tratar la osteoporosis y se correlacionó bien con estudios que demostraron que en las ratas esta cantidad pareció ser una dosis umbral que provocó un efecto biológico. La fuerza aplicada fué de 50 mg equivalente a 0.05 g ofrecidos por un resorte cerrado sentalloy que ocasionó en el grupo control un diastema de 0,24 mm (SD, 0,16) a las 2 semanas y de 1,06 mm (SD, 0,33) a las 4 semanas; mientras que en el grupo alendronato se generó un diastema de 0,06 mm (SD, 0,13) a las 2 semanas y de 0,45 mm (SD, 0,38) a las 4 semanas. No se mencionaron efectos adversos y se concluyó que la administración de alendronato inhibe el MDO en ratas en un 75% a las 2 semanas y en un 58% a las 4 semanas.

De estos artículos el promedio de la muestra fue de 34.1 ratas, las cuales estuvieron repartidas entre machos y hembras y en dos de los seis estudios usaron ratas Wistar, mientras que los 4 restantes usaron ratas Sprague-Dawley. 5 de los 6 artículos tuvieron aleatorización de la muestra, excepto el estudio de Takano³⁷ et al. donde la muestra fue dividida pero no aleatorizada.

En los estudios de Karras⁴² et al. y en el de Kaipatur⁴⁴¹ et al. se usaron Alendronato sódico, como fármaco para evaluar el efecto de estos medicamentos sobre el movimiento dental; mientras que en el estudio de Fernandez et al. se usó zoledronato y OPG también

para evaluar los efectos de estos medicamentos en el hueso y el ligamento periodontal durante el movimiento dental.

En los estudios de Takano³⁷ y Kale³⁹ se utilizó $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con la misma dosis 20 mg pero difirieron en el tiempo de uso del medicamento, pues Takano lo usó durante 21 días, mientras que en el estudio de Kale, la DHCC se utilizó solo por 9 días.

El promedio del tiempo del medicamento usado en los estudios seleccionados fué de 24,5 días y respecto al movimiento dental, se observó que la OPG-Fc y bifosfonatos como el zoledronato y alendronato presentaron una disminución o inhibición significativa del movimiento en comparación con los grupos controles en diferentes períodos de tiempo; mientras que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la PGE2 presentaron una mayor tasa o mejoraron significativamente el movimiento dental en un determinado lapso de tiempo, siendo la pérdida de peso el único efecto colateral al aplicar la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Al comparar los diferentes estudios para poder responder al objetivo específico denominado “comparar los cambios reportados en el movimiento dental ortodóntico durante el uso farmacológico del Calcio y/o sus reguladores versus sus reguladores hormonales fisiológicos o farmacológicos”, encontramos que para responder a este objetivo identificamos que dos estudios, los de Takano³⁷ y Kale³⁹ trabajaron con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sin embargo, el modelo animal utilizado fué diferente, por lo cual sus resultados no son comparables, adicionalmente, las fuerzas y el modelo biomecánico utilizado también fueron diferentes, siendo uno con resorte (Takano³⁷) y el otro con aparatología con bandas, brazos y loops (Kale³⁹).

En cuanto a estudios que trataron de modificar la vía reguladora del calcio encontramos a Fernandez³⁸ *et al.*, Kale³⁹ *et al.*, Kaipatur⁴¹ *et al.* y Karras⁴² *et al.*, donde todos utilizaron medicamentos conseguidos de manera comercial e imperaron los bifosfonatos de tipo (Alendronato, zoledronato); así mismo, el tipo de ratas usadas en estos artículos fueron similares (Sprague-Dawley); sumado a esto, todos usaron resorte en su modelo biomecánico (Fernandez³⁸, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴²), mientras que Kale³⁹ usó aparato con bandas, brazos y loops, sin embargo, dos de ellos (Kale³⁹ y Karras⁴²) difirieron en la magnitud de la fuerza aplicada, pues Kale³⁹ utilizó 20 g de fuerza mientras que Karras⁴² usó 0.05 g, lo cual podría generar variaciones en los resultados obtenidos.

