



Desarrollo de la investigación celular y molecular del movimiento en ortodoncia
presente en la literatura científica. Revisión de alcance

Angie Vannesa Arias Pinto

Aura María Mojica Martínez

Ely Johana Paternina Moguea

Universidad Antonio Nariño

Programa Ortodoncia

Facultad de Odontología

Bogotá, Colombia

2022

Desarrollo de la investigación celular y molecular del movimiento en ortodoncia
presente en la literatura científica. Revisión de alcance

Angie Vannesa Arias Pinto

10761924730

Aura María Mojica Martínez

10761922011

Ely Johana Paternina Moguea

10761926416

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

Especialización en Ortodoncia

Director (a):

MSc., Gustavo Jaimes Monroy

Codirector (a):

Esp., Ingrid Karina Rojas Rojas

Línea de Investigación:

Ciencias básicas aplicada a la clínica.

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Salud Oral

Universidad Antonio Nariño

Programa Especialización en Ortodoncia

Facultad de Odontología

Bogotá, Colombia

2022

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado

_____, Cumple con

los requisitos para optar

Al título de _____.

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

Ciudad, Día Mes Año.

Agradecimientos

Agradecemos a Dios quién ha forjado nuestro camino y nos ha permitido culminar nuestro sueño de ser especialistas en ortodoncia. Igualmente, a nuestros padres por su compañía y apoyo constante.

Resumen

Introducción: Las fuerzas aplicadas durante los tratamientos de ortodoncia producen cambios a nivel celular y molecular que han sido dilucidados a través de múltiples investigaciones.

Objetivo: Identificar los mecanismos moleculares reportados en la literatura científica, entre el periodo de tiempo de 2011 a 2021, que se producen con la respuesta celular cuando hay movimiento dental y la respuesta ósea durante la aplicación de fuerzas en el tratamiento de ortodoncia.

Método: Se realizó una revisión de alcance Scoping Review para establecer los avances en investigación molecular y los nichos de investigación futura para la ventana de tiempo de 2011 a 2021. Cuatro etapas se realizaron para poder solucionar la cuestión, estas son: etapa 1, planteamiento de la pregunta guía de la revisión. Etapa 2, identificación de los estudios publicados desde las bases de datos PubMed, Web of Science, Google académico con las ecuaciones correspondientes. Etapa 3, Selección y tamizaje de los artículos obtenidos mediante el software libre Rayyan qcri y la lectura a texto completo. Etapa 4, Extracción de datos y análisis de lecturas.

Resultados. Las últimas décadas han venido acompañadas de una gran cantidad de investigaciones que han permitido comprender una buena parte del escenario molecular en el que las células y los tejidos, alrededor de los dientes sometidos a fuerzas ortodónticas, responden. Adicionalmente, estas bases moleculares han permitido impulsar nuevos campos de investigación fundamentadas en la aceleración de los tratamientos en la procura de disminuir no solo los tiempos de actividad clínica sino, adicionalmente, evitar los daños producidos por el tratamiento prolongado.

Abstract

Introduction: Forces applied during orthodontic treatments produce changes at the cellular and molecular level that have been elucidated through multiple investigations.

Objective: To identify the molecular mechanisms reported in the scientific literature, between 2011 and 2021, that occur with the cellular response when there is dental movement and the bone response during the application of forces in orthodontic treatment.

Methods: A Scoping Review was conducted to establish advances in molecular research and niches for future research for the 2011-2021-time window. Four stages were performed to solve the question, these are: stage 1, posing the guiding question of the review. Stage 2, identification of published studies from PubMed, Web of Science and Google Scholar databases with the corresponding equations. Stage 3, Selection, and screening of the articles obtained using the free software Rayyan qcri and full-text reading. Stage 4, Data extraction and analysis of readings.

Results. The last decades have been accompanied by a great deal of research that has allowed us to understand a good part of the molecular scenario in which cells and tissues, around teeth subjected to orthodontic forces, respond. In addition, these molecular bases have made it possible to promote new fields of research based on the acceleration of treatments in an attempt to reduce not only the time of clinical activity but also to avoid the damage caused by prolonged treatment.

Tabla de contenido

Introducción	7
Planteamiento del problema	8
Objetivos	11
2.1 Objetivo general.....	11
Justificación.....	12
Marco teórico	15
4.1 Antecedentes.....	15
4.2. Algunos adelantos en investigación molecular sobre el movimiento dental en ortodoncia ..	20
4.3. Mecanismos celulares y moleculares que describen el movimiento óseo y dental	24
4.4. Lo molecular en relación con el movimiento óseo o dental en ortodoncia	26
4.5. Las revisiones de alcance como construcción del estado de conocimiento y el hallazgo de los vacíos del conocimiento.....	28
Materiales y métodos	29
5.1. Tipo de estudio.....	29
5.2. Etapa 1. Definición de preguntas	29
5.3. Etapa 2. Identificación de los estudios cuantitativos publicados.....	30
5.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	30
5.5. Etapa tres. Selección de los artículos.....	33
5.6. Etapa cuatro. Extracción de datos.....	33
5.7. Etapa cinco. Análisis y síntesis de la información.....	34

Resultados	35
6.1. Biología molecular y celular del movimiento dental ortodóntico.	39
6.2 Aproximaciones al movimiento dental acelerado.	45
6.3. Rol celular	47
6.4 Estimulo en la producción de citoquinas para lograr el movimiento.....	59
6.5. Estímulos mecánicos para aumentar la tasa de movimiento dental.	60
6.6. El calor, la luz, las corrientes eléctricas y el láser como mecanismos para aumentar la velocidad del movimiento del diente	60
6.7. Agentes químicos para aumentar la tasa de movimiento de los dientes	61
7 Discusión.	69
Conclusiones.	72
Glosario	72
Referencias	75

Introducción

La investigación en el campo de la respuesta celular y molecular explica la manera en que las células y tejidos alrededor del diente sometido a fuerzas ortodónticas permiten el movimiento dental al incidir sobre células que mediante una serie de cascadas de señalización orquestada por un sinnúmero de quimioquinas, citoquinas y otras moléculas de respuesta, que generan cambios tanto en el ligamento periodontal (LPD) como en el hueso alveolar adyacente.

Los mecanismos que suceden tienen varias etapas en su aparición, y pueden ser comprendidos sobre el presupuesto de una respuesta que inicia en el periodonto con cambios ocasionados por las fuerzas ejercidas sobre este y la acción biológica de materiales no celulares del periodonto mismo. Le sigue una fase de tensión celular que tiene que ver con la detección y la transducción de señales que se desarrollan de manera rápida. Posteriormente, sobreviene la activación y diferenciación celular dirigidos a la producción de osteoblastos y osteoclastos; esto acompañado de señales claras de inflamación generadas como respuesta a las redes de comunicación derivadas de la activación de sensores y efectores. Por último, todos los sucesos de remodelación tisular en el que hueso y ligamento son afectados tanto en el lado de tensión como en el de compresión. Por su puesto, el conocimiento de todos estos sucesos y la investigación alrededor de los mismos tienen focos en la investigación a futuro en dos campos: La dilucidación precisa de las fuerzas óptimas y el avance en los mecanismos para la aceleración del tratamiento ortodóntico.

La presente investigación desarrolla la teoría producida alrededor de este campo de las fuerzas ortodónticas aplicadas, la respuesta celular y su consecuente respuesta molecular.

Planteamiento del problema

La clínica, normalmente es el principal referente de las acciones ortodónticas, sin embargo, una parte importante y clave para comprender el resultado de los procedimientos reside en la teoría molecular y celular que subyace a dichas acciones clínicas, acciones, que tienen consecuencias sobre las estructuras dentales y esqueléticas principalmente.

Al respecto, se vienen realizando investigaciones desde la perspectiva de lo molecular y celular que han abierto el camino para comprender como suceden dichos cambios a estos niveles, cuando se ocasionan movimientos dentales y esqueléticos desde la clínica ortodóntica. Por ejemplo, en 2014, Kapoor et al., realizan una revisión sistemática de la evidencia existente hasta el momento, del papel de los marcadores de inflamación tras la aplicación de fuerzas ortodónticas. Los resultados revelaron una liberación inmediata de reabsorción ósea inflamatoria con los mediadores, IL-1 β y TNF- α seguida por la caída de los niveles de osteoprotegerina (OPG) (Kapoor et al., 2014).

Posteriormente, aparece el estudio de Gotz y Papageorgiou en el año 2017 en donde establecen nuevos conocimientos sobre los aspectos moleculares, celulares y farmacéuticos de sustitutos óseo sintéticos para injertos orales y maxilofaciales (Gotz & Papageorgiou, 2017), y adicionalmente, revisiones sistemáticas como la de Alhadlaq que en 2015, en donde publica el conocimiento establecido hasta el momento de los productos moleculares que se encuentran en el líquido crevicular gingival para comprender los procesos asociados con el recambio óseo durante los movimientos ortodónticos (Alhadlaq, 2015).

Por otra parte, Vansant et al., en 2018, publican un artículo de revisión sobre la expresión de mediadores biológicos durante el movimiento ortodóntico, en este determinan que la activación celular, la diferenciación y el reclutamiento de osteoclastos están mediados por osteocitos, osteoblastos y células del ligamento periodontal, y que esta diferenciación osteogénica incluye la activación de las células madre presente del ligamento periodontal, situación molecular que ya había sido registrada con anterioridad. Dadas las características de la revisión, el documento solo señala la integración del conocimiento de una forma básica, así como en señalar las vías que intervienen, las interacciones moleculares y las relaciones celulares del movimiento (Vansant et al., 2018).

Es así como, la información establecida da cuenta de estudios con construcciones en ocasiones complejas y poco integradas que no permiten la elaboración de modelos para comprender de qué manera lo molecular toma la importancia que se requiere cuando se realizan movimientos derivados de la aplicación de fuerzas en ortodoncia y que son las células y sus procesos biológicos y moleculares los que conducen dichas respuestas que adicionalmente, pueden tener que ver de manera directa con el éxito o el fracaso de los tratamientos (A. Patil et al., 2013).

La falta de estos contextos integradores del conocimiento desde la mirada molecular y celular son indispensables para comprender de forma integral lo que sucede cuando se aplican fuerzas en la clínica del tratamiento ortodóntico y que indican la construcción de una revisión integradora que presente propuestas de análisis, modelos y contextos celulares enfocadas en la comprensión de las respuestas desde lo dental y esquelético en ortodoncia.

Además, los nuevos procedimientos clínicos derivados de indicaciones terapéuticas actualizadas y el desarrollo de tecnologías cada vez más estudiadas, tales como el movimiento dental acelerado o el uso, cada vez más frecuente, de alineadores dentales y otras terapias indican la necesidad de conocer de qué manera las células responden a dichos procedimientos y entender su rol en el éxito o en el fracaso de estos.

Teniendo en consideración lo anterior, es para el ortodoncista clínico de suma importancia entender no solo lo que sucede en el nivel clínico, sino además en el nivel molecular. Es responsabilidad del profesional estar enterado de todos los detalles que ocasionan las fuerzas aplicadas sobre los dientes y la forma como los tejidos y sus estructuras responden ante tales eventos. Es por esto por lo que el presente trabajo pretende describir de manera integral los aspectos celulares y moleculares relacionados con el movimiento dental y la respuesta ósea.

En razón a los anteriores argumentos la presente investigación pretende resolver la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles mecanismos moleculares se estudian actualmente, en relación con el movimiento dental y la respuesta ósea cuando se aplican fuerzas ortodónticas que los afectan y que son reportados en la literatura científica de impacto para la ventana de tiempo de 2011 a 2021?

Objetivos

2.1 Objetivo general

Identificar los mecanismos moleculares que se producen con la respuesta celular cuando se generan movimientos dentales y la respuesta ósea durante la aplicación de fuerzas en el tratamiento de ortodoncia. Mediante la revisión de la literatura científica reportada, en el periodo de tiempo 2011 a 2021.

Justificación

La presente investigación pretende realizar un análisis panorámico sobre los mecanismos celulares y moleculares que regulan el movimiento dental durante la aplicación de fuerzas, conocimiento que, se considera de importancia básica en la práctica ortodóntica. Esta investigación pertenece a la línea Ciencias básicas aplicadas a la clínica del postgrado de ortodoncia en la Facultad de Odontología de la UAN.

Se propone establecer la mejor evidencia disponible en la literatura de la última década con respecto al tema, con el fin, de comprender de manera integrada los avances en este campo cada vez más relevante para lograr un conocimiento sólido por parte del profesional que lo conduzca a comprender y elegir las mejores opciones y medir los riesgos en los tratamientos; situación que redundará en la seguridad del paciente de lo que sucede a nivel biológico cuando se generan y aplican vectores de fuerzas sobre los dientes. Así mismo identificar los vacíos del conocimiento en relación con este campo de investigación.

Para que se genere el efecto de movimiento dental, se debe tener en cuenta que depende de una serie de factores biológicos como la remodelación ósea, la acción de mediadores químicos como las citocinas, interleucinas, factores de crecimiento, receptores RANKL y osteoprotegerinas. las búsquedas de este estudio desean analizar los cambios hísticos ocurridos en el movimiento dentario considerando variables moleculares y celulares ya que aún permanecen una gran cantidad de interrogantes en cuanto a estímulos mecánicos, celulares sobre el movimiento dental (R. N. Patil et al., 2011).

En el 2019 el artículo denominado Magnitud de fuerza óptima para el movimiento dental de ortodoncia corporal con aparatos fijos: una revisión sistemática, publicado en la American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, tuvo como objetivo Identificar un rango de fuerza óptimo con la tasa de Movimiento Dental Ortodóntico (OTM) como resultado primario. La reabsorción radicular apical externa y el dolor se evaluaron como resultados secundarios y se examinó la influencia del crecimiento. en donde se encuentra que las fuerzas entre 50 centiNewtons (cN) y 100 cN parecen óptimas para la OTM, la comodidad del paciente y potencialmente presentan menos efectos secundarios (5).

Sin embargo, es necesaria una interpretación cuidadosa de los datos debido a la falta de evidencia sólida, La respuesta biológica relacionada con el movimiento dental causado por fuerzas ortodónticas es un proceso bastante complejo, que requiere redes de interacción entre los tejidos dentales y periodontales. Actualmente se cuenta con un gran cuerpo de evidencia científica que indica que, tras una fuerza aplicada a un diente, se modifican componentes importantes como la matriz extracelular, membrana celular, citoesqueleto, el transcriptoma y la activación de una gran cantidad de genes y proteínas que participan en el movimiento dental, que requiere interpretación de los sucesos.

Este tema es de importancia para el ortodoncista comprender que lo que sucede de forma mecánica se ve reflejado en los escenarios celulares y moleculares, así que aportar a este conocimiento permitirá interpretar los escenarios biológicos y moleculares y aplicarlos en el campo clínico, lo cual se verá reflejado en los tratamientos efectuados de la mejor manera

posible teniendo en cuenta todos los detalles de dichos procedimientos y esto a su vez también es clave para que los pacientes reciban las mejores opciones determinadas por un ortodoncista que conoce el tema, sus relaciones y sus consecuencias, y llevar un tratamiento de ortodoncia con más integralidad profesional.

Sin embargo, aunque se cuenta con una evidencia científica lo bastante amplia relacionada con los aspectos biológicos del movimiento dental es un poco dispendioso conocer todos estos mecanismos. Es por esto que con la realización del presente trabajo se espera que, con base en una revisión exploratoria, se pueda mostrar y enseñar de manera estructurada, sistematizada y amigable para los ortodoncistas, todos aquellos procesos relacionados con el movimiento dental y óseo en pacientes sometidos a tratamientos de ortodoncia. Para de esta manera garantizar la calidad, celeridad y la menor cantidad de molestias posibles en los pacientes.

Marco teórico

4.1 Antecedentes

Se encuentran en la literatura actual publicaciones con referencia a los aspectos moleculares y celulares que involucran los movimientos dentales y la forma como los tejidos adyacentes responden, sin embargo, revisiones que permitan dar cuenta del panorama de la investigación en el contexto actual, sobre esta temática, no son muy frecuentes.

Así, aparecen estudios como el de los *Niveles de expresión del “ligando del receptor activador para el factor nuclear κB ” (RANKL) y Osteoprotegerinas (OPG) en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas*, por parte de Guerra, López, et al en 2014, cuyo objetivo fue el de profundizar en los procesos de movimiento dental ortodóntico, determinando los niveles en que se manifiesta el receptor activador del factor nuclear kappa β (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) en la zona del ligamento periodontal en que se produce la tensión por la aplicación de fuerza. La investigación empleó un diseño metodológico experimental que partió de una muestra constituida por 21 premolares como grupo experimental y 16 en el grupo de control.

