



Universidad de
Oviedo

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA
DENTOFACIAL**

***PATRONES DE REMODELADO PERIODONTAL
EN EL MOVIMIENTO DENTARIO***

Francisco Cabrero Martínez

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Oviedo, Mayo de 2023



Universidad de
Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA
DENTOFACIAL

PATRONES DE REMODELADO PERIODONTAL
EN EL MOVIMIENTO DENTARIO

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Francisco Cabrero Martínez

Tutora: Dra. Elena González Chamorro



Universidad de
Oviedo

Elena González Chamorro, Doctora en Odontología, adscrita al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas de la Universidad de Oviedo

CERTIFICO:

Que el trabajo titulado “Patrones de remodelado periodontal en el movimiento dentario” presentado por **D. Francisco Cabrero Martínez**, ha sido realizado bajo mi dirección y cumple los requisitos para ser presentado como Trabajo de Fin de Máster en Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial.

En Oviedo, a 8 de Mayo de 2023



ABREVIATURAS

1,25 DHC: 1,25 Dihidroxicolecalciferol.

RCT: Ensayo controlado aleatorizado (Randomized controlled trial).

PRP: Plasma rico en plaquetas.

PRF: Fibrina rica en plaquetas.

L-PRF: Fibrina rica en plaquetas y leucocitos.

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B.

OPG: Osteoprotegerina.

NiTi: Niquel-Titanio

PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

LPO: Ligamento periodontal.

FDA: Food and drugs administration.

RoB: Risk of bias.

O₂: Oxígeno.

CO₂: Dióxido de carbono.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

FNT: Factor de necrosis tumoral.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos.

PTH: Hormona paratiroidea.

HIF-1: Factor inducible por hipoxia.

RUNX2: Factor de transcripción CBFA1.

MMP: Metaloproteinasas.

BMPs: Proteínas morfogenéticas óseas.

TGF β : Factor de crecimiento transformante β .

IL: Interleucina.



EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

TRAP: Fosfatasa acida tartrato resistente.

RESUMEN Y ABSTRACT



RESUMEN

Objetivos: el objetivo de la revisión sistemática es identificar los tratamientos farmacológicos de aceleración del movimiento dentario en humanos más eficientes en la actualidad.

Material y método: la búsqueda bibliográfica fue realizada en las cuatro principales bases de datos: Pubmed, Scopus, Cochrane y Web of Science hasta abril de 2023.

En las bases de datos fueron encontrados 893 artículos. Tras descartar duplicados, leer títulos y resúmenes de los artículos fueron seleccionados catorce.

Resultados y discusión: los tratamientos farmacológicos de aceleración han demostrado resultados estadísticamente significativos en estudios en animales in vivo, entre los años 2000 y 2010 y en los ensayos controlados aleatorizados en humanos entre 2010 y 2023. Los agentes biológicos más estudiados son derivados de la Vitamina D (1,25 DHC), relaxina, vitamina C, fibrina rica en plaquetas y leucocitos, prostaglandinas E1 y plasma rico en plaquetas. Seis artículos fueron clasificados como bajo riesgo de sesgo y dos de los artículos como alto riesgo de sesgo. Los restantes seis artículos son clasificados como riesgo moderado de sesgo y evidencian un planteamiento metodológico mejorable de los ensayos controlados aleatorizados.

Consideraciones finales: los tratamientos con 1,25 DHC y concentrados autólogos de plaquetas de segunda generación (L-PRF y PRF) son los que han demostrado una mayor eficiencia en la aceleración del movimiento dentario con evidencia estadísticamente significativa en sus artículos. La evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos evidencia un planteamiento metodológico mejorable de los ensayos controlados aleatorizados en humanos. Son necesarios estudios futuros con muestras de mayor tamaño y seguimiento prolongado en el tiempo para asegurar su eficacia a largo plazo y efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE

Movimiento dentario, tratamiento ortodóncico, humanos, vitamina D, plasma rico en plaquetas, plasma rico en fibrina.



ABSTRACT

Objectives: The objective of the systematic review is to identify the most efficient human pharmacological treatments in tooth movement acceleration.

Material and method: Bibliographic search was carried out in the four main databases: Pubmed, Scopus, Cochrane and Web of science until April 2023. In the databases were found 893 articles. After ruling out duplicates, reading titles and abstracts of the articles, fourteen were selected.

Results and Discussion: Acceleration pharmacological treatments have shown statistically significant results in animal studies between 2000 and 2010 and in randomized human controlled trials between 2010 and 2023. The most studied biological agents are 1,25 DHC, relaxin, vitamin C, leukocyte-platelet rich fibrin, prostaglandins E1 and platelet-rich plasma. Six articles were classified as low risk of bias and two articles as high risk of bias. The remaining six articles are classified as moderate risk of bias and demonstrate an improvable methodological approach of randomized controlled trials.

Final considerations: Treatments with 1.25 DHC and second-generation autologous platelet concentrates have demonstrated greater efficiency in acceleration of tooth movement, with statistically significant evidence in their articles. The evaluation of the risk of bias of the articles included, evidences an improvable methodological approach of randomized controlled trials in humans. Future studies with bigger samples and long-term follow-up are needed to ensure their long-term effectiveness and possible side effects.

KEY WORDS

Tooth movement, orthodontic treatment, human, vitamin D, platelet-rich plasma, fibrin-rich plasma.



Índice

1. INTRODUCCIÓN.	17
2. MARCO TEÓRICO	22
2.1 Movimiento dentario. Principios biomecánicos y bioquímicos	24
2.2 Tratamientos que actúan sobre el remodelado óseo	32
2.3 Metodología experimental sobre el remodelado óseo	33
3. OBJETIVOS	37
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	40
5. RESULTADOS.....	47
6. DISCUSIÓN	55
7. CONSIDERACIONES FINALES	67
8. FUTURA INVESTIGACIÓN	71
9. BIBLIOGRAFÍA	75

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema de la Histología del tejido óseo. Aspecto alargado de las trabéculas y detalles de un corte transversal trabecular. Tomada de Tortora y cols. (2018) ¹⁰	25
Figura 2. Magnificación de un corte transversal del ligamento periodontal. Se identifican las poblaciones celulares y vasos sanguíneos. Tomada de Wagner y cols ¹¹	26
Figura 3. Proceso de transducción de fuerzas mecánicas en señales biológicas. Remodelado del tejido óseo. Tomada de Li y cols. ²	28
Figura 4. Intervención ortodóncica experimental en ratones. Imagen intraoral de la aparatología utilizada (Microtornillo y muelle de NiTi). Tomada de Li y cols. ¹⁵	34
Figura 5. Expresión de biomarcadores RANKL y OPG en el ligamento periodontal (Inmunohistoquímica) Tomada de Li y cols. ¹⁵	35
Figura 6. Algoritmo de selección bibliográfica PRISMA. Fuente elaboración propia.....	45



Índice de Tablas

Tabla 1. Factores reguladores de la reabsorción ósea. Fuente elaboración propia	31
Tabla 2. Resultados de los estudios controlados aleatorizados en humanos. Fuente elaboración propia	50
Tabla 3. Análisis metodológico del riesgo de sesgo de los artículos incluidos. Fuente elaboración propia	53

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN.

La biología e histoquímica del movimiento dentario sigue experimentando avances y siendo un tema de discusión en la actualidad. En los últimos diez años, han sido publicados numerosos artículos que identifican nuevos reguladores biológicos de los fenómenos de remodelado óseo.^{1, 2} Es un tema estudiado en diferentes campos científicos como la fisiología, histología, farmacología, implantología, ortodoncia y biología molecular.

En la literatura clásica se describen estos procesos a nivel celular mediante teorías bioeléctricas o químicas. Los mecanorreceptores de presión a nivel del ligamento periodontal (LPO) y la menor vascularización que recibe el diente al aplicarle una fuerza activan el metabolismo de determinadas células (osteoblastos, osteoclastos y fibroblastos) que inician la reabsorción y aposición de tejido. Actualmente, se investiga sobre los factores que afectan en la regulación de estos fenómenos a nivel molecular, donde los fluidos extracelulares, neuropéptidos, citoquinas, hormonas y mensajeros químicos juegan un papel clave en la forma y volumen óseo.³

La mayor parte de los estudios experimentales “in vivo” en animales orientados a estudiar los patrones de remodelado óseo en ortodoncia siguen la siguiente metodología: se utilizan ratas Sprague-Dawley a las que se les colocan micro implantes y muelles de tracción de Níquel Titanio y se aplican diferentes fuerzas durante varias semanas.⁴

De esta manera y mediante técnicas de laboratorio (inmunohistoquímica, hematoxilina-eosina) es posible analizar el remodelado óseo producido en función de las fuerzas y en función de la semana de tratamiento, así como identificar marcadores de actividad de reabsorción y aposición.⁵

Este tipo de estudios son utilizados en la actualidad para someter a prueba tratamientos de aceleración o inhibición del remodelado óseo en el movimiento dentario. La aceleración de este proceso es capaz de acortar el tiempo de los



tratamientos de ortodoncia y la inhibición puede utilizarse para mejorar la retención de los casos o aumentar el anclaje durante el tratamiento.

Los tratamientos quirúrgicos de aceleración como las corticotomías han demostrado ser efectivos, pero siguen siendo procedimientos muy invasivos. Por ello, los tratamientos farmacológicos de aceleración surgen en los últimos años como una alternativa más eficiente.⁶

Recientemente, la FDA (American Food and Drug Administration) ha aceptado el uso en humanos de este tipo de tratamientos.⁷ En 2021, fue publicada una revisión sistemática que seleccionó los estudios de aceleración ósea en humanos disponibles y metodológicamente fiables con resultados prometedores.⁸ Sigue estando en discusión la eficacia y el coste-beneficio de este tipo de tratamientos y por ello es necesario una mayor evidencia científica que lo respalde.

