



**EFFECTOS DE LA NICOTINA SOBRE EL MOVIMIENTO DENTAL EN
ORTODONCIA DESDE UNA PERSPECTIVA MOLECULAR: UNA REVISIÓN
DE ALCANCE**

Bibian Lorena Gómez Jaimes

Código: **20762112618**

Luz Neyda Cárdenas Bonilla

Código: **20762115376**

Universidad Antonio Nariño

Programa Ortodoncia

Facultad de Odontología

Armenia, Colombia

2023

**EFFECTOS DE LA NICOTINA SOBRE EL MOVIMIENTO DENTAL EN
ORTODONCIA DESDE UNA PERSPECTIVA MOLECULAR: UNA REVISIÓN
DE ALCANCE**

Bibian Lorena Gómez Jaimes

Luz Neyda Cárdenas Bonilla

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

Especialista en Ortodoncia

Director (a) **Néstor Iván Cardona Pérez**

Lic. Biol., M.Sc., Ph.D.

Co-Director (a): **Raúl Eduardo Rivera**

B.Sc., M.Sc, PhD.

Línea de Investigación

Investigación, desarrollo e innovación en salud bucal

Universidad Antonio Nariño

Programa Especialización en Ortodoncia

Facultad de Odontología

Armenia Quindío, Colombia

2023

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado **Movimiento dental en ortodoncia y los efectos generados por la nicotina, una perspectiva molecular desde una revisión de la literatura**

cumple con los requisitos para optar

Al título de Especialista en Ortodoncia.

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

Armenia Quindío, 24 de Noviembre de 2023.

Contenido

Resumen	5
Abstract	7
1. Introducción	9
2. Planteamiento del problema	11
3. Objetivos	12
○ <i>3.1 Objetivo general</i>	12
○ <i>3.2 Objetivos específicos</i>	12
4. Marco teórico	13
4.1 Movimiento dental	13
4.2.2 Efecto de la nicotina en el movimiento dental	19
4.2.3 Efecto de la nicotina a nivel periodontal	20
5. Metodología	22
6. Resultados	27
6.1 Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos	27
6.2 Características de los estudios	29
6.3 Principales genes y proteínas involucradas en el movimiento dental	35
6.4. Efectos de la nicotina relacionados con los genes	37
7. Discusión	49
8. Limitaciones	50
9. Conclusiones	51

Lista de tablas

Tabla 1. Fórmulas de búsqueda aplicadas en las bases de datos.	24
Tabla 2. Datos de tipos de estudio, organismos modelo, dosis y vías de administración de nicotina en los artículos incluidos en la revisión	32
Tabla 3. Principales genes y proteínas involucradas en el movimiento dental en ortodoncia	36
Tabla 4. Expresión de los genes involucrados en el movimiento dental frente a la administración de nicotina según los estudios encontrados.	42

Lista de Anexos

Anexo 1. Resumen de las principales características de los estudios incluidos	43
--	-----------

Dedicatoria

Dedicamos este trabajo de investigación a Dios y a nuestras familias.

Bibian Lorena Gómez Jaimes

Luz Neyda Cárdenas Bonilla

Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer a Dios, también a todos nuestros compañeros y a nuestras familias por apoyarnos aún cuando nuestros ánimos decaían, a nuestro asesor, el Dr. Néstor Cardona y coasesor el Dr. Raúl Rivera, quien con sus conocimientos y apoyo nos guiaron a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscábamos.

Por último, queremos mencionar a nuestros padres, que siempre estuvieron ahí para darnos palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Muchas gracias a todos.

Resumen

Objetivos: El objetivo de esta investigación fue conocer la influencia de la nicotina y sus efectos biológicos sobre un grupo de genes involucrados en el movimiento dental en ortodoncia.

Metodología: Se realizaron búsquedas en las bases de datos en las cuales se seleccionaron artículos que incluían tipo ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados, revisiones sistemáticas y artículos originales sin restricción de idioma y estudios publicados de todos los años incluidos en las bases de datos relevantes. Para la búsqueda y selección de los artículos se usaron como base los genes involucrados en el movimiento dental normal reportados por Huang *et al.*, en el año 2014.

Resultados: Se identificaron un total de 361 artículos mediante la búsqueda en las bases de datos, de los cuales solo se incluyeron 35 identificados por título, luego se realizó la eliminación de duplicados dando como resultado 16 artículos. De los 16 artículos de texto completo, 13 fueron evaluados teniendo en cuenta sus criterios de elegibilidad, 3 de estos estudios se excluyeron por contenido ya que no respondían la pregunta de investigación, por lo anterior, 13 documentos fueron incluidos en esta revisión. Los resultados de estos estudios mostraron que las fuerzas ortodóncicas pueden contribuir a la pérdida de hueso periodontal y a la aceleración del movimiento dental inducida por la nicotina, proceso en el cual están involucrados una variabilidad de genes que aumentan o disminuyen su expresión.

Conclusiones: En pacientes fumadores el acumulo de nicotina en los fibroblastos periodontales que genera un aumento de la síntesis de factores inflamatorios y el osteoclastogénesis (COX-2, PGE2, IL-6 RANKL, OPG) produciendo una tasa de movimiento dental acelerada, sin embargo, la nicotina tiene efectos adictivos y genera reabsorción ósea.

Palabras claves: Nicotina, diente, movimiento dental ortodóntico, genes

Abstract

Objectives: The objective of this instigation was to know the influence of nicotine and its biological effects on a group of genes involved in tooth movement in orthodontics.

Methodology: Searches were carried out in the databases in which articles were selected that included randomized and non-randomized clinical trials, systematic reviews and original articles without language restriction and studies published from all years included in the relevant databases. For the search and selection of the articles, the genes involved in normal tooth movement reported by Huang et al., in 2014, were used as a basis.

Results: A total of 361 articles were identified by searching the databases, of which only 35 identified by title were included, then the elimination of duplicates was performed, resulting in 16 articles. Of the 16 full text articles, 13 were evaluated taking into account their eligibility criteria, 3 of these studies were excluded due to content since they did not answer the research question, therefore, 13 documents were included in this review. The results of these studies showed that orthodontic forces can contribute to periodontal bone loss and acceleration of tooth movement induced by nicotine, a process in which a variability of genes that increase or decrease their expression are involved.

Conclusions: In smoking patients, nicotine accumulation in periodontal fibroblasts generates an increase in the synthesis of inflammatory factors and osteoclastogenesis (COX-2, PGE2, IL-6 RANKL, OPG), producing an accelerated rate of tooth movement, however, nicotine has addictive effects and generates bone resorption.

Keywords: Nicotine, tooth, orthodontic tooth movement, gene

1. Introducción

Durante el movimiento dental se corrigen las relaciones en sentido anteroposterior y transversal mediante la aplicación de fuerzas mecánicas capaces de activar el hueso y células relacionadas. Los elementos tisulares que sufren cambios durante este movimiento dentario son principalmente el ligamento periodontal, y el hueso alveolar. (Rodríguez Ezequiel, 2005).

La nicotina es una sustancia de uso común en la población que se encuentra en tratamiento de ortodoncia, en estos pacientes se ha demostrado que su administración activa genera cambios a nivel celular, ya que disminuye la actividad osteoblástica, la revascularización y la cicatrización ósea (Shintcovsk, 2014); esta y otros componentes del cigarrillo pueden alterar la vascularización periférica, el reclutamiento y la función de las células del sistema inmunitario, el aumento de citocinas proinflamatorias y la actividad de los osteoclastos, favoreciendo así la destrucción del tejido óseo durante el movimiento dental (Batista Cesar, 2012).

El movimiento dental se logra mediante la aplicación de fuerzas orientadas por los “Brackets”, entregada por los alambres y diferentes aditamentos de metal unidos al diente por sistemas finos de adhesión, que son transmitidas al ligamento periodontal y a las estructuras óseas de soporte de los dientes; pero no toda la fuerza aplicada al diente o dientes produce la misma cantidad de movimiento, ya que se pueden generar alteraciones a nivel celular y molecular con el consumo frecuente de sustancias que inciden de forma negativa en las diferentes cascadas de señalización que afectan el hueso alveolar y el ligamento periodontal lo que dificulta movimiento dentario y lo hace más complejo (Monini André da Costa, 2013).

La búsqueda de literatura realizada en este estudio busca aportar datos para explicar los cambios a nivel biológico y molecular ocurridos en el movimiento dentario cuando se reporta la administración activa nicotina.