En este mismo estudio, al grupo control no se le aplicó ninguna fuerza, mientras que el experimental se dividió en dos partes; una a la que se aplicó una fuerza de 4 oz y otra con una fuerza de 7 oz. Al ligamento periodontal obtenido se le determinaron los niveles de RANKL y OPG con el uso de ELISA. A los datos obtenidos se les aplicó la prueba Anova y la Krush-

Walls, observando que, a diferencia del grupo control, en los dos subgrupos experimentales los niveles de RANKL tuvieron un valor significativo, aunque en lo referente a OPG, los valores fueron similares en los grupos experimental y el grupo control. Como conclusión se destacó la relevancia de las fuerzas ortodónticas para incrementar los niveles de RANKL. (Guerra et al., 2014)

En este mismo país, se desarrolló el estudio *Comparación de la respuesta biológica generada por dos sistemas de brackets, convencional y de autoligado*, realizado por Wilches, García, Reyes, Aranza y Otero (2014). La finalidad de la investigación fue la de analizar el rol de las moléculas RANKL y OPG en la reacción biológica que se presenta en el ligamento periodontal al llevarse a cabo un tratamiento ortodóntico con el uso de brackets convencional y autoligado como sistemas de aplicación de fuerzas. En cuanto al procedimiento metodológico, se utilizó RT-PCR para estudiar la manifestación de RANKL y OPG en una muestra de 40 dientes en sus ligamentos periodontales a los que se había indicado la terapia de ortodoncia. La mitad de la muestra se usó como grupo control y la otra mitad se dividió por igual, 10 premolares para usar Brackets de arco recto y los otros 10 con autoligado (Wilches et al., 2014).

Para el análisis, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, dando como conclusión que no se presentan diferencias en RANK y OPG entre los dos modelos de Brackets usado en la terapia ortodóntica, aunque sí es significativa frente al grupo control en donde no hay expresión de esos dos reguladores del metabolismo óseo (Wilches et al., 2014).

En Alemania, Bartzela, Türp, Motschall y Maltha (2010) realizaron el estudio *Efectos de la medicación sobre la tasa de movimiento de los dientes de ortodoncia: una revisión sistemática de la literatura*, cuyo objetivo consistió en analizar los efectos de los fármacos en la fisiología de

los huesos, así como otros efectos colaterales que se pueden presentar en el ámbito del tratamiento de la ortodoncia (Bartzela et al., 2009).

La metodología, consistió en una revisión sistemática de la literatura existente acerca del tema del estudio, usando las bases de datos PubMed y Web of Science y Biosis, así como otras búsquedas no virtuales. Como resultados se encontraron 49 artículos, los cuales tenían como características tres aspectos específicos, como fueron: una amplia variabilidad en lo referente al diseño de la experimentación, a la magnitud de la fuerza aplicada como parte de la terapia ortodóntica, así como en cuanto a las medidas de la prescripción de los fármacos. También se identificaron hallazgos particulares como la medicación con eicosanoides, que predice el incremento del movimiento de los dientes; e igualmente el empleo de los fármacos antiinflamatorios, que tuvieron como efecto la disminución en la posibilidad de movimiento de las piezas dentarias (Bartzela et al., 2009).

Según los hallazgos del mencionado estudio, otros medicamentos usados contra el dolor, como el paracetamol o acetaminofén, no produjeron ningún cambio en el proceso de movimiento dentario. Así mismo, se encontró que las hormonas corticosteroides y la paratiroidea si producen una incidencia para incrementar el movimiento dentario ortodóntico. Por su parte, los estrógenos pueden disminuir el movimiento de las piezas dentarias, aunque sobre la acción de esta hormona no se cuenta con estudios concluyentes. Una disminución del movimiento de los dientes también se observa con la utilización de los bisfosfonatos, mientras que ocurre lo contrario con la vitamina D3, la cual sí estimula este movimiento. La conclusión general presentada por los mencionados autores se encaminó sobre la necesidad de que se analicen los medicamentos consumidos por los pacientes durante la terapia ortodóntica basada en el movimiento de los

dientes, por el impacto que pueden tener en la velocidad con que se va a producir dicho movimiento (Bartzela et al., 2009).

En Italia, los investigadores D'Apuzio, Cappabianca y Ciavarella (2013) realizaron el estudio *Biomarcadores de remodelación del tejido periodontal durante el movimiento dental de ortodoncia en ratones y hombres: Descripción general y relevancia clínica*, en donde el objetivo fue el de analizar las sustancias biológicamente activas que se presentan como reacción a los estímulos de aplicación de fuerza y tensión por parte de los dispositivos utilizados en ortodoncia.

Se realizó una revisión de literatura en PubMed, otras bases de datos y libros científicos, así como entrevistas con expertos de este campo, en busca de estudios relevantes sobre el tema. Se parte de que un biomarcador es una sustancia que puede ser medida y evaluada obteniendo un indicador objetivo de los diversos procesos que transcurren con el tratamiento de ortodoncia, como son los fisiológicos, patógenos y otras respuestas a dicho tratamiento. Así mismo, se incluyen los mecanismos biológicos que intervienen y pueden ser susceptibles de control en lo que hace referencia al carácter de estímulo, particularmente, la aplicación de fuerza continua y el consecuente desplazamiento de la pieza dentaria en la zona periodontal. Es decir que estos elementos del proceso se pueden evaluar al realizar un monitoreo de tales biomarcadores. Finalmente se concluye que a través de los hallazgos se evidencia que la remodelación presentada en los tejidos periodontales en la intervención ortodóntica es un conocimiento que resulta de utilidad para poder seleccionar la tensión mecánica más apropiada intentando acortar el tiempo del tratamiento (d'Apuzo et al., 2013).

Huang, Williams y Kyrkanides (2014) llevaron a cabo en Estados Unidos el estudio *Movimiento dental ortodóntico acelerado: mecanismos moleculares*. En este trabajo se tuvo como objetivo investigar el conocimiento actual acerca de los mecanismos moleculares que

intervienen en el movimiento dental en los tratamientos de ortodoncia acelerados, así como sobre los métodos que ya se implementan o que se encuentran en fase experimental dirigidos a acelerar dicho movimiento con la utilización de eventuales mecanismos celulares. Se realizó la revisión de literatura científica en diversas bases de datos especializadas, en donde se encontró la existencia de variadas direcciones que son base para las futuras investigaciones en los que se pretenda avanzar en el desarrollo de métodos o procesos que sean aplicables en el ámbito clínico, de manera que sea viable la aceleración del movimiento de los dientes en el tratamiento ortodóntico (H. Huang et al., 2014b).

Alhadlaq (2015), elaboró el trabajo *Biomarcadores del movimiento dental de ortodoncia en el líquido crevicular gingival: una revisión sistemática*, en donde se toma como base el análisis del líquido gingival para llevar a cabo el examen de los procesos de carácter bioquímico que se presentan a lo largo de la transformación ósea durante la terapia ortodóntica con movimiento dentario. La metodología empleada fue la revisión de literatura científica en bases de datos especializadas, con trabajos entre el año 2000 y el 2014, en los cuales se estudiaron los indicadores biológicos del movimiento dentario en tratamiento ortodóntico. De acuerdo con el estudio, es viable realizar la intervención con aplicación de fuerza, teniendo como base la reacción de los tejidos y considerando que se puede monitorear el desempeño de los marcadores biológicos; todo lo cual implica la posibilidad de mejorar los tratamientos. La investigación arrojó como resultado una tabla con biomarcadores empleados en los diversos estudios detectados, lo que hizo concluir que hay disponibilidad de estos indicadores que permiten detectar los cambios que se presentan a nivel biomecánico debido al movimiento dentario que se presenta en el tratamiento ortodóntico (Alhadlaq, 2015).

4.2. Algunos adelantos en investigación molecular sobre el movimiento dental en ortodoncia

Para iniciar es pertinente destacar que la ortodoncia se ocupa de estudiar, diagnosticar, prevenir, y corregir las diferentes anomalías que se pueden presentar en las estructuras dentales y maxilares, como son los casos de problemas en la posición, la interrelación y la funcionalidad de las piezas dentales. Es necesario señalar que, para los tratamientos ortodónticos correctivos, generalmente, resulta implícita la necesidad de generar movimientos óseos y dentales, los cuales se efectúan por vías mecánicas como el empleo de la fuerza y la tensión (Tortolini & Fernández, 2022).

El movimiento dentario ortodóntico se puede definir, según Rodríguez, Fajardo y Hernández (2018), como “la respuesta biológica a la interferencia en el equilibrio fisiológico del complejo dentofacial por una fuerza externa aplicada” (p. 640). Estos autores destacan que dicho movimiento se presenta como un fenómeno orgánico en el que se produce la adaptación de la postura de los dientes, provocada por la aplicación de fuerzas mecánicas en el diente, generando diversos cambios biológicos, así como en la estructura celular que rodea a los dientes tratados (Rodríguez Reyes et al., 2018).

Ante la aplicación de las fuerzas que se realizan en los procedimientos de ortodoncia, existe una reacción en el componente tisular que implican que el hueso las absorba para facilitar de esta manera el desplazamiento de los dientes. Este movimiento dentario se presenta a la par con una serie de cambios que se evidencian en algunos elementos tisulares, comprendidos principalmente por el ligamento periodontal, y el hueso adyacente. Así mismo, estos procedimientos generan cambios de carácter inflamatorio en el mencionado ligamento y los

tejidos asociados que tendrán una magnitud inherente a la dimensión y el lapso que se presenta la presión y la tensión, con el que se busca producir la respuesta ósea y dental (Mérida, 2011).

La inflamación aguda que se presenta en el procedimiento de ortodoncia produce dolor en el paciente al efectuarse el movimiento de los dientes. La inflamación ocurre como una reacción tisular a la intervención de que es objeto, y entre las características que puede tener se incluyen eventos celulares e isquemia vascular, lo cual corresponde a la respuesta biológica por la aplicación de la fuerza realizada. Esa serie de eventos se presentan particularmente en el campo tisular correspondiente a la superficie radicular y pulpar (J. Moreno et al., 2016)

Es importante destacar que, según Dinatale (2001), como respuesta al movimiento ortodóntico, la reacción tisular se concentra principalmente en el ligamento periodontal y en el hueso alveolar. Con relación al ligamento periodontal, hay que señalar que los dientes se articulan al hueso alveolar, pero a la vez se separan del alveolo contiguo por un conjunto de fibras de colágeno que tienen la función de sujetarlo, las cuales corresponden al mencionado ligamento. Dichas fibras se van remodelando y renovando en la cotidianidad, lo que se acentúa durante el tratamiento ortodóntico del movimiento dentario. El ligamento periodontal está conformado, por una parte, por elementos celulares como fibroblastos y osteoblastos, además de componentes neurales y vasculares; pero adicionalmente se incluyen los líquidos hísticos formados por plasma sanguíneo, los cuales se ubican alrededor de las células. Todos estos componentes cumplen un papel relevante no sólo en los procesos normales dentarios, sino para hacer posible el movimiento de los dientes en los tratamientos de ortodoncia, debido a que inciden en la readaptación del sistema dentario y ósea (Guercio de Dinatale, 2001a).

De acuerdo con el mencionado autor, esto ocurre porque el hueso alveolar se va acoplado al movimiento de los dientes gracias a la remodelación que opera en la interacción

que se presenta a nivel osteolítico, con relación al deterioro del hueso, y a nivel osteogénico, en lo que tiene que ver con neoformación del hueso. Este proceso ocurre cuando la aplicación de fuerza disminuye el flujo sanguíneo que pasa por el ligamento periodontal, ocasionando la labor de los osteoclastos para volver a absorber el hueso a la pared de la cavidad del lado en donde se aplica la fuerza. Simultáneamente, se van remodelando las fibras que componen el ligamento periodontal, con lo que se va completando la reacomodación de las piezas dentales en la posición pretendida (Dinatale 2001)

Con relación al hueso alveolar, Dinatale (2001) señala que este constituye el hueso que soporta los dientes y corresponde a la forma ósea que los rodea. También debe operar en él un acoplamiento que facilite el movimiento dentario, con la presencia de la resorción del hueso y la propia formación de este. Cabe indicar que, la resorción consiste en la eliminación ósea por parte de los osteoclastos encargados de la remodelación del hueso. El hueso alveolar tiene características diferentes dependiendo de la edad de las personas, en donde los adultos tienen paredes óseas con mayor densidad en las zonas vestibular y lingual, mientras que en las zonas alveolar mesial y distal ocurre lo contrario, con lo que se hace más fácil que el movimiento de los dientes ocurra hacia estas dos últimas zonas. Por su parte, las personas de menor edad cuentan con un hueso alveolar con amplios espacios medulares, lo cual favorece más que se constituyan células de resorción dando mayor fluidez al movimiento dentario y, en general, a la remodelación de este sistema (Guercio de Dinatale, 2001b).

Cabe mencionar que, según Proffit, Fields y Sarver (2016), el movimiento dentario se relaciona con tres etapas específicas, que inician con la presión y la tensión que se efectúa en el ligamento periodontal; continúan con la formación de mediadores químicos en el marco de las alteraciones que se presentan en el flujo sanguíneo; y finalizan con la activación celular. En el

campo fisiológico, en este proceso se manifiesta un decremento del flujo sanguíneo a través del ligamento periodontal, a lo cual sigue la acción de osteoclastos que son las células que se ocupan de la reabsorción del movimiento del hueso, así como de la remodelación de las fibras colágenas para que los dientes se acomoden en el ligamento (Proffit et al., 2016).

Hay diversas teorías que intentan explicar el movimiento dental como resultado de la aplicación de fuerzas en el tratamiento de ortodoncia. Una de estas es la teoría de presión y tensión, en la que señala que para que se lleve a cabo el desplazamiento de los dientes, se debe reabsorber el hueso, al mismo tiempo que del lado opuesto se genera una aposición en el lado contrario, gracias a la tensión de las fibras de los tejidos alrededor del diente. Una segunda teoría corresponde al mecanismo hidrostático del ligamento periodontal, en donde se señala que la presión hidrostática que surge de la sangre que fluye por el ligamento periodontal amortigua la fuerza, al transmitirse similar presión a la que confiere dicha fuerza. Finalmente se encuentra la teoría de piezoelectricidad, en la se expone que el movimiento dentario obedece a la presencia de transformaciones en el metabolismo de los huesos, lo cual ocurre debido a señales o pulsos eléctricos originados ante la flexión y la deformación que se presenta en el hueso alveolar (J. Moreno et al., 2016).

De acuerdo con Proffit y otros (2016), las teorías mencionadas no se excluyen y, por el contrario, se pueden complementar o integrar entre sí, puesto que los tres tipos de mecanismos que las conforman pueden participar en el movimiento de los dientes como parte del control biológico que allí se presenta. De hecho, en los mecanismos de las tres teorías se presentan mediadores químicos de origen celular al aplicarse la fuerza sobre los dientes, lo cual representa un fenómeno esencial para que se lleve a cabo la remodelación de los huesos (Proffit et al., 2016).

4.3. Mecanismos celulares y moleculares que describen el movimiento óseo y dental

De acuerdo con Rodríguez, Fajardo y Hernández (2018), es necesario conocer los mecanismos celulares y moleculares que inciden en el movimiento dentario ortodóntico, pues en estos procesos se llevan a cabo cambios en la actividad celular, así como alteraciones de las estructuras participantes, todo lo cual da lugar a que se liberen mediadores químicos: esto debe tenerse en cuenta para considerar la afectación celular y vascular que se puede producir como parte de los procesos de inflamación. El conocimiento de estos aspectos es fundamental para minimizar la posibilidad de daños en componentes tisulares que afecten la eficacia del tratamiento terapéutico (Rodríguez Reyes et al., 2018).

Uribe (2004) señala que existen diversos factores que entran en juego para regular la remodelación dentaria y ósea, entre los que se encuentran las hormonas sistémicas y otros factores que se originan en las células óseas y de los tejidos aledaños como las citoquinas. También se pueden mencionar los factores de crecimiento y los mediadores químicos cuya síntesis depende de las prostaglandinas. Cuando las fuerzas presentes en el tratamiento de ortodoncia deforman las membranas de las células es cuando se lleva a cabo la respuesta molecular compleja, dando lugar a cambios óseos que serán revisados de acuerdo a la información recuperada entre las que se incluyen la adenilato ciclasa y guanilato ciclasa (Uribe Restrepo, 2004).