MARCO TEÓRICO



2. MARCO TEÓRICO

El marco teórico del trabajo será dividido en tres partes. En la primera, se desarrollan las bases biológicas del movimiento dentario, considerando las publicaciones más actualizadas en este ámbito. En la segunda, se describirá la acción y el efecto de los tratamientos actuales sobre el remodelado óseo. Por último, será explicada en detalle la metodología utilizada en los estudios experimentales “in vivo” en animales.

Es necesario aclarar estos conceptos de antemano para poder comprender posteriormente los resultados y la discusión entre artículos sobre el tema.

2.1 Movimiento dentario. Principios biomecánicos y bioquímicos.

Se han descrito dos principales teorías para explicar las bases biológicas del tratamiento ortodóncico:

La teoría bioeléctrica atribuye el movimiento dental a cambios en el metabolismo óseo controlados por señales eléctricas. Una deformación en las estructuras cristalinas como las presentes en los huesos, producida por una fuerza, genera una migración de los electrones de dicha estructura y un flujo de corriente que es detectado por los líquidos extracelulares del tejido óseo y que inician procesos de diferenciación celular que generarán reabsorción y aposición. Esta teoría está actualmente en discusión entre autores, si bien puede influir en el inicio del movimiento dentario, la teoría de la presión- tensión del ligamento periodontal es la que tiene una mayor relevancia.⁷

La teoría de la presión-tensión del ligamento periodontal se basa en la producción de señales químicas debido a variaciones del flujo sanguíneo y mecanorreceptores del ligamento periodontal. Esta estructura se comprime en determinadas zonas y se distiende en otras, este efecto mecánico induce a las células del ligamento a liberar citocinas, prostaglandinas y otros mensajeros químicos. Además,

los niveles de oxígeno disminuirán en la zona comprimida y aumentarán los de dióxido de carbono estimulando la diferenciación celular.

Las áreas periféricas de tejido hialinizado comprimido se eliminan mediante la invasión de células desde el ligamento periodontal adyacente y los vasos sanguíneos que no estén dañados. Los materiales hialinizados son digeridos por la actividad fagocítica. El hueso alveolar adyacente se reabsorbe por los osteoclastos. En las áreas de tensión del ligamento los osteoblastos son estimulados para desencadenar una mayor aposición de tejido óseo.³

Sobre la histología de las estructuras implicadas en el movimiento dentario cabe destacar que el hueso alveolar es una estructura de tejido conectivo mineralizado compuesto por: matriz orgánica (fibras colágenas y proteínas óseas), tejido mineralizado (sales minerales cristalizadas como el fosfato cálcico), células sintetizadoras (osteoblastos y osteocitos), células reabsortivas (osteoclastos y macrófagos), células endoteliales, adipocitos, agua, fluido intersticial vascular, vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.¹⁰



Figura 1. Esquema de la Histología del tejido óseo. Aspecto alargado de las trabéculas y detalles de un corte transversal trabecular. Tomada de Tortora y cols. (2018)¹⁰

Por otro lado, el ligamento periodontal es una estructura de tejido conectivo compuesto por: fibras colágenas, células sintetizadoras (fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos), células reabsortivas (osteoclastos, fibroblastos, cementoclastos), células mesenquimales progenitoras, células de defensa (macrófagos, mastocitos y

linfocitos), células epiteliales remanentes, fluido intersticial derivado del sistema vascular, vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.¹¹

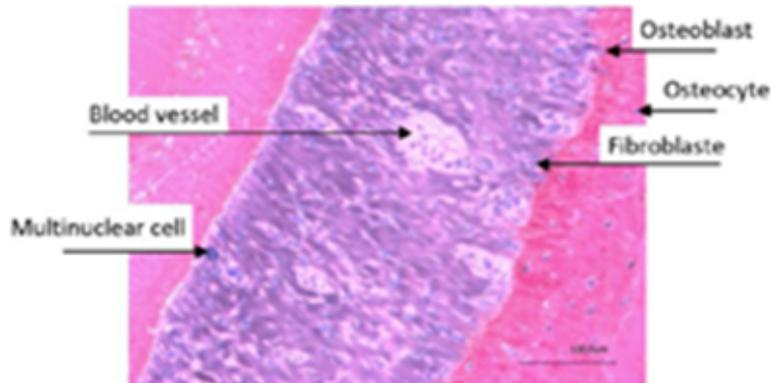


Figura 2. Magnificación de un corte transversal del ligamento periodontal. Se identifican las poblaciones celulares y vasos sanguíneos. Tomada de Wagner y cols. ¹¹

Es importante conocer que, mientras los osteocitos son osteoblastos diferenciados que quedan embebidos en hueso mineralizado durante la aposición ósea y que se comunicarán con otras células mediante dendritas, los osteoclastos derivan de un linaje mesenquimal diferente, el hematopoyético-monocítico, siendo una variante de los glóbulos blancos formados por la fusión de múltiples monocitos convirtiéndose en células multinucleadas.⁹

Por lo tanto, los mensajeros químicos reguladores del metabolismo óseo podrán ser sintetizados y captados por osteoblastos y osteocitos de una manera similar. Sin embargo, los factores reguladores osteoclásticos actuarán de manera independiente.

Debido a que la teoría de presión-tensión es la más ampliamente aceptada se desarrollará en profundidad a nivel molecular con el fin de identificar todos los factores reguladores y celulares implicados. Es necesario conocerla al detalle debido a que muchos de estos factores serán utilizados como dianas farmacológicas en los tratamientos actuales.



El proceso de remodelado óseo alveolar es un proceso complejo y dinámico que se inicia mediante tres vías que actúan sinérgicamente y está regulado por gran cantidad de mensajeros químicos.¹

El movimiento dentario comienza por la aplicación de una fuerza externa sobre un diente durante un período de tiempo prolongado. Esta fuerza provoca un cambio de posición de la raíz dental, amortiguado por el ligamento periodontal, en el que hay una zona del diente que se aproxima más al tejido óseo alveolar (zona de compresión) y otra zona opuesta que se le aleja del hueso alveolar con respecto a su posición inicial (zona de tensión).

En este momento, se activan tres vías que inician el remodelado óseo y convertirán los estímulos físico-mecánicos derivados de la fuerza en señales químicas biológicas:

1. El desplazamiento de la raíz dental tras la aplicación de la fuerza provoca una alteración en el fluido extracelular del ligamento periodontal que es identificada por los mecanorreceptores de membrana de los fibroblastos (Kinasa de adhesión focal, FAK).
2. De la misma manera en el tejido óseo alveolar colindante los mecanorreceptores de membrana de osteoblastos y osteocitos (integrinas de membrana) son estimulados por alteraciones en el flujo de la matriz extracelular ósea.
3. Simultáneamente, el cambio de posición del diente comprime el paquete vasculo- nervioso del ligamento periodontal. En consecuencia, se produce una hipoxia vascular de la zona y una estimulación de las fibras nerviosas.¹

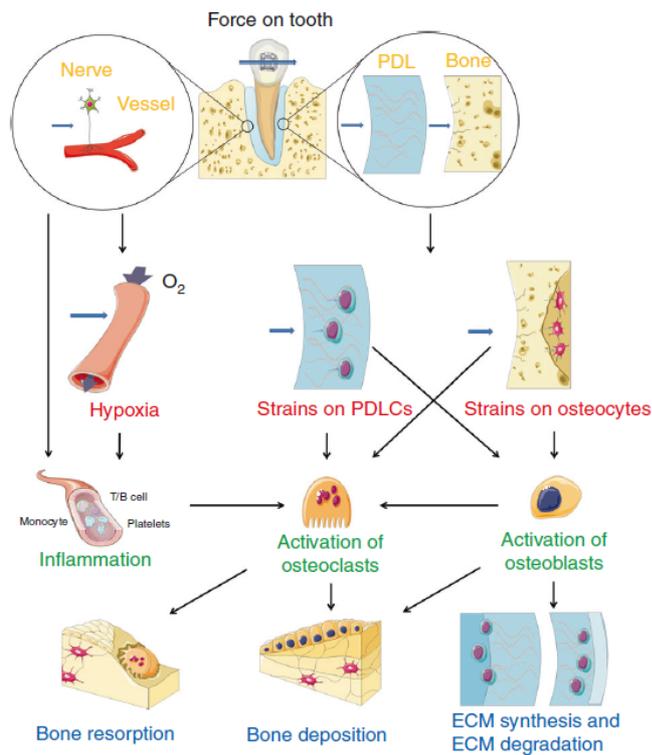


Figura 3. Proceso de transducción de fuerzas mecánicas en señales biológicas. Remodelado del tejido óseo. Tomada de Li y cols. ²

Los mecanorreceptores de superficie de las membranas celulares, una vez que son estimulados, comienzan una cascada de señales intracelulares que terminarán afectando a la expresión génica del osteocito o fibroblasto. De esta manera, la célula generará una serie de moléculas reguladoras que fomentarán la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos para formar y reabsorber hueso.²

Al mismo tiempo, la compresión del paquete vasculo- nervioso tras la aplicación de la fuerza mantenida (pero no excesiva) sobre el diente, genera una hipoxia vascular inicial de la zona. Estos cambios en la ratio O_2 : CO_2 crearán un entorno químico (identificado por células endoteliales vasculares) que estimulará la llegada de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y citoquinas.