Al comparar la longitud de movimiento dental obtenido entre los reguladores del calcio y el 1,25(OH)₂D₃ se pudo comparar los modelos investigativos de Takano³⁷ y Li⁴⁰, porque ambos estudios son similares y utilizaron resortes, solo que varían en que el de takano utilizó menos fuerza. Así mismo se pudo comparar a Kale³⁹, Fernandez³⁸, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴². En esta comparación, kale³⁹ presenta un alto sesgo debido a que utilizó un aparato con bandas, brazos y loops, mientras que los demás estudios usaron resorte.

De forma semejante, al comparar los resultados tenemos que la PGE2 es la que genera mayor movimiento dental aunque la biomecánica usada para obtener el movimiento fué con un aparato con bandas, brazos y loops en una proporción de 2,16mm; mientras que el Alendronato lo genera en una menor longitud con resorte cerrado y en una proporción de 0,06 mm según los estudios de Kale³⁹ *et al.*, y Karras⁴² *et al.*, respectivamente.

En la tabla 11 se observa el resumen de la cantidad de movimiento dental obtenido o inhibido y los efectos secundarios, respondiendo así los objetivos específicos 2 y 3.

Tabla 11. Cambios reportados, beneficios y efectos secundarios de los estudios incluidos en la investigación

Referencia	Medicamento	Dosis	Modelo animal	Cambios en el movimiento dental	Cantidad de movimiento obtenido o inhibido	Efectos secundarios
1. Takano et al.	1,25(OH) ₂ D ₃	20 mg	Wistar	Mayor tasa de movimiento en las ratas jóvenes	Movimiento dental en ratas maduras: 0,5 mm y en ratas jóvenes: 1,2 mm	Bajaron de peso
2. Fernandez et al.	Osteoprotegerina	5,0 mg/kg OPG-Fc	Sprague-Dawley	Dosis alta de OPG-Fc mostró disminución significativa del movimiento.	Ambos grupos mostraron una disminución del movimiento por (0.99 mm +/- 0.03) en comparación con el grupo control	No reportado No hubo signos de osteonecrosis de los maxilares asociada a BP
	Zoledronato	0.016 mg Zoledronato		Dosis única y pequeña de Zoledronato mostró disminución significativa del movimiento.		
3. Kale et al.	PGE2	0.0001 mg	Sprague-Dawley	Mejoraron significativamente la cantidad de movimiento dental en comparación con el grupo control.	El movimiento de los dientes en el grupo de PGE2 fué de 2,16 +/- 0,06 mm	No hubo irritación de tejidos ni pérdida de peso
	1,25(OH) ₂ D ₃	20 mg			El movimiento de los dientes en el grupo de 1,25(OH) ₂ D ₃ fué de 2,11 +/- 0,04 mm	
4. Li et al.	Hormona paratiroidea humana recombinante	0.004 mg/100 g	Wistar	El movimiento de los dientes fué más elevado en el grupo de la hormona paratiroidea en comparación con el grupo de control.	Grupo PTH 0,72 mm +/- 0,03 y grupo control 0,52 mm +/- 0,04	No mencionado

5. Kaipatur et al.	Alendronato	0,015 mg/kg	Sprague-Dawley	Inhibió el movimiento de los dientes en un 86% a las 8 semanas y un 77% a las 4 semanas	Reducciones estadísticamente significativas del movimiento dental de 0,51 +- 0,1 mm (77% de reducción) y 1,7 +- 0,1 mm (86% de reducción) a las 4 y 8 semanas respectivamente	No se observó ningún efecto secundario
6. Karras et al.	Alendronato	7 mg/kg	Sprague-Dawley	Inhibió el MDO en un 75% a las 2 semanas y en un 58% a las 4 semanas.	Grupo de control: diastema de 0,24 mm a las 2 semanas y de 1,06 mm a las 4 semanas. Grupo alendronato: diastema de 0,06 mm a las 2 semanas y de 0,45 mm a las 4 semanas	No mencionado

Discusión

Considerando la variación en el tipo de medicamentos ingeridos por pacientes comprometidos sistémicamente que cada vez más acuden a los servicios de odontología y en especial la atención ortodóntica, es un desafío para los profesionales en esta área conocer las implicaciones que algunos medicamentos pueden tener durante su tratamiento, por ello, esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar los efectos del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos en el movimiento dental ortodóntico.