En este sentido, en el trabajo efectuado por Covarrubias y otros (2016) se señala que existen cinco grupos de respuestas químicas y celulares que intervienen en el proceso de remodelación ósea procedente en el movimiento dental producido en el tratamiento de ortodoncia. El primero de ellos corresponde a los nucleótidos cíclicos, los cuales son mensajeros

de estímulos externos para posteriormente transformarlos en respuestas celulares como la síntesis de proteínas o la división de las células. El segundo grupo es el del metabolito de ácido araquidónico, ubicado en la membrana celular y cuyo rol es el de mediar los procesos inflamatorios. El tercero corresponde a los neuropéptidos, los cuales son mediadores que inciden en las células nerviosas de los huesos y salen de ellos como reacción a la aplicación de fuerza en el tratamiento de ortodoncia. El cuarto grupo es el de las citocinas, que se liberan por el sistema inmune ante los estímulos del tratamiento en cuestión. Finalmente, el quinto grupo es el de los mediadores endocrinos, los cuales son hormonas que regulan el metabolismo de los huesos buscando sostener la homeostasis del calcio (J. Moreno et al., 2016).

Por su parte, Schemel (2014) hace alusión a la implicación celular en la que menciona que la aplicación de fuerza sobre las piezas dentarias se opone a la resistencia de los diversos fluidos periodontales, se van activando una serie de terminaciones nerviosas ubicadas en confluencia con vasos sanguíneos, en donde se presenta la liberación de neuropéptidos por fuera de las células. Esta reacción es la causa de que se produzcan cambios como la dilatación de los vasos sanguíneos e incluso el escape de sangre u otros componentes de dichos vasos, como prostaglandinas y leucocitos, los cuales participan en el proceso de inflamación (Schemel & Cabrera, 2014).

Según este autor, las prostaglandinas, además, favorecen la permeabilidad vascular, así como la quimiotaxis que implica la migración de las células y puede enfocar los leucocitos hacia lugares de potencial infección. De igual manera, los leucocitos son los generadores y liberadores de células que permiten la formación de las citocinas, las cuales a su vez producen interleuquinas (o interleucinas) las cuales son proteínas cuya función es la de mensajeras químicas en distancias cortas que tienen la finalidad de regular las respuestas inmunitarias. Esto lo realizan al

interactuar con diversos receptores de los grupos de células que participan en el proceso de la remodelación al igual que lo hacen los osteoblastos, sintetizando la matriz del hueso para favorecer su crecimiento y su desarrollo (Schemel & Cabrera, 2014).

4.4. Lo molecular en relación con el movimiento óseo o dental en ortodoncia

De acuerdo con Del Valle, Piñeiro y Montenegro (2010) existe una serie de agentes externos que pueden participar en el movimiento dentario del tratamiento de ortodoncia. En tal sentido, se presentan diversas moléculas que tienen la capacidad de acelerar, desacelerar o inhibir la posibilidad de movimiento en los dientes, lo cual se puede emplear para lograr mejores resultados en este tipo de tratamientos. Existen alternativas como agentes físicos y/o químicos que pueden operar, bien sea para limitar o también para estimular el movimiento dentario (Vargas del Valle et al., 2010).

Con relación a los agentes de tipo farmacológico que pueden emplearse para limitar el movimiento, según los mencionados autores, son utilizados cuando se requiere la eventual necesidad de producir un anclaje máximo que impida, por ejemplo, la aparición de recidivas. A este respecto, en los estudios se menciona el empleo tópico de bifosfonatos, ya que estos tienen la propiedad de minimizar la reabsorción ósea que se produce como consecuencia del movimiento de los dientes. Otro agente estudiado para la función limitadora del movimiento es la histatina, la cual puede cumplir la función de inhibir la reabsorción radicular y ósea. Esta sustancia disminuye la función osteoclástica, reduciendo la capacidad de migración y sostenimiento del sellado mientras se lleva a cabo el tratamiento. Otros estudios han destacado el papel del gen OPG, los cuales al transferirse al componente tisular periodontal limita la función de RANKL, que es una molécula que hace parte del metabolismo de los huesos y hace que se inhiba el movimiento de los dientes (Vargas del Valle et al., 2010).

Ahora, con relación a los agentes que pueden emplearse con respecto a la estimulación del movimiento dental, estos autores indican que estos factores se pueden utilizar buscando disminuir el tiempo del tratamiento por medio de la aplicación de fármacos o con la participación de agentes físicos para dicho propósito. En lo que hace referencia a los agentes químicos se menciona inicialmente a las prostaglandinas, las cuales pueden ayudar a aumentar el rango del movimiento dental. Esto ocurre porque este método conduce al aumento de osteoclastos con lo cual se motiva la reabsorción para, así, producir la aceleración del desplazamiento de los dientes (Vargas del Valle et al., 2010).

También se ha estudiado la posibilidad de emplear el fármaco osteocalcina, que es una proteína producida por los osteoblastos en el proceso de formado de los huesos y se incluye en la estructura de estos con la misión de fijar el calcio (Del Valle y otros, 2010). Este proceso puede ayudar a que aparezcan los osteoclastos en la superficie de los dientes particularmente en el área en la que se lleva a cabo la presión, con lo que se produce el resultado de facilitar un aumento del movimiento de los dientes. Cabe resaltar que este fármaco debe ser aplicado por medio de inyecciones en diferentes momentos del tratamiento para obtener la eficacia que se pretende alcanzar (Vargas del Valle et al., 2010).

Otros fármacos que se emplean en tratamiento de ortodoncia son los AINEs (antiinflamatorios no esteroides), que cumplen las funciones de antiinflamatorios y de dar alivio frente al dolor. Covarrubias y otros (2016) señalan que estos son los fármacos más empleados en estos tratamientos ortodónticos, y cumplen su rol contra la inflamación al bloquear la síntesis que se produce durante el proceso en las prostaglandinas por medio de la limitación de la acción de la enzima ciclooxigenasa. Sin embargo, el empleo de estos fármacos reduce la cantidad de osteoclastos, lo que se traduce en la afectación de la eficacia de los tratamientos pues se inhibe la

acción de remodelación del hueso que desarrollan estas células. Así mismo, se cuestiona la utilización de los AINEs debido a que al reducirse la inflamación se afecta el proceso de reabsorción del hueso, con lo que se tiende a limitar el rango que puede alcanzarse en el movimiento de los dientes (Asiry, 2018; J. Moreno et al., 2016).

Covarrubias y otros (2016) también hacen alusión al empleo de glucocorticoides como método de alteración del metabolismo en el sistema óseo. Estas hormonas ayudan a regular el metabolismo favoreciendo la gluconeogénesis, en la que se produce glucosa con base en la descomposición de grasas y proteínas; y la glucogenólisis, la cual implica la transformación de la glucosa. Es de resaltar que los glucocorticoides cuentan también con propiedades para la afectación de la actividad inmunosupresora. De acuerdo con estos autores, no se debe emplear al mismo tiempo el fármaco con el desarrollo del tratamiento ortodóntico, pues incide en la alteración de este proceso (J. Moreno et al., 2016).

4.5. Las revisiones de alcance como construcción del estado de conocimiento y el hallazgo de los vacíos del conocimiento.

Las revisiones de alcance se definen como una revisión que identifica rápidamente conceptos claves de un tema a través de una cobertura exhaustiva de la literatura Daudt et al en 2014 y Pham en 2014, identificaron cuatro razones comunes para abordar una : 1) examinar la actividad científica, especialmente en campos donde es difícil observar la información disponible; 2) identificación rápida de la literatura previamente a una revisión para conocer la factibilidad 3) sintetizar resultados científicos; e 4) identificar vacíos en la literatura (Daudt et al., 2013; Pham et al., 2014).

Casi siempre estas revisiones de alcance abarcan preliminarmente la literatura, identificando la naturaleza y extensión de la evidencia. La fortaleza de este tipo de revisión es que permite que los autores transmiten una información suficiente sobre un tema escogido. Tomando esto como premisa, esta revisión de alcance permite abordar más de una pregunta de investigación. Adicionalmente, existen vacíos donde la evidencia es muy limitada, por lo que se pueden identificar estudios de cualquier diseño para tratar de llenar ese vacío o generar nuevas hipótesis y recomendaciones. Algunas desventajas es que no produce síntesis cuantitativa, sino informativa, por lo que existe el peligro de que el lector tome las conclusiones como definitivas. Los pasos metodológicos para una revisión de alcance son 1. identificar la pregunta, 2. identificar estudios relevantes, 3. seleccionar los estudios, 4. Tabular resultados, 5. resumir y reportar datos (Daudt et al., 2013).

Materiales y métodos

5.1. Tipo de estudio

Revisión documental tipo revisión de alcance (*scoping review*)

5.2. Etapa 1. Definición de preguntas

La presente investigación está guiada por la pregunta derivada del objetivo y de problema de investigación. Se encuentra enfocada en establecer ¿cuáles son los principales mecanismos moleculares que se han venido estudiando entre 2011 y 2021, en el ámbito científico, en relación con el movimiento dental y la respuesta ósea cuando se aplican fuerzas ortodónticas y cuáles son los tópicos susceptibles de profundizar a través de nuevas investigaciones en este campo?

5.3. Etapa 2. Identificación de los estudios cuantitativos publicados.

Para la elección de los estudios se incluirán todos aquellos artículos publicados en la ventana de tiempo de 2011 a 2021; escritos en español o inglés. Artículos originales de investigación, cuantitativos, clínicos, experimentales y de revisión que estén relacionados con la pregunta de investigación. Se excluirán los trabajos de reflexión, editoriales, artículos de conferencias, reuniones científicas, libros de texto, editoriales, comentarios y comunicaciones breves.

5.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se basó en la construcción de ecuaciones con base en las palabras clave del problema de investigación. Se realizó la búsqueda de literatura primaria relevante desde las bases de datos científicas PubMed, Web of Science (WoS) y Google académico. Las ecuaciones se probaron mediante combinación desde las palabras alojadas en el tesoro MeSH: “molecular biology”, orthodont*, movement y se seleccionó aquella combinación con los operadores Booleanos correctos que permitió recuperar la mayor proporción de artículos. *Ver tabla 1.* En un segundo momento se realizó una búsqueda desde las referencias de artículos relacionados con el problema de investigación y de la misma manera para explorar la literatura gris se aplicaron las ecuaciones en Google académico.

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda probadas en la estrategia de búsqueda.

Ecuación	Ecuación desde MeSH	Resultados	Fecha de búsqueda
1	(((“Mesial Movement of Teeth”[Mesh]) OR “Tooth Movement Techniques”[Mesh])	n=68	09/02/2022

	OR "Cell Movement"[Mesh] AND "Orthodontic Appliances"[Mesh]		
2	(((((("Cell Membrane"[Mesh]) OR "Cell Movement"[Mesh]) OR "Cell Biology"[Mesh]) AND (" Orthodontics"[Mesh] OR "Orthodontics, Corrective"[Mesh])	n=20	09/02/2022
3	((("Molecular Biology"[MeSH Terms] AND "Movement"[MeSH Terms]) OR "Tooth Movement Techniques"[MeSH Terms]) AND "Orthodontic	n=116	09/02/2022
4	("molecular biology"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "biology"[All Fields]) OR "molecular biology"[All Fields]) AND ("movement"[MeSH Terms] OR "movement"[All	n= 74	09/02/2022

	Fields] OR "movements"[All Fields] OR "movement s"[All Fields]) AND "orthodont*"[All Fields]		
--	---	--	--

Posteriormente por discusión y consenso del grupo de investigación se decide disminuir los términos en la ecuación para ampliar la cantidad de artículos recuperados en relación con la pregunta problema y se asumen los términos “molecular biology” y Orhodont* en las bases de datos PubMed y Wos. La misma ecuación en Google Académico se utilizó para seleccionar los artículos de manera independiente, ver tabla 2.

Tabla 2. Ecuaciones establecidas para la búsqueda con un resultado de n= 266 artículos.

Base de datos	Ecuación	Archivos recuperados	Fecha de búsqueda
PubMed	(“molecular biology”) AND (orthodont*) PubMed	n=178	16/02/2022
WoS	“molecular biology” and “orthodont”	n=88	16/02/2022
Google Académico, búsqueda independiente por	“molecular biology” and “orthodont”	n=110	16/02/2022

relevancia.			
-------------	--	--	--

5.5. Etapa tres. Selección de los artículos.

Los archivos desde Wos y Pubmed fueron recuperados en formato RIS y fueron subidos a la aplicación libre Rayyan qcri (<http://rayyan.qcri.org>) en el que mediante un proceso semiautomatizado se realizó la selección de los artículos con dos de las investigadoras, de manera independiente y ciega (B. Moreno et al., 2018). Las diferencias en los criterios fueron solucionadas mediante la discusión grupal que condujo a acuerdos en consenso para dimitir las discrepancias en la selección de los artículos óptimos para responder la pregunta guía de la revisión. El grupo en consenso revisó los archivos recuperados desde Google académico para anexarlos al finalizar el análisis de Rayyan qcri y de esta manera recuperar el contenido final de artículos para el análisis (Ouzzani et al., 2016).

Dentro de la aplicación Rayyan qcri, en una primera etapa se descartaron todos los trabajos repetidos, y a los restantes se les tamizó, mediante la selección por la lectura de títulos y resúmenes. Posteriormente, mediante los criterios de inclusión aplicados a los documentos se seleccionaron los artículos finales para su lectura a texto completo (Johnson & Phillips, 2018). Ver Figura 1.

5.6. Etapa cuatro. Extracción de datos.

Los datos se recuperaron de los artículos seleccionados por lectura a texto completo en un documento base para la construcción narrativa con toda la información relevante adaptados según la estructura recomendada por Manchado et al. En este se demuestran los hallazgos relevantes en relación con los conocimientos comunes en el periodo de tiempo valorado

(Manchado Garabito et al., 2009), adaptado, para recuperar la información en relación con los objetivos de las investigaciones, las moléculas estudiadas, los sistemas de señalización, las teorías de respuesta y las metodologías de evaluación; que se corresponden con categorías para el análisis y la discusión. Los datos obtenidos y presentados fueron extraídos por los investigadores y revisados posteriormente en su cuerpo y contenido, por dos profesores, uno experto en odontología y biología celular y molecular, y el otro experto en ortodoncia. Las discusiones en relación con la extracción de estos datos y sus contenidos derivados se realizaron por consenso entre el equipo investigador.

La evaluación de la calidad y los sesgos de los artículos se hizo mediante la exploración cualitativa de los artículos por parte del grupo investigador y se excluyeron aquellos que por consenso no contenían la calidad suficiente, a consideración del grupo, para proveer información relevante y de calidad a la investigación.

5.7. Etapa cinco. Análisis y síntesis de la información.

Se construyó una tabla de síntesis con base en la información extraída desde los artículos con la descripción general y las características de los documentos recuperados. La tabla cuenta con información de autor(es), año de publicación, títulos, objetivos y resultados relevantes.

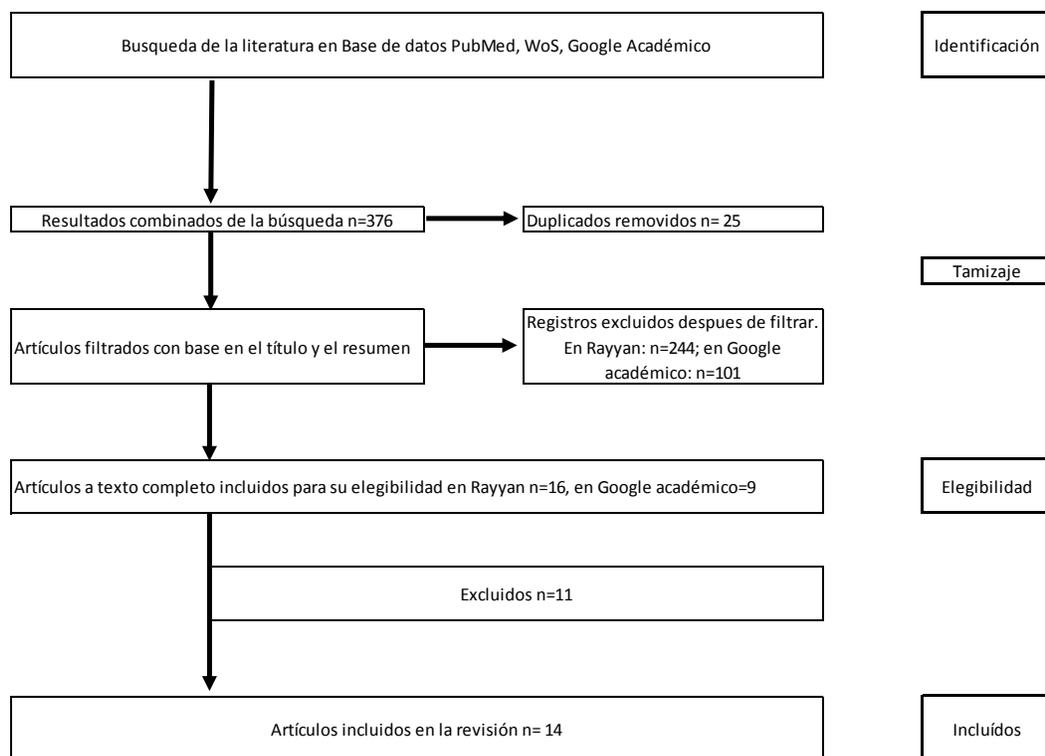
Posteriormente, en una estrategia narrativa se resumió y sintetizó los hallazgos más importantes, categorizados y propuestos desde el marco de conceptos en relación con la pregunta de investigación, así como los posibles vacíos en la investigación de este campo.