2. Planteamiento del problema

En el momento de realizar la anamnesis y el examen clínico en la práctica de ortodoncia, se observa que un hábito muy frecuente es fumar. Teniendo en cuenta que en el movimiento dental están implicados una serie de fenómenos biológicos como reabsorción ósea, inflamación y formación de hueso, no se tiene muy claro cuál es la influencia de la nicotina sobre la funcionalidad de los genes implicados en estos fenómenos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es para el ortodoncista muy importante entender no solo lo que ocurre a nivel clínico, sino también a nivel molecular, conociendo así los efectos negativos y positivos que alteran el movimiento dental. Es compromiso del profesional estar enterado de todos los pormenores que ocasionan las fuerzas aplicadas sobre los dientes y la forma como los tejidos y sus estructuras responden ante tales cambios. Es por esto que el presente trabajo pretende describir de manera integral los aspectos celulares y moleculares relacionados con el movimiento dental y la respuesta ósea frente al consumo activo de nicotina. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto de la nicotina en el movimiento dental durante el tratamiento activo de ortodoncia desde una perspectiva molecular?

3. Objetivos

- **3.1 Objetivo general**

Conocer la influencia de la nicotina y sus efectos biológicos sobre un grupo de genes involucrados en el movimiento dental en ortodoncia.

- **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar los principales genes y proteínas involucrados en el movimiento dental en ortodoncia.
- Evaluar el efecto de la nicotina sobre la expresión o la función de los genes de interés implicados en el movimiento dental en ortodoncia.

4. Marco teórico

4.1 Movimiento dental

Según Proffit, (1994), el movimiento dental comprende tres fases: presión y tensión en el ligamento periodontal que origina alteraciones del flujo sanguíneo; formación o liberación de mediadores químicos y activación celular. Los eventos que se llevan a cabo al aplicar fuerzas dentro de límites de tolerancia fisiológica, se inician con la disminución del flujo sanguíneo a través del ligamento periodontal (LPD), seguido por la diferenciación de los osteoclastos que reabsorben hueso de la pared del alvéolo del lado en que se efectúa la presión, y al mismo tiempo habrá remodelado de las fibras colágenas del ligamento que permitirán el movimiento del diente en su nueva posición. Por consiguiente, existen teorías que explican el mecanismo por el cual las fuerzas que proporciona la ortodoncia generan el movimiento dental dentro de las cuales se encuentra la teoría de presión-tensión, la teoría hidrostática del ligamento periodontal y la piezoelectricidad, siendo la primera la más reportada en la literatura (Proffit William, 1994).

El conocer los cambios fisiológicos que se producen en el movimiento dental permite al clínico poder manejar mejor el tratamiento ortodóncico y modificar las respuestas celulares del paciente, ya que existen evidencias que ciertas sustancias químicas son capaces de influir sobre la actividad celular afectando la remodelación de los tejidos de sostén del diente, como lo es la nicotina (Proffit William, 1994).

4.1.1 Modelado óseo, remodelación y movimiento dental ortodóncico

El modelado óseo durante el movimiento dental ortodóncico es un proceso inflamatorio y la reabsorción ósea es un factor que limita la velocidad del movimiento. Aunque la remodelación ósea renueva el contenido interno del hueso sin cambiar el tamaño o la forma en condiciones fisiológicas, también afecta la tasa de movimiento dental

ortodóncico. Tanto el modelado como la remodelación ósea están controlados por las actividades celulares de los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos, por tal motivo, los osteoclastos son los encargados de generar la reabsorción, por otra parte, los osteoblastos forman hueso nuevo cuando se está realizando el modelado óseo (Jeon, H. H., Teixeira, H., & Tsai, A.2021). Mediante las fuerzas mecánicas aplicadas en ortodoncia se produce la activación de los osteoblastos, el estímulo inflamatorio o hipoxia, principales factores que influyen en el movimiento dental (Jeon, H. H., Teixeira, H., & Tsai, A.2021).

4.1.2 Formación de osteoclastos y reabsorción ósea

Las células osteoblásticas son responsables de generar la expresión de mediadores específicos de la formación de osteoclastos y por ende de la reabsorción ósea. Uno de estos mediadores es el activador del receptor del ligando kappa B del factor nuclear (RANKL), que se une a su receptor, RANK, en la superficie de las células osteoclásticas en desarrollo. La unión de RANKL/RANK es importante para la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos. Por otro lado, la osteoprotegerina (OPG), otro factor derivado de células osteoblásticas, interrumpe la unión de RANKL/RANK como receptor señuelo de RANKL, inhibiendo la osteoclastogénesis. Por lo tanto, la relación RANKL/OPG expresada por las células osteoblásticas y la expresión de RANK por las células precursoras de osteoclastos determinan en gran medida la formación de osteoclastos funcionales y la activación del paso inicial de remodelación ósea (Huang, 2014).

La expresión de RANKL aumenta en los osteoblastos, osteocitos y fibroblastos en el PDL y el hueso alveolar, debido a la fuerza de compresión, en las 3 horas después de la aplicación de la fuerza de ortodoncia y permanece elevada después de 5 días aproximadamente. Las fuerzas de tracción, sin embargo, reducen significativamente el nivel de ARNm de RANKL en cultivos de células osteoblásticas. (Huang, 2014).

Al contrario de RANKL, la concentración de OPG en el fluido crevicular gingival en el lado de compresión, disminuye 1 hora después de la aplicación de la fuerza de ortodoncia y se vuelve significativamente menor que en el lado contralateral después de 24 horas. La

expresión de OPG disminuye por la fuerza de compresión, pero aumenta por la fuerza de tracción durante el movimiento dental ortodóncico (Huang, 2014).

El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) es crucial en la diferenciación de precursores tempranos de osteoclastos y se encuentra presente en osteoblastos, fibroblastos en el PDL y en el hueso alveolar en momentos tempranos durante el movimiento dental ortodóncico. Por ende, cuando se aplican fuerzas de compresión aumenta la expresión de dicho factor (Huang, 2014).

La inducción de fuerza mecánica de M-CSF y RANKL en células osteoblásticas está mediada por otros factores. La fuerza de compresión genera la expresión de ciclooxigenasa (COX)-2, la principal enzima responsable de la mayor parte de la producción de prostaglandinas (PG), en el PDL y las células osteoblásticas y por lo tanto aumenta la producción de prostaglandina (PGE2) que es un factor bien conocido para aumentar RANKL y disminuir la expresión de OPG en células osteoblásticas, estimulando la formación de osteoclastos. La fuerza de compresión también aumenta la expresión de interleucina (IL)-17 y sus receptores en los osteoblastos (Huang, 2014).

Las expresiones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor VEGFR-1 se intensifican por fuerzas mecánicas durante el movimiento dental ortodóncico. (Huang, 2014).

La respuesta inflamatoria al movimiento dental ortodóncico está relacionada con la producción y liberación de citocinas. Después de 24 horas de la aplicación de fuerza de ortodoncia, los niveles de proteína de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tisular (TNF) aumentan significativamente en el fluido crevicular gingival (Huang, 2014).

Se ha encontrado una expresión diferencial de citoquinas entre los lados de compresión y tensión: el lado de compresión tiene niveles más altos de TNF y metaloproteinasa-1, mientras que el lado de tensión tiene niveles más altos de IL-10, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 y colágeno-1 (Huang, 2014).

El TNF aumenta poco después del movimiento dental (24 horas), junto con IL-1b, IL-6 e IL-8. Algunas de estas citocinas, incluido el TNF, IL-1b, e IL-6, pueden estimular la diferenciación, función de los osteoclastos, contribuyendo al proceso de remodelación ósea y el movimiento dentario (Huang, 2014).

4.1.3 Formación de osteoblastos y aposición ósea

La proliferación, diferenciación y función de los osteoblastos están reguladas por unos factores extracelulares que incluyen factores de crecimiento, citocinas y hormonas, así como por interacciones con las células osteoclasticas (Huang, 2014).

El Factor de crecimiento transformante (TGF)-b1 es una proteína que mejora la formación ósea promoviendo la proliferación de osteoblastos mientras inhibe la formación de osteoclastos al reducir RANKL y aumentar la expresión de OPG (Hechang Huang, 2014).

En el PDL, el nivel de ARNm de TGF-b1 aumenta tanto en el lado de compresión como en el de tensión después de 7 días de aplicación de fuerza (Huang, 2014).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) también son importantes en el compromiso de las células madre mesenquimales en los osteoblastos y la diferenciación y función de los osteoblastos. Las fuerzas de compresión óptimas pueden producir la expresión de BMP y factores de transcripción importantes para la diferenciación de osteoblastos (Runx2 y Osterix) (Huang, 2014).

4.1.4 Papel de los osteocitos

Los osteocitos son osteoblastos diferenciados terminalmente que se incrustan en la matriz ósea durante la formación ósea (Huang, 2014).