En los resultados de la presente revisión sistemática, los estudios de Takano³⁷ y Karras⁴² presentaron riesgo del sesgo moderado, mientras que Fernandez³⁸, Kale³⁹, Li⁴⁰ y Kaipatur⁴¹ tuvieron una evaluación del sesgo bajo. En este sentido, al considerar las variables que se determinaron en este estudio, en el año 1992 Takano³⁷ *et al.*, evidenciaron que al usar 20 mg de 1,25(OH)₂D₃ (dosis efectiva calculada) en ratas durante 21 días se obtuvo mayor movimiento dental en ratas jóvenes; resultados similares se tuvieron en el estudio de Kale³⁹ en el año 2004 donde además de usar los mismos 20 mg de 1,25(OH)₂D₃, se utilizó 0.0001 mg de PGE2 encontrando que mejoró la cantidad de movimiento dental en comparación con sus grupos de control, de acuerdo a sus dosis, ambos estudios se podrían correlacionar con la dosis en humanos, sin embargo, los mismos difieren respecto al objeto y la magnitud con que se aplicó la fuerza, pues Takano³⁷ usó un resorte de entre 5 y 30 g; mientras que Kale³⁹ utilizó un aparato con bandas, brazos y loops con una fuerza de 20 g; además ambos estudios también difieren en que Takano³⁷ no tuvo aleatorización de la muestra y presentó como efecto secundario la pérdida de peso en los roedores, mientras que Kale³⁹ sí presentó aleatorización y no reportó efectos adversos. Otro estudio con resultados

similares concernientes al movimiento dental aunque con diferente medicamento y dosis usada pues se usó 0.004 mg de la hormona paratiroidea humana recombinante fue el de Li⁴⁰ *et al* en el año 2013, quien mostró en su estudio con aleatorización de la muestra y una aplicación de 40 g de fuerza con un resorte cerrado elástico, una aceleración del movimiento dental mediante la remodelación del hueso alveolar sin efectos secundarios reportados.

Por otro lado los artículos de Fernandez³⁸, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴² demostraron que al analizar bifosfonatos y OPG éstas inhiben el movimiento dental; es decir, se genera un anclaje máximo; en este sentido, Fernandez³⁸ *et al.* encontraron que con una dosis única de Zoledronato de 0.016 mg y una dosis quincenal de OPG humana de 5,0 mg/kg (dosis efectiva correlacionada en humanos) en un lapso de tiempo de 21 días se generó este tipo de anclaje al aplicar la fuerza ortodóntica emitida por un resorte de niti super elástico de 50 g. En 2013 Kaipatur⁴¹ *et al.* tuvo resultados similares, debido a que empleó 0,015 mg/kg de alendronato durante 8 semanas revelando que con ésta dosis se inhibió el movimiento de los dientes en un 86% a las 8 semanas y un 77% a las 4 semanas en el grupo de carga ósea frente a las ratas del grupo control con un resorte cerrado de niti de 50 g de fuerza. De una forma similar, Karras⁴² en 2009 dispuso de 7 mg/kg de peso de alendronato durante 4 semanas, comprobando que se inhibió el MDO en un 75% a las 2 semanas y en un 58% a las 4 semanas con un resorte cerrado sentalloy de 0.05 g. Este estudio donde se usó el alendronato como fármaco para evaluar el movimiento dental ortodóntico en ratas refiere que la “dosis fue diseñada para aproximarse a una dosis común utilizada en humanos para prevenir o tratar la osteoporosis y se correlaciona bien con los estudios que demostraron

que en las ratas esta cantidad parece ser una dosis umbral que provoca un efecto biológico”; adicional a lo anterior, Miller⁴⁴ *et al.*, describió que esta dosis de alendronato es homóloga entre ratas y humanos; lo que podría ser correlacionado con el efecto producido en humanos.

Hallazgos similares se evidencian en el estudio de Kaipatur⁴¹ *et al.*, donde mencionan que “la dosificación subcutánea antirresorción, dos veces por semana, del fármaco alendronato se ha utilizado previamente con éxito en ratas”, esto lo corrobora Campbell⁴⁵ donde refiere que “la dosis de alendronato se eligió para que fuera comparable a la dosis de 20 mg/día prescrita a los humanos para el tratamiento de la osteoporosis”. Es decir que ésta dosis también es comparable en humanos, por lo cual es posible que los efectos del uso de este medicamento sean extrapolables en la especie humana.