Resultados

Las búsquedas realizadas arrojaron un total de $n=376$ artículos. De esta muestra obtenida, un total de $n=244$ artículos fueron descartados por ser duplicados, por no tener relación con la pregunta de investigación o por no cumplir con los criterios de inclusión. El tamizaje por títulos y resumen excluyeron un total de $n=317$ documentos. Este ejercicio, permitió establecer un total de $n=25$ artículos en la etapa de elegibilidad, de los que se excluyeron $n=11$, al revisar el contenido y calidad a texto completo lo que dejó un total de $n=14$ documentos incluidos para la revisión y análisis final. En la figura 1, se observa el diagrama de flujo de la selección de los artículos adaptado según las indicaciones de (B. Moreno et al., 2018) .

Figura 1

Diagrama de tamizaje para los artículos de la revisión.



Nota. Diagrama de flujo de la información tamizada para lograr el número final de artículos para la revisión.

Los n=15 artículos seleccionados se utilizaron para responder a la pregunta guía de investigación ¿cuáles son los principales mecanismos moleculares que se han venido estudiando en la ventana de tiempo de 2011 a 2021, en el ámbito científico, en relación con el movimiento dental y la respuesta ósea cuando se aplican fuerzas ortodónticas y cuáles son los tópicos susceptibles de profundizar a través de nuevas investigaciones en este campo? Ver tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de información de los artículos seleccionados n=15 en el tópic de movimiento dental y óseo, aspectos moleculares en investigación.

Título y autores	Journal	Objetivo del artículo
<p>Comparison of TNF-α and IL-1β Concentrations in Gingival Crevicular Fluid During Early Alignment Stage of Orthodontic Treatment in Adults and Adolescents. Afshar, M. K., Safarian, F., Torabi, M., Farsinejad, A., & Mohammadzadeh, I. (Afshar et al., 2020)</p>	<p>Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada</p>	<p>Comparar los niveles de TNF-α e IL-1β en el líquido crevicular gingival (GCF) durante las primeras etapas de nivelación del tratamiento de ortodoncia</p>
<p>Compressive force regulates ephrinB2 and EphB4 in osteoblasts and osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during experimental tooth movement. Hou, J., Chen, Y., Meng, X., Shi, C., Li, C., Chen, Y., & Sun, H. (J. H. Hou et al., 2014)</p>	<p>Korean Journal Of Orthodontics</p>	<p>Investigar la participación de ephrinB2 en la remodelación del tejido periodontal en áreas de compresión durante el movimiento dental ortodóncico y los efectos de la fuerza de compresión en la expresión de EphB4 y ephrinI32 en osteoblastos y osteoclastos.</p>
<p>Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. Huang, H., Williams, R. C., & Kyrkanides, S. (H. Huang et al., 2014b)</p>	<p>American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics</p>	<p>Revisar los mecanismos moleculares que subyacen al movimiento ortodóncico acelerado.</p>
<p>Biological principles behind accelerated tooth movement. Alansari, S., Sangsuwon, C., Vongthongleur, T., Kwal, R., chneh Teo, M., Lee, Y. B., ... & Alikhani, M. (Alansari et al., 2015)</p>	<p>Seminars in Orthodontics</p>	<p>Revisar los mecanismos moleculares del movimiento dental ortodóncico desde la actividad de los osteoclastos en relación con la actividad que promueven la reabsorción y la inhibición.</p>
<p>Tooth movement biology and laboratory experiments: How useful are they to orthodontic practitioners? Krishnan, V., Sanford, R. L., & Davidovitch, Z. E. (Vinod Krishnan et al., 2017)</p>	<p>Seminars in Orthodontics</p>	<p>Resaltar la información clínicamente útil sobre estas áreas después de la evaluación crítica de los datos de investigación existentes sobre la investigación de la biología del movimiento dental.</p>
<p>The fascinating world of non-coding RNA and how it may help to unravel the mysteries of tooth movement regulation. Proff, P., & Kirschneck, C. (Peter Proff & Kirschneck, 2019)</p>	<p>European Journal of Orthodontics</p>	<p>Describir el papel de los ácidos ribonucleicos no codificantes en ortodoncia.</p>

<p>Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. Li, Y., Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C. C. (Yina Li et al., 2018)</p>	<p>Kaohsiung Journal of Medical Sciences</p>	<p>Describir el papel de la regulación molecular en el movimiento dental ortodóntico</p>
<p>Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. Asiry, M. A. (Asiry, 2018)</p>	<p>Saudi journal of biological sciences</p>	<p>Esta revisión de la literatura describe la biología celular y molecular del movimiento dental ortodóntico, incluidas varias teorías y el efecto de los mediadores químicos en el movimiento dental.</p>
<p>Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. Patil, A. K., Shetty, A. S., Setty, S., & Thakur, S. (A. K. Patil et al., 2013)</p>	<p>Journal of Indian Society of Periodontology</p>	<p>Proporcionar una visión detallada de los avances actuales en la comprensión molecular de las células del ligamento periodontal y la influencia de la fuerza ortodóntica sobre ellas a la luz de los avances en las ciencias moleculares y genéticas</p>
<p>Local injection of carrageenan accelerates orthodontic tooth movement: A preliminary experimental animal study. Kavoli, S., Mirzaie, M., Feizi, F., Rakhshan, V., Arash, V., & Bijani, A.</p>	<p>International orthodontics</p>	<p>Revisar el efecto de carregenina sobre la aceleración del movimiento dental en animales experimentales.</p>
<p>Effect of low-level laser and low intensity pulsed ultrasound therapy on bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats. Alazzawi, M. M. J., Husein, A., Alam, M. K., Hassan, R., Shaari, R., Azlina, A., & Salzihan, M. S. (MMJ Alazzawi et al., 2018)</p>	<p>Progress in orthodontics</p>	<p>Describir los mecanismos de la regulación ósea en el movimiento ortodóntico</p>
<p>Effects of cell-mediated osteoprotegerin gene transfer and mesenchymal stem cell applications on orthodontically induced root resorption of rat teeth. Amuk, N. G., Kurt, G., Baran, Y.,</p>	<p>2017 European journal of orthodontics</p>	<p>Evaluar y comparar los efectos terapéuticos de las aplicaciones de transferencia génica de células madre</p>

Seyrantepe, V., Yandim, M. K., Adan, A., ... & Sonmez, M. F. (N. G. Amuk et al., 2017)			mesenquimales (MSC) y osteoprotegerina (OPG) en la inhibición y/o reparación de la resorción radicular inflamatoria inducida por ortodoncia
Myeloperoxidase enzymatic activity is increased in patients with different levels of dental crowding after initial orthodontic activation. Navarro-Palacios, A., García-López, E., Meza-Rios, A., Armendariz-Borunda, J., & Sandoval-Rodríguez, A. (Navarro-Palacios et al., 2014)	2014	American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics	El objetivo de este estudio fue medir la actividad de la mieloperoxidasa en el fluido crevicular gingival (GCF) y saliva entera en pacientes de ortodoncia con diferentes niveles de apiñamiento dental en la fase de alineación de la ortodoncia tratamiento con los mismos arcos
Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment - a frontier in Orthodontics. Nimeri, G., Kau, C. H., Abou-Kheir, N. S., & Corona, R. (Nimeri et al., 2013)	2013	Progress in orthodontics	Revisar los enfoques exitosos en el movimiento dental y resaltar la técnica más novedosa en movimiento dental.

6.1. Biología molecular y celular del movimiento dental ortodóntico.

La investigación de los últimos diez años viene despertando el interés por comprender los mecanismos que rodean el movimiento dental ortodóntico y su aplicación en la búsqueda de un método que acelere dicho movimiento. La clínica busca reducir de manera significativa la duración del tratamiento y les corresponde a las ciencias básicas demostrar los mecanismos que la constituyen.

Cuando se habla del movimiento dental es necesario comprender el contexto histológico en donde se desarrollan todos los procesos moleculares. Este tiene que ver con el periodonto que tiene sus características histológicas y anatómicas propias que le confieren el respaldo necesario desde la fisiología para su comportamiento como soporte del diente al hueso alveolar. Incluye el tejido blando del propio ligamento, la encía, el cemento y el hueso alveolar. Su amplitud depende

del sitio, pero puede ser alrededor de 0,2 mm de ancho, aunque en la raíz este puede variar de 0,15 mm hasta 0,38 mm y su parte más fina se encuentra en el tercio medio. La mayor parte del ligamento está compuesto por fibras de colágeno del tipo I principalmente incrustadas entre el cemento y el espacio intercelular, todo este espacio de fibras mantiene el diente en su posición, evita movimientos como la rotación y soportan los impactos de la masticación. La parte terminal de estas fibras se denominan fibras de Sharpey, que se dividen en principales, accesorias y elásticas. Todo este componente de gran riqueza en fibras tiene la función de mantener el diente en su posición de acuerdo con su orientación y ubicación a lo largo del diente, adicionalmente, un grupo de células importantes se mantienen dentro de su matriz, estas son: células de síntesis como los fibroblastos, que corresponden al 50% o 60% de la celularidad total del Ligamento Periodontal (LPD), los osteoblastos y los cementoblastos; células comprometidas en la reabsorción, como los osteoclastos; y células progenitoras, como las células mesenquimales indiferenciadas; células de defensa, como los macrófagos, los mastocitos y los linfocitos; y finalmente las células epiteliales. Es en este contexto histológico se suceden gran parte de los mecanismos que permiten la movilidad del diente cuando se aplican fuerzas ortodónticas (Yina Li et al., 2018).

Según Li et al.; 2018, el hueso alveolar tiene un contenido de tejido mineralizado que se compone de matriz mineralizada (60% w), matriz orgánica (25% w) y agua (15% w), la mayor parte es trabecular, sin embargo, una parte adyacente al LPD es llamada lámina dura dadas sus características de hueso compacto, las fibras del LPD se insertan en el hueso alveolar atravesando la lámina dura, mientras que los otros extremos se conectan al cemento. También tiene un contenido celular importante, principalmente, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos; responsables de toda la homeostasis y la función del hueso alveolar. Otros componentes que

pueden encontrarse dentro son los macrófagos y las células endoteliales. No debe perderse de vista que los osteoblastos son las células que como los fibroblastos pueden sintetizar matriz de colágeno de tipo I, los diferencia la producción de Runx2 o Cbfa1 por parte de los osteoblastos, este gen se considera un interruptor maestro para la diferenciación de osteoblasto a partir de células progenitoras mesenquimales. Otras células claves en este contexto son los osteocitos que derivan de los osteoblastos que quedan incrustados en el hueso mineralizado luego de la aposición ósea; los minerales depositados forman una laguna alrededor de la célula. Estas lagunas se conectan a través de canales estrechos conocidos como canalículos que sirven de conductos dendríticos de comunicación intercelular. Los osteoblastos y osteocitos, entonces, provienen de las células mesenquimales pero los osteoclastos no. Estos provienen de una población progenitora diferente que se deriva de la fusión de múltiples monocitos que se convierten en componentes multinucleados. Su característica principal es la producción alta de fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) y catepsina K que cataboliza las proteínas de la matriz ósea, canal de cloruro 7 (CICN7) que desplaza los iones de cloruro a través de la membrana celular para mantener la neutralidad de los osteoclastos y la osteoprotegerina (OPG) que se conoce como un factor inhibidor de la osteoclastogénesis que actúa como receptor señuelo (Yina Li et al., 2018).

En la revisión de Asiry en 2018 (Asiry, 2018) se estudia el movimiento dental visto desde las teorías modernas que intentan explicar el complejo escenario molecular en el cual se suceden todos los cambios necesarios para permitir el movimiento dental cuando se aplican fuerzas ortodónticas sobre los dientes. Entre las teorías mejor comprendidas están la teoría de la flexión ósea enunciada según Asiry, por Farrar en 1888, y que dice que las fuerzas aplicadas sobre los dientes ocasionan una flexión de los tejidos circundantes hueso, diente y demás estructuras

óseas, como el hueso es más elástico que los demás tejidos, este obliga a que los dientes se muevan de una manera más rápida. Una segunda teoría de la electricidad biológica (expuesta en 1962 por Bassett y Becker) explica que la flexión del hueso dispara señales eléctricas similares a los efectos piezoeléctricos que disparan un potencial de flujo que dispara la actividad de iones en presencia del campo situación que conduce a activar señales en LPD que en conjunto derivan en el movimiento dental por ocasión de las fuerzas aplicadas. Y por último la teoría de la tensión – presión enunciada a través de varios aportes, en 1904 por Standstedt, Oppenheim en 1911 y Sxchwarz en 1932. En esta se planteó la hipótesis de que un diente se mueve en el espacio periodontal creando un lado de presión y uno de tensión. Esta situación expone cambios en el flujo sanguíneo en el LPD lo que conduce a niveles bajos de oxígeno en el lado de la presión y aumento en el lado opuesto. Estos cambios en el flujo sanguíneo y la aparición de zonas con hipoxia son los responsables de la actividad de los tejidos circundantes que conducen al movimiento dental. Esta última teoría ha sido la más aceptada, sin embargo, a la luz de los avances científicos que explican los complejos mecanismos del movimiento dental las explicaciones han conducido a integrar todos los sucesos en modelos más complejos en donde las interacciones pueden ser simultáneas incluso en las mismas zonas de presión y compresión, y estos equilibrios o desbalances dependen de las moléculas presentes como moduladores de los procesos (Asiry, 2018).

Con este contexto expresado, se puede abordar la revisión realizada por Huang y et al., en 2014; en donde se reportan los avances, hasta esa fecha, en las investigaciones que tratan sobre la velocidad de los tratamientos ortodónticos, que bajo su análisis, es el resultado determinado por la remodelación de los tejidos circundantes de las raíces; lo que implica el rediseño del hueso

alveolar y del ligamento periodontal todo bajo el control de señales moleculares precisas (H. Huang et al., 2014a).

En este artículo Huang, recoge gran parte del modelo molecular que sucede durante el movimiento ortodóntico y cuya información recuperada hace parte de la ventana de tiempo hasta antes de 2014. Empieza documentando el modelado óseo, entendido este, como un proceso de desacoplamiento entre los mecanismos de activación-resorción como proceso catabólico y el de activación-formación como proceso anabólico sobre las superficies óseas. Este cambio en el equilibrio de los sistemas de remodelación es el que determina los ajustes tanto en la forma, tamaño y posición del hueso (H. Huang et al., 2014a). La remodelación ósea tiene que ver directamente con la reposición o sustitución de hueso viejo por hueso nuevo, es decir, renueva el contenido interno del hueso sin cambiar el tamaño o la forma en condiciones fisiológicas. Ambos procesos son clave en el movimiento dental durante la ortodoncia. Visto de esta manera, el modelado óseo se considera un mecanismo inflamatorio, limitado en su velocidad por la reabsorción en la interfase entre el hueso y el ligamento periodontal. De tal manera que, los controles de esta actividad se suceden desde los componentes celulares del hueso: osteoclastos, osteocitos y osteoblastos (Asiry, 2018; H. Huang et al., 2014a).