Por último, la estimulación de terminaciones nerviosas del ligamento periodontal por compresión mecánica hace que se generen neurotransmisores que interactúan con las células endoteliales vasculares de la zona, provocando una vasodilatación y aumento de permeabilidad con el fin de concentrar (en la zona de

reabsorción ósea) macrófagos, monocitos y leucocitos e iniciando un proceso inflamatorio aséptico.¹

Las fuerzas ortodóncicas sobre el diente deben ser mantenidas en el tiempo para que se produzca el inicio del proceso de reabsorción, pero no ser excesivas. Una obstrucción completa del flujo sanguíneo y una falta de oxígeno conllevará muerte celular en la zona y no se producirá la diferenciación osteoclástica necesaria.

En este punto, las células implicadas hasta el momento como son fibroblastos, osteocitos, osteoblastos, leucocitos y células endoteliales vasculares producirán factores reguladores del metabolismo óseo y mediadores inflamatorios que estimularán a los osteoblastos a generar tejido óseo en la zona de tensión y a los osteoclastos a reabsorberlo en la zona de compresión.²

En los últimos años se están descubriendo cada vez más factores reguladores implicados, los más conocidos con función de estimulación osteoclástica son: las citoquinas (IL-1 β , FNT α , IL 6, IL 8, IL 17), prostaglandinas (E1 y E2), RANK (receptor activador para el ligando k B), M-CSF (Factor estimulador de colonias de macrófagos), RUNX 2 (factor de transcripción CBFA1), MMP-1 (Metaloproteinasa 1), PTH (hormona paratiroidea), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y EGF (factor de crecimiento epidérmico).

Por otro lado, destacan como estimulantes de actividad osteoblástica y generación de hueso: la osteoprotegerina (OPG), la calcitonina, IL 10, BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), TGF β 1 (factor de crecimiento transformante beta 1) y VEGF.

Un mismo mediador químico de los citados anteriormente, puede tener varias funciones a la vez. Por ejemplo, las prostaglandinas (sintetizadas por la gran mayoría de células nucleadas de la zona) por un lado estimulan directamente a los pre-osteoclastos a diferenciarse. Por otro lado, estimulan a los osteoblastos a expresar RANKL que fomentará la reabsorción y además produce una vasodilatación y aumento de la permeabilidad que facilita la llegada de células fagocíticas a la zona.



Por este motivo, los tratamientos con AINES reducen el movimiento dentario, al impedir la síntesis de prostaglandinas. De manera opuesta, un proceso inflamatorio descontrolado por un exceso en la concentración de prostaglandinas es el origen de reabsorciones radiculares.⁽³⁾

Otro mediador inflamatorio importante son las interleucinas. Son proteínas citoquinas sintetizadas por células endoteliales, macrófagos y leucocitos que inducen a la diferenciación de células madre hematopoyéticas y linfocitos. Su función principal es la quimiotaxis, estimulando la producción de otros mensajeros químicos como las prostaglandinas, el VEGF o el factor de necrosis tumoral (FNT).

La inflamación es una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio y está generada por los agentes inflamatorios. Surge con el fin de reparar un tejido dañado y actúa junto con el sistema inmunitario.

La tabla 1 resume todos los factores reguladores del metabolismo óseo, explicando su composición, las células implicadas en su producción, las células diana sobre las que actúan y su función. Estudios de cinética celular indican que la aparición de estos reguladores y el comienzo del movimiento dental se produce en dos oleadas. La primera en la población celular local y la segunda a través del flujo sanguíneo.⁷

Todos los factores reguladores actúan de manera sinérgica y permiten identificar en estudios inmunohistoquímicos las zonas en las que se está produciendo y reabsorbiéndose hueso. Hay artículos que lo definen como una ratio RANK/OPG, estableciendo un balance para diferenciar las dos zonas en función de la expresión de estos mediadores antagónicos. En las zonas de gran actividad catabólica existirán grandes concentraciones de RANK (entre otros factores) y un balance mucho menor de OPG. En las zonas de actividad anabólica ocurrirá lo contrario.

	Nombre	Definición	Célula Sintetizadora	Célula Diana	Modo de Acción
Estimulantes de la Reabsorción Ósea	RANKL (Ligando para el receptor activador del factor nuclear κ B)	Proteína de membrana	Osteoblastos Linfocitos T	Osteoclastos. (Receptor de membrana RANK)	El ligando es producido y se expone en la membrana de las células sintetizadoras
	M-CSF (Factor estimulador de colonias de macrófagos)	Proteína citoquina	Fibroblastos Células endoteliales Monocitos	Células madre hematopoyéticas	Induce a las células madre hematopoyéticas a diferenciarse en macrófagos
	PTH (Hormona paratiroidea)	Hormona peptídica	Células Paratiroideas	Osteoblasto	Induce al osteoblasto a producir RANK, M-CSF y disminuir la producción de OPG
	HIF-1 (Factor inducible por hipoxia)	Complejo proteico. Factor de transcripción génica	Fibroblasto Osteoblastos	Células madre hematopoyéticas	Induce a las células madre hematopoyéticas a producir angiogénesis y reparación tisular. Estimula la producción de VEGF
	VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)	Mitogeno (Proteína estimuladora de proliferación celular)	Macrófagos Plaquetas Queratinocitos	Células endoteliales vasculares y células madre hematopoyéticas	Induce la angiogénesis, vasodilatación y la migración de macrófagos/ monocitos
	RUNX 2 (Factor de transcripción CBFA1)	Complejo proteico. Factor de transcripción génica	Osteoblastos	Células madre mesenquimales	Induce la diferenciación osteoblástica de células madre
	MMP 1 (Metaloproteinasas 1)	Enzima proteolítica de colágeno	Fibroblastos, macrófagos, células dendríticas y osteocitos	Fibras colágenas de la matriz orgánica del tejido óseo	Induce la proteólisis de colágeno y la reabsorción ósea

Tabla 1. Factores reguladores de la reabsorción ósea. Fuente elaboración propia.



2.2 Tratamientos que actúan sobre el remodelado óseo

En los últimos años, la FDA ha aceptado el uso en humanos de tratamientos sobre la aceleración o inhibición del remodelado óseo. La aceleración de este proceso es capaz de acortar el tiempo de los tratamientos de ortodoncia y la inhibición puede utilizarse para mejorar la retención de los casos o aumentar el anclaje dentario durante el tratamiento. Sigue estando en discusión la eficacia y el coste-beneficio de este tipo de tratamientos y sería necesario una mayor evidencia científica que lo respalde.⁷

Este tipo de tratamientos se clasifican en farmacológicos, quirúrgicos y otros métodos (sistemas vibratorios, fototerapia y ultrasonidos).

Los farmacológicos pueden ser inhibidores: como los corticoides (inhiben la formación de Acido Araquidónico) y AINES (inhiben la conversión de Acido Araquidónico en prostaglandinas). También los antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos u anticonvulsivos alteran la concentración de prostaglandinas. Los bisfosfonatos inhiben la reabsorción ósea uniéndose a la hidroxiapatita y la osteoprotegerina (OPG) es una proteína soluble que produce este mismo efecto.¹¹

También existen tratamientos farmacológicos aceleradores como los preparados de derivados de la Vitamina D (calcitriol), prostaglandinas E1, plasma rico en plaquetas o hormona PTH, entre otros. Estos tratamientos estimulan la producción de factores reguladores del metabolismo óseo para potenciar una mayor cantidad de reabsorción.⁸

Los tratamientos farmacológicos han demostrado su efectividad en estudios experimentales “in vivo” en animales. En 2021, fue publicada una revisión sistemática que seleccionó los once estudios de aceleración ósea en humanos disponibles y metodológicamente fiables.⁸ Los tratamientos con derivados de la vitamina D, plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas y leucocitos obtuvieron unos resultados prometedores y estadísticamente significativos.

La forma activa de la Vitamina D o “1,25-dihydroxycholecalciferol” (1,25 DHC) es un estimulador de la actividad osteoclástica que induce la diferenciación de pre-

osteoclastos y osteoblastos. Con una preparación en gel, es inyectado en el ligamento periodontal en dosis variables. No se han detectado efectos secundarios indeseados a corto plazo (los estudios actuales tienen una duración de seis meses), pero es necesario una mayor evidencia científica a largo plazo que lo respalde.¹²

Los tratamientos quirúrgicos como las corticotomías están descritos en la literatura mediante estudios experimentales en humanos, pero se discute su riesgo-beneficio y su eficacia. Algunos autores afirman que estos procedimientos reducen en un 20% el tiempo de tratamiento en ortodoncia, pero siguen siendo procedimientos muy invasivos.¹³

Otros métodos más recientes como los sistemas vibratorios, fototerapia y ultrasonidos no disponen de evidencia científica suficiente.

2.3 Metodología de los estudios experimentales sobre el remodelado óseo

La mayor parte de los estudios orientados a estudiar los patrones de remodelado óseo en ortodoncia siguen la siguiente metodología:

Se colocan o dos mini-implantes conectados por un muelle de contracción de Niti en la vértebra de un ratón de laboratorio o bien, un micro tornillo y un muelle de Niti a un molar para ejercer una fuerza de tracción.

Normalmente, se utilizan varios animales a los que se les aplican diferentes fuerzas (0,5N, 1N y 1,5N) durante varias semanas y se analiza el remodelado óseo producido en función de las fuerzas y en función de la semana de tratamiento.⁴



Figura 4. Intervención ortodóncica experimental en ratones. Imagen intraoral de la aparatología utilizada (Microtornillo y muelle de NiTi). Tomada de Li y cols. ¹⁵

Posteriormente, se utilizan técnicas de laboratorio (Inmunohistoquímica y hematoxilina/eosina) para conocer la actividad osteoclástica que se produce y en qué zona del hueso.