Los osteocitos expresan M-CSF, RANKL y OPG y regulan la formación y función de los osteoclastos. La expresión de estos factores se ve afectada por el microdaño en el hueso y la carga mecánica durante el movimiento dental ortodóncico, lo que provoca la

apoptosis de los osteocitos y los cuerpos apoptóticos contienen RANKL para inducir la formación de osteoclastos (Huang, 2014).

El factor de crecimiento de fibroblastos-23 es otro factor derivado de osteocitos que inhibe la diferenciación de osteoblastos y la mineralización de la matriz. Este factor se reduce significativamente en el sitio de formación ósea en el lado de tensión durante el movimiento dental ortodóncico, similar a la esclerostina 4 (Huang, 2014).

4.2 Nicotina

La nicotina es una importante sustancia citotóxica y vasoactiva presente en el tabaco que provoca vasoconstricción periférica, isquemia tisular y disminución de la tensión de oxígeno al reducir la infusión de oxígeno a los tejidos. También, esta sustancia disminuye la actividad osteoblástica, la revascularización y la cicatrización ósea (Shintcovsk, 2014). Además de esto, la nicotina y otros componentes del cigarrillo pueden alterar la vascularización periférica, el reclutamiento y la función de las células del sistema inmunitario, el aumento de citocinas proinflamatorias y la actividad de los osteoclastos, favoreciendo así la destrucción del tejido óseo (Neto Cesar, 2012).

Es importante considerar que fumar afecta notablemente la absorción de calcio y vitamina D asociada con el metabolismo óseo, y fumar a largo plazo induce una pérdida ósea inevitable. Además, la calidad del hueso se altera en la osteoporosis, lo que puede afectar la velocidad del movimiento dentario (Neto Cesar, 2012).

4.2.1 Efecto de la nicotina en el hueso alveolar

El proceso de formación ósea está asociado con la formación de nuevos capilares a partir de los vasos sanguíneos existentes. El movimiento de ortodoncia da como resultado una rápida formación de hueso inmaduro y, posteriormente, el hueso se remodela. La nicotina a nivel celular retrasa el proceso de maduración del colágeno en la matriz ósea desarrollada durante el movimiento de ortodoncia, reduciendo la angiogénesis, la

proliferación de eritrocitos, la proliferación y adhesión de fibroblastos y afecta la osteogénesis de las células similares a los osteoclastos y las lagunas de Howship, lo que retrasa el proceso de maduración del colágeno en la matriz ósea desarrollada, lo que induce la apoptosis osteoblástica y aumenta la actividad osteoclástica.(Michelogiannakis, 2018).

Según la literatura, existen controversias con respecto al efecto de la nicotina sobre los osteoclastos. *Tanaka et al.* observaron que la nicotina redujo la expresión de osteoclastos y lagunas de Howship. Este resultado está de acuerdo con los hallazgos de Yuhara et al, quienes demostraron que la nicotina inhibe la diferenciación y activación de células similares a los osteoclastos y regula el metabolismo óseo (Michelogiannakis, 2018).

4.2.2 Efecto de la nicotina en el movimiento dental

El movimiento dental ortodóntico es inducido por la aplicación prolongada de fuerza mecánica. La remodelación ósea y del ligamento periodontal está estrechamente relacionada con este proceso de movimiento. La remodelación ósea generalmente está controlada por la formación y reabsorción ósea armoniosa asociada con células como osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (Nagaie, 2014). Es por esto que el movimiento dental ortodóntico utiliza sustancialmente este proceso de reabsorción ósea, y el grado de movimiento dental se correlaciona con el número de osteoclastos en el sitio de reabsorción ósea. Fumar es un factor de riesgo nocivo para enfermedades sistémicas y orales. Por lo tanto, los efectos de las sustancias químicas del humo del tabaco afectan significativamente la biología ósea (Nagaie, 2014).

En comparación con otros factores de riesgo, los efectos del humo del tabaco sobre el movimiento de los dientes han sido abordados por muy pocos estudios. Un estudio reporta que la nicotina, un componente importante del tabaco, acelera el movimiento dental realizado en un modelo experimental en roedores (Bakathir et al., 2016). Por el contrario, otro estudio reporta que la nicotina causa efectos adversos en el movimiento de los dientes en exámenes histológicos en el mismo modelo de rata debido a la capacidad de la nicotina para inhibir la osteoclastogénesis. (Kirschneck C. et al, 2017).

Además de esto, la nicotina tiene efectos indeseables durante el tratamiento de ortodoncia, que incluyen fallas en la estabilidad de los minitornillos y efectos negativos en la remodelación ósea (Berley, 2010).

4.2.3 Efecto de la nicotina a nivel periodontal

La característica típica de la enfermedad periodontal asociada al tabaco es la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes, con los signos derivados de la pérdida de hueso, formación de bolsas periodontales y finalmente la pérdida dental. Por ende, se ha demostrado mediante estudios histológicos realizados en ratas que la nicotina afecta la regeneración de los tejidos periodontales, la nicotina tiene efectos directos y específicos sobre el hueso circundante de los dientes, provocando destrucción ósea especialmente en la región de las furcas generando pérdida ósea mayormente horizontal (Treviño, 2013).

La nicotina también interfiere en la regeneración y maduración ósea, ya que el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) se suprimen, ocasionando que se deje de estimular la migración celular y la proliferación angiogénica. Todos estos efectos ocurren a las 48 horas de exposición a la nicotina (Treviño, 2013).

Estudios demuestran que con o sin la presencia de placa dentobacteriana, hay una inhibición de la revascularización periodontal y de la formación de cemento nuevo a lo largo de las superficies radiculares cuando están sometidos a nicotina. (Lordelo, 2005).

4.2.4 Efecto de la nicotina en la vascularización

Se ha observado que los fumadores presentan una respuesta inflamatoria retardada o disminuida generando así, la disminución en el flujo sanguíneo gingival, por ende, los pacientes con enfermedad periodontal no tienen abundante sangrado al sondaje, exudado gingival, inflamación y/o enrojecimiento. Las bolsas de los sujetos fumadores presentan una menor cantidad de fluido crevicular gingival. La explicación para estos efectos no es clara

todavía. Esto parece ser debido a efectos a largo plazo de la nicotina en la inflamación y no a su efecto vasoconstrictor local (Lordelo, 2005).

La hipótesis de que la disminución de la tendencia al sangrado puede estar relacionada con la menor densidad vascular o con una menor cantidad de vasos ha sido aceptada, pero con resultados contradictorios. (Treviño, 2013).

5. Metodología

Tipo de estudio

Revisión de la literatura de tipo revisión de alcance (scoping review).

Criterios de inclusión

- Estudios *In vivo* e *In vitro* que mencionen el proceso celular y biológico del movimiento dental en ortodoncia.
- Ensayos clínicos aleatorizados que mencionan los efectos de la nicotina en el movimiento dental.
- No hay límite de tiempo en las publicaciones de los artículos.
- No hay ninguna restricción del idioma.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas de la literatura.
- Opiniones de expertos.
- Guías de manejo clínico.

Este estudio se realizó a través de una serie de 4 etapas:

Etapas 1. Identificar la pregunta

La pregunta de investigación se identificó a través de una revisión no sistemática de la literatura publicada sobre este tema y mediante la discusión entre los autores. La presente investigación se desarrolló en torno a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la nicotina en el movimiento dental durante el tratamiento activo de ortodoncia desde una perspectiva molecular?

Etapa 2. Identificación de los estudios relevantes y estrategia de búsqueda

Para la selección de los estudios se incluyeron todos aquellos artículos tipo ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados, revisiones sistemáticas y artículos originales que mencionan los efectos de la nicotina en el movimiento dental sin restricción de idioma y estudios publicados de todos los años incluidos en las bases de datos relevantes. Se excluyeron las revisiones narrativas de la literatura, opiniones de expertos y guías de manejo clínico. La búsqueda de los artículos se realizó entre Agosto de 2022 hasta Mayo de 2023.

La estrategia de búsqueda consistió en una revisión sistemática de la literatura existente acerca del tema del estudio, usando las bases de datos PubMed y Scopus, utilizando las palabras clave del problema de investigación. Las fórmulas de búsqueda se construyeron mediante combinación de palabras claves y operadores Booleanos (Tabla 1).

Tabla 1. Fórmulas de búsqueda aplicadas en las bases de datos.