Por otra parte, la etapa de nivelación es considerada básica en el tratamiento ortodóntico, y la investigación de las respuestas celulares en este tiempo del tratamiento conduce a los investigadores a recuperar información acerca de lo que acontece tanto desde lo molecular como desde lo celular para ese momento; esto se evidencia en estudios como el de Afshar (Afshar et al., 2020) en donde sobre una muestra de $n=20$ pacientes de ortodoncia se revisa la presencia de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la Interleuquina 1 beta (IL - 1 β) en el líquido crevicular gingival (LCG). Los investigadores dividieron la muestra en 2 grupos

etarios: adolescentes y adultos. En el procedimiento, se reporta que se realizó una medición antes de la adhesión mediante la recolección de fluido crevicular gingival con el uso de tiras de papel sobre el surco gingival del incisivo central derecho del maxilar superior, en su ubicación de la cara disto vestibular durante un periodo de tiempo de 60 segundos. Luego de este procedimiento, se realizó, La adhesión e inserción del arco inicial de NiTi. De manera longitudinal se tomaron nuevas muestras a las 24 horas, 7 días y 28 días, luego de la adhesión. Todas las muestras fueron evaluadas por ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). Las concentraciones de TNF- α e IL-1 β aumentaron después del tratamiento, sin embargo, no hubo diferencias significativas en el aumento de estas dos citoquinas, luego de la cementación, en comparación con los controles. De la misma manera entre los grupos de adolescentes y adultos no se presentó una diferencia estadísticamente significativa en los cambios de TNF- α e IL-1 β . Esto indica, según los investigadores, que los niveles aumentan durante el tratamiento, pero estos cambios no están relacionados con variables como el sexo o edad (Afshar et al., 2020).

En el estudio efectuado por Hou et al, (J. Hou et al., 2014), se revisó la actividad de efrina B2 en la remodelación del tejido periodontal en zonas en donde la compresión durante el movimiento dental ortodóntico es evidente y se estudió los efectos de las fuerzas compresivas en la expresión de EphB4 y efrinaB2 en osteoblastos y osteoclastos. El estudio se efectuó sobre un modelo de movimiento dental instaurado, en ratas, bajo la perspectiva del estudio histológico con el objeto de determinar los cambios en los tejidos periodontales y la presencia de EfrinaB2 en las zonas de compresión durante el movimiento dental experimental. Adicionalmente, células RAW264.7 y células ST2, fueron utilizadas como precursoras de osteoclastos y osteoblastos, y sometidas a presión de manera experimental in vitro. Mediante PCR fueron determinadas las

expresiones génicas de EphB4 y ephrinB2, así como de factores asociados al hueso: Runx2, Sp7, NFATc1 y el receptor de calcitonina.

Los resultados experimentales suministraron información en relación con que las zonas de compresión del hueso alveolar de las ratas promovían las actividades osteoclastógenas mientras que se inhibían las actividades osteogénicas. Por otra parte, la efrinaB2 se expresó de manera importante en los osteoclastos de las zonas de compresión. De la misma manera, en los modelos in vitro, Los niveles de ARNm asociados con la reabsorción (NFATc1, el receptor de calcitonina y la EfrinaB2) se vieron aumentados cuando se examinaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real para las células RAW264.7 comprimidas; mientras que efrinaB2, EphB4 y Sp7 y Runx2 disminuían significativamente en las células ST2 comprimidas. Estos resultados indican que la fuerza de compresión puede regular la expresión de EphB4 y ephrinB2 en los osteoblastos y osteoclastos, y que este mecanismo sería un claro regulador de la reabsorción del hueso alveolar en las zonas de compresión durante el movimiento dental ortodóntico.

6.2 Aproximaciones al movimiento dental acelerado.

Existen dos enfoques para acelerar el ritmo del movimiento del diente que son dependientes de su interpretación de los datos sobre la biología celular y molecular del movimiento de los dientes. Un abordaje se basa en las acciones que ocasionan que las fuerzas ortodónticas se amplifiquen para que en los tejidos se liberen citoquinas dado que se cree que las respuestas inflamatorias son las señales claves del movimiento dental, o de otra manera, existe el abordaje de estimular la mecánica para generar respuestas fisiológicas al estímulo. Esta última propuesta consiste en procurar de manera artificial un aumento en la producción del número de osteoclastos; depende, entonces, de la aplicación de estímulos físicos o químicos que aumenten

el número de osteoclastos de manera independiente de la fuerza que se aplique (Alansari et al., 2015).

En la última década se ha presentado un creciente interés por realizar movimientos dentales acelerados con el objetivo de acortar de manera significativa la duración del tratamiento y los riesgos propios de la ortodoncia convencional. Sin embargo, los movimientos clínicos acelerados requieren la comprensión de lo que está sucediendo en el nivel celular y molecular que subyace al mismo. Como ha sido establecido en investigaciones previas, el movimiento se da a expensas de la interfase entre el hueso alveolar y el ligamento periodontal y es allí en este espacio biológico que se enfocan las experiencias de conocimiento para establecer que sucede cuando el movimiento se acelera de manera intencional (Yina Li et al., 2018) .

En el trabajo de revisión de Huang, Williams y Kyrkanides en 2014 se describe de manera detallada los mecanismos moleculares con base en el conocimiento hasta esa fecha recuperado (H. Huang et al., 2014a). En este trabajo se reporta que, el movimiento dental acelerado depende del modelado óseo y el remodelado (reabsorción, seguida de formación ósea sin afectar tamaño ni forma del hueso) es decir que los dos mecanismos son determinantes para que el movimiento dental derivado de la ortodoncia se efectúe. En este mismo orden de ideas, se conoce que la inducción del movimiento dental ortodóntico es un proceso inflamatorio y que el factor que limita el movimiento es la reabsorción ósea en la interfaz entre el hueso y el ligamento, como ya se ha explicado en este trabajo previamente. Esta situación es dependiente del número y función de los osteoblastos y los osteoclastos presentes y de los ciclos continuos de resorción-formación ósea (H. Huang et al., 2014a; Yina Li et al., 2018) .

6.3. Rol celular

Los osteocitos son considerados como la etapa final de la diferenciación de los osteoblastos, su lugar está en la matriz ósea durante la formación ósea. Su estructura es dendrítica lo que les permite formar redes funcionales con varios tipos celulares (de médula, endoteliales entre otras), Su señalización se entrega a los espacios que se generan entre las dendritas y el líquido intersticial dentro de las lagunas y canalículos. Cualquier tensión aplicada sobre estos espacios genera que los osteoclastos activen sus mecanorreceptores de membrana y se desencadene en consecuencia cascadas de señalización especialmente dependientes de Wnt y la proteína quinasa A.

Las moléculas claves en la actividad de los osteoclastos son: M-CSF, RANKL y OPG que regulan la formación de los osteoclastos. Todos se generan en respuesta tanto a microdaños óseos como por cargas mecánicas durante el movimiento de ortodoncia. La apoptosis es inducida cuando los microdaños afectan de manera directa a los osteocitos quienes liberan al espacio RANKL y M-CSF, para inducir la formación de osteoclastos. Hasta el momento en que fue publicada la revisión de Huang y et al, no se conocía de manera clara el papel de la carga mecánica sobre la formación de los osteoclastos cuando están sometidos a fuerzas ortodónticas.

Otra molécula clave en el rol de los osteocitos durante el movimiento ortodóntico es la esclerostina, cuyo papel está relacionado con la inhibición de la supervivencia y función de los osteoblastos y la formación de hueso, pues resulta que es antagonista de la vía de señalización dependiente de Wnt en los osteoblastos. La carga mecánica disminuye la producción de esclerostina lo que favorece la formación de hueso. Algunos estudios como el de Matsuda, según Huang, demostraron que la expresión de esclerostina disminuye significativamente cuando la zona superficial del hueso alveolar se encuentra en el lado de la tensión. De la misma manera el

factor de crecimiento de fibroblastos-23 se reduce significativamente en el lugar de formación de hueso en el lado de tensión durante el movimiento dental ortodóntico de la misma forma que lo hace la esclerostina. Este factor de crecimiento de fibroblastos-23 es producido por los osteocitos, lo que indica su papel en la formación ósea específica en relación con los movimientos ortodónticos (WHanG en al).

En el artículo publicado por Alansari et al., en 2015, el movimiento dental acelerado es tratado desde la biología del movimiento. Revisan varias de las técnicas vigentes para la ventana de tiempo estudiada y que son efectivas o relativamente efectivas para estimular las células diana, de forma directa o indirecta y explicar de esta forma el papel de las células óseas en la aceleración del movimiento (Alansari et al., 2015).

A este respecto, se puede entender que la aparatología de ortodoncia no está diseñada para ocasionar alteraciones moleculares es decir activar o inhibir vías de señalización que permitan la remodelación ósea que permitan el movimiento, sino que este movimiento es consecuencia de las fuerzas que se despliegan en consecuencia de su utilización, o de otra manera los sistemas son diseñados para generar sistemas de fuerzas biomecánicas que producen los movimientos dentales que desarrollan una respuesta mediadora a nivel celular lo que a su vez permite desarrollar la idea si se debe hacer investigación que permita desarrollar sistemas de aplicación ortodóntica cuyo objetivo sea la remodelación del movimiento dental con una mayor rapidez (Alansari et al., 2015).

Bajo esta mirada, la aparatología ortodóntica es una forma controlada y segura de realizar movimientos dentales, pero al reconocer la biología del movimiento se espera el desarrollo de nuevas formas de tratamiento que optimicen los cambios esqueléticos y dentales con una aceleración controlada pero segura de los mismos movimientos. Las células objetivo pueden ser

entonces controladas mediante el estímulo directo por medios artificiales físicos o químicos para aumentar su número y su actividad o mediante estímulos para que el organismo reclute las células necesarias y despliegue los mecanismos moleculares que conduzcan al movimiento acelerado (Alansari et al., 2015).

El hueso es un tejido que se modela en respuesta a las fuerzas mecánicas que actúan sobre este y que se distribuyen en las piezas óseas, así, cada una de sus componentes, matriz y células está constituida en un sistema para identificar dichas fuerzas en magnitud y dirección, y de esta manera realizar las acciones necesarias para reclutar las células que reabsorben el hueso en lugares específicos y activar las células que depositan nueva matriz ósea y promueven la remineralización. Desde la fisiología celular las células que receptan las fuerzas mecánicas son los osteocitos que median todas las respuestas y que son entre otras, las células óseas más numerosas del cuerpo (Alansari et al., 2015).

Las teorías del movimiento dental se han dividido en dos mecanismos, el primero propone que el hueso es el objetivo directo de las fuerzas aplicadas sobre este (directo), mientras que la otra propone que las fuerzas mecánicas intervienen a través del ligamento periodontal (indirecta) que inducen las respuestas. La teoría de la acción directa indica que las fuerzas de compresión generadas en la dirección del movimiento del diente estimulan directamente a los osteoclastos y en la dirección opuesta a los osteocitos que bajo esta teoría son los que determinan el comportamiento de los osteoclastos y de los osteoblastos. Esta teoría tiene su discusión centrada en el hecho de que el hueso no reconoce la aplicación de fuerzas estáticas derivadas de la ortodoncia, los implantes no se mueven y los dientes anquilosados sin LPD carecen de movimiento. Otras experiencias en contra tienen que ver con que en estudios in vitro en los que

se carga el hueso directamente, sin interferencia del LPD, los esfuerzos de compresión estimulan la formación de huso y no la reabsorción (Alansari et al., 2015).

Por otra parte, existe evidencia que promueve la teoría del LPD como receptor de las fuerzas de movimiento dental ocasionadas por las acciones ortodónticas. Esta teoría propone que el LPD mostrará zonas de compresión y tensión en respuesta a la aplicación de las fuerzas. La distribución de estas zonas cambia de acuerdo con los diferentes tipos de movimientos a los que se ve sometido el diente. La duración de esta fuerza aplicada sobre los dientes ocasiona que el fluido tisular incompresible evite el movimiento rápido y en consecuencia el diente es desplazado dentro del espacio que permite el LPD lo que ocasiona la compresión de este, el resultado inmediato, es que, hay compresión de los vasos sanguíneos con la consecuente hipoxia, apoptosis de las células afectadas, desintegración de otras células con la consecuente aparición de zonas de necrosis que afecta también células del hueso alveolar adyacente que terminan respondiendo de esta manera a las fuerzas aplicadas en la ortodoncia. Esta por lo tanto es una respuesta con un componente inflamatorio importante de tipo agudo y aséptico con liberación de una cantidad importante de mediadores (Alansari et al., 2015).

Uno de los mediadores de mayor importancia en este estado es la MCP-1 o CCL-2 que tiene un rol clave en el reclutamiento de monocitos que abandonan el torrente sanguíneo para pasar al espacio de los tejidos para formar macrófagos u osteoclastos. Adicional a estas quimioquinas se liberan citoquinas proinflamatorias (la IL-1 α , la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6) que regulan el proceso inflamatorio y determinan si amplían o mantiene la respuesta de reabsorción ósea. También prostaglandinas son liberadas al medio como reguladores de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la adhesión de las células inflamatorias (Alansari et al., 2015).

TNF- α y la IL-1 se unen a sus respectivos receptores y estimulan la formación de osteoclastos a partir de las células precursoras. Adicionalmente, IL-1 e IL-6 estimulan las células locales para expresar el M-CSF y el ligando del receptor activador del factor nuclear RANKL que se expresan en la superficie de los precursores de los osteoclastos (Alansari et al., 2015).

La formación de osteoclastos en las zonas de compresión (zona anterior) son la clave para entender de qué manera se induce el movimiento. La formación de estas células es dependiente de los efectos derivados de la actividad de las células del estroma y los osteoblastos sobre sus precursores. Al respecto se conoce que el factor activador del receptor del factor nuclear Kappa B (RANKL) se une a su receptor, el RANK, en la superficie de las células osteoclastogénicas, y se conoce, según lo que explican Huang y et al que la sociedad entre RANK/RANKL es fundamental para la diferenciación, la función y la supervivencia de los osteoclastos (H. Huang et al., 2014b; A. K. Patil et al., 2013).

Otra molécula clave en la función ósea es la Osteoprotegerina (OPG), dado que regula la unión de RANK/RANKL actuando como un señuelo que atrapa a RANKL, acción que termina inhibiendo la osteoclastogenesis. Esto indica que el balance entre RANKL y OPG expresado por células osteoblásticas y la expresión de RANK expresado por los osteoclastos son los determinantes de la formación de osteoclastos activos en la etapa de remodelación ósea (H. Huang et al., 2014b).

Bajo el mismo discurso de análisis los autores indican que es la relación RANKL / OPG expresada por las células osteoblásticas y la expresión de RANK por las células precursoras de osteoclastos el escenario que controla la formación de la osteoclastogénesis al inicio de la remodelación ósea. Estos dispositivos moleculares de actividad se ven aumentados también en las células del ligamento periodontal especialmente en las zonas de compresión, según las

investigaciones, al poco tiempo después de la aplicación de fuerzas ortodónticas y su expresión elevada permanece hasta por 5 días después de la acción (H. Huang et al., 2014a).

Por otra parte, en las zonas de tensión el ARNm de RANKL se ve disminuido en células sometidas a estos esfuerzos cuando están en cultivo, lo que hace pensar que al mismo tiempo en sistemas reales ambas formas están activas. Visto así, cuándo estos reguladores se utilizan en terapia génica, lo que se observa es que RANKL estimula significativamente la formación de los osteoclastos y su actividad en el movimiento dental ortodóntico acelerado. La OPG por el contrario inhibe de manera significativa la remodelación del hueso y por consiguiente el movimiento dental (H. Huang et al., 2014a).

Finalmente, es la regulación mutua entre RANKL y OPG que se sucede como respuesta a las fuerzas de compresión y tracción la que determina la reabsorción ósea en el lado anterior y la formación de hueso en la zona del lado posterior, este conjunto es en síntesis lo que permite el movimiento dental bajo la influencia de fuerzas ortodónticas habituales (H. Huang et al., 2014a).

Otra molécula protagonista en este escenario de movimiento dental es el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) que se produce por actividad de las células estromales y los osteoblastos y que se requiere para reclutar y diferenciar los precursores tempranos de los osteoclastos. Se ha detectado producción importante de esta molécula en los osteoblastos y los fibroblastos del ligamento periodontal (LPD) y en el hueso alveolar en las fases iniciales del movimiento. Las experiencias in vitro señalan que las fuerzas compresivas aumentan la expresión de M-CSF en cultivos celulares osteoblásticos (células MC3T3-E1) (A. Patil et al., 2013). Cuando se suministran dosis de M-CSF se aumenta significativamente el número de osteoclastos y se acelera el movimiento dental ortodóntico en modelos animales. En

síntesis, todo lo anterior indica que para el movimiento dental son fundamentales los patrones de expresión de M-CSF, RANKL y OPG por parte de los osteoblastos (H. Huang et al., 2014a).