Durante la preparación de la muestra, en primer lugar, se disecciona el fragmento de tejido óseo de la zona de presión y tensión y se utiliza un medio de conservación para la muestra. El tejido óseo se descalcifica con una solución específica y, posteriormente, se embebe en parafina. La muestra se corta en las secciones que interesen con un microtomo de un grosor determinado. ¹⁵

El análisis inmunohistoquímico, se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar (proteína). La muestra de parafina se pasa por otra solución alcohólica. Las muestras se incuban con los anticuerpos primarios para osteocalcina (péptido producido por los osteoblastos durante la formación ósea) y catepsina K (enzima expresada en osteoclastos).

Existen otros marcadores de actividad osteolítica/osteoblástica como el RANK (receptor activador para el factor nuclear κ B), RUNX y proteínas de la matriz metaloproteinasas MMP9, MMP2, como se puede apreciar en la figura 5.

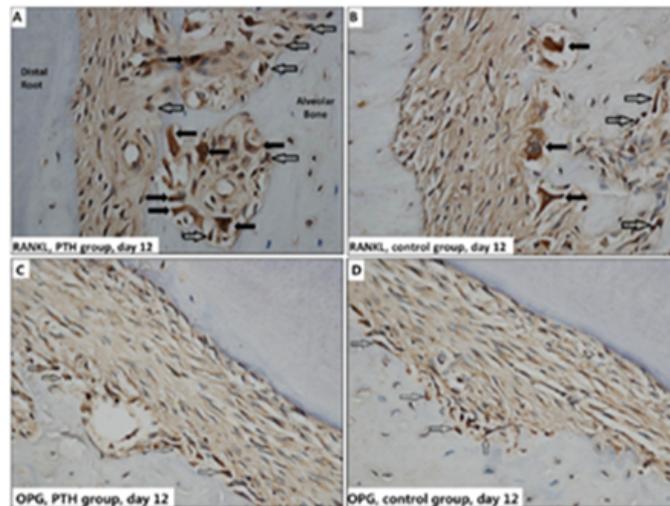


Figura 5. Expresión de biomarcadores RANKL y OPG en el ligamento periodontal (Inmunohistoquímica). Tomada de Li y cols.¹⁵

A continuación, las muestras son escaneadas en un microscopio específico de fluorescencia. El microscopio de fluorescencia es una variación del microscopio de luz ultravioleta en el que los objetos son iluminados por rayos de una longitud de onda diferente.

Se analiza en función de la fuerza aplicada, la semana de tratamiento y la zona de presión/tensión la expresión de estos marcadores de actividad osteolítica o de actividad de aposición ósea. Es decir, si se está produciendo reabsorción y en qué grado.

En el análisis de hematoxilina/eosina, se utilizan varias soluciones y se realiza un análisis histomorfométrico que permite la valoración cuantitativa del tejido óseo mediante el recuento y medición de variables microestructurales. De esta manera puede obtenerse información acerca del recambio óseo (remodelación), de la microarquitectura y de la actividad celular dinámica y estática.

Algunos autores, realizan un escaneo de modelos de estudio para mediciones en milímetros del desplazamiento dental o de los implantes.

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión sistemática son:

1. Describir los patrones de remodelado periodontal en las nuevas terapias de aceleración del movimiento dentario.
2. Describir los tratamientos farmacológicos de aceleración del movimiento dentario “in vitro” e “in vivo” en animales con resultados más significativos.
3. Identificar los tratamientos farmacológicos de aceleración del movimiento dentario en humanos más eficientes en la actualidad.
4. Evaluar el riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión sistemática mediante la herramienta RoB de Cochrane.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

La secuencia de búsqueda inicial fue realizada en bases de datos de artículos de revistas científicas (Pubmed, Scopus) a partir de las cuales se pudo acceder a los textos completos de los artículos originales y revisiones bibliográficas en las que se sometía a discusión la temática principal del trabajo.

Para la introducción y el marco teórico se obtuvo información de algunos capítulos de libros clásicos de ortodoncia e histología (Graber, Proffit, Bravo, Tortora).

En esta primera revisión bibliográfica inicial, se incluyeron artículos de estudios en animales y estudios clínicos prospectivos no aleatorizados en humanos sobre el tratamiento farmacológico de aceleración del movimiento dentario. A partir de estos artículos se realizó la justificación del trabajo y se pudo explicar las bases biológicas y modo de acción de los diferentes fármacos disponibles.

No obstante, de cara a evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos de aceleración del movimiento dentario en la actualidad y con el fin de dar al trabajo una mayor calidad metodológica, posteriormente, se realizó una revisión sistemática de los ensayos controlados aleatorizados en humanos disponible en la literatura.

Los ensayos controlados aleatorizados (Randomized controlled trial o RCT) son considerados la forma más fiable de evidencia científica, debido a que eliminan los posibles sesgos que puedan ser cometidos por los investigadores. Las propiedades estadísticas de la aleatorización permiten que tanto el grupo de tratamiento como el grupo de control tengan características idénticas y, de esta manera, se pueda identificar el impacto que el tratamiento tiene sobre el grupo que lo recibió respecto al que no lo recibió.

Estrategia de búsqueda:

La presente revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices PRISMA. Los criterios de inclusión para los participantes, intervenciones, comparaciones, resultados



y diseño de los estudios incluidos se presentan a través de la pregunta de investigación PICOS:

- Participantes: tratamientos de ortodoncia en humanos.
- Intervenciones: cualquier tratamiento farmacológico de aceleramiento del movimiento dentario. Excluyendo tratamientos quirúrgicos o mediante aparatología láser o vibratoria.
- Comparaciones: estudios comparativos entre un grupo control y un grupo experimental terapéutico.
- Resultados (Outcome). Registro de resultados cuantitativos en ambos grupos con el fin de valorar la eficacia del tratamiento.
- Diseño del estudio. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en humanos (RCT).

El objetivo de la revisión sistemática es identificar los tratamientos farmacológicos de aceleración del movimiento dentario en humanos más eficientes en la actualidad.

No se excluyeron artículos por fecha ni por idioma de publicación. Tampoco se excluyeron artículos por nacionalidad, edad, sexo o raza de los participantes.

Los criterios de exclusión fueron estudios experimentales en animales, estudios retrospectivos en humanos o casos clínicos aislados.

La búsqueda bibliográfica fue realizada en las cuatro principales bases de datos: Pubmed, Scopus, Cochrane y Web of Science hasta abril de 2023.

En las bases de datos fueron encontrados 893 artículos. Tras descartar duplicados, leer títulos y resúmenes de los artículos fueron seleccionados catorce. Los artículos que no era posible decidir su inclusión o exclusión por el resumen fueron revisados al completo para confirmar su validez.



Palabras Clave:

- **Pubmed:** ("tooth movement" OR orthodont*) AND ("vitamin" OR "calcitriol" OR "prostaglandin" OR "PG" OR "relaxin" OR "growth hormone" OR "parathyroid" OR "EGF" OR "osteocalcin" OR "platelet" OR "resveratrol" OR "cholecalciferol" OR pharmacolog*) AND ("human") NOT ("animals")
- **Scopus:** TITLE-ABS-KEY ("tooth movement" OR orthodont*) AND ("vitamin" OR "calcitriol" OR "prostaglandin" OR "PG" OR "relaxin" OR "growth hormone" OR "parathyroid" OR "EGF" OR "osteocalcin" OR "platelet" OR "resveratrol" OR "cholecalciferol" OR pharmacolog*) AND ("human") AND ("trial" OR "clinical" OR "prospective") AND NOT ("animals")
- **Web of Science:** ("tooth movement" OR orthodont*) AND ("vitamin" OR "calcitriol" OR "prostaglandin" OR "PG" OR "relaxin" OR "growth hormone" OR "parathyroid" OR "EGF" OR "osteocalcin" OR "platelet" OR "resveratrol" OR "cholecalciferol" OR pharmacolog*) AND ("human") AND ("trial" OR "clinical" OR "effect") NOT ("animals" OR "rats")
- **Cochrane:** ("tooth movement" OR orthodont*) AND ("vitamin" OR "calcitriol" OR "prostaglandin" OR "PG" OR "relaxin" OR "growth hormone" OR "parathyroid" OR "EGF" OR "osteocalcin" OR "platelet" OR "resveratrol" OR "cholecalciferol" OR pharmacolog*) AND ("human") NOT ("animals")