Adicionalmente los tres artículos analizados anteriormente concuerdan en la disminución del movimiento dental, también en que no se produjeron efectos secundarios y que sus muestras fueron aleatorizadas.

Como se evidenció, los seis estudios encontrados para la presente revisión presentan como principal limitación que no en todos se encontró que la dosis administrada a las diferentes ratas sea comparable a la de humanos.

Respecto a los beneficios y a los efectos secundarios, el estudio de Kale³⁹ demuestra que la PGE2 genera un mayor movimiento dental sin aparentes efectos secundarios como cambios en los tejidos ni pérdida de peso. No obstante, en el estudio de takano se evidencia que la 1,25(OH)₂D₃ también genera un movimiento dental considerable, pero pese a esto, el

estudio menciona una baja disminución de peso no significativa en los roedores, lo cual podría ser contraproducente en un futuro tratamiento con pacientes y lo cual se debería demostrar a futuro con otros diseños epidemiológicos.

Según Gomez⁴⁶ *et al.*, los bifosfonatos generan efectos negativos después de dosis continuas, por esto es importante conocer que los estudios evaluados en esta revisión sistemática son estudios a muy corto plazo y pese a que no hay reportes de necrosis de los maxilares en dosis pequeñas, a largo plazo esto podría ser contraproducente.

Como se evidenció en los resultados de este estudio, la OPG y los bifosfonatos generan una disminución del movimiento, sin embargo es discutible que pueda servir para la fase final de la ortodoncia y generar una mayor retención y anclaje dental. De acuerdo a Abdulraheem⁴⁷ *et al.*, el período de retención en promedio debe oscilar en aproximadamente 2 años, por lo cual si se aplican estos medicamentos para generar estos posibles beneficios el uso deberá ser continuo lo cual podría generar efectos nocivos. Adicional a esto, en pacientes que ya se encuentren tomando estos medicamentos muy posiblemente sean más los efectos colaterales y dañinos que los efectos benéficos, esto conlleva a pensar que un paciente adulto que este consumiendo BP no debería realizarse tratamiento de ortodoncia por el aumento en los riesgos de osteonecrosis.

Como se dijo anteriormente, el modelo biomecánico utilizado por Kale³⁹ *et al.*, difiere ampliamente de los otros estudios considerados en esta revisión, por lo cual los efectos secundarios son difíciles de determinar, según Kale³⁹ aunque no hubo irritación en los tejidos ni pérdida de peso en los roedores, mediante la utilización de PGE2 y

1,25(OH)₂D₃, ésto pudo deberse a la fuerza empleada ya que fue una fuerza leve y sabemos que los efectos secundarios del movimiento dental estan asociados a la fuerza que se aplique.

En los artículos de Fernandez³⁸, Kaipatur⁴¹ y Karras⁴² *et al* se generó una disminución del movimiento dental, sin embargo en los mismos, en general no se reportaron efectos adversos asociados al uso de los medicamentos; aunque Karras⁴² no menciona efectos nocivos, Kaipatur⁴¹ no observó ningún efecto secundario y Fernandez³⁸ no lo reportó para el uso de la OPG pero sí menciona que no hubo signos de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de BP.

Aunque es posible que los bifosfonatos inhiban el movimiento dental y esto sea relativamente beneficioso sobre todo para el anclaje postortodoncia, no es claro si el uso continuo de éstos pueda ocasionar osteonecrosis de los maxilares⁴⁸ y teniendo en cuenta que los efectos tóxicos que no estuvieron relatados por los autores en los estudios encontrados en este documento, posiblemente por la potencia relativa y la dosis-tiempo durante el cual se utilizaron estos fármacos, conlleva a pensar que si bien puede ser cierto que los BP pueden generar un mejor anclaje postratamiento de ortodoncia, el inyectar este tipo de medicamento por ejemplo a un paciente joven y sano sólo con fines estéticos (ortodóntico) entra a ser evaluado por parte del ortodoncista.