Fórmulas de búsqueda

(RANKL) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(OPG OR osteoprotegerine)) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(COX-2 OR Cyclooxygenase-2) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(IL-1 beta OR Interleukin-1) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(BMPs OR Bone Morphogenetic Proteins) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(TGF- β OR Transforming Growth Factor-beta) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(OCN OR Osteocalcin) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(M-CSF OR Macrophage colony-stimulating factor) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(VEGFR OR Vascular Endothelial Growth Factor) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(PDGF OR Platelet-derived growth factor) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(PGE OR prostaglandin) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(IL-6 OR interleukin 6) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(IL-8 OR interleukin 8) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

(IL-10 OR interleukin 10) AND (nicotine OR smoke OR tobacco) AND (tooth OR teeth OR orthodontics)

Etapa 3. Selección de estudios

Los artículos seleccionados fueron agrupados en la aplicación Zotero, donde se revisaron de forma conjunta los títulos, resúmenes y el texto completo utilizando los criterios de inclusión descritos anteriormente. Posterior a esto se realizó la eliminación de artículos duplicados, y se hizo la lectura completa para finalmente excluir aquellos que no aportaran a resolver los objetivos del presente trabajo. Para la búsqueda y selección de los artículos se usaron como base los genes involucrados en el movimiento dental normal reportados por Huang *et al.*, en el año 2014.

Etapa 4: Trazar los datos

Dos de los investigadores (BG, LC) participaron en el proceso de extracción de datos. Se generó un formulario compartido con la siguiente información: año de publicación, diseño del estudio, objetivo del estudio, autores, revista y resultados. Este formulario fue actualizado por los investigadores a través de un proceso iterativo para asegurar la captura de datos relevantes.

6. Resultados

6.1 Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

Se identificaron un total de 361 artículos mediante la búsqueda en las bases de datos, de los cuales solo se incluyeron 35 identificados por título, luego se realizó la eliminación de duplicados dando como resultado 16 artículos. De los 16 artículos de texto completo, 3 de estos estudios se excluyeron por contenido ya que no respondían la pregunta de investigación, 13 fueron evaluados teniendo en cuenta sus criterios de elegibilidad, por lo anterior, estos mismos fueron incluidos en esta revisión (Gráfico 1).

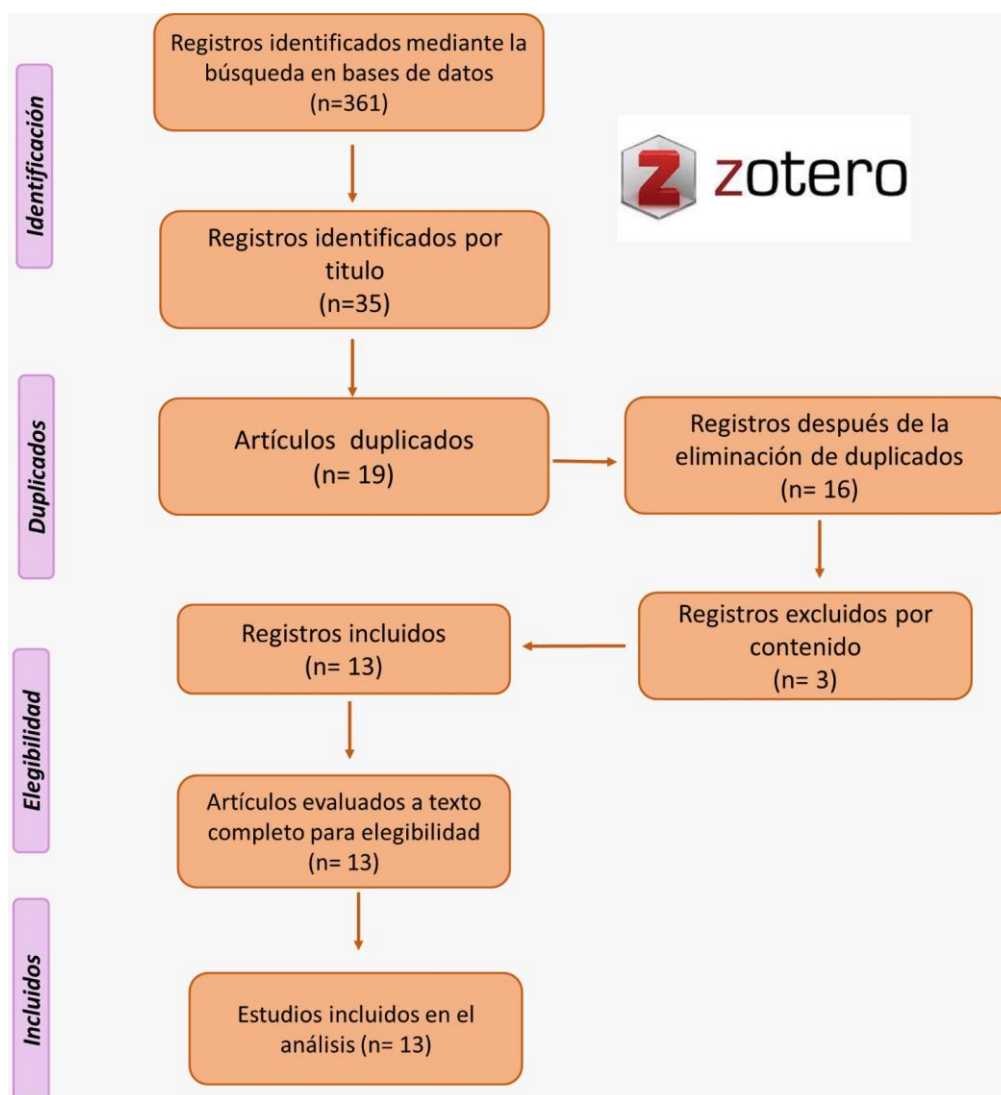


Gráfico 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos

6.2 Características de los estudios

Las características de los 13 estudios incluidos se presentan en la Tabla 2. Los estudios fueron publicados entre los años 2010 y 2021 en diferentes revistas, con un porcentaje de 23% para el año 2015 y 2021, un porcentaje del 15,3% para el año 2020 y de 7,6% en los años 2010, 2013, 2016, 2017, 2018 respectivamente para cada uno (Gráfico 2). Dentro de estos 13 estudios se encontraron, 9 artículos de tipo experimental que corresponden al 69,2%, 3 estudios descriptivos con un 23% y 1 una revisión sistemática y meta-análisis que representa el 7,6%. Los países que aportaron la mayoría de los artículos fueron China (38,4%), Alemania (23,4%) Brasil y Turquía (15,3%) cada uno y Suiza (7,6%) (Gráfico 3). Los estudios involucraron experimentos en animales (69,2%) y utilizando células (30,8%). Las dosis de nicotina utilizadas en los estudios variaron ampliamente, desde un rango 0,5mg/kg hasta 2mg/kg siendo más frecuente la dosis de 1,89mg/kg en estudios con animales, con administración intraperitoneal, inhalación y subcutánea (Tabla 2).

Gráfico 2. Año de publicación de los artículos incluidos en la investigación.

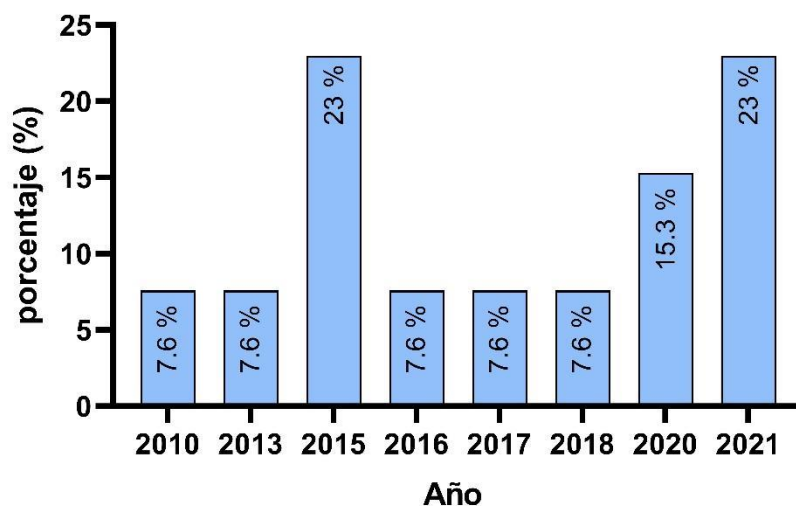


Gráfico 3. Distribución geográfica de los artículos incluidos en la investigación.