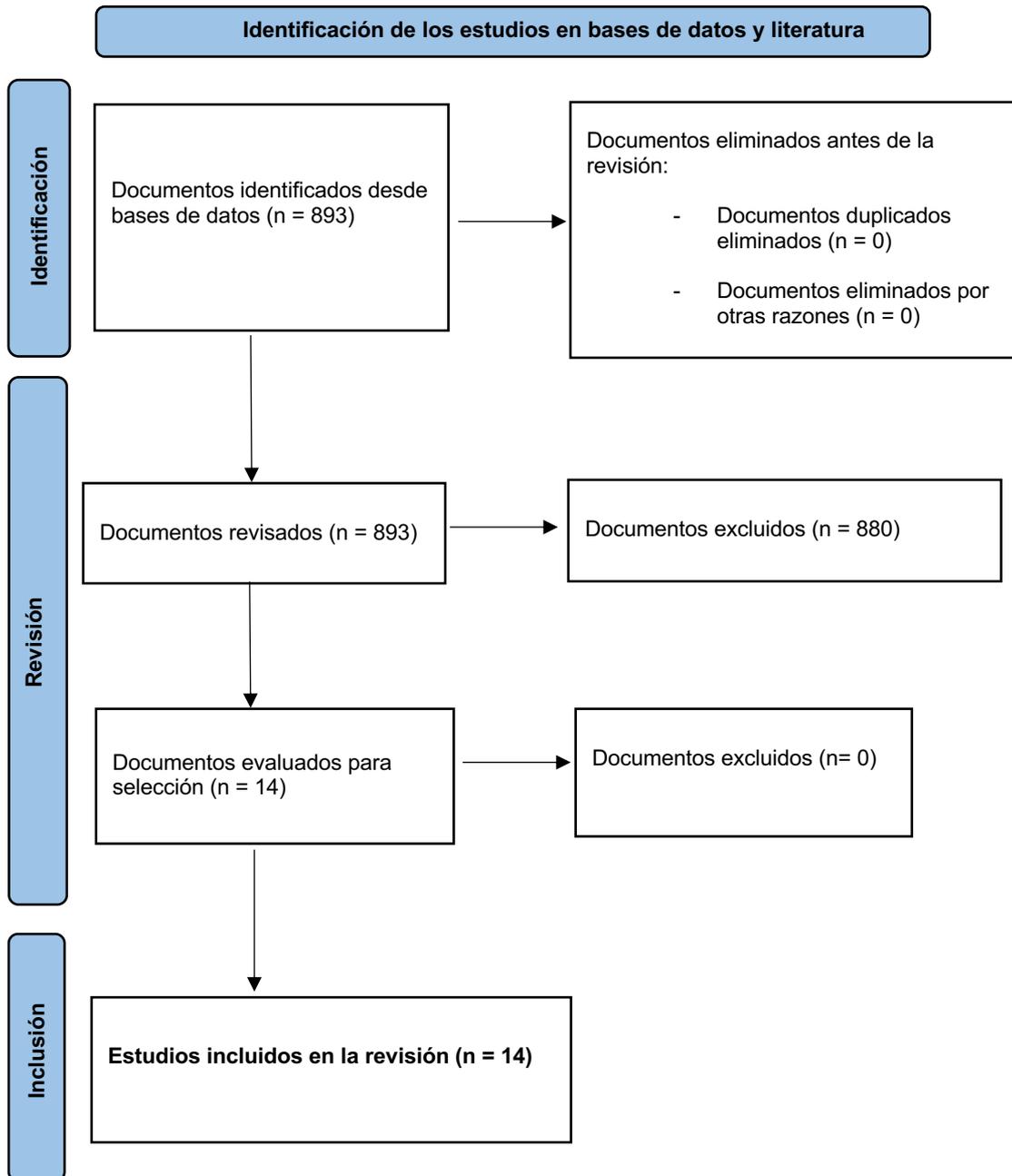


Figura 6: Algoritmo de selección bibliográfica PRISMA. Fuente elaboración propia



Análisis metodológico de los artículos

Fue realizada una evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los catorce artículos incluidos en el estudio aplicando la herramienta RoB del manual Cochrane para estudios aleatorizados.

Se clasificó cada artículo en función de los cinco principales dominios de sesgo en: “Bajo riesgo”, “Riesgo poco claro (moderado)” o “alto riesgo de sesgo”. De esta manera, se evaluó la calidad metodológica de los artículos incluidos y, posteriormente, fueron sometidos a discusión sus resultados y conclusiones. El análisis metodológico se incluye en el apartado de resultados.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

En este apartado se recogen los resultados de los catorce estudios incluidos en la revisión sistemática. Todos los estudios son ensayos controlados aleatorizados (RCT) en los que se plantea una hipótesis de trabajo y se comparan dos grupos de características similares, el grupo control con el grupo experimental.

El diseño de once de los catorce RCT incluidos es definido como estudio “a boca partida”. En este tipo de estudios se dividen la arcada dentaria en dos hemiarcadas, a un grupo se le proporciona un fármaco experimental y a otro un placebo durante un periodo mantenido en el tiempo. Este tipo de modelo experimental asegura que los pacientes estudiados tienen características similares, dado que se realizan en el mismo individuo al mismo tiempo.

El tratamiento ortodóncico requerido para cuantificar en mayor medida los resultados fue la exodoncia bilateral de premolares y la distalización de caninos en once de los catorce estudios. También se realizaron alineamientos de incisivos y caninos, registrando las mediciones mediante escaneado de modelos y software informático.

Los fármacos estudiados en los estudios fueron relaxina (1), Vitamina D (3), Vitamina C (1), plasma rico en plaquetas (2), plasma rico en fibrina (4) y plasma rico en fibrina y leucocitos (3). Las dosis utilizadas fueron obtenidas de estudios experimentales en animales.

En la tabla 2 se aprecia una comparativa de los estudios seleccionados, incluyendo la muestra del estudio, la calidad metodológica del mismo y la significancia estadística de los resultados encontrados. Se resumen de esta manera los resultados del objetivo principal de esta revisión sistemática (eficacia de la aceleración del movimiento dentario). No obstante, en la discusión se comentarán resultados de hipótesis de trabajo secundarias que algunos estudios plantean, como son: registro de densidades óseas, efectos secundarios de los fármacos a medio plazo, diferentes dosis farmacológicas utilizadas o bioanálisis del líquido crevicular periodontal.

Estudio	Muestra	Intervención	Fármaco	Resultados	Riesgo de sesgo
Mc Gorray ¹⁶	n= 40	Alineamiento incisivo	Relaxina	No encontraron diferencias estadísticamente significativas	Bajo
Varughese ¹⁷	n= 15	Distalización canina tras extracción de premolares	Vitamina D	Diferencias estadísticamente significativas en movimiento dentario y reabsorción ósea	Bajo
Al-Hasani ¹⁸	n= 15	Distalización canina tras extracción de premolares	Vitamina D	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas	Alto
Al-Attar ¹⁹	n= 30	Alineamiento incisivo	Vitamina D	Diferencias estadísticamente significativas	Bajo
Yussif ²⁰	n= 12	Alineamiento de caninos impactados	Vitamina C	Diferencias estadísticamente significativas	Moderado
El-Timmamy ²¹	n= 16	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en plaquetas	Diferencia estadísticamente significativa en el 1er mes	Bajo
Angel ²²	n= 10	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en plaquetas	Diferencia estadísticamente significativa en el 1er mes	Bajo
Zeitounlouian ²³	n= 21	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en fibrina	Diferencia estadísticamente significativa en el 2º mes	Moderado
Karakasli ²⁴	n= 40	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en fibrina	Diferencia estadísticamente significativa	Bajo
Karci ²⁵	n= 24	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en fibrina	Diferencia estadísticamente significativa	Moderado
Erdur ²⁶	n= 20	Distalización canina tras extracción de premolares	Plasma rico en fibrina	Diferencia estadísticamente significativa	Moderado
Tehranchi ²⁷	n= 8	Distalización canina tras extracción de premolares	Fibrina rica en plaquetas y leucocitos	Diferencia estadísticamente significativa	Alto
Barhate ²⁸	n= 15	Distalización canina tras extracción de premolares	Fibrina rica en plaquetas y leucocitos	Diferencia estadísticamente significativa en las primeras cuatro semanas	Moderado
Pacheco ²⁹	n= 21	Distalización canina tras extracción de premolares	Fibrina rica en plaquetas y leucocitos	Diferencia estadísticamente significativa. El grupo control tuvo una distalización más rápida	Moderado

Tabla 2. Resultados de los estudios controlados aleatorizados en humanos. Fuente elaboración propia.

Sobre el tamaño de la muestra cabe destacar que, en este tipo de estudios a boca partida, aunque inicien el estudio veinte pacientes, cada uno de ellos se dividirá en dos grupos controlados, cuantificando por cada paciente el doble de resultados. Por lo tanto, de una muestra de veinte pacientes se compararán cuarenta grupos, aumentando de esta manera la población muestral.

En doce de los catorce artículos incluidos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las hipótesis de trabajo planteadas (aceleración del movimiento dentario). En dos de ellos, sobre el uso de la relaxina y la vitamina D no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Análisis metodológico de los artículos

El objetivo secundario de esta revisión sistemática es realizar una valoración de la calidad metodológica de los estudios experimentales hasta la fecha. Aunque los estudios in vivo en animales sobre el tema han demostrado tener una gran fiabilidad metodológica, los estudios en humanos son más complicados de plantear siendo más probable incurrir en errores de sesgo.

Para el análisis del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta RoB de Cochrane para estudios controlados aleatorizados.⁽⁹⁾

Mediante esta herramienta se analizaron cinco dominios de planteamiento metodológico, de cada uno de los artículos: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste y sesgo de notificación selectiva. Los resultados del análisis se resumen en la tabla 2.

- Sesgo de selección: se considera que los artículos tienen riesgo de sesgo de selección bajo cuando se definen como estudios aleatorizados con asignación ratio 1:1 entre los dos grupos y cuando en su apartado metodológico se especifica un componente aleatorio en la generación de la secuencia. Por ejemplo, mediante un software informático de números aleatorios o lanzamiento de una moneda al aire.

Los estudios en los que se presupone, pero no se especifica claramente se les asignó un riesgo moderado de sesgo (riesgo de sesgo poco claro). Los

estudios en los que se evidencia la carencia de un proceso de aleatorización se clasificaron como alto riesgo de sesgo.

- Sesgo de realización: se considera que los artículos tienen riesgo de sesgo de realización bajo cuando existen un ocultamiento de la asignación de los grupos tratados. De tal manera que existe un cegamiento entre el investigador, los tratamientos aplicados y el participante. Por ejemplo, mediante el uso de un fármaco placebo con idéntico envase al fármaco experimental o distribución de los fármacos en sobres sellados irreconocibles.
- Sesgo de detección: se considera que los artículos tienen riesgo de sesgo de detección bajo cuando investigadores independientes a los que trataron los casos realizaron las mediciones de los resultados de manera ciega (doble ciego), sin conocimiento de los grupos comparados.
- Sesgo de desgaste: se considera que los artículos tienen riesgo de sesgo de desgaste bajo cuando el número de participantes definido al inicio del estudio siguieron el estudio adecuadamente sin discontinuidades en las intervenciones y no se registran datos de resultados faltantes.
- Sesgo de notificación selectiva: se considera que los artículos tienen riesgo de sesgo de notificación selectiva bajo cuando se describen los resultados de las hipótesis de trabajo planteadas al inicio del estudio. Tanto los estadísticamente significativos como los no significativos. Y cuando la redacción de las conclusiones concuerda con dichas hipótesis.