Ahora, existen otros reguladores de todo este sistema complejo de señales de activación y control. Uno de estos es la inducción por fuerzas mecánicas en los osteoblastos de la producción de ciclooxigenasa (COX)-2, que como se conoce es mediador y responsable de la producción de las prostaglandinas en las células del LPD y en los osteoblastos. Su expresión aumenta la formación de PGE2, EP2 y EP4 en los osteoblastos. De estas, las más importantes en la regulación es la PGE2 que aumentan la producción de RANKL y disminuye la expresión de OPG en los osteoblastos, situación que estimula al final la formación de osteoclastos. Cualquier inhibidor de COX-1 y COX-2, o los inhibidores específicos de la COX-2, reducen la expresión de RANKL por parte de las células osteoblásticas y en consecuencia alteran negativamente el movimiento dental derivado de las fuerzas ortodónticas (H. Huang et al., 2014a).

Otras moléculas que aumentan con las fuerzas compresivas son Interleucina (IL)-17 y los receptores para esta en los osteoblastos. La adición de esta molécula simula los efectos compresivos en células cultivadas in vitro y promueve el aumento de M-CSF y RANKL y disminuyen la expresión de OPG, lo que quiere decir que su papel fisiológico está indicado en las acciones compresivas. De la misma manera el factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF) y su receptor VEGFR-1 aumentan su expresión luego de la acción de fuerzas mecánicas durante el movimiento ortodóntico, su actividad inhibe de manera parcial la inducción de RANKL y VEGFR-1 por vía autocrina e inhiben fuertemente la apoptosis en osteoblastos humanos en cultivo. Otras citoquinas presentes en la respuesta inflamatoria como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF)- α se incrementan luego de 24 horas de aplicación de fuerzas en ortodoncia en el líquido crevicular gingival en seres humanos (H. Huang et al., 2014b).

Un estudio que muestra el múltiple papel de OPG fue efectuado por el grupo de Amuk et al, en 2017 en este, se evaluaron los efectos terapéuticos de las aplicaciones de células madre mesenquimales y la transferencia de genes de OPG en la inhibición o en la reparación de la reabsorción radicular producida por ortodoncia. Para esto se utilizó un modelo animal sobre ratas Wistar que fueron divididas en cuatro grupos: grupo control no tratado, grupo tratado con ortodoncia, grupo con inyección de células madre mesenquimales y el grupo cuatro, con terapia génica mediante transfección con OPG. Los resultados demostraron que los grupos con las células madre y el grupo de terapia génica fueron capaces de reducir de manera significativa el número de células osteoclásticas dentro del LPD, así como una disminución en la producción de RANKL y Cox, lo que se tradujo en una inhibición y o efectos reparadores sobre las reabsorciones óseas inducidas por ortodoncia durante el tratamiento en el modelo animal utilizado (N. Amuk et al., 2017).

La expresión diferencial de citoquinas ha sido estudiada también, y se reconoce que en el lado de compresión existen niveles altos de TNF- α y la proteína matriz de metaloproteinasa 1 (MMP)-1; mientras que en el lado de tensión tiene niveles altos IL-10, y el inhibidor tisular de la MMP-1 y del colágeno-1. Luego de 24 horas de iniciada la aplicación de fuerzas sobre los dientes se encuentra elevadas: TNF- α , IL-1b; IL-6 (responsable de la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos en la remodelación ósea). En modelos animales, en ratones, se ha demostrado que la carencia de TNF- α lentifica el movimiento dental ortodóntico (H. Huang et al., 2014b).

Para activar la remodelación ósea y acelerar el movimiento dental ortodóntico se ha investigado varias acciones que suelen utilizarse actualmente, entre estas estrategias están la corticotomía alveolar selectiva que ha demostrado en modelos animales el aumento de la

actividad de los osteoclastos localizados y la reducción de la barrera mecánica de las superficies trabeculares, todo esto en conjunto con el incremento de RANKL, RANK y VEGF y la disminución de la OPG. Más de 20 citoquinas en aumento de expresión han sido identificadas luego de este procedimiento, entre ellas TNF- α , IL-1 e IL-6. Por otra parte, el procedimiento quirúrgico periodontal de colgajo mucoperióstico de espesor total sin corticotomía, estimula la formación de nuevos vasos en el LPD y aumenta el espesor, esta situación fue relacionada con la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos y la formación ósea por parte de los osteoblastos alrededor de los nuevos vasos sanguíneos formados por aumento probable de la actividad de VEGF como resultado de la cirugía de colgajo (Nimeri et al., 2013). Ambos procedimientos (corticotomía y colgajo), inducen hipoxia localizada lo que estimula el factor de transcripción intracelular denominado factor inducible por hipoxia en los osteoblastos que impulsa la expresión de VEGF y RANKL en los fibroblastos del LPD. Esto último empuja a las células mononucleares de la sangre periférica a convertirse en osteoclastos funcionales (H. Huang et al., 2014b).

El estudio de Nimeri et al, en 2013 revisó de manera amplia los potenciales usos en la aceleración del movimiento dental de las investigaciones realizadas hasta ese momento. Encontraron que la mayoría de las investigaciones se encontraban en etapa de experimentación animal lo cual era claramente una desventaja para tenerlos en cuenta como potenciales experiencias para su uso clínico. Encontraron que los blancos más útiles para el objetivo de tratamiento tienen a la hormona paratiroidea, la vitamina D y el RANK/RANKL/OPG como los de mejor evidencia y efectos demostrados con usos prometedores en la aceleración del tratamiento, mientras que no da crédito suficiente a pesar de los resultados en cuanto al avance en la investigación del uso de Laser de baja intensidad campo en el que recomiendan más

investigación. Determinan que los procedimientos quirúrgicos son los más predecibles, pero dado su acción invasiva los deja con aplicaciones limitadas. Todo este conjunto de técnicas sugieren que aún la investigación está por esclarecer los usos correctos y sus mejores formas de aplicación para la acelerar el movimiento dental en ortodoncia (Nimeri et al., 2013).

Una intervención adicional con Laser de baja irradiación ha sido investigado y los resultados han demostrado que se aumenta el número de células RANKL y RANK positivas luego de 2 o 3 días después de la aplicación lo que contribuye en la aceleración del movimiento producido por la aplicación de fuerzas ortodónticas. Otras técnicas continuaban en investigación hasta 2014 año en que se publicó este artículo, por ejemplo, la vibración por resonancia que estimula la expresión de RANKL, RANK y la formación de osteoclastos y finalmente el uso de fármacos como la hormona paratiroidea, la vitamina D3 y la PGE2 que inducen la expresión de RANKL y la disminución de la OPG en los osteoblastos lo cual favorece el aumento de la velocidad del movimiento dental en ortodoncia (H. Huang et al., 2014b).

Un aporte clave a este respecto del uso de LASER para procurar la regeneración ósea se observa en el estudio de Mahmood et al, en 2018. En estos estudios se comparan los efectos de varios procedimientos con Laser de baja intensidad tanto individualmente utilizados como en combinación con ultrasonido de baja intensidad, con el fin de verificar las mejoras que ocasiona en la regeneración ósea y el aumento de la cantidad de movimiento dental producto de su acción sobre las zonas ortodónticamente tratadas. La experiencia fue realizada sobre modelo animal utilizando ratas Sprague Dawley de 6 semanas de edad que fueron agrupadas en cuatro grupos para irradiar con láser el primer grupo, el segundo en combinación con ultrasonido y el tercer grupo con la combinación. Se aplicó sobre la zona del diente en movimiento en frecuencia de una vez por día. Los resultados mostraron que la cantidad de movimiento dental fue

significativamente mayor en los grupos de tratamiento que en el grupo control. En el tratamiento combinado de Laser y ultrasonido fue el más alto de todos, lo que sugiere que pueden ser utilizados como dispositivos para aumentar la velocidad de movimiento de los dientes causado por fuerzas ortodónticas (MM Alazzawi et al., 2018).

Desde otra perspectiva, la formación ósea dirigida por los osteoblastos está encaminada por la actividad de factores extracelulares entre los que se encuentra el TGF- β 1 que una vez secretada favorece la formación de hueso asistiendo los efectos quimiotácticos sobre las células osteoblásticas, y adicionalmente induce la formación de osteoblastos y su diferenciación e inhibe la formación de osteoclastos. Otro suceso importante en este escenario de la actividad osteoblástica es la inducción de las células madre para originarlos. Este fenómeno de inducción y diferenciación se da a través de la señalización por Wnt activo sobre células madre mesenquimales. La vía de señalización dependiente de Wnt regula el proceso mediante la estabilización y traslocación nuclear de β -Catenina, que adicionalmente, depende de su acumulación en el citoplasma para la mediación de los efectos de las fuerzas mecánicas en la formación de hueso (vía Wnt / β -Catenina) (H. Huang et al., 2014b).

Otras proteínas claves, que median en la aplicación de fuerzas compresivas en este proceso son las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) para comprometer las células madre en el linaje osteoblástico y su diferenciación. Para 2014 la recomendación de HUANG et al era la de intensificar el estudio del papel de las células madre mesenquimales (MSC) en la aceleración del movimiento ortodóntico. Lo que se conoce es que estas MSC pueden generar osteoblastos bajo la acción de varios estímulos del tipo mecánico, hipóxico o inflamatorio producto del mismo movimiento dental ortodóntico o después de una corticotomía alveolar (H. Huang et al., 2014b).

Se puede pensar entonces, de manera lógica que de esta forma se regula el destino de las propias MSC y también regulan la función de los osteoblastos y los osteoclastos y determinan la remodelación tanto en extensión como en velocidad y la tasa de movilidad de los dientes. LA Vitamina D3, los campos electromagnéticos pulsados y la corriente eléctrica (al menos en cultivo) estimulan directamente la diferenciación de las MSC en osteoblastos y este efecto se ve potenciado de manera sinérgica por el FGT-b. El mismo efecto se sucede con la irradiación de baja intensidad que promueve la proliferación y la diferenciación en osteoblastos de las MSC (H. Huang et al., 2014b).

Existe un grupo de células madre multipotenciales (MSC) establecidas en la médula ósea, el ligamento periodontal y el periostio que se suman a la remodelación ósea y por consecuencia lógica al movimiento dental. Es la tensión mecánica ocasionada por dicho movimiento el que controla su diferenciación al provocar una cascada de señales que las llevan a diferenciarse en el linaje osteocondrogénico aumentando la expresión de marcadores osteoblásticos y condrocitos. Esta cascada de señales inicia con el aumento mecánico de las fuerzas, se aumenta la producción de ARNm de BMP-2, y cuando las condiciones son de hipoxia, el estímulo promovido viene como consecuencia de la activación de las MSC por parte de señales dependientes de VEGF (estimuladas por las citoquinas inflamatorias TNF, IL-1b y TGF-b1)), p21, citocromo c, caspasas, Akt fosforilada entre otras. Esto significa, desde la visión molecular, que las células madre multipotenciales que son sometidas en estímulos mecánicos, hipóxicos e inflamatorios son la fuente de un abanico de factores que controlan tanto su propia diferenciación como el reclutamiento y la función de los osteoblastos y los osteoclastos; lo que al final determina cuanta remodelación y a que tasa se efectúa cuando se realizan movimientos dentales (H. Huang et al., 2014b).

El uso de la 1,25 dihidroxivitamina D3 estimula la diferenciación de las células madre en osteoblastos y se puede potenciar cuando se adiciona TGF- β , esto, de la misma manera que la exposición a laser de baja energía, los campos electromagnéticos pulsados y la corriente eléctrica. Huang, propone este campo como una fuente para nuevas investigaciones (H. Huang et al., 2014b).

6.4 Estimulo en la producción de citoquinas para lograr el movimiento.

La disminución de los marcadores inflamatorios disminuye la tasa de movimiento del diente, entonces, su modulación puede permitir un aumento en la actividad de manera significativa que aumente la velocidad con que se mueven los dientes. Esto se ha logrado experimentalmente con el uso de prostaglandinas (PGs) aplicadas sobre el LPD lo que induce el aumento en la formación de osteoclastos y en la tasa del movimiento (Asiry, 2018). Otros fármacos utilizados son el misoprostol (análogo de la PGE-1), que, en pacientes con dos semanas de tratamiento, aumenta significativamente el movimiento dental. También la aplicación de inyecciones locales de ácido araquidónico, como el tromboxano y la prostaciclina, aumentan la tasa de los movimientos dentales. Estos inductores tienen uso limitado dada que tienden a tener vidas medias muy cortas, así como puntos de saturación biológicas que no contribuyen a tratamientos efectivos y que, adicionalmente, para comprender mejor su actividad farmacológica requieren nuevos estudios (Alansari et al., 2015).

Otras técnicas quirúrgicas se han estudiado tanto en modelos animales como en humanos para aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias, tal es el caso de las microrperforaciones sobre las estructuras óseas que demostraron experimentalmente un aumento en la velocidad del movimiento dental en movimientos de distalización cuando se compara contra controles sin microrperforación. Otras experiencias han utilizado injertos reabsorbibles

aplicados sobre modificaciones quirúrgicas puestas para ocasionar la misma suerte de eventos de aumento en la producción de citoquinas que ayuden a acelerar los movimientos dentales (Alansari et al., 2015).

6.5. Estímulos mecánicos para aumentar la tasa de movimiento dental.

En este campo se ha venido experimentando con el uso de fuerzas de alta frecuencia y baja magnitud. Bajo esta mirada de la aceleración del movimiento prevalece la idea de que el hueso es el objetivo directo y responsable de la movilidad en ortodoncia y que en consecuencia el estímulo mecánico aumenta el movimiento de los dientes. Sin embargo, los estudios no son claros en la respuesta y a menudo se asocian con aumento en la densidad ósea más que con la reabsorción lo que en consecuencia retrasa el movimiento en vez de acelerarlo (Alansari et al., 2015).

6.6. El calor, la luz, las corrientes eléctricas y el láser como mecanismos para aumentar la velocidad del movimiento del diente

Para el año 2015 en el que fue escrita la revisión de Alansary, las experiencias en investigación venían demostrando que la aplicación de calor y luz durante el movimiento ortodóntico de los dientes demostraron aumentos en la tasa, aunque son pequeñas y pueden ser explicadas más por el estímulo local que por respuestas puras locales. Con las corrientes eléctricas y los campos magnéticos los movimientos son mínimos y los resultados son ambiguos, lo cual indica que se requiere mayor investigación al respecto. En cuanto al uso de Laser de bajo nivel o diodos de luz de baja intensidad para alterar la función celular las respuestas son controversiales y requieren mayor nivel de investigación, dado que se debe demostrar el efecto de la dosis, la longitud de onda y la administración del tipo de laser (Alansari et al., 2015).

6.7. Agentes químicos para aumentar la tasa de movimiento de los dientes

Parte del concepto que se basa en que la reabsorción ósea es la situación celular clave para controlar la tasa de movimiento de los dientes y que en consecuencia cualquier sustancia que aumente la tasa de reabsorción debería aumentar la tasa de movilidad dental. Para esto se ha venido utilizando hormona paratiroidea (PTH) que tiene usos limitados debido a su acción anabólica en el hueso y su mal uso puede conducir a la pérdida de hueso, Vitamina D3 que ha demostrado aumentar el movimiento dental cuando se aplica localmente, efecto que puede estar relacionado con la inducción de esta vitamina en la producción de RANKL y por lo tanto en la activación de los osteoclastos, corticoesteroides por su efecto antiinflamatorio ha sido utilizado en conjunto con IL-6 pero su respuesta es ambigua y dependiente de las condiciones de su utilización, tiroxina exógena que ha demostrado aumentar el movimiento dental, y la osteocalcina que es componente de la matriz cuando fue utilizada resultó en un aumento del movimiento rápidos de los dientes que se debió a la atracción de un número importante de osteoclastos a la zona (Alansari et al., 2015).

Los autores recomiendan ampliar la investigación en el campo de investigación del movimiento acelerado en ortodoncia, en todos los escenarios de su utilización, y adicionalmente, centrados en los efectos de los procedimientos que incluyan los indeseados y el manejo de las complicaciones (Alansari et al., 2015).