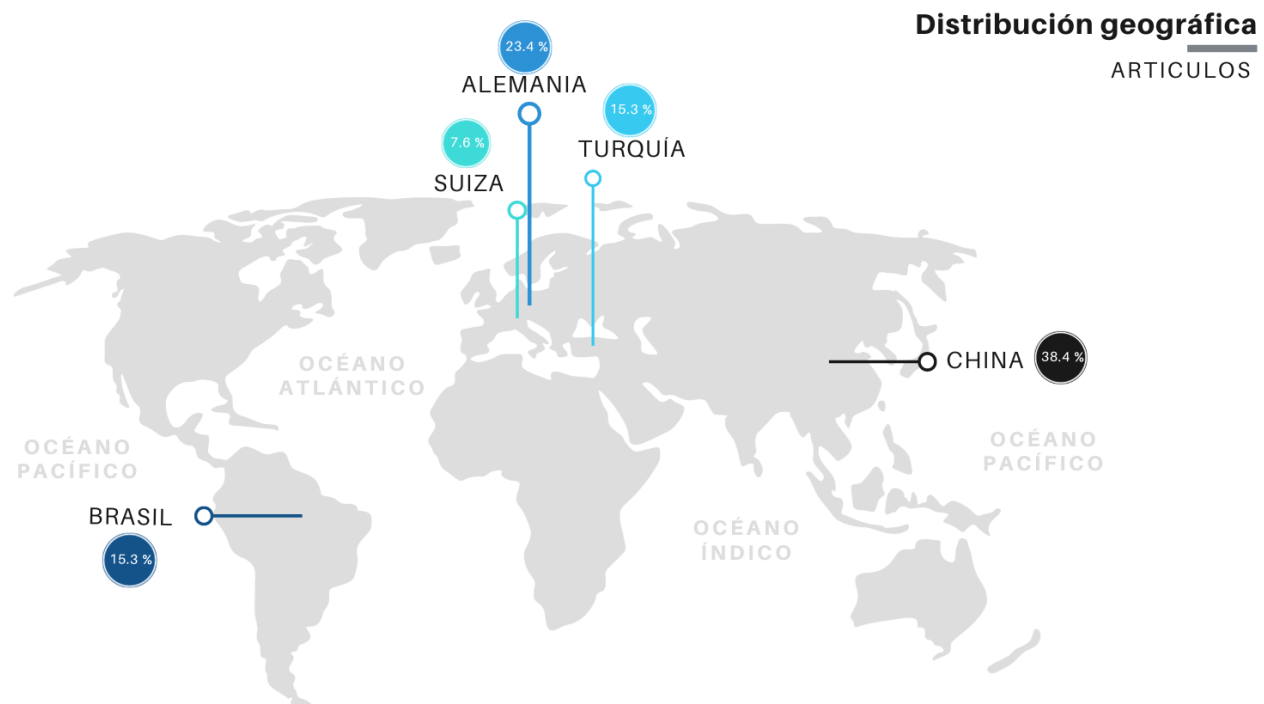


Tabla 2. Datos de tipos de estudio, organismos modelo, dosis y vías de administración de nicotina en los artículos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Organismo modelo	Descripción del organismo modelo	Nicotina /Dosis	Administración
Ana Paula Oliveira Giorgetti, et al. - 2010	Experimental	Animales	Ratas Wistar	1,3 mg de nicotina, 16,5 mg de alquitrán y 15,2 mg de monóxido de carbono.	Inhalación /Cámara de humo con 10 cigarrillos
Yang Du, et al.- 2021	Descriptivo	Células	Células del ligamento periodontal humano	Concentraciones variables: (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol/L) durante 12 h, o una concentración fija (10^{-5} mol/L) durante un periodo de tiempo variable (3, 6, 9, 12 y 24 h).	Se trataron previamente los hPDLC con α -BTX (10^{-8} mol/L, antagonista específico del receptor $\alpha 7$ nAChR) (Tocris Bioscience), durante 30 min antes de la estimulación con nicotina (10^{-5} mol/L, 12 h)
Sanjay Jyothish, et al. - 2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Animales	Ratas: Sprague-Dawley Wistar Fischer	En los grupos experimentales se administraba nicotina en concentraciones que oscilaban entre 0,5 y 1,89 mg/kg; por períodos de 13 a 74 días	Por vía intraperitoneal, subcutánea o por inhalación
Pan Xu, et al. - 2015	Experimental	Animales	Ratas Sprague-Dawley	1er grupo de 0,5 mg/kg de nicotina (n=25) 2do grupo de 0,75 mg/kg de nicotina (n=25)	A las ratas de los grupos de solución salina normal se les inyectó por vía intraperitoneal 0,1 ml de

				3er grupo de 1 mg/kg de nicotina (n=25)	solución salina normal, y a las de los tres grupos de nicotina se les inyectó respectivamente 0,5, 0,75 y 1 mg/kg de solución de tartrato de nicotina
B. Deveci, et al. - 2018	Experimental	Animales	Ratas Wistar	Las ratas del grupo de nicotina (n = 6) fueron nicotinizadas sistémicamente con sulfato de nicotina (Sigma, Aldrich), 2 mg/kg, al día durante 28 días. Las ratas del grupo control (n = 6) se les administró 1,5 ml de solución salina fisiológica durante 28 días.	Vía subcutánea
Li-Zheng Wu, et al.- 2013	Experimental	Células	Células del ligamento periodontal humano cocultivadas con células T CD4+ mediante la regulación positiva de IL-1 β	Cada sistema se dividió en cuatro grupos y recibió uno de los siguientes tratamientos de forma aleatoria: 1. ningún tratamiento	Dos sistemas: el sistema de monocultivo y el sistema de cocultivo (proporción 1:4 de células PDL humanas: células T CD4+). Luego

				2. Nicotina (10^{-5} M) 3. α -BTX (10^{-8} M) 4. α -BTX (10^{-8} M) seguido de nicotina (10^{-5} M) después de 30 min.	se incubó durante 72 h
Serife Buket Bozkurt, Sema Sezgin Hakki - 2020	Descriptivo	Células	Los cementoblastos murinos inmortalizados	Diversas concentraciones (0, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 1, 2,5, 5 y 10 mM) de nicotina	-----
Jing Li, et al - 2016	Experimental	Animales	Ratas Wistar	La nicotina (Sigma Chemical, St Louis, Mo) se diluyó en solución salina a una concentración de 1 mg/ml	Vía intraperitoneal a una dosis de 7 mg/kg por día durante 21 días en el grupo tratado con nicotina
Larissa Nogueira Soares Ribeiro, et al -2020	Experimental	Animales	Ratas Wistar	Los animales fueron expuestos al humo de 5 cigarrillos durante dos periodos diarios de 3 min cada uno	Inhalación /Camara de humo
Niklas Ullrich, et al -2021	Experimental	Animales	Ratas Fischer	Nicotina (N3876, Sigma-Aldrich; 1,89 mg por kg de peso corporal por día) a ratas del grupo de estudio (N =	Vía subcutánea

				10), mientras que las ratas del grupo de control (N = 10) recibieron tampón de fosfato con solución salina (pH = 7,4)	
Christian Kirschneck, et al. - 2017	Experimental	Animales	Ratas Fischer	1,89 mg por día por kg de peso corporal bruto.	Vía subcutánea Nicotina disuelta en solución salina tamponada con fosfato isotónico al 0,9% (PBS, pH = 7,4).
C. Kirschneck, et al - 2015	Experimental	Animales	Ratas Fischer	1,89 mg de L-nicotina por kg de peso corporal.	Inyecciones subcutáneas
Won-Jung Bae, et al.- 2015	Descriptivo	Células	Células del ligamento periodontal humano (PDLC) estimuladas por nicotina y lipopolisacáridos (LPS)	----	----

6.3 Principales genes y proteínas involucradas en el movimiento dental

Dentro de los artículos revisados se encontraron 14 genes que cumplen un papel predominante en el proceso del movimiento dental bajo fuerzas ortodónticas (Huang H., 2014) los cuales se encuentran consignados en la tabla 3.