Para la realización de la tabla 3 resumen de resultados, se simplificó cada uno de los dominios en un riesgo total de sesgo de cada artículo (bajo, moderado o alto). Cada artículo se revisó al completo para decidir el riesgo total de sesgo. Un sesgo alto de selección, que impida clasificar el artículo como aleatorizado, influirá claramente en la

fiabilidad de los resultados, definiéndose el artículo como alto riesgo total de sesgo (independientemente de la evaluación del resto de dominios). Sin embargo, un sesgo de realización moderado en estudios intervencionistas en los que el investigador tiene que conocer obligatoriamente al paciente para tratarlo, puede no tener una influencia directa en los resultados, considerándose como riesgo total de sesgo bajo si el resto de dominios metodológicos son de bajo riesgo.

Estudio	Sesgo de selección	Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación
Mc Gorry ⁽¹⁶⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Varughese ⁽¹⁷⁾	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Al-Hasani ⁽¹⁸⁾	Alto	Alto	Moderado	Bajo	Bajo
Al-Attar ⁽¹⁹⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Yussif ⁽²⁰⁾	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo
El-Timmamy ⁽²¹⁾	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Angel ⁽²²⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Zeitounlouian ⁽²³⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Karakasli ⁽²⁴⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Karci ⁽²⁵⁾	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo
Erdur ⁽²⁶⁾	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo
Tehranchi ⁽²⁷⁾	Bajo	Alto	Moderado	Bajo	Bajo
Barhate ⁽²⁸⁾	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Pacheco ⁽²⁹⁾	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo

Tabla 3. Análisis metodológico del riesgo de sesgo de los artículos incluidos.

Fuente elaboración propia.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La aceleración del movimiento dentario es un tema discutido en la actualidad debido a que no existen tratamientos ampliamente aceptados de eficacia significativa y con un análisis detallado de efectos indeseados a largo plazo.

Las corticotomías quirúrgicas han demostrado en torno a una reducción del 20% con respecto al tiempo total del tratamiento ortodóncico. Existen una gran cantidad de artículos experimentales en humanos, pero siguen siendo procedimientos muy invasivos y deben ser realizados por un especialista.¹³ Las nuevas técnicas de aceleración como los sistemas de fototerapia o vibratorios, no disponen de una evidencia significativa.³⁰

Los tratamientos farmacológicos de aceleración han demostrado resultados significativos en estudios en animales in vivo (entre los años 2000 y 2010) y en los ensayos controlados aleatorizados publicados en humanos entre 2010 y 2020.⁸

Los agentes biológicos más estudiados son derivados de la Vitamina D (1,25 DHC), relaxina, vitamina C, plasma rico en fibrina y leucocitos, prostaglandinas E1 y plasma rico en plaquetas.

Todos los estudios siguen la misma metodología y cuantifican la expresión de factores reguladores del metabolismo óseo y cantidad de movimiento dentario para comprobar su eficacia. Sin embargo, el modo de acción de cada uno de los fármacos es diferente. Algunos tratamientos como las prostaglandinas E1 pueden generar efectos secundarios indeseados como dolor y una inflamación poco controlada que puede llevar a reabsorciones radiculares. También hay controversia en la dosis de aplicación que debe de ser utilizada.⁸

Los tratamientos con administración de hormona paratiroidea (de manera intermitente y de manera continua) han demostrado ser eficaces en estudios experimentales en animales (aumentando los niveles de RANKL y el número de osteoclastos en la zona) pero no se conoce sus efectos sistémicos en humanos.¹⁴ De la misma manera, las aplicaciones de EGF (factor de crecimiento epidérmico) han



demostrado resultados similares en estudios experimentales en animales mediante el análisis histomorfométrico TRAP (Tartrate resistant acid phosphatasa), un marcador histoquímico que permite el recuento de osteoclastos entre los grupos control y experimental.¹⁵

La forma activa de la vitamina D (1,25 dihidroxicolecalciferol, también llamado calcitriol o 1,25 DHC) es un potente estimulador de la actividad osteoclástica induciendo la diferenciación de sus precursores monocíticos y aumentando la actividad de los osteoclastos existentes, como fue demostrado en estudios en animales in vivo.³² También demostró tener efecto estimulante aumentando la síntesis de prostaglandinas en los osteoblastos.³³

Su vida media en plasma es de 2 a 3 horas, pero sus efectos celulares locales tienen una duración de varios días. Kale y cols.³⁴ concluyen en sus estudios en animales que el calcitriol tendrá poco efecto sistémico y un efecto óseo localizado a menores dosis que las prostaglandinas.³⁴ Estas propiedades son beneficiosas en comparación con otros fármacos utilizados en aceleración del movimiento dentario debido a que reducen sus efectos secundarios sistémicos.

En los estudios en humanos con 1,25 DHC, Varughese y cols.¹⁷ utilizaron dosis intraligamentarias de 50 pg por 0,2 ml mensualmente durante doce semanas. Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de distalización canina entre el grupo control (placebo) y el experimental (60% más rápido) en el segundo y tercer mes de tratamiento ortodóncico, así como un descenso en la densidad ósea del hueso trabecular registrado en los CBCT.¹⁷

En este estudio fue planteada la hipótesis de que la terapia de aceleramiento dentario al conseguir una mayor cantidad de movimiento, con fuerzas más leves y en un período de tiempo más reducido, podría disminuir la pérdida de anclaje ortodóncico en el grupo de reacción. Se realizaron registros del movimiento dentario del grupo de reacción, pero la pérdida de anclaje no fue estadísticamente significativa entre el grupo control y experimental.

Tampoco obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la densidad ósea del hueso cortical alveolar entre los grupos. Explican la significación de los resultados en el hueso trabecular frente a la no significación en el hueso cortical debido a la farmacocinética del fármaco. Su forma de acción estimula los precursores osteoclasticos de la medula ósea y por proximidad tendrán una mayor eficacia en el hueso trabecular que en el cortical. El estudio confirma la hipótesis de otros autores que el 1,25 DHC debe ser administrado en dosis similares al nivel fisiológico para ser efectivo.³⁵

Al-Hasani y cols.¹⁸ en un estudio que mostro un alto riesgo de sesgo en el análisis metodológico realizado no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y experimental. Se utilizaron dosis de 15, 25 y 40 pg/0,2ml de 1,25 DHC diluido en dimetilsulfóxido al 10%. Siendo la dosis de 25 pg la que mayor aceleración del movimiento dentario produjo (51% mayor en comparación con el grupo control, sin llegar a ser un resultado estadísticamente significativo). Concluyen que estos resultados pueden ser debido al pequeño tamaño de la muestra (quince pacientes) y los valores tan pequeños de registro del movimiento dentario en tres semanas de duración del estudio.¹⁸

En este mismo estudio, se realizó una valoración radiográfica de los tejidos adyacentes al grupo experimental sin presentar efectos secundarios a corto plazo en un seguimiento de cinco semanas.

Al-Attar y cols.¹⁹ demostraron diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de alineamiento incisiva en treinta y tres pacientes adultos durante doce semanas. El estudio fue realizado entre un grupo de pacientes con niveles séricos de Vitamina D superiores a la norma (30ng/mL) y otro grupo con valores inferiores a lo fisiológico. El tratamiento ortodóncico fue un 23,5% más rápido en el grupo experimental. A los pacientes del grupo experimental se les derivó a un endocrino para realizar un análisis de vitamina D y ajustar los niveles como mínimo al nivel fisiológico recomendado.¹⁹



Los autores no concluyeron diferencias estadísticamente significativas en el grado de reabsorción radicular entre los grupos control y experimental realizando mediciones radiográficas y confirmando las conclusiones de Teranchi y cols.²⁷ que afirman que los niveles de vitamina D no tienen relación con reabsorciones radiculares. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de dolor del paciente entre grupos, excepto en los tres primeros días que el dolor fue menor en el grupo experimental.

La relaxina es una hormona que tiene impacto sobre funciones fisiológicas de los tejidos incluyendo desestructuración de colágeno, angiogénesis y vasodilatación. Durante el movimiento dentario la respuesta del ligamento periodontal incrementa la formación de colágeno y la llamada “memoria gingival” de las fibras periodontales también tiene importancia en la recidiva de los casos de ortodoncia.

Estudios celulares sobre el ligamento periodontal concluyeron que la relaxina regula el metabolismo del colágeno, afectando a la expresión y liberación de MMP-1, desestructurando el ligamento periodontal y estimulando la reabsorción ósea.³⁶

McGorray y cols.¹⁶ utilizaron administración subcutánea mensuales de 50 microgramos de relaxina como acelerador del movimiento dentario en cuarenta pacientes durante ocho semanas.

Se realizaron inyecciones de 50 microgramos de relaxina durante ocho semanas en un grupo del estudio y un placebo en el otro grupo. Posteriormente, se realizaron mediciones de la recidiva del caso de la semana ocho a la doce. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni en el tratamiento, ni en la recidiva. Los autores concluyeron que las dosis utilizadas pudieron haber sido demasiado bajas.¹⁶

No obstante, se cuantificaron los niveles séricos de relaxina mediante análisis sanguíneos y se apreció un aumento en todos los sujetos del grupo experimental. Estos resultados no estaban previstos, dado que se busca un efecto local y si se aumentase la dosis administrada aumentaría aún más los niveles séricos con posibles efectos secundarios sistémicos.