Lo anterior refleja que pese al sesgo bajo y moderado de los artículos elegidos, se presentaron diferencias en las metodologías desarrolladas en los diferentes estudios en lo que respecta a la muestra, el tipo, cantidad y tiempo de medicamento, así como el objeto y

la magnitud de fuerza aplicada, lo que limitó el alcance de los resultados en la presente revisión sistemática y que genera la necesidad de realizar estudios con una mayor muestra, con más dosis de medicamentos comparativos y aplicación de fuerzas similares u homogéneas que permitan una mejor comparación de dichas variables.

Conclusiones

Basados en el nivel de evidencia encontrado se puede concluir que los cambios reportados en el movimiento dental ortodóntico durante el uso farmacológico del Calcio y/o sus reguladores versus sus reguladores hormonales fisiológicos o farmacológicos varían de acuerdo al tipo de medicamento usado; así por ejemplo la 1,25(OH)₂D₃, la PGE₂ y la hormona paratiroidea humana recombinante aceleraron o mejoraron el movimiento dental, lo que podría ser beneficioso para el especialista en ortodoncia al ganar tiempo durante la ejecución de su tratamiento; mientras que la proteína de tipo OPG y los fármacos como los bifosfonatos del tipo zoledronato y alendronato inhiben el movimiento dental ortodóntico, lo cuál también podría ser útil para el anclaje postratamiento ortodóntico.

Respecto a los posibles beneficios del calcio y sus reguladores hormonales y farmacológicos durante la evaluación del movimiento dental ortodóntico fué que se obtuvo mayor cantidad de movimiento (2,16 mm) con el uso de la PGE₂, mientras que el menor movimiento se generó con el uso del alendronato en una proporción de 0,06 mm.

Por el contrario, la disminución del peso corporal fue reportado solo en uno de los seis artículos elegidos en el presente estudio como único posible efecto adverso o secundario ocasionado por el uso de la 1,25(OH)₂D₃. Y aunque no se mencionan efectos secundarios por el uso de los bifosfonatos, los efectos adversos y tóxicos de estos medicamentos son a largo plazo, por esto aunque parece que pudieran ser beneficiosos se debe tener en cuenta que el uso de los mismos y de la potencia relativa del bifosfonato, pueden desencadenar osteonecrosis de los maxilares.

Los resultados obtenidos de los estudios evaluados en la presente revisión sistemática deben ser tomados con cautela, debido a que los mismos se limitan a modelos murinos y aunque en algunas ocasiones las dosis efectivas pudieron ser eventualmente homologables a los humanos, los resultados no pueden ser asimilados propiamente a la especie humana debido al poco seguimiento del tiempo durante el cual se usaron los medicamentos y así mismo, debido a que las biomecánicas usadas no fueron comparables; por tanto se sugieren nuevos estudios que clarifiquen con mayor precisión el uso de estos medicamentos en el movimiento dental ortodóntico y con ésto generar una nueva área de investigación que posibilite nuevas conductas terapéuticas en ortodoncia.

Referencias Bibliográficas

1. Pérez, L. Fernández-Tresguerres, J.A. Cachofeiro, V. (2020). *Fisiología humana* (5 edition). McGraw Hill. <https://ezproxy.uan.edu.co:2105/content.aspx?bookid=2987§ionid=254131994>
2. Nimeri, G., Kau, C. H., Abou-Kheir, N. S., & Corona, R. (2013). Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment--a frontier in orthodontics. *Progress in orthodontics*, 14, 42. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-42>
3. de Albuquerque Taddei, S. R., Madeira, M. F., de Abreu Lima, I. L., Queiroz-Junior, C. M., Moura, A. P., Oliveira, D. D., Andrade, I., Jr, da Glória Souza, D., Teixeira, M. M., & da Silva, T. A. (2014). Effect of Lithothamnium sp and calcium supplements in strain- and infection-induced bone resorption. *The Angle orthodontist*, 84(6), 980–988. <https://doi.org/10.2319/080313-579.1>
4. Davidovitch Z. (1991). Tooth movement. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 2(4), 411–450. <https://doi.org/10.1177/10454411910020040101>
5. Davidovitch, Z., Nicolay, O. F., Ngan, P. W., & Shanfeld, J. L. (1988). Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dental clinics of North America*, 32(3), 411–435.
6. Collins, M. K., & Sinclair, P. M. (1988). The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 94(4), 278–284. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(88\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(88)90052-2)
7. Soma, S., Iwamoto, M., Higuchi, Y., & Kurisu, K. (1999). Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 14(4), 546–554. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.4.546>