Tabla 3. Principales genes y proteínas involucradas en el movimiento dental en ortodoncia

Genes	Función en el movimiento dental
<i>RANKL</i> (Activador del receptor de ligando del factor nuclear K-B) <i>OPG</i> (Osteoprotegerina)	Regular la actividad de los osteoclastos y osteoblastos implicados en la remodelación ósea y el movimiento dental
<i>M-CSF</i> (Factor estimulante de colonias de macrófagos)	Es crucial en la diferenciación de precursores tempranos de osteoclastos y se encuentra presente en osteoblastos, fibroblastos en el PDL y en el hueso alveolar
<i>IL-1B</i>	Es una citoquina proinflamatoria con múltiples funciones en la respuesta inmune.
<i>COX-2</i> (Cyclooxygenase-2)	Sintetizar prostaglandinas, que juegan un papel clave en la respuesta inflamatoria asociada con el movimiento dental
<i>BMPs</i> (Bone Morphogenetic Proteins)	Moléculas de señalización que desempeñan un papel crucial en el desarrollo de los huesos y los dientes, y se han implicado en el movimiento de los dientes.
<i>TGF-β</i> (Transforming Growth Factor-beta)	Citoquina que regula varios procesos celulares, incluida la remodelación ósea y el movimiento de los dientes.
<i>OCN</i> (Osteocalcin)	Marcador de formación ósea e implicado en la regulación del movimiento dentario
<i>VEGFR</i> (factor de crecimiento endotelial)	Sustancia elaborada por células que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos
<i>PDGF</i> factor de crecimiento derivado de plaquetas	Familia de moléculas liberadas por las plaquetas (trozos diminutos de células que se encuentran en la sangre y que ayudan a su coagulación)
<i>PGE</i> prostaglandinas	Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias que pertenecen a los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides),
<i>IL-6</i>	Responsable de estimular la síntesis de proteínas de fase aguda, así como la producción de neutrófilos en la médula ósea

<i>IL-8</i>	Es una citocina de la familia de las quimiocinas, de naturaleza proinflamatoria. Su síntesis se realiza en fibroblastos, célula endotelial, monocitos y macrófagos y la célula dendrítica
<i>IL-10</i>	La IL-10 es la citoquina de mayor poder antiinflamatorio ya que disminuye la inflamación mediada por macrófagos y linfocitos T

7. Discusión

La unión de RANKL-RANK induce la osteoclastogénesis, activa los osteoclastos maduros y regula la supervivencia de los osteoclastos y su adaptación al hueso. En el estudio realizado por *Giorgetti, et al. en* el 2010, tuvo como objetivo evaluar el efecto de la inhalación de humo de cigarrillo (CSI) sobre la expresión génica en los sitios de cicatrización del hueso alveolar en ratas. Como resultado, el análisis de datos demostró que CSI afectó significativamente el patrón de expresión de todos los genes estudiados excepto BMP-7 dentro de los cuales se encontraba la fosfatasa alcalina (ALP), BMP-2 y -7, el receptor activador del ligando del factor nuclear κ B (RANKL), la osteoprotegerina (OPG), entre otros, por ende, la inhalación de humo de cigarrillo cambió el patrón de expresión de RANKL/OPG, lo que llevó a una inversión de la relación RANKL/OPG en los animales expuestos versus los no expuestos. Aunque se observó una tendencia hacia una disminución de la relación RANKL/OPG con el tiempo para el grupo no expuesto, a partir del día 7, se encontró un aumento gradual con el tiempo cuando los animales fueron expuestos a CSI.

Li-Zheng Wu, et al. en 2013, en este estudio, investigaron células PDL humanas estimuladas con nicotina durante 72 h y analizaron los efectos de esta estimulación sobre las expresiones de RANKL y OPG y la secreción de IL-1 β , examinando si los efectos de la nicotina se vieron afectados por la presencia de CD4+células en el cocultivo; encontraron que la nicotina aumentó la expresión de RANKL y disminuyó la expresión de OPG en células PDL; también aumentó la secreción de IL-1 β , aumentado a su vez la osteoclastogénesis.

Pan Xu, et al. en 2015, en su estudio tenían como objetivo investigar el efecto de diferentes dosis de nicotina sobre la expresión del ARNm de la ciclooxigenasa-2 en el tejido periodontal durante el movimiento dental ortodóncico, dando como resultado que el número de odontoclastos y la expresión de ciclooxigenasa-2 en los grupos de nicotina fueron mayores que en los grupos sin nicotina. Con el aumento de la dosis de nicotina, la intensidad de expresión positiva de la ciclooxigenasa-2 también aumentó en el mismo punto de tiempo bajo fuerza.

Christian Kirschnecke, et al., realizaron una serie de estudios en el año 2015 y 2017. En su primer estudio el objetivo era conocer si las fuerzas ortodóncicas pueden contribuir a la pérdida de hueso periodontal inducida por la nicotina a través de estudio *in vivo* e *in vitro*, dando como resultado que la aplicación de fuerza ortodóncica *in vivo* condujo a un aumento significativo en la pérdida ósea periodontal inducida por la nicotina y a la compresión celular *in vitro* para aumentar la expresión de COX-2, PGE₂, IL-6 y RANKL, reducir la expresión de OPG.

En su segundo estudio el objetivo principal era investigar en ratas, si la exposición crónica a la nicotina en una dosis correspondiente a la de un fumador europeo promedio afecta la velocidad del movimiento de los dientes ortodóncicos, asociada a OIIRR (reabsorción radicular inflamatoria inducida por ortodoncia) no deseada, así como a la inflamación y la actividad de los osteoclastos en el ligamento periodontal. Como resultado encontraron que la exposición a la nicotina durante el movimiento dental ortodóncico aumentó la liberación de citoquinas proinflamatorias y, por lo tanto, la diferenciación de osteoclastos mediada por RANKL dentro de las áreas de compresión del ligamento periodontal, lo que resultó en una mayor resorción tanto del hueso alveolar en la dirección del movimiento como formación de OIIRR (reabsorción radicular inflamatoria inducida por ortodoncia). Por otro lado, los animales expuestos a la nicotina mostraron niveles séricos de cotinina e IL-6 significativamente elevados, correspondientes a los de los fumadores europeos habituales. Tanto el grado de resorción radicular, la actividad de los osteoclastos, el movimiento de los dientes ortodóncicos y la expresión genética de los marcadores inflamatorios y de osteoclastos aumentaron significativamente en comparación con los controles con y sin OTM bajo la influencia de la nicotina.

Jing Li, et al. en 2016, en este estudio el objetivo fue investigar el efecto de la exposición a la nicotina sobre la reabsorción radicular en un modelo de rata *in-vivo* de movimiento dental ortodóncico (OTM), y su asociación con la odontoclastogénesis y la expresión del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL). Como resultado en un modelo de rata *in-vivo*, la exposición a la nicotina produjo la

osteoclastogénesis y la expresión de RANKL, provocando una resorción radicular agravada durante la OTM.

Deveci, et al. en 2018, en su estudio tenían como propósito investigar los efectos de las proteínas MMP2 y VEGF en la matriz extracelular, la distribución fibrosa y el desarrollo angiogénico en la periodontitis causada por el efecto de la nicotina en la membrana periodontal y la parte alveolar de la mandíbula. Como resultado, en el grupo de nicotina, se observó una expresión elevada de VEGF en las células endoteliales de los vasos dilatados. Además, las células inflamatorias alrededor de las fibras de colágeno mostraron una mayor expresión de VEGF del grupo al que se administró nicotina. La nicotina redujo la producción de MMP2, interrumpió la síntesis de colágeno y causó periodontitis.

Serife Buket Bozkurt, et al, en 2019, realizaron un estudio en el que investigaron los efectos de la nicotina en las funciones de los cementoblastos (OCCM-30) en términos de proliferación, migración y expresión génica asociada al tejido mineralizado. Dando como resultado que en concentraciones de 1 a 10 mM, la nicotina redujo significativamente la proliferación de cementoblastos. La exposición a la nicotina en otras concentraciones (1, 2,5 y 5 mM) redujo significativamente las tasas de curación de heridas, mientras que la nicotina a una concentración de 10 mM disminuyó inmediatamente la viabilidad de las células OCCM-30. Las concentraciones de nicotina superiores a 1 mM redujeron la expresión de OCN, RunX2 y ALP de manera dependiente del tiempo.

Larissa Nogueira, et al, en 2020 el objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) y el humo del cigarrillo en la señalización de la osteoclastogénesis del alvéolo después de la extracción dental en ratas. Los resultados de este estudio concluyeron que el humo del cigarrillo tiene un efecto perjudicial sobre la expresión génica de RANK, RANKL y OPG en el proceso de remodelación ósea

Yang Du, et al, en 2021 en su estudio tenían como objetivo investigar el mecanismo a través del cual la nicotina regula la autofagia de las células del ligamento periodontal humano (hPDLC) a través del receptor nicotínico de acetilcolina alfa7 ($\alpha 7$ nAChR) y cómo

la autofagia regula aún más la liberación de la secreción de IL-1 β e IL-8 en hPDLC. Los resultados de este estudio encontraron que la nicotina aumentaba significativamente la expresión de autofagia en hPDLC que dependía del tiempo y la concentración y se revertía con el tratamiento con α -BTX. Los resultados de RT-qPCR y ELISA revelaron un aumento notable en la liberación de factores inflamatorios IL-1 β e IL-8 de los hPDLC en respuesta a la nicotina .