Los ortodoncistas clínicos reconocen que existe una relación íntima entre el movimiento dental resultado de la aplicación de fuerzas mecánicas y la respuesta de las células óseas alrededor de los dientes. Pero todo este conocimiento fue desarrollado desde una perspectiva puramente clínica basada en la observación que más adelante con la ayuda de los procedimientos histológicos fue mejor comprendida y después de la mitad del siglo XX con el desarrollo de la

biología celular y molecular se realizaron estudios numerosos para poder comprender todos los pormenores celulares que envuelven el movimiento dental derivado de la aplicación de fuerzas ortodónticas con diversas magnitudes y direcciones. Este conocimiento ha permitido que se desarrollen nuevas propuesta de investigación de interés clínico dado que el conocimiento molecular permite comprender los avances y las limitaciones en estos escenarios moleculares y las aplicaciones clínicas que pueden mejorar las técnicas, responder a las limitaciones y adicionalmente mejorar las respuesta en el tiempo, haciendo tratamientos menos prolongados en el tiempo y más efectivos (V Krishnan et al., 2017).

Poder reconocer métodos para acelerar el movimiento ortodóntico sin ningún tipo de intervención invasiva y sin causar lesiones es en últimas el verdadero valor de estas investigaciones, no tienen sentido los conocimientos celulares para el clínico, si estos no se ven reflejados en la construcción de tratamientos mejores y más efectivos. Lo que realmente sucede es que la aparatología se desarrolla con base en la observación empírica de que los tejidos se remodelan bajo la influencia de las fuerzas aplicadas lo que induce a los dientes a moverse a nuevas posiciones; sin embargo, cuando suceden respuestas no deseadas como reabsorciones radiculares o la pérdida de hueso alveolar es que hay intenciones de reconocer como funciona la biología. Pero en la clínica a menudo lo único que interesa es que las coronas dentales se lleven a posiciones agradables estéticamente funcionales sin que tenga ningún interés el estado de las raíces de esos dientes o de sus sistema de soporte (V Krishnan et al., 2017).

Esta relación biología - clínica conduce a una pregunta que tiene que ver con la fuerza optima que se requiere para ejercer sobre el hueso alveolar una cantidad de fuerza a través del LPD para maximizar el movimiento del diente superando la fricción dentro del sistema de aparatos, al tiempo que se minimiza el daño tisular, como lo indica Krishnan y et al, en su

artículo. Al respecto señala que no obstante los estudios para determinar el cálculo correcto de las fuerzas óptimas estas no han podido ser determinadas de forma consistente con evidencias sólidas dado que las condiciones de los pacientes son diversas y pueden alterar las respuestas dada la edad, el sexo y otras condiciones. Se ha experimentado en animales con fuerzas de 15 a 20 g/cm² porque se piensa que esta cantidad no ocluye de manera completa los paquetes vasculares, con las primeras revisiones sistemáticas sobre este tema (desde 2003) no se han establecido resultados contundentes al respecto. Experiencias más recientes mediante modelos de análisis in silico y otras experiencias han determinado que cargas de 0,35 (35,7 g/cm²) Newtons pueden ser óptimas para estas respuestas biológicas celulares pero no hay consenso al respecto. Esto significa que la investigación de este campo de calibración en ortodoncia aún no es completa y se requiere ampliar estos conceptos en consonancia con los cambios celulares y moleculares que se reportan (V Krishnan et al., 2017).

Existe una controversia en relación de si el movimiento dental ortodóntico se debe a la respuesta inflamatoria o a un mecanismo de mecanotransducción. Se acepta en general que la primera respuesta al tratamiento es inflamatoria aguda con un aumento de la permeabilidad vascular que resulta en la liberaciones de mediadores de la inflamación en el espacio paradental en la hendidura gingival y en boca. Esto ha sido un gran nicho de trabajos buscando si la cantidad de inflamación permite determinar la cantidad de respuesta reactiva a las fuerzas mecánicas, sin embargo, esto sigue sin aclararse y se conoce que esta respuesta eleva su pico en dos días y vuelve a su línea base en apenas una semana. Otros estudios, han determinado que la presencia de marcadores de reabsorción ósea aparecen al poco tiempo de instaurado el tratamiento (entre 1 minuto después y con picos máximos a las 24 horas) y va disminuyendo hasta los 21 días, igual sucede con la presencia de Osteoprotegerina la molécula responsable de

la formación de hueso en las fases iniciales del movimiento dental cuando se hace seguimiento los estudios no revelaron diferencias significativas entre los niveles de dientes tratados con sus controles no tratados; esto significa que, la respuesta inflamatoria con la carga mecánica disminuye en el plazo de una semana y la mecanotransducción resulta ser el mecanismo que facilita el movimiento posterior de los dientes (V Krishnan et al., 2017).

A este respecto, se ha impulsado la investigación para buscar biomarcadores de inflamación que conduzcan a un seguimiento efectivo de la respuesta al movimiento pero hasta la fecha de la publicación no ha sido posible hallar uno fuerte que sea útil en la clínica y fallan normalmente por alguna de las siguientes: por carencias en su capacidad para aportar información de la gravedad del proceso, en la capacidad de procesar la respuesta inflamatoria ante la carga terapéutica ortodonciada, en la capacidad de predecir la evolución de la reacción tisular, y en la rentabilidad. Esto hace que este campo sea también una fuente de nuevos estudios por que su hallazgo se hace clave para la comprensión de los sucesos moleculares en la clínica (V Krishnan et al., 2017).

En este sentido algunas experiencias de investigación como la realizada por Navarro-Placios en 2014 demostro el posible uso de la enzima mieloperoxidasa como marcador biológico útil para monitorear el proceso inflamatorio. La MPO se encuentra dentro de los granulos de los neutrófilos y su medición en líquido crevicular y la saliva pueden ser útiles para mantener un control de información sobre el proceso inflamatorio producto de los movimientos dentales ortodónticos. Su utilidad fue probada sobre pacientes con apiñamiento severo y mínimo a los que se les activo aparatología en boca para medir la producción de MPO a los tiempos de 0 y 2 horas y a los 7 y 14 días después de la activación. Lo que se observo es que se logran picos importantes a las dos horas que se mantienen hasta el día 7 pero que decaen hasta valores base a

los 14 días tanto en fluido crevicular como en saliva. No hubo diferencias entre los grupos lo que estaría indicando que su producción independiente de la acción ortodóntica sobre la cantidad de apilamiento (Navarro-Palacios et al., 2014) .

Toda la investigación centrada en la aceleración del movimiento de los dientes se centra en las investigaciones que demuestran las respuestas celulares a múltiples estímulos al mismo tiempo. La adición de agentes ha sido una práctica bastante estudiada, así, que se buscan agentes que puedan aumentar las actividades de remodelación ósea del hueso, además de la carga terapéutica para aumentar la velocidad de movimiento de los dientes. Los primeros intentos se hicieron mediante la inyección de moléculas de la remodelación ósea y la inflamación y no tuvieron éxito al probarlas; así moléculas como PGE₂, tuvieron problemas en sus ensayos dado que el ajuste de las dosis terapéuticas, las repeticiones en las dosis y el dolor que causaba tras su localización y por la exagerada respuesta de reabsorción que se observaba. Otras moléculas como RANKL y M-CSF se han inyectado dado su papel en la reabsorción ósea y en modelos animales se ha logrado demostrar que el gen RANKL transfectados en ratas Wistar machos logró una aceleración del 30% al 40% en el movimiento de los dientes. Otros experimentos lograron aceleraciones de 145% en la tasa de movimiento dental en células TRAP positivas que lograron osteoclastogénesis luego de inyectar el LPD de ratones machos con M-CSF (V Krishnan et al., 2017).

Otras investigaciones recientes como la de Kavoli et al, en 2017 aportan información acerca del impacto que tienen ciertos alimentos sobre los procesos en el movimiento dental. Al respecto los investigadores realizaron un estudio en ratas Wistar para acelerar el movimiento dental ortodóntico mediante el empleo de un aditivo alimentario denominado carragenina inyectada en concentraciones del 1% en las zonas de movimiento dental ortodóntico en donde se

demonstró la capacidad de inducir inflamación des pues de 6 horas y su capacidad de aumentar la velocidad del movimiento dental ortodóntico en 1,6 veces más cuando se comparó con los controles. También fue eficiente en el aumento del número de osteoclastos que para el recuento supero 1,5 veces el valor con respecto a los controles después de 21 días de cierre de los espacios tratados (Kavoli et al., 2017).

Por otro lado, el uso de hormonas en experimentación también ha sido clave, hormona paratiroidea y la vitamina D3 y los corticoesteroides pueden inducir reabsorción ósea, y por lo tanto, acelerar el movimiento dental. Estos intentos inyectando por ejemplo PTH en LPD inducen un aumento de RANKL en ratas Wistar macho. También proteínas como osteocalcina y VEGF se han utilizado para acelerar el movimiento sobre modelos animales con un demostrado aumento en la formación de osteoclastos TRAP positivos (V Krishnan et al., 2017).

Otro papel estudiado ha sido el impacto de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol / norgestrel en modelos de ratas y encontraron una reducción de la tasa de formación de osteoclastos. Por otra parte, también las señales físicas han entrado en la investigación del movimiento acelerado sin que hasta el momento haya resultados contundentes. Temperatura, pH, la luz visible e infrarroja, la vibración, los campos electromagnéticos y las corrientes eléctricas directas o indirectas con aplicaciones cortas y prolongadas en el tiempo y en voluntarios humanos han dejado dudas, aunque algunos demostraron aumentos en la fosforilación de los tejidos durante el movimiento dental. Todos los experimentos bajo condiciones controladas han demostrado algún grado de sinergia con el movimiento dental acelerado, sin embargo, se requiere su validación clínica y en esta parte las carencias en investigación son altas (V Krishnan et al., 2017).

En un estudio de Huang y et al; en 2018, se revisó el papel de los ácidos ribonucleicos no codificantes (ARNncl) largos de las células madre del ligamento periodontal sometidas a fuerzas de compresión de 2 g/cm² por 12 horas. Se ha demostrado la importancia de estos ARNncl en el metabolismo celular en varios campos cáncer, Alzheimer y periodontitis. En el estudio se estableció mediante técnicas moleculares y bioinformáticas los cambios en los niveles de expresión tanto de los ARNncl como del ARNm. Se establecieron un total de 90 RNAncl y 519 RNAm como respuesta a la compresión de las células (Z. Huang et al., 2018). Adicionalmente, se midieron ocho genes responsables de la organización extracelular, la organización de las fibrillas de colágeno y la respuesta celular a la hipoxia. La mayoría de los genes valorados resultaron ser un grupo clave en la remodelación de la matriz extracelular. Esta apuesta de revisar la expresión en tiempo real de las células madre del LPD sometidas a compresión ha sido un avance significativo en el tema de la valoración molecular que explique el movimiento dental, abre una nueva etapa de la investigación en ortodoncia para la comprensión detallada de lo que está sucediendo cuando se someten dientes a cambios ocasionados por la aplicación de fuerzas estáticas (P Proff & Kirschneck, 2019).

En otro estudio de Li et al de 2017 se revisa de nuevo el enfoque molecular del movimiento dental y se observa que la compresión y la tensión son sucesos que se desarrollan por la actividad de un grupo de factores de señalización que establecen un gradiente local de actividad que regula la remodelación ósea y del ligamento periodontal de forma controlada para el desplazamiento de los dientes. El avance para este momento determina todavía el papel de genes individuales entre los que se señalan a RANK y la Osteoprotegerina y factores de transcripción como RUNX2 y el factor inducible por hipoxia y una cascada importante de citoquinas, prostaglandinas, factores de necrosis tisular y proteasas (Yina Li et al., 2018). El

artículo recoge la información en relación con el proceso de inflamación que se produce con el movimiento dental y el control de este mismo y señala que la mala regulación conduce a fenómenos como la reabsorción radicular y la enfermedad periodontal inducidas por la ortodoncia. De la misma manera señala que la compresión es fundamental para entender las formas de aceleramiento del movimiento dental ortodóntico. La investigación apunta entonces al desarrollo de propuestas que aceleren el movimiento dental que son el futuro de la ortodoncia, tratamientos mejor controlados y acelerados, es decir con mayor eficiencia y seguridad (Yina Li et al., 2018).

Uno de los futuros previstos en la investigación para el desarrollo del conocimiento del movimiento dental puede estar suponiendo el encuentro entre la ortodoncia y la periodoncia encaminado en la búsqueda de biomarcadores de importancia que permitan establecer de manera permanente un seguimiento de los sucesos moleculares cuando se aplican fuerzas en las que el movimiento dental necesita ser monitoreado de manera precisa cuando se realizan fuerzas ortodónticas. Otro argumento a favor de esta combinación en la investigación se desarrolla porque los mismos mediadores químicos del movimiento se encuentran presentes en la enfermedad periodontal (A. Patil et al., 2013).

7 Discusión.

El objetivo de la presente investigación se centró en aclarar cuáles mecanismos moleculares se estudian actualmente, en relación con el movimiento dental y la respuesta ósea cuando se aplican fuerzas ortodónticas, que son reportados en la literatura científica de impacto para la ventana de tiempo de 2011 a 2021. A este respecto, Zainal et al, señala que se son varios los campos en los que la investigación se desarrolla, pero es evidente que una buena proporción de los artículos se interesa por comprender los mecanismos moleculares para acelerar los tratamientos de ortodoncia. Esto hace que los estudios se orienten hacia la actividad celular y molecular con el objeto de aplicar sus conceptos en la aceleración del procedimiento ortodóntica

de la manera más eficiente, en el menor tiempo posible y con la menor posibilidad de daño dental (Zainal Ariffin et al., 2011).

Para que esto pueda ser desarrollado, se requieren varios tipos de condiciones. Primero abandonar los modelos animales para pasar a ensayos de tipo clínico que demuestren si los resultados experimentales observados se mantienen cuando se observan en la aplicación clínica. En segundo lugar, la investigación en los usos de controladores de los procesos de aceleración que requieren mayor cantidad de evidencia, como sucede, con la vitamina D, o con el uso de técnicas de menor invasión como el uso de Laser de baja intensidad o similares (V Krishnan et al., 2017). En contraste, los procedimientos quirúrgicos de aceleración del movimiento vienen siendo relegados por su dificultad en los procedimientos invasivos serán muy cuestionados en su uso, por lo tanto, lo que se pretende actualmente es minimizar el impacto de los abordajes quirúrgicos para establecer oportunidades de aceleración efectivas con la menor incomodidad posible para el paciente (Alfawal et al., 2016).

El otro campo de investigación que viene siendo explorada desde hace algunos años y que no ha podido desarrollar elementos moleculares precisos, se refiere a la búsqueda de marcadores biológicos para el control y el monitoreo de la actividad celular y molecular durante los procedimientos de aceleración del movimiento dental ortodóntico, la investigación en este campo tiene poco desarrollo, pero gran potencial por la necesidad que tienen los ortodoncistas clínicos en hallar moléculas fáciles de obtener y seguir, especialmente en líquido crevicular, que indiquen seguimientos precisos de la actividad ortodóntica sin necesidad de efectuar procedimientos de tipo invasivo (Kumar et al., 2015).

De la misma manera, en el campo de la biología molecular se abren nuevos espacios tanto para la comprensión completa de todos los fenómenos que envuelven el movimiento dental

en ortodoncia como para su uso con el aprovechamiento preciso al establecer nuevos blancos moleculares, marcadores biológicos y mapas completos de la actividad celular tanto osteoclástica, como osteoblástica u osteocítica. En esto todo el campo está abierto para el desarrollo de técnicas como los microarreglos que generen cantidades abundantes de información molecular que permitan construir mapas completos de los genes que intervienen en todos los procesos durante la aplicación de fuerzas ortodónticas para ocasionar movimiento dental (Yuan Li et al., 2021).

A este respecto también la clínica deberá iniciar nichos de investigación en la aplicación de las técnicas moleculares y en el conocimiento de la actividad celular y molecular en situaciones complejas como la reabsorción radicular o el daño periodontal y la manera de bloquear desde lo molecular los procesos de daño ocasionado por la aplicación de fuerzas que dicho sea de paso deben establecerse como campos de estudio dado que la información al respecto aún no es clara, cuanta carga se requiere sobre un diente bajo las diversas condiciones clínicas es todavía un campo por explorar en investigación clínica y se relaciona directamente con este tema molecular dado que las cargas sobre los dientes son determinantes del desarrollo de las respuestas estudiadas en esta tesis (Yamaguchi & Fukasawa, 2021).