8. Makrygiannakis, M. A., Kaklamanos, E. G., & Athanasiou, A. E. (2018). Does common prescription medication affect the rate of orthodontic tooth movement? A systematic review. *European journal of orthodontics*, 40(6), 649–659. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjy001>
9. Bhat, S. S., Sharma, Y., Bagaria, A., Sharma, S., & Marwaha, J. (2019). Drug Induced Orthodontic Tooth Movement : A Comprehensive Review. 6(11), 11–14.
10. Machado-Alba, J., Valencia-Marulanda, J., Jiménez-Canizales, C., Salazar, V., & Romero, D. (2014). Patrones de prescripción de hormonas tiroideas en una población colombiana [Thyroid hormone prescription patterns in a Colombian population]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 36(2), 80–86.
11. Afshari, Z., Tahamtan, S., & Shirban, F. (2021). The Effect of Statins on Orthodontic Tooth Movements: A Meta-analysis of Animal Studies. *Hamadan University of Medical Sciences*, 13(1), 28–37. <https://doi.org/10.34172/ajdr.2021.06>
12. Loli, D., & Loli, D. (2017). Bisphosphonates and orthodontic tooth movement: a systematic review. *Webmed Central*, 1–4.
13. Almoammar K. (2018). Vitamin D and orthodontics: an insight review. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 10, 165–170. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S157840>
14. Enith, K., Blanco, J., & Maya, G. C. (2011). Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina y Laboratorio*, 17, 211–246.
15. Aristiz, J. F. (2014). Accelerated orthodontics and express transit orthodontics (ETO) ® , a contemporary concept of high efficiency Artículos Artículos. 27(1), 56–73.??
16. de Carlos, F., Cobo, J., Perillan, C., Garcia, M. A., Arguelles, J., Vijande, M., & Costales, M. (2007). Orthodontic tooth movement after different coxib therapies. *European journal of orthodontics*, 29(6), 596–599. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjm072>
17. Kanzaki, H., Chiba, M., Shimizu, Y., & Mitani, H. (2002). Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17(2), 210–220. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.210>
18. Eliasson, L. A., Hugoson, A., Kurol, J., & Siwe, H. (1982). The effects of orthodontic treatment on periodontal tissues in patients with reduced periodontal support. *European journal of orthodontics*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/ejo/4.1.1>
19. Singh, N., Tripathi, T., Rai, P., & Gupta, P. (2017). Nutrition and orthodontics : Interdependence and interrelationship . *Nutrition and Orthodontics-Interdependence and Interrelationship*. September.
20. Buhaescu, I., & Izzedine, H. (2007). Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clinical biochemistry*, 40(9-10), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016>

21. Peña Claudia, Rojas, A., & Jaime, G. (2012). Mediadores químicos y el efecto de los analgésicos en el tratamiento de ortodoncia. *Revista Tame*, 1(2), 55–61.
22. Loaiza, D. G. (2018). Flujograma de atención ortodóncica en pacientes con compromiso sistémico.
23. Klein, Y., Kunthawong, N., Fleissig, O., Casap, N., Polak, D., & Chaushu, S. (2019). The impact of alloplast and allograft on bone homeostasis: Orthodontic tooth movement into regenerated bone. *Journal of periodontology*, 10.1002/JPER.19-0145. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0145>
24. Huang, H., Williams, R. C., & Kyrkanides, S. (2014). Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 146(5), 620–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.007>
25. Yeste, D., Campos, A., Fábregas, A., Soler, L., Mogas, E., & Clemente, M. (2019). Patología del metabolismo del calcio. 217–238.
26. Herniyati, B. (2014). STUDY OF VITAMIN D AND ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT. Departamento de Ortodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Jember.
27. Pradeep, R. M., Kumar, S. K., & Kannan, M. S. (2019). Role of Vitamin-D in Orthodontics : A Review. 2–6.
28. Will L. A. (2016). Orthodontic Tooth Movement: A Historic Prospective. *Frontiers of oral biology*, 18, 46–55. <https://doi.org/10.1159/000351899>
29. Bartzela, T., Türp, J. C., Motschall, E., & Maltha, J. C. (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 135(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.016>
30. Roman-gonzalez, A., Zea-lopera, J., Londoño-tabares, S. A., Builes-barrera, C. A., & Sanabria, A. (2018). Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. 31(2), 155–165. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n2a04.155>
31. Sánchez-marcos, A. I., Corrales-hernández, J. J., Herrero-ruiz, A., Iglesias-lópez, R. A., & Mories-álvarez, M. T. (2020). Medical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. 361–368.
32. Medina, A., Rosero, Ó., Nel, P., Plata, R., Sánchez, F., Chalem, M., Ángel, M., Reyes, G., Román, A., Terront, A., Páez, A., Rueda, C., Alfonso, C., Barrera, B., Augusto, C., Ni, P., Fernández, D. G., Vásquez, D., González, D., ... Londo, R. (2018). II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. 5(3), 184–210.
33. PRISMA: Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Copyright 2015 PRISMA; [Cited 2019 Oct 10]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/>