Sanjay *Jyothish, et al.* en 2021 en su estudio investigaron el efecto de diferentes dosis de nicotina sobre la expresión de ARNm de ciclooxigenasa-2 en el tejido periodontal durante el movimiento dental, dando como resultado que el número de osteoclastos y la expresión de ciclooxigenasa-2 en los grupos de nicotina fueron superiores a los de los grupos sin nicotina. Con el aumento de la dosis de nicotina, el número de osteoclastos aumentó gradualmente, también aumentó la intensidad de expresión positiva de la ciclooxigenasa-2 y la diferencia fue estadísticamente significativa.

Niklas Ullrich, et al., en 2021, este estudio tuvo como objetivo investigar el papel del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) en la osteoclastogénesis inducida por nicotina durante la OTM. La nicotina favoreció las reabsorciones de raíces dentales y la osteoclastogénesis durante OTM, Este aumento inducido por la nicotina no parece estar mediado por HIF-1 α , ya que HIF-1 α se estabilizó mediante la aplicación de fuerza y la hipoxia, pero no por la nicotina. (Tabla 4)

Anexo 1. Resumen de las principales características de los estudios incluidos

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	OBJETIVO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO
1. La inhalación del humo del cigarrillo modula la expresión génica en los sitios de cicatrización ósea: un estudio en ratas	Ana Paula Oliveira Giorgetti, et al.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontics	El presente estudio en ratas evaluó el efecto de la inhalación de humo de cigarrillo (CSI) después de la extracción del diente sobre la expresión de una serie de genes.	2010	Estudio experimental
2. La nicotina regula la autofagia de las células del ligamento periodontal humano a través de $\alpha 7$ nAChR que promueve la secreción de los factores inflamatorios IL-1 β e IL-8	Yang Du, et al.	BMC Health Oral	Investigar el mecanismo a través del cual la nicotina regula la autofagia de las células del ligamento periodontal humano (hPDLC) a través del receptor nicotínico de acetilcolina alfa7 ($\alpha 7$ nAChR) y cómo la autofagia regula aún más la liberación de la secreción de IL-1 β e IL-8 en hPDLC.	2021	Estudio descriptivo

3.Efecto de la exposición a la nicotina en la tasa de movimiento de los dientes de ortodoncia: un metaanálisis basado en estudios en animales	Sanjay Jyothish, et al.	Plos one	El objetivo del presente metaanálisis es investigar sistemáticamente y sintetizar cuantitativamente la evidencia disponible más reciente de estudios en animales con respecto al efecto de la exposición a la nicotina en la tasa de movimiento dental ortodóncico.	2021	Revisión sistemática y metaanálisis
4. Efecto de la ingesta de nicotina sobre el tejido periodontal durante el movimiento dental de ortodoncia	Pan Xu, et al.	Chinese Journal of Tissue Engineering Research	Investigar el efecto de diferentes dosis de nicotina sobre la expresión de ARNm de ciclooxigenasa-2 en el tejido periodontal durante el movimiento dental.	2015	Estudio experimental
5.Efectos de la administración de nicotina en ratas sobre los niveles de MMP2 y VEGF en la membrana periodontal.	B. Deveci1, et al.	Folia morphologica	El propósito de este estudio es investigar los efectos de las proteínas MMP2 y VEGF en la matriz extracelular, la distribución fibrosa y el desarrollo angiogénico en la periodontitis causada por el efecto de la nicotina en la membrana periodontal y la parte alveolar de la mandíbula.	2018	Estudio experimental

6.La nicotina favorece la osteoclastogénesis en células del ligamento periodontal humano cocultivadas con células T CD4(+) mediante la regulación positiva de la IL-1 β	Li-Zheng Wu, et al.	International journal of molecular medicine	En este estudio, se investigó la célula PDL humana estimulada-CD4+Co-cultivo de células T con nicotina durante 72 h y analizó los efectos de esta estimulación sobre las expresiones de RANKL y OPG y la secreción de IL-1 β , examinando si los efectos de la nicotina se vieron afectados por la presencia de CD4+células	2013	Estudio experimental
7.La nicotina suprime la proliferación y las expresiones génicas asociadas al tejido mineralizado de los cementoblastos	Serife Buket Bozkurt, Sema Sezgin Hakki	Journal of periodontology	En el presente estudio, investigamos los efectos de la nicotina en las funciones de los cementoblastos (OCCM-30) en términos de proliferación, migración y expresión génica asociada al tejido mineralizado.	2020	Estudio descriptivo

8.Efectos a corto plazo de la nicotina en la reabsorción radicular inducida ortodonticamente en ratas	Jing Li, et al.	The angle orthodontist	Investigar el efecto de la exposición a la nicotina sobre la reabsorción radicular en un modelo de rata in vivo de movimiento dental ortodóncico (OTM), y su asociación con la odontoclastogénesis y la expresión del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL).	2016	Estudio experimental
9.El efecto del tabaquismo y la irradiación láser de bajo nivel en la expresión de RANK/RANKL/OPG	Larissa Nogueira Soares Ribeiro, et al.	Brazilian dental journal	El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT) y el humo del cigarrillo en la señalización de la osteoclastogénesis del alvéolo después de la extracción dental en ratas.	2020	Estudio experimental
10.El papel de HIF-1 α en la reabsorción radicular y ósea inducida por nicotina	Niklas Ullrich, et al.	European journal of orthodontics	Este estudio tuvo como objetivo investigar el papel del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) en la	2021	Estudio experimental

durante el movimiento dental de ortodoncia			osteoclastogénesis inducida por nicotina durante la OTM.		
11.La ingesta regular de nicotina aumentó la velocidad del movimiento de los dientes, la osteoclastogénesis y las reabsorciones de raíces dentales inducidas ortodóncicamente en un modelo de rata.	Christian Kirschneck, et al.	Journal of Orofacial Orthopedics	En este estudio se investigó en un modelo de rata si la exposición crónica a la nicotina en una dosis correspondiente a la de un fumador europeo promedio afecta la velocidad del movimiento de los dientes ortodóncicos, la OIIRR asociada no deseada, así como la inflamación y la actividad de los osteoclastos en el ligamento periodontal.	2017	Estudio experimental
12.Las fuerzas ortodóncicas se suman a la pérdida de hueso periodontal inducida por la nicotina: un estudio in vivo e in vitro	C. Kirschneck, et al.	Journal of Orofacial Orthopedics	Se probó la hipótesis tanto in vivo como in vitro con base en la reabsorción del hueso alveolar en ratas expuestas a fuerzas de ortodoncia y/o nicotina y con base en fibroblastos del ligamento periodontal (PDL) expuestos a la nicotina con o sin aplicación conjunta de compresión mecánica, en un esfuerzo	2015	Estudio experimental

			por comprender mejor el papel de la pérdida ósea inducida por la nicotina junto con el movimiento dental ortodóncico.		
13. La inhibición de HIF-2 suprime las respuestas inflamatorias y la diferenciación osteoclástica en las células del ligamento periodontal humano	Won-Jung Bae, et al.	Journal of cellular Biochemistry	El propósito de este estudio fue investigar el efecto de HIF-2 α sobre las citocinas inflamatorias, las enzimas de destrucción de la matriz extracelular (ECM) y la diferenciación osteoclástica en células del ligamento periodontal humano (PDLC) estimuladas con nicotina y lipopolisacáridos (LPS).	2015	Estudio descriptivo

8. Limitaciones

Realizar una investigación sobre el movimiento dental en ortodoncia y los efectos generados por la nicotina desde una perspectiva molecular fue un desafío. La nicotina es sólo uno de los muchos factores que pueden afectar el movimiento dental. Otros factores, como la genética, la higiene oral, la dieta y la adherencia al tratamiento ortodóncico, pueden influir en los resultados.

En la búsqueda de artículos científicos relevantes, encontrar las palabras claves correctas para esta área de investigación fue todo un reto, debido a que la terminología utilizada en la literatura científica puede variar, es por esto que fue necesario probar diferentes combinaciones de palabras claves. También acceder a bases de datos especializadas en odontología y ortodoncia, en más de una oportunidad requería una suscripción o acceso a través de una institución académica. Esto de cierto modo fue un obstáculo si no se tiene acceso a estas fuentes.

Otra limitación destacada en esta investigación fue la falta de estudios en humanos, hubo cierta abundancia de estudios en modelos animales, pero la falta de investigación en seres humanos, limita la aplicabilidad de los resultados de esta investigación a pacientes reales.

A pesar de estas limitaciones, la investigación en esta área es importante para comprender mejor los efectos de la nicotina en el movimiento dental y proporcionar información que pueda ser relevante para la práctica clínica en ortodoncia y la educación sobre salud bucal.