La vitamina C es un nutriente hidrosoluble ingerido en la dieta con funciones en la cicatrización de los tejidos, en la osteogénesis y actividad osteoclástica, así como en la organización del ligamento periodontal y en los fibroblastos influyendo en el metabolismo del colágeno. También ha demostrado tener efectos sobre la maduración osteoblástica y su diferenciación.³⁷

Yussif y cols.²⁰ realizaron un estudio con doce pacientes en el que se traccionaba de caninos impactados por palatino durante doce meses. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la cantidad del movimiento dentario entre el grupo control (1,08 +/- 0,376 mm) y el grupo experimental (2,25 +/- 0,274 mm).²⁰

En este mismo estudio, en el que se utilizaron inyecciones intraepidérmicas dos veces al mes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la anchura del tejido queratinizado adyacente, ni recesiones gingivales entre los dos grupos después del tratamiento, concluyendo no tener efectos secundarios locales indeseados.

El plasma rico en plaquetas o PRP se define como una concentración autóloga de plaquetas en un mínimo volumen de plasma. Es un tratamiento biológico que contiene cinco veces más plaquetas que los niveles normales séricos, numerosas proteínas, citoquinas quimiotácticas, factores de crecimiento y un efecto sobre la hemostasia y la cicatrización.

El plasma es la fracción acelular de la sangre. Se obtiene al dejar a la sangre desprovista de células como los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Está compuesto por un 90% de agua y representa aproximadamente el 55% del volumen sanguíneo total, el restante 45% lo componen los elementos formes de la sangre.

Estudios en animales demuestran que el PRP tiene un efecto de aceleración del movimiento dentario.^{38,39} Aplicado en alveolos post-exodoncia induce el fenómeno de aceleración regional y promueve la regeneración alveolar ósea. A nivel periodontal este concentrado produce una acción proinflamatoria aumentando los niveles de RANKL y disminuyendo los de OPG, estimulando la reabsorción ósea.²²

Angel y cols.²² concluyen que la inyección submucosa de PRP acelera significativamente el movimiento dentario en un 35% en el primer mes. En el estudio a

boca partida se inyectó el PRP en el grupo experimental y se realizó un seguimiento de dos meses. La cantidad de retracción canina al final del primer mes fue de $1,34 \pm 0,28$ mm en el grupo control y $2,06 \pm 0,36$ mm en el grupo experimental.²²

Por otro lado, también se registraron los niveles de RANKL y OPG en el líquido crevicular gingival demostrando alteraciones estadísticamente significativas en comparación con el grupo control. En el estudio, un 90% de los pacientes tan solo notaron una ligera molestia durante la inyección del fármaco.

El-Timamy y cols.²¹ realizaron un estudio en dieciséis pacientes en el que la retracción canina mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el lado de la intervención y el lado control durante la inyección de 0,25 mL de PRP (durante las seis primeras semanas) y dejó de ser significativa tras el cese de las inyecciones (hasta el final de los cuatro meses de seguimiento del estudio). La retracción canina del lado experimental fue un 15% más rápida en el primer mes, sin embargo, concluyen que el fármaco no es capaz de producir aceleración del movimiento dentario a largo plazo.²¹

En este estudio, se realizaron tres aplicaciones submucosas de PRP en el grupo experimental en los días 0, 21 y 42 de tratamiento. Todos los pacientes notaron un aumento del dolor los primeros días tras la inyección del fármaco registrado en una escala visual analógica.

La fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF) es una membrana o coágulo de fibrina que contiene leucocitos, plaquetas, citoquinas y factores de crecimiento. Es considerado un concentrado plaquetario de segunda generación que se obtiene mediante la centrifugación de sangre del propio paciente.

Los leucocitos son los encargados de secretar las citoquinas responsables de la cascada quimiotáctica y, en definitiva, el remodelado óseo. Además, las propias plaquetas, citoquinas y factores de crecimiento (VEGF, PDGF, TGF-beta) presentes en los concentrados plaquetarios autólogos contribuyen a la diferenciación celular y el remodelado de los tejidos.

El plasma rico en plaquetas (de primera generación) no es completamente autólogo. Es necesario añadir a la mezcla anticoagulantes y aditivos para su aplicación y

puede tener menor eficacia en la reparación del tejido o producir reacciones alérgicas en comparación con los concentrados de segunda generación, como son la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (PRF y L-PRF). Las concentraciones de segunda generación pueden ser centrifugadas a una menor velocidad lo que permite incrementar la distribución y la integridad de las citoquinas del concentrado.²⁸

Barhate y cols.²⁸ demostraron en su estudio a boca partida una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de IL-1 β y TNF- α en el líquido crevicular gingival al tratar a catorce pacientes con aplicaciones de L-PRF durante ocho semanas. Estos mediadores inflamatorios son de gran importancia en la reabsorción ósea.

Además, realizaron superposiciones en los modelos tratados ortodóncicamente y encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad del movimiento durante las primeras cuatro semanas de tratamiento: 2,43 \pm 0,46 mm en el grupo experimental frente a 2,08 \pm 0,28 mm en el grupo control al aplicar el fármaco en los alveolos post-exodoncia.²⁸

Karakasli y cols.²⁴ concluyen que la aplicación de PRF aceleró significativamente el movimiento dentario durante las cuatro semanas de duración del estudio en una muestra de cuarenta pacientes. La PRF fue inyectada en dos ocasiones en un intervalo de dos semanas.²⁴

Erdur y cols.²⁶ aplicaron PRF intraligamentaria en veinte pacientes durante doce semanas y concluyeron una eficacia estadísticamente significativa en el movimiento dentario del grupo experimental. También registraron los niveles de reguladores del metabolismo óseo en el líquido crevicular gingival durante la primera y la cuarta semana, encontrando un aumento estadísticamente significativo de IL-1 β , MMP-8 y RANKL, así como valores significativamente disminuidos de OPG.²⁶

Teranchi y cols.²⁷ estudiaron aplicaciones de fibrina rica en plaquetas y leucocitos en treinta alveolos post-exodoncia durante cuatro meses, encontrando eficacia estadísticamente significativa del movimiento dentario del grupo experimental. No

obstante, los resultados de ese estudio deben ser tratados con cautela debido a que el análisis metodológico realizado mostró un alto riesgo de sesgo del estudio.²⁷

Zeitounlouian y cols.²³ realizaron un estudio a boca partida de veintidós pacientes durante cinco meses. La aceleración del movimiento dentario en el grupo experimental tratado con PRF submucosa solamente fue estadísticamente significativa en el segundo mes de tratamiento.²³

A partir del tercer mes de tratamiento se dejó de inyectar el fármaco por lo que los autores concluyen que se necesitan repetidas inyecciones para conseguir unos mayores efectos en el tiempo. Argumentan que estos mismos resultados se produjeron en otros artículos similares por una interrupción en la inyección del fármaco.

Karci y cols.²⁵ estudiaron la eficacia de PRF submucosa (inyectada cada dos semanas) y piezocisión en veinticuatro pacientes. El seguimiento de los casos duró doce semanas concluyendo que ambas terapias aceleran significativamente el movimiento dentario sin causar efectos secundarios en la salud periodontal.²⁵

Reyes Pacheco y cols.²⁹ aplicaron L-PRF en veintidós alveolos post-exodoncia. La duración del estudio fue de cinco meses, rechazando la hipótesis nula planteada de inicio. En el grupo experimental se produjo un descenso en la cantidad de distalización canina. Argumentan que el TGF- β presente en algunos concentrados plaquetarios estimula la producción de osteoblastos y OPG favoreciendo la síntesis de colágeno y la formación ósea.²⁹

Con respecto al análisis metodológico realizado de los estudios incluidos en la revisión sistemática se utilizó la herramienta RoB de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en el planteamiento de los artículos.⁹

Solamente seis artículos fueron clasificados como bajo riesgo de sesgo y algunos de ellos incluían riesgos de sesgo poco claro o moderado en sus dominios. Dos de los artículos incluidos fueron clasificados con alto riesgo de sesgo y como se indica anteriormente al citar estos artículos en la discusión, sus resultados deben tomarse con cautela y sus conclusiones se considerarán solo de manera orientativa.



Los restantes seis artículos son clasificados como riesgo moderado de sesgo y evidencian que es necesario un planteamiento metodológico más detallado de los ensayos controlados aleatorizados en humanos, siendo necesario especificar la generación aleatoria de la secuencia de los grupos estudiados, la ocultación de la asignación y un doble ciego tanto en la realización del tratamiento por parte del investigador como en el análisis de los resultados por profesionales independientes.

Entre las limitaciones de la revisión sistemática realizada cabe destacar que las comparaciones de los resultados son descriptivas y cualitativas, siendo posible hacer un metaanálisis cuantitativo de los resultados de los estudios.

También es posible ampliar la revisión incluyendo estudios prospectivos no aleatorizados que, aunque tienen una menor evidencia científica, permiten hacer una valoración de los fármacos utilizados a largo plazo.

Debido a la poca cantidad de artículos experimentales en humanos disponibles sobre el tema, el reducido tamaño muestral de los mismos y la mejorable calidad metodológica de los artículos no es posible concluir la eficacia absoluta de un fármaco para lograr la aceleración del movimiento dentario en la actualidad, sin efectos secundarios a largo plazo. No obstante, en este trabajo se describen las principales terapias en proceso de investigación y las dosis de aplicación más efectivas hasta la fecha.