34. Sideri, S., Papageorgiou, S. N., & Eliades, T. (2018). Registration in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) of systematic review protocols was associated with increased review quality. *Journal of clinical epidemiology*, 100, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.003>
35. Smit, B., Smulders, Y. M., Eringa, E. C., Oudemans-van Straaten, H. M., Girbes, A., Wever, K. E., Hooijmans, C. R., & Spoelstra-de Man, A. (2018). Effects of hyperoxia on vascular tone in animal models: systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 22(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2123-9>
36. Vergnes, J. N., Marchal-Sixou, C., Nabet, C., Maret, D., & Hamel, O. (2010). Ethics in systematic reviews. *Journal of medical ethics*, 36(12), 771–774. <https://doi.org/10.1136/jme.2010.039941>
37. Takano-Yamamoto, T., Kawakami, M., & Yamashiro, T. (1992). Effect of Age on the Rate of Tooth Movement in Combination with Local Use of 1,25(OH) 2D3 and Mechanical Force in the Rat. *Journal of Dental Research*, 71(8), 1487–1492. <https://doi.org/10.1177/00220345920710080501>
38. Fernández-González, F. J., López-Caballo, J. L., Cañigral, A., Menéndez-Díaz, I., Brizuela, A., de Cos, F. J., Cobo, T., & Vega, J. A. (2016). Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 19(1), 54–64. <https://doi.org/10.1111/ocr.12115>
39. Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P., & Aşan, E. (2004). Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(5), 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.06.002>
40. Li, F., Li, G., Hu, H., Liu, R., Chen, J., & Zou, S. (2013). Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(4), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.05.010>
41. Kaipatur, N. R., Wu, Y., Adeeb, S., Stevenson, T. R., Major, P. W., & Doschak, M. R. (2013). Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(4), 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.06.015>
42. Karras, J. C., Miller, J. R., Hodges, J. S., Beyer, J. P., & Larson, B. E. (2009). Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), 843–847. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.11.035>
43. Ortega, A. J., Campbell, P. M., Hinton, R., Naidu, A., & Buschang, P. H. (2012). Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure.

- American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(6), 780–791.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.07.010>
44. Miller, J. R., Davila, J. E., Hodges, J. S., Tulkki, M. J., & Vayda, P. M. (2007). Effect of surgical denervation on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(5), 620–626.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.07.021>
45. Campbell, G. M., Bernhardt, R., Scharnweber, D., & Boyd, S. K. (2011). The bone architecture is enhanced with combined PTH and alendronate treatment compared to monotherapy while maintaining the state of surface mineralization in the OVX rat. *Bone*, 49(2), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.008>
46. Gómez Escobar, L. G., & González Devia, D. (2017). Posibles efectos adversos oculares de los bifosfonatos. Reporte de 2 casos. *Revista Colombiana de Reumatología*, 24(1), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.06.002>
47. Abdulraheem, S., Schütz-Fransson, U., & Bjerklin, K. (2020). Teeth movement 12 years after orthodontic treatment with and without retainer: Relapse or usual changes? *European Journal of Orthodontics*, 42(1), 52–59.
<https://doi.org/10.1093/ejo/cjz020>
48. Picardo, S. N., Rodriguez Genta, S. A., & Rey, E. (2015). Bisphosphonate-associated maxillary osteonecrosis in osteoporosis patients. *Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial*, 37(2), 103–107.
<https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2013.05.001>