En cuanto a la identificación de los mecanismos moleculares reportados en la literatura científica, entre el periodo de tiempo de 2011 a 2021, que se producen con la respuesta celular cuando hay movimiento dental y la respuesta ósea durante la aplicación de fuerzas en el tratamiento de ortodoncia. La investigación desarrollada especialmente en las últimas dos décadas ha dilucidado de manera bastante completa el papel tanto de las células del LPD como del hueso alveolar y el papel de los grupos moleculares que intervienen durante todo el proceso de movimiento dental (Yuan Li et al., 2021).

Conclusiones.

Los mecanismos moleculares reportados en la literatura científica indican que la investigación desarrollada especialmente en la última década ha dilucidado de manera completa el papel tanto de las células del LPD como del hueso alveolar y el papel de los grupos moleculares que intervienen durante todo el proceso de movimiento dental y la investigación que se desarrolla a futuro en aceleración del movimiento en ortodoncia, así como el uso de medicamentos y el uso de Laser para la aceleración de los mismos.

Glosario

Citocinas: Son proteínas que se liberan por el sistema inmune ante los estímulos del tratamiento ortodóntico que generan la inflamación y que favorecen el proceso de remodelación ósea (Covarrubias y otros, 2016).

Fibroblastos: son células del tejido conectivo que se ocupan de sintetizar proteínas de colágeno empleadas en la reestructuración de diversos tejidos, incluyendo la función de cicatrizar los diversos tipos de heridas y daños de los tejidos (Dinatale, 2001).

Hueso alveolar: es el hueso que construye la cavidad en la que encaja cada diente. Este hueso cuenta con una multiplicidad de pequeños orificios por donde se ubican los vasos sanguíneos (Ferrus, 2020).

Inflamación por tratamiento ortodóntico: es la respuesta que ocurre como una reacción tisular a la intervención de que es objeto, y entre las características que puede tener se incluyen eventos celulares e isquemia vascular, lo cual corresponde a la respuesta biológica por la aplicación de la fuerza realizada. Esa serie de eventos se presentan particularmente en el campo tisular correspondiente a la superficie radicular y pulpar (Covarrubias, García y Moreno, 2016).

Ligamento periodontal: es un conjunto de fibras de colágeno que tienen la función de sujetar el diente. Dichas fibras se van remodelando y renovando en la cotidianidad, lo que se acentúa durante el tratamiento ortodóntico del movimiento dentario (Dinatale, 2001).

Mediadores químicos: son sustancias endógenas que intervienen en diversos procesos de índole fisiológica y patológica del cuerpo, aportando efectos diversos farmacológicos, y se caracterizan por contar con su propia estructura química (León, 2015).

Movimiento dentario ortodóntico: es la respuesta biológica a la intervención del equilibrio fisiológico en el sistema dentofacial llevada a cabo con la aplicación de una fuerza mecánica. Implica la adaptación de la postura de los dientes, lo que genera diversos cambios

biológicos en ellos, así como en la estructura celular que los rodea (Rodríguez, Fajardo y Hernández, 2018).

Neuropéptidos: son mediadores que inciden en las células nerviosas de los huesos y salen de ellos como reacción a la aplicación de fuerza en el tratamiento de ortodoncia (Covarrubias y otros, 2016).

Osteoblastos: son células ubicadas en el hueso, las cuales cumplen la función de estructurar la matriz ósea dando pie a su crecimiento y desarrollo, por lo que llevan a cabo el rol de remodelar el huso alveolar, en el caso de los tratamientos ortodóntico (Dinatale, 2001).

Osteoclastos: son las células que se ocupan de la reabsorción del movimiento del hueso, así como de la remodelación de las fibras colágenas para que los dientes se reacomoden en el ligamento (Dinatale, 2001).

Osteogénico: es la capacidad de neoformación ósea que se origina en la presencia de células que cumplen la función directa de regenerar las partes del sistema ósea (Dinatale, 2001).

Osteolítico: hace referencia a la disminución de la densidad de los huesos lo que conlleva al deterioro de las partes óseas (Dinatale, 2001).

Prostaglandinas: es un grupo de mediadores químicos que derivan del ácido araquidónico. Se sintetizan tan pronto se produce una lesión física en las células o en los tejidos, actuando como vasodilatador y aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos (Fernández y Santiesteban, 2015).

Tisular: relativo a los tejidos del organismo, los cuales son conjuntos de células que se integran coordinadamente para llevar a cabo una función determinada (Valencia, 2010).

Referencias

- Afshar, M. K., Safarian, F., Torabi, M., Farsinejad, A., & Mohammadzadeh, I. (2020). Comparison of TNF- α and IL-1 β concentrations in gingival crevicular fluid during early alignment stage of orthodontic treatment in adults and adolescents. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 20, 1–8. <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.086>
- Alansari, S., Sangsuwon, C., Vongthongleur, T., Kwal, R., Teo, M. chneh, Lee, Y. B., Nervina, J., Teixeira, C., & Alikhani, M. (2015). Biological principles behind accelerated tooth movement. *Seminars in Orthodontics*, 21(3), 151–161. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2015.06.001>
- Alazzawi, MM, Husein, A., Alam, M. K., Hassan, R., Shaari, R., Azlina, A., & Salzihan, M. S. (2018). Effect of low level laser and low intensity pulsed ultrasound therapy on bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats. *Progress in Orthodontics*, 19(1), 0–10. <https://doi.org/10.1186/s40510-018-0208-2>
- Alazzawi, MMJ, Husein, A., Alam, M., Hassan, R., Shaari, R., Azlina, A., & Salzihan, M. (2018). Effect of low level laser and low intensity pulsed ultrasound therapy on bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats. *Progress in orthodontics*, 19(1), 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658096/>
- Alfawal, A. M. H., Hajeer, M. Y., Ajaj, M. A., Hamadah, O., & Brad, B. (2016). Effectiveness of minimally invasive surgical procedures in the acceleration of tooth movement: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Orthodontics*, 17(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40510-016-0146-9>
- Alhadlaq, A. M. (2015). Biomarkers of Orthodontic Tooth Movement in Gingival Crevicular Fluid: A Systematic Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(7), 578–

587. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1725>

Amuk, N. G., Kurt, G., Baran, Y., Seyrantepe, V., Yandim, M. K., Adan, A., Demir, S. A., Kiraz, Y., & Sonmez, M. F. (2017). Effects of cell-mediated osteoprotegerin gene transfer and mesenchymal stem cell applications on orthodontically induced root resorption of rat teeth. *European Journal of Orthodontics*, 39(3), 235–242.

<https://doi.org/10.1093/ejo/cjw054>

Amuk, N., Kurt, G., Baran, Y., Seyrantepe, V., Yandim, M., Adan, A., Demir, S., Kiraz, Y., & Sonmez, M. (2017). Effects of cell-mediated osteoprotegerin gene transfer and mesenchymal stem cell applications on orthodontically induced root resorption of rat teeth. *European journal of orthodontics*, 39(3), 235–242.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733487/>

Asiry, M. A. (2018). Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(6), 1027–1032.

<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.03.008>

Bartzela, T., Türp, J., Motschall, E., & Maltha, J. (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 135(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.016>. PMID: 19121496.

d'Apuzzo, F., Cappabianca, S., Ciavarella, D., Monsurrò, A., Silvestrini-Biavati, A., & Perillo, L. (2013). Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 105873. <https://doi.org/10.1155/2013/105873>

Daudt, H. M. L., Van Mossel, C., & Scott, S. J. (2013). Enhancing the scoping study methodology: A large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's

framework. En *BMC Medical Research Methodology* (Vol. 13, Número 1, p. 48). BMC Medical Research Methodology. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-48>

Gotz, W., & Papageorgiou, S. N. (2017). Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Synthetic Hydroxyapatite Bone Substitutes for Oral and Maxillofacial Grafting. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(1), 95–106.

<https://doi.org/10.2174/1389201017666161202103218>

Guercio de Dinatale, E. (2001a). Biología del movimiento dentario ortodóntico: Revisión de conceptos. *Acta odontol. venez*, 61–65.

https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Biología+del+movimiento+dentario+ortodóntico.+&btnG=

Guercio de Dinatale, E. (2001b). Biología del movimiento dentario ortodóntico: Revisión de conceptos. *Acta odontol. venez*, 61–65.

Guerra, L., López, M., Olmedillo, E., Rubio, G., Aranza, M. del P., & Otero, L. (2014). Niveles de expresión de RANKL y OPG en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas. *Universitas Odontológica*, 33(70), 31–39.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231239785005>

Hou, J., Chen, Y., Meng, X., Shi, C., Li, C., Chen, Y., & Sun, H. (2014). Compressive force regulates ephrinB2 and EphB4 in osteoblasts and osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during experimental tooth movement. *Korean Journal of Orthodontics*, 44(6), 320–329. <https://doi.org/10.4041/kjod.2014.44.6.320>

Hou, J. H., Chen, Y. Z., Meng, X. P., Shi, C., Li, C., Chen, Y. P., & Sun, H. C. (2014).

Compressive force regulates ephrinB2 and EphB4 in osteoblasts and osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during experimental tooth movement. *KOREAN*

JOURNAL OF ORTHODONTICS, 44(6), 320–329.

Huang, H., Williams, R. C., & Kyrkanides, S. (2014a). Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(5), 620–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.007>

Huang, H., Williams, R. C., & Kyrkanides, S. (2014b). 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>

Huang, Z., Sang, T., Zheng, Y., & Wu, J. (2018). Long non-coding RNA PANDAR overexpression serves as a poor prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 11(5), 2728–2734.

Johnson, N., & Phillips, M. (2018). Rayyan for systematic reviews. *Journal of Electronic Resources Librarianship*, 30, 46–48. <https://doi.org/10.1080/1941126X.2018.1444339>

Kapoor, P., Kharbanda, O. P., Monga, N., Miglani, R., & Kapila, S. (2014). Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Progress in Orthodontics*, 15(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s40510-014-0065-6>

Kavoli, S., Mirzaie, M., Feizi, F., Rakhshan, V., Arash, V., & Bijani, A. (2017). Local injection of carrageenan accelerates orthodontic tooth movement: A preliminary experimental animal study. *International Orthodontics*, 15(4), 588–599. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2017.09.001>

Krishnan, V., Sanford, R. L., & Davidovitch, Z. (2017). Tooth movement biology and laboratory experiments: How useful are they to orthodontic practitioners? *SEMINARS IN*

ORTHODONTICS, 23(4), 373–381.

- Krishnan, Vinod, Sanford, R. L., & Davidovitch, Z. (2017). Tooth movement biology and laboratory experiments: How useful are they to orthodontic practitioners? *Seminars in Orthodontics*, 23(4), 373–381. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2017.07.007>
- Kumar, A. A., Saravanan, K., Kohila, K., & Kumar, S. S. (2015). Biomarkers in orthodontic tooth movement. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(Suppl 2), S325–S330. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163437>
- Li, Yina, Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C.-C. (2018). Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 34(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>
- Li, Yuan, Zhan, Q., Bao, M., Yi, J., & Li, Y. (2021). Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. *International Journal of Oral Science*, 13(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00125-5>
- Manchado Garabito, R., Tamames Gómez, S., López González, M., Mohedano Macías, L., D'Agostino, M., & Veiga de Cabo, J. (2009). Revisión Sistemática Exploratoria. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 55(216), 12–19. <https://doi.org/10.4321/s0465-546x2009000300002>
- Mérida, I. (2011). Movimiento Ortodóntico y sus factores modificantes, Revisión bibliográfica. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría" Ortodoncia. ws edición electrónica". Obtenible en: www.ortodoncia.ws.*
<https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art-26/>
- Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., & Villanueva, J. (2018). Revisión Sistemática: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y*

- rehabilitación oral*, 11(3), 184–186. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072018000300184>
- Moreno, J., Covarrubias, G., & García, L. E. (2016). Movimiento dentario ortodónico: factores modificantes y alteraciones tisulares, revisión bibliográfica. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*. <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2016/art-16/>
- Navarro-Palacios, A., García-López, E., Meza-Rios, A., Armendariz-Borunda, J., & Sandoval-Rodríguez, A. (2014). Myeloperoxidase enzymatic activity is increased in patients with different levels of dental crowding after initial orthodontic activation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(1), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.04.015>
- 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(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-42>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Patil, A. K., Shetty, A. S., Setty, S., & Thakur, S. (2013). Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 309–318. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.115648>
- Patil, A., Shetty, A., Setty, S., & Thakur, S. (2013). Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 309–318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049330/>

- Patil, R. N., Patil, R. Y., Ahirwar, B., & Ahirwar, D. (2011). Evaluation of antidiabetic and related actions of some Indian medicinal plants in diabetic rats. *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE*, 4(1), 20–23. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60025-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60025-4)
- Pham, M. T., Rajić, A., Greig, J. D., Sargeant, J. M., Papadopoulos, A., & Mcewen, S. A. (2014). A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. *Research Synthesis Methods*, 5(4), 371–385. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1123>
- Proff, P., & Kirschneck, C. (2019). The fascinating world of non-coding RNA and how it may help to unravel the mysteries of tooth movement regulation. *EUROPEAN JOURNAL OF ORTHODONTICS*, 41(4), 343–345.
- Proff, Peter, & Kirschneck, C. (2019). The fascinating world of non-coding RNA and how it may help to unravel the mysteries of tooth movement regulation. *European Journal of Orthodontics*, 41(4), 343–345. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjy069>
- Proffit, W., Fields, H., & Sarver, D. (2016). *Ortodoncia. Teoría y Práctica. Bases biológicas del tratamiento ortodóntico*. (Elsevier (Ed.); Quinta Edi). https://ortodonciasigloxx.files.wordpress.com/2016/06/00269ortodoncia-contemporanea-proffit-5a-ed_booksmedicos-org.pdf
- Rodríguez Reyes, O., Fajardo Puig, M., & Hernández Cunill, M. (2018). Cambios morfofuncionales en el periodoncio asociados al movimiento dentario por tratamiento ortodóntico. *MEDISAN*, 22(7), 638–647. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700638&lng=es&nrm=iso
- Schemel, M., & Cabrera, A. (2014). Fisiología periodontal del movimiento dentario durante el tratamiento ortodóntico. *Acta Odontológica Venezolana*, 48(3).

<https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art-21/>

The role of asymptomatic SARS-CoV-2 infections: rapid living systematic review and meta-analysis. (s/f). Recuperado el 2 de noviembre de 2020, de <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1660>

Tortolini, P., & Fernández, E. (2022). Ortodoncia y periodoncia. *Avances en Odontoestomatología*, 27(4).

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852011000400004

Uribe Restrepo, G. (2004). *Fundamentos De Odontologia: Ortodoncia Teoria Y Clinica* (Primera Ed). Corporación para Investigaciones Biológicas.

Vansant, L., Cadenas De Llano-Pérula, M., Verdonck, A., & Willems, G. (2018). Expression of biological mediators during orthodontic tooth movement: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 95, 170–186. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.08.003>

Vargas del Valle, P., Piñeiro Becerra, M. S., Palomino Montenegro, H., & Torres-Quintana, M. A. (2010). Factores modificantes del movimiento dentario ortodóncico . En *Avances en Odontoestomatología* (Vol. 26, pp. 45–53). scieloes .

Wilches, L., García, D., Quintero, L., de los Reyes, Al., Aranza, M. del P., & Otero, L. (2014). Comparación de la respuesta biológica generada por dos sistemas de brackets, convencional y de autoligado. *Universitas Odontológica*, 33(70), 21–29. [moz-extension://8c33a0a9-8b5f-4d2b-830c-206783527aa3/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Frevistas.javeriana.edu.co%2Findex.php%2FrevUnivOdontologica%2Farticle%2Fdownload%2F5372%2Fpdf](https://doi.org/10.833a0a9-8b5f-4d2b-830c-206783527aa3/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Frevistas.javeriana.edu.co%2Findex.php%2FrevUnivOdontologica%2Farticle%2Fdownload%2F5372%2Fpdf)

Yamaguchi, M., & Fukasawa, S. (2021). Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment?: Inflammation in Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and

Accelerating Tooth Movement. *International journal of molecular sciences*, 22.

<https://doi.org/10.3390/ijms22052388>

Zainal Ariffin, S. H., Yamamoto, Z., Zainol Abidin, I. Z., Megat Abdul Wahab, R., & Zainal

Ariffin, Z. (2011). Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement.

TheScientificWorldJournal, 11, 1788–1803. <https://doi.org/10.1100/2011/761768>