9. Conclusiones

La administración de nicotina aumentó la tasa de movimiento en general. Sin embargo, no se observó ningún efecto de la concentración de nicotina o la duración de la aplicación de fuerza sobre la velocidad de movimiento, se consideraría una práctica segura para un ortodoncista poder identificar a los pacientes expuestos a la nicotina y evaluar las posibles implicaciones

Se identificó que durante el movimiento ortodóntico los fibroblastos del ligamento periodontal son las primeras células involucradas las cuales se activan a partir de moléculas proinflamatorias, en este proceso participan un grupo de genes importantes (COX-2, PGE2, IL-6 RANKL, OPG).

El acumulo de nicotina en los fibroblastos periodontales genera un aumento de la síntesis de factores inflamatorios y la osteoclastogénesis (COX-2, PGE2, IL-6 RANKL, OPG) produciendo una tasa de movimiento dental acelerada, sin embargo, la nicotina tiene efectos adictivos y genera reabsorción ósea desfavorable.

10. Referencias Bibliográficas

1. Bae, W. J., Shin, M. R., Kang, S. K., Zhang-Jun, Kim, J. Y., Lee, S. C., & Kim, E. C. (2015). HIF-2 Inhibition Suppresses Inflammatory Responses and Osteoclastic Differentiation in Human Periodontal Ligament Cells. *Journal of cellular biochemistry*, *116*(7), 1241–1255. <https://doi.org/10.1002/jcb.25078>
2. Bakathir, M. A., Linjawi, A. I., Omar, S. S., Aboqura, A. B., & Hassan, A. H. (2016). Effects of nicotine on bone during orthodontic tooth movement in male rats: Histological and immunohistochemical study. *Saudi Medical Journal*, *37*(10), 1127-1135. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.10.15159>
3. Berley, J., Yamano, S., & Sukotjo, C. (2010). The effect of systemic nicotine on osseointegration of titanium implants in the rat femur. *The Journal of oral implantology*, *36*(3), 185–193. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00050>
4. Bozkurt, S. B., & Hakki, S. S. (2020). Nicotine suppresses proliferation and mineralized tissue-associated gene expressions of cementoblasts. *Journal of periodontology*, *91*(6), 800–808. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0256>
5. César Neto, J. B., Rosa, E. F., Pannuti, C. M., & Romito, G. A. (2012). Smoking and periodontal tissues: a review. *Brazilian oral research*, *26 Suppl 1*, 25–31. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242012000700005>
6. Deveci, B., Ayna, B., Tacir, I. H., Deveci, E., Tuncer, M. C., & Pala, A. (2018). Effects of nicotine administration in rats on MMP2 and VEGF levels in periodontal membrane. *Folia morphologica*, *77*(3), 471–477. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0004>

7. Du, Y., Yang, K., Zhou, Z., Wu, L., Wang, L., Chen, Y., Ge, X., & Wang, X. (2021). Nicotine regulates autophagy of human periodontal ligament cells through $\alpha 7$ nAChR that promotes secretion of inflammatory factors IL-1 β and IL-8. *BMC oral health*, 21(1), 560. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01894-5>
8. Giorgetti, A. P., César Neto, J. B., Ruiz, K. G., Casati, M. Z., Sallum, E. A., & Nociti, F. H., Jr (2010). Cigarette smoke inhalation modulates gene expression in sites of bone healing: a study in rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 110(4), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.02.029>
9. Huang, H., Williams, R. C., & Kyrkanides, S. (2014). Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 146(5), 620–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.007>
10. Jeon, H. H., Teixeira, H., & Tsai, A. (2021). Mechanistic Insight into Orthodontic Tooth Movement Based on Animal Studies: A Critical Review. *Journal of clinical medicine*, 10(8), 1733. <https://doi.org/10.3390/jcm10081733>
11. Jyothish, S., Athanasiou, A. E., Makrygiannakis, M. A., & Kaklamanos, E. G. (2021). Effect of nicotine exposure on the rate of orthodontic tooth movement: A meta-analysis based on animal studies. *PloS one*, 16(2), e0247011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247011>
12. Kirschneck, C., Proff, P., Maurer, M., Reicheneder, C., & Römer, P. (2015). Orthodontic forces add to nicotine-induced loss of periodontal bone : An in vivo and in vitro study. *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie*

- : *Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*, 76(3), 195–212.
<https://doi.org/10.1007/s00056-015-0283-7>
13. Kirschneck, C., Maurer, M., Wolf, M., Reicheneder, C., & Proff, P. (2017). Regular nicotine intake increased tooth movement velocity, osteoclastogenesis and orthodontically induced dental root resorptions in a rat model. *International journal of oral science*, 9(3), 174–184. <https://doi.org/10.1038/ijos.2017.34>
 14. Kirschneck, C., Maurer, M., Wolf, M., Reicheneder, C., & Proff, P. (2017). Regular nicotine intake increased tooth movement velocity, osteoclastogenesis and orthodontically induced dental root resorptions in a rat model. *International journal of oral science*, 9(3), 174–184. <https://doi.org/10.1038/ijos.2017.34>
 15. Li, Jing., Wang, X., Li, N., Zhenga, D., Su, Y., & Zhang, J. (2016). Short-term effects of nicotine on orthodontically induced root resorption in rats. *The Angle orthodontist*, 86(2), 199–205. <https://doi.org/10.2319/101014-727.1>
 16. Lordelo, M. J. . (2005). El tabaco y su influencia en el periodonto. *Avances En Periodoncia*, 17(1), 17–24. ISSN 2340-3209.
 <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000100003&lng=es&nrm=iso>
 17. Michelogiannakis, D., Rossouw, P. E., Al-Shammery, D., Akram, Z., Khan, J., Romanos, G. E., & Javed, F. (2018). Influence of nicotine on orthodontic tooth movement: A systematic review of experimental studies in rats. *Archives of oral biology*, 93, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.016>
 18. Monini, A.daC., Gandini Júnior, L. G., dos Santos-Pinto, A., Maia, L. G., & Rodrigues, W. C. (2013). Procedures adopted by orthodontists for space closure and

- anchorage control. *Dental press journal of orthodontics*, 18(6), 86–92. <https://doi.org/10.1590/s2176-94512013000600013>.
19. Nagaie, M., Nishiura, A., Honda, Y., Fujiwara, S., & Matsumoto, N. (2014). A comprehensive mixture of tobacco smoke components retards orthodontic tooth movement via the inhibition of osteoclastogenesis in a rat model. *International journal of molecular sciences*, 15(10), 18610–18622. <https://doi.org/10.3390/ijms151018610>
20. Pan Xu, Zulihuma Arefujiang, Hu Ming-hua, Nie Jing, Mi Cong-bo, Yang Feng-lian. Effect of nicotine intake on the periodontal tissue during orthodontic tooth movement[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2015, 19(46): 7406-7412. doi: [10.3969/j.issn.2095-4344.2015.46.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2015.46.006)
21. Proffit W. (1994). Ortodoncia. Teoría y Práctica. Bases biológicas del tratamiento ortodóntico. Editor: Madrid: Mosby, Doyma, ISBN: 84-8086-075-8- 617.643 P960
22. Ribeiro Larissa. N. S., Monteiro, P. M., Barretto, G. D., Luiz, K. G., Alves, S. Y. F., & Stuani, M. B. S. (2020). The Effect of Cigarette Smoking And Low-Level Laser Irradiation in RANK/RANKL/OPG Expression. *Brazilian dental journal*, 31(1), 57–62. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202002519>
23. Rodríguez ECR. (2005). Ortodoncia contemporánea diagnóstico y tratamiento. *Amolca*.
24. Santoro, M., N. (n.d.). *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(6), 587–593

25. Shintcovsk, R. L., Knop, L., Tanaka, O. M., & Maruo, H. (2014). Nicotine effect on bone remodeling during orthodontic tooth movement: histological study in rats. *Dental press journal of orthodontics*, *19*(2), 96–107. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.2.096-107.oar>
26. Treviño, J. M. A. (2013). Nicotina y enfermedad periodontal. *Revista ADM*, *70* (6), 292-297.
27. Ullrich, N., Schröder, A., Bauer, M., Spanier, G., Jantsch, J., Deschner, J., Proff, P., & Kirschneck, C. (2021). The role of HIF-1 α in nicotine-induced root and bone resorption during orthodontic tooth movement. *European journal of orthodontics*, *43*(5), 516–526. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjaa057>
28. Wu, Li Zheng, Duan, D. M., Liu, Y. F., Ge, X., Zhou, Z. F., & Wang, X. J. (2013). Nicotine favors osteoclastogenesis in human periodontal ligament cells co-cultured with CD4(+) T cells by upregulating IL-1 β . *International journal of molecular medicine*, *31*(4), 938–942. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1259>