CONSIDERACIONES FINALES



7. CONSIDERACIONES FINALES

Las consideraciones finales de este trabajo son las siguientes:

1. Las nuevas terapias farmacológicas de aceleramiento dentario han demostrado eficacia estadísticamente significativa en estudios “in vitro” e “in vivo” en animales. Los fármacos más estudiados en este tipo de estudios son la vitamina C, Relaxina, Vitamina D (1,25 DHC), plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas y leucocitos.
2. Los tratamientos con 1,25 DHC y concentrados autólogos de plaquetas de segunda generación (L-PRF y PRF) son los que han demostrado una mayor eficiencia en la aceleración del movimiento dentario en humanos con evidencia estadísticamente significativa en sus artículos.
3. Las dosis más eficaces descritas en la literatura son:
 - Aplicaciones intraligamentarias mensuales de 1,25 DHC en cantidades similares a las fisiológicas (50pg/ 0,2mL).
 - Aplicaciones submucosas o intraligamentarias de L-PRF y PRF repetidas en el tiempo cada 3-4 semanas.
4. La evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos evidencia un planteamiento metodológico mejorable de los ensayos controlados aleatorizados en humanos.
5. Son necesarios estudios futuros sobre el aceleramiento farmacológico del movimiento dentario con muestras poblacionales de mayor tamaño y seguimiento prolongado en el tiempo para asegurar su eficacia a largo plazo sin efectos secundarios.

FUTURA INVESTIGACIÓN



8. FUTURA INVESTIGACIÓN

Los tratamientos más prometedores, con evidencia estadísticamente significativa son las aplicaciones de 1,25 DHC y concentrados plaquetarios de segunda generación (L-PRF y PRF). No obstante, la duración de los estudios hasta el momento tan solo comprende entre dos y cinco meses.

El modo de aplicación y farmacología de los tratamientos es mejorable, las inyecciones intraligamentarias o submucosas siguen siendo procedimientos invasivos y los pacientes notan molestias en su aplicación. Las dosis y la frecuencia de aplicación también esta discutida en la actualidad y se necesita una mayor evidencia científica para concretarla.

Es posible continuar la línea de investigación que inicia este Trabajo Fin de Máster llegando a establecer un protocolo de aplicación de cada procedimiento, añadiendo las aportaciones descritas en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018; 34:207–14.
2. Li Y, Zhan Q, Bao M, Yi J, Li Y. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. Vol. 13, *International Journal of Oral Science*. Springer Nature; 2021.
3. Graber LW, Vanarsdall RL. *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. 5a ed. 2013. 247–287.
4. Becker K, Rauch N, Brunello G, Azimi S, Beller M, Hübner M, et al. Bone remodelling patterns around orthodontic mini-implants migrating in bone: An experimental study in rat vertebrae. *Eur J Orthod*. 2021 Dec 1;43(6):708–17.
5. Fernández-González FJ, Cañigral A, López-Caballo JL, Brizuela A, Cobo T, De Carlos F, et al. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model. *Eur J Orthod*. 2016 Aug 1;38(4):379–85.
6. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-a frontier in Orthodontics [Internet]. 2013. Available from: <http://www.progressinorthodontics.com/content/14/1/42>
7. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics* [Internet]. 2014.
8. Arqub SA, Gandhi V, Iverson MG, Ahmed M, Kuo CL, Mu J, et al. The effect of the local administration of biological substances on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic review of human studies. Vol. 22, *Progress in Orthodontics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
10. Tortora GJ, Derrickson BH. *Principles of anatomy and physiology*. 13th ed. 2018. 182–207
11. Wagner D, El Hafci H, Bensidhoum M, Petite H, Bolender Y, Rémond Y, et al. Periodontal ligament histology for orthodontic bone remodeling: First quantification. *Journal of Cellular Immunotherapy*. 2018 Sep;4(1):41–3.
12. Fernández-González FJ, López-Caballo JL, Cañigral A, Menéndez-Díaz I, Brizuela A, de Cos FJ, et al. Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2016 Feb 1;19(1):54–64.



13. Varughese ST, Shamanna PU, Goyal N, Thomas BS, Lakshmanan L, Pulikkottil VJ, et al. Effect of Vitamin D on Canine Distalization and Alveolar Bone Density Using Multi-slice Spiral CT: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2019 Dec 1;20(12):1430–5.
14. Huang H, Williams RC, Kyrkanides S. Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014 Nov 1;146(5):620–32.
15. Li F, Li G, Hu H, Liu R, Chen J, Zou S. Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013 Oct;144(4):523–32.
16. McGorray SP, Dolce C, Kramer S, Stewart D, Wheeler TT. A randomized, placebo-controlled clinical trial on the effects of recombinant human relaxin on tooth movement and short-term stability. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2012 Feb;141(2):196–203.
17. Varughese ST, Shamanna PU, Goyal N, Thomas BS, Lakshmanan L, Pulikkottil VJ, et al. Effect of Vitamin D on Canine Distalization and Alveolar Bone Density Using Multi-slice Spiral CT: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2019 Dec 1;20(12):1430–5.
18. Al-Hasani NR, Albustani AI, Ghareeb M, Abdulrahman Hussain S, Article NOOR Al-HASANI RR, Albustani AI, et al. Clinical efficacy of locally injected calcitriol in orthodontic tooth movement Acceleration of orthodontic tooth movement View project Experimental Pharmacology View project Clinical Efficacy Of Locally Injected Calcitriol In Orthodontic Tooth Movement [Internet]. Article in *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011.
19. Al-Attar A, Abid M. The Effect of Vitamin D3 on the Alignment of Mandibular Anterior Teeth: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*. 2022;2022.
20. Yussif NM, Mohammed N, Yussif A, Dehis HM, Reda A, Rahman A, et al. minimally invasive dentistry View project affordable dentistry View project [Internet]. Vol. 15, *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2018. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/330010747>
21. El-Timamy A, El Sharaby F, Eid F, El Dakroury A, Mostafa Y, Shaker O. Effect of platelet-rich plasma on the rate of orthodontic tooth movement: A split-mouth randomized trial. *Angle Orthodontist*. 2020 May 1;90(3):354–61.



22. Angel SL, Samrit VD, Kharbanda OP, Duggal R, Kumar V, Chauhan SS, et al. Effects of submucosally administered platelet-rich plasma on the rate of tooth movement: A single-center, split-mouth, randomized controlled trial with clinical and biochemical analysis. *Angle Orthodontist*. 2022 Jan 1;92(1):73–9.
23. Zeitounlouian TS, Zeno KG, Brad BA, Haddad RA. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in accelerating orthodontic tooth movement: A randomized split-mouth-controlled trial. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2021 Jul 1;82(4):268–77.
24. Karakasli K, Erdur EA. The effect of platelet-rich fibrin (PRF) on maxillary incisor retraction rate. *Angle Orthodontist*. 2021 Mar 1;91(2):213–9.
25. Çağlı Karcı İ, Baka ZM. Assessment of the effects of local platelet-rich fibrin injection and piezocision on orthodontic tooth movement during canine distalization. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2021 Jul 1;160(1):29–40.
26. Erdur EA, Karakaslı K, Oncu E, Ozturk B, Hakkı S. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) on the rate of tooth movement: A randomized clinical trial. *Angle Orthodontist*. 2021 May 1;91(3):285–92.
27. Tehranchi A, Behnia H, Pourdaneş F, Behnia P, Pinto N, Younessian F. The effect of autologous leukocyte platelet rich fibrin on the rate of orthodontic tooth movement: A prospective randomized clinical trial. *Eur J Dent*. 2018 Jul 1;12(3):350–7.
28. Barhate UH, Duggal I, Mangaraj M, Sharan J, Duggal R, Jena AK. Effects of autologous leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on the rate of maxillary canine retraction and various biomarkers in gingival crevicular fluid (GCF): A split mouth randomized controlled trial. *Int Orthod*. 2022 Dec 1;20(4).
29. Reyes Pacheco AA, Collins JR, Contreras N, Lantigua A, Pithon MM, Tanaka OM. Distalization rate of maxillary canines in an alveolus filled with leukocyte-platelet-rich fibrin in adults: A randomized controlled clinical split-mouth trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2020 Aug 1;158(2):182–91.
30. Gkantidis N, Mistakidis I, Kouskoura T, Pandis N. Effectiveness of non-conventional methods for accelerated orthodontic tooth movement: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2014 Oct 1;42(10):1300–19.
31. Alves JB, Ferreira CL, Martins AF, Silva GAB, Alves GD, Paulino TP, et al. Local delivery of EGF-liposome mediated bone modeling in orthodontic tooth movement by increasing RANKL expression. *Life Sci*. 2009 Nov 4;85(19–20):693–9.



32. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The Effect of Local Application of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Osteoclast Numbers in Orthodontically Treated Rats. Vol. 71, J Dent Res. 1992.
33. Iosub Ciur MD, Zetu IN, Haba D, Viennot S, Bourgeois D, Andrian S. Dental medicine 694 evaluation of the influence of local administration of vitamin d on the rate of orthodontic tooth movement evaluation of the influence of local administration of vitamin d on the rate of orthodontic tooth movement. Vol. 120, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.
34. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2004 May;125(5):607–14.
35. Collins MK, Sinclair PM. The local use-of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement.
36. Takano Yamaguchi R Nakajima S Fujita T Kojima K Kasai MM, Takano M, Yamaguchi M, Nakajima R, Fujita S, Kojima T, et al. Effects of relaxin on collagen type I released by stretched human periodontal ligament cells Structured Abstract.
37. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. Vol. 30, Journal of Bone and Mineral Research. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 1945–55.
38. Rashid A, ElSharaby FA, Nassef EM, Mehanni S, Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. Orthod Craniofac Res. 2017 May 1;20(2):102–10.
39. Güleç A, Bakkalbaşı BÇ, Cumbul A, Uslu Ü, Alev B, Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2017 Jan 1;151(1):92